

## 육체운동에 의해 유발되는 화학물질에 대한 반응성의 변화

김 영 철\*  
서울대학교 약학대학

### Alteration in Response to Chemicals Induced by Physical Exercise

Young Chul Kim\*

Seoul National University, College of Pharmacy, San 56-1 Shinrim-Dong, Kwanak-Ku, Seoul, Korea  
(Received July 25, 2002)  
(Accepted August 28, 2002)

**ABSTRACT :** Acute or repeated physical exercise affects a large number of physiological parameters including hemodynamics, respiration, pH, temperature, gastrointestinal functions and biotransformation, which determine the pharmacokinetics of drugs and chemicals. The rate and the amount of a chemical reaching the active site are altered by physical exercise, which results in significant changes in pharmacological/toxicological activity of the chemical. This aspect of physical exercise has vast implications in therapeutics and in safety evaluation, particularly for chemicals that have a low margin of safety. However, there appears to be a wide inter- and intraindividual variations in the effects of physical exercise depending on the duration, intensity and type of exercise, and also on the properties of each chemical. It is suggested that more studies need to be done to determine which factor(s) plays a major role in the disposition of chemicals in human/animals performing physical exercise. Certain chemicals induce severe toxicity due to metabolic conversion to reactive intermediate metabolites. It is suggested that repeated exercise may enhance the free radical scavenging system by increasing the activity of antioxidant enzymes. This area of research remains to be explored to elucidate the interaction of exercise and chemicals on the antioxidant system.

**Key Words :** Physical exercise, Pharmacokinetics, Risk assessment, Antioxidant system, Reactive oxygen species (ROS)

### I. INTRODUCTION

동물 또는 인체에 부과되는 급성적이나 반복적인 육체운동은 호흡, 심장박동, 혈액순환, 체액의 pH, 체온, 장관운동 등 다양한 생리지표에 변화를 유발한다. 육체운동에 의해 유도되는 생리적인 변화는 외인성물질의 흡수, 분포, 대사 및 배설에 영향을 주게 되고 그 결과 약물이나 기타 화학물질에 대한 생체의 반응성을 변화시킨다. 또한 육체운동의 부과에 의해 발생하는 각종 내분비계의 변화와 oxidative stress 는 외인성물질의 제거나 무독화반응에 간접적으로 영향을 미친다. 따라서 휴식상태의 동물에게 나타나는 생체반응성과는 상이한 효과를 육체운동은 유발할 수 있다.

현재 화학물질의 위해성을 평가하기 위한 작업은 대부

분 동물을 대상으로 실시된 실험결과를 외삽하여 인체에 대한 독성을 판단하는 과정을 거친다. 이 외삽과정의 불확실성에 기여하는 인자들로서는 사용된 동물의 수, 투여되는 실험물질용량과 실제사용용량의 차이, 실험군의 체질의 동질성, 다른 물질과의 병용효과, 인체와 실험동물과의 생화학적, 생리학적 종간차이(species differences) 등이 주로 고려된다. 그러나 그다지 주목받지 못하고 있는 인자로 실험동물과 인체와의 행동성의 차이가 거론될 수 있다. 가장 보편적으로 사용되는 설치류는 야행성 동물로서 실험물질이 투여되는 주간에는 육체운동량은 극히 제한적이다. 그 결과 이 인자가 화학물질에 대한 반응성에 미치는 영향은 흔히 간과되며 인체의 경우에는 실험대상이 되는 화학물질은 육체운동량이 높은 주간 중에 투여 또는 폭로되므로 동물실험결과를 외삽하기 위해서 고려해야하는 불확실성을 증가시키게 된다.

이 논문에서는 인체나 동물에게 부과되는 육체운동이

\*To whom correspondence should be addressed

약물의 활성부위에서의 유효농도에 미치는 영향을 검토하고, 또한 동물실험결과의 외삽을 통해 실시되는 화학물질의 위해성평가가 고려되어야 하는 인자로서 육체운동의 역할에 대하여 고찰하고자 한다.

## II. EFFECT OF PHYSICAL EXERCISE ON PHARMACOKINETICS OF XENOBIOTICS

동물에게 부과된 급성 또는 반복적인 육체운동은 화학물질의 약동역학에 심대한 영향을 미친다. 육체운동이 화학물질의 흡수, 분포, 대사, 배설에 주는 영향에 관해서는 약물의 경우에 비교적 많이 연구되어 왔다. 육체운동은 심박동수와 박출량, 호흡수 및 심도, 각 조직으로의 혈류량, 혈액, 조직 및 뇨의 pH 와 temperature, urinary flow 등을 변화시키며, 따라서 이론적으로는 약물의 흡수, 분포, 대사, 배설의 전단계에서 영향을 미친다. 그러나 그 정도는 육체운동의 강도나 지속기간에 따라 상이하게 나타나며, 운동에 수반된 또다른 생리효과의 유발은, 예컨대, 내분비계의 변화 등, 운동의 영향을 정확하게 이해하는 작업을 복잡하게 만든다.

육체운동에 의한 흡수의 변화는 그 약물의 물리화학적 성질, 흡수부위, 운동강도에 의존한다. 대부분의 약물은 diffusion을 통해 생체막을 투과한다. 지용성이 대단히 높은 물질의 diffusion은 매우 신속하므로 blood flow가 약물 흡수의 속도조절단계가 된다. 또 격렬한 육체운동은 체온의 상승을 유발하며, 이것은 약물분자의 운동에너지를 증가시킨다. 따라서 diffusion에 의해서 흡수되는 약물의 생체막 투과를 위한 diffusion rate 를 상승시키게 된다. 또한 약물의 제형에 따라 체온상승은 약물의 용해나 붕괴를 촉진하여 흡수속도를 상승시킨다(Ballard, 1974).

육체운동은 약물의 위장관흡수에 영향을 주는 gastric emptying time, gut motility, intestinal blood flow 등의 여러 가지 지표를 변화시킨다. 육체운동은 강도가 maximum oxygen uptake( $VO_2$ max)의 70%를 초과할 때 gastric emptying 은 현저하게 감소한다(Brouns *et al.*, 1987). 따라서 격렬한 육체운동은 약물의 위장관내 흡수를 억제하는 것으로 보인다. 한편 Cordain 등(1986)은 수주간의 에어로빅 운동은 장관통과시간을 단축시키는 것으로 보고하였다. 경구투여된 약물은 splanchnic blood flow를 통해 흡수된다. 육체운동은 splanchnic blood flow 를 운동강도에 따라 최대 80%까지 감소시킨다(Rowell, 1974; Clausen, 1977). 따라서 육체운동은 위장관에서 perfusion-rate limited absorption을 보이는 약물의 흡수를 지연시킬 것으로 보이나 실제로 육체운동이 약물흡수에 주는 영향에 관해서는 일치되지 않는 결과가 보고되었다. 경구투여된 quinidine, salicylate, sulfadimidine의 혈중농도는 비교적 낮은 강도의

운동에 의해 영향을 받지 않았으며(Aslaken and Aanderud, 1980), Ylitalo 등(1977)의 논문에서는 sulfamethizole, tetracycline, doxycycline의 혈중농도는 육체운동에 의해 오히려 증가하였다. 또한 Jogstrand와 Andersson(1989)은 digoxin의 혈중농도는 지원자들에게 부과된 육체운동에 의해 신속히 상승하였음을 보고하였다. 한편 Adam 등(1999)은 경구로 투여된 pentoxifylline의 혈중농도는 휴식시에 비해 운동부과시에 현저하게 상승함을 관찰하여 전자들의 결과를 지지하였다. 그러나 약물의 혈중농도는 흡수속도에 의해서만 결정되는 것은 아니며 분포와 대사배설의 함수임을 고려할 때 이러한 연구결과를 흡수속도의 변화로만 해석하기에는 어려움이 따른다.

피하(sc), 근육(im), 또는 경피(td) 투여된 흡수는 조직의 blood flow에 크게 영향을 받는다. 육체운동은 active tissues에서의 blood flow는 증가시키며 inactive tissue에서는 저하시킨다(Rowell, 1974). 허벅지로 피하주사된 insulin 은 지원자들에게 하지의 운동을 부과할 때 혈액에서 신속하게 상승하며 혈중농도도 대조군에 비해 높음이 관찰되었다(Kemmer *et al.*, 1978; Fenqvist *et al.*, 1986). 그러나 insulin이 운동이 부과되지 않는 상체에 주사되었을 때는 insulin의 혈중농도에 하지의 운동이 아무런 영향도 주지 않았다(Kemmer *et al.*, 1978; Koivisto and Felig, 1978). 또 육체운동이 부과된 양에게 근육주사된 atropine 의 혈중농도는 상승하였으며(Mundie *et al.*, 1988), 이 결과는 대퇴근에 atropine을 주사하고 육체운동을 부과한 Kamimori 등(1990)의 결과와 일치한다. 그 외의 근육주사된 몇몇 약물의 경우에도 운동은 muscle blood flow와 약물의 혈중농도를 증가시키는 것으로 보고되었다(Cadorniga *et al.*, 1974; Somani *et al.*, 1990).

화학물질의 경피흡수는 피부의 온도, hydration state, 그리고 blood flow에 의해 영향을 받는다(Kligman, 1983). 격렬한 육체운동은 피부의 온도를 상승시키며, 또한 운동에 의한 발한은 피부의 hydration 정도를 높이므로 약물의 diffusion에 의한 흡수를 증가시키게 되며, 또 증가된 피부의 blood flow는 약물의 perfusion 을 상승시킨다. 실제로 Barkve 등(1986)은 patch 부착의 방법으로 경피투여된 glyceryl trinitrate(GTN)의 최고혈중농도는 낮은 강도의 육체운동에 의해 세배까지, 또 평균혈중농도는 두배까지 증가함을 보고하였다. Gjesdal 등(1991)은 patch로 투여된 GTN의 흡수속도는 운동부과 도중에 현저하게 증가함을 관찰하여 앞의 실험결과를 지지하였다.

약물이나 화학물질의 체내분포는 이 물질의 조직으로의 수송, 생체막 투과도, 약물전달부위의 국소적 환경조건, 혈장단백이나 조직내 성분과의 결합 등의 인자에 의해 결정된다. 육체운동에 수반되는 hemodynamics적인 변화, 즉, 활성부위로의 혈류량 증가는 약물의 특정 조직으로의 수

송을 증가시키며 그 결과 이 물질의 생체내 재분포를 초래한다. 또한 육체운동에 의해 유발되는 hepatic blood flow의 저하는 흡수된 약물의 first-pass effect를 감소시키는 효과를 갖게 된다. 한편 운동효과에 의해 약물의 혈장 단백질이나 조직내 결합도 영향을 받는다.

격렬한 육체운동은 혈액으로부터 수분의 상실을 초래한다. 수분은 발한으로 소실되는 것 이외에도 active tissue의 삼투압증가에 의해 혈관내의 수분감소에 기인하게 되며 운동강도나 지속시간에 따라 최고 15% 정도의 혈장 volume의 감소가 일어날 수 있는 것으로 보고되었다(Costill, 1977). 그 결과 혈장단백의 농도는 증가하며 따라서 약물의 혈장단백과의 결합은 변화한다. 또 격렬한 운동은 혈액의 pH에 변화를 유발한다(Gollnick *et al.*, 1986). pH 변화가 혈장단백결합에 주는 영향은 약물과 혈장단백의 성질에 의존한다. 유리지방산은 혈장 알부민과 강하게 결합하며 따라서 약산성 약물과 같은 물질의 알부민과의 결합을 저해한다(Bowdle *et al.*, 1982; Monks and Richens, 1979; Patel and Levy, 1979). 육체운동은 유리지방산의 농도를 증가시키며(Hagenfeldt, 1979; Verstappen and Van Baak, 1987), 따라서 약산성 약물의 알부민과의 결합을 감소시키게 된다. 또한 혈장단백결합은 주위온도의 변화에 의존하므로 육체운동에 의해 상승된 체온은 약물과 단백질의 결합에 영향을 주게 된다. 또한 육체운동에 의해 유발되는 혈장단백과 약물의 결합변화와 마찬가지로 조직성분과의 결합에도 변화가 일어날 것으로 기대되며 특히 pH 변화는 약산성이나 약염기성 약물의 이온화 정도를 결정하므로 이 약물의 생체막 투과에 영향을 주게 된다.

육체운동은 약물의 volume of distribution(Vd)을 변화시킨다. 육체운동은 양에게 투여된 atropine sulfate(Mundie *et al.*, 1988)나 건강한 지원자들을 대상으로 투여된 theophylline(Schaeffer *et al.*, 1984)과 antipyrine(Theilade *et al.*, 1979)의 Vd를 감소시켰다. 비교적 강도가 높지 않은 운동부과시 calcium antagonist인 verapamil이나 propranolol의 Vd는 변화를 보이지 않았으나(Mooy *et al.*, 1986; Arends *et al.*, 1986), 다른 연구자들은 propranolol, acetutolol, oxprenolol, verapamil의 혈중농도가 급격하게 상승함을 보고하였다(Henry *et al.*, 1981; Hurwitz *et al.*, 1983; Powis and Snow, 1978; Van Baak *et al.*, 1990). 육체운동에 의한 Vd 감소의 기전은 분명하지 않으나 이들 약물의 조직 또는 receptor site로 부티의 유리에 기인한 것으로 보인다.

한편 육체운동에 기인한 혈중농도 감소도 몇가지 약물에 대하여 보고된 바 있다. 유기인제에 의해 인산화된 Acetylcholinesterase(AChE)의 induced reactivator인 pralidoxime은 육체운동에 의해 Vd가 증가하며(Swartz and Sidell, 1973), 운동효과에 의해 cardiac glycoside digoxin

의 혈중농도는 저하되었다(Jogestrang and Sundqvist, 1981; Joretteg and Jogestrang, 1984). 후자의 경우에는 운동에 의한 Na/K-ATPase의 high-affinity state로의 전환이 기전으로 제시되었다(Joretteg and Jogestrang, 1983; Lullman and Peters, 1979; Lullman *et al.*, 1979).

육체운동은 흡입으로 침입하는 화학물질의 체내 독성을 변화시킬 수 있는 중요한 변수가 된다. 운동은 호흡량과 흡수를 증가시키며 또한 흡입된 물질의 체내분포를 변화시킨다. 흡입된 물질의 독성이 육체운동에 의해 증가되는 현상은 특히 오존의 경우에 많이 연구되어 있다. 일찍이 Stokinger 등(1956)은 가벼운 운동을 부과한 랫트에게 휴식상태의 동물에게 무해한 1 ppm의 오존이 치명적일 수 있음을 관찰하였으며, 유사한 결과가 실험동물이나 지원자들을 대상으로 실시된 실험에서 보고되었다(Delucia and Adams, 1977; Adams *et al.*, 1981; McDonnell *et al.*, 1983; Adams and Schlegele, 1983; Superko *et al.*, 1984; Mautz *et al.*, 1988).

산업용 용매인 이염화메탄은 운동이 부과된 건강한 지원자에게 흡입되었을 때 대조군보다 이 화학물질이 생체내 대사물에 기인하는 carboxyhemoglobin(COHB)의 혈중농도를 약 두배로 증가시켰다(DiVincenzo and Kaplan, 1981). 그러나 rotating cage를 이용하여 간헐적으로 운동을 부과시킨 랫트의 경우에 이염화메탄의 혈중농도와 COHB level은 대조군보다 낮으며 감소속도 또한 증가하였다(Carlson and Kim, 1986). 후자의 실험에서는 COHB와 이염화메탄의 혈중농도는 흡입종료후에 측정되었으므로 육체운동에 의해 유발된 호흡의 증가와 각 조직으로의 혈류량 변화가 이들 변화와 연관이 있는 것으로 추정되었다.

육체운동에 의해 유발되는 화학물질의 흡수, 분포의 변화에 따른 독성의 변화는 이염화메탄과 유사한 성질을 가지는 사염화탄소의 경우에도 관찰되었다. Kim과 Kim(1991)은 radiolabel된 사염화탄소를 랫트에게 복강을 통해 투여하고 rotating cage에서 간헐적인 운동을 6시간 동안 부과한 결과 혈청중 sorbitol dehydrogenase(SDH), alanine aminotransferase(ALT), aspartate aminotransferase(AST) 등의 간독성지표가 운동군에서 현저하게 감소함을 보고하였다. 이 연구에서는 운동에 의해 사염화탄소에서 유래한 radioactivity가 지방조직에서는 저하나 피부조직에서는 증가하였으므로 저자들은 육체운동은 이 산업용매의 체내 분포와 배설을 변화시켜 간독성을 저하시키는 것으로 판단하였다.

간은 단위조직 중량당 가장 높은 대사활성을 갖는다. 간을 통한 화학물질의 배설은 biliary excretory clearance나 hepatic metabolic clearance를 거친다. Hepatic extraction ratio가 높은 물질의 clearance는 간혈류량에 의존하며 extraction ratio가 낮은 물질의 hepatic clearance는 간대사

활성, biliary transport, hepatocyte로의 diffusion, plasma protein binding에 의해 결정된다. 실제로 육체운동은 운동 강도에 따라 indocyanine green clearance를 지표로 측정 한 간혈류량을 현저하게 저하시켰으며(Rowell, 1974), 따라서 간혈류량 저하를 통해 blood flow dependency를 보이는 물질의 대사배설을 감소시킬 것으로 보인다. 이와 같은 추정에는 caffeine(Kamimori *et al.*, 1987), indocyanine green(Swartz *et al.*, 1974), pralidoxime(Swartz and Sidell, 1973), riboflavin(Belko, 1987), procainamide(Ylitalo and Hinkka, 1985), testosterone(Cadoux-Hudson, 1985), theophylline(Schlaeffer *et al.*, 1984), propranolol(Arends *et al.*, 1986), lidocaine(Sweeny, 1981) 등의 flow-limited clearance를 보이는 약물을 대상으로 한 연구결과에 의해 지지되고 있다.

Capacity-limited clearance를 보이는 물질의 경우에 운동에 의한 간혈류의 저하는 plasma protein으로부터 약물의 extraction을 효율적으로 일어나게 하며 total extraction ratio의 상승을 유도한다. 또한 약물대사활성과 배설증가에 의해 total extraction ratio는 증가할 것으로 기대된다. Capacity-limited dependency를 보이는 약물의 elimination에 관해 실시된 연구논문의 수는 매우 제한적이다. Diazepam의 clearance는 육체운동에 의해 증가하였으나(Klotz and Lucke, 1978), Gugler와 von Unruh(1980)는 valproic acid의 elimination은 운동부과에 의해 변화되지 않는 것으로 보고하였다. 그러나 제한적인 연구논문을 통하여 명확한 결론을 도출하는 것은 어려워 보인다.

Extraction ratio에 영향을 주는 인자의 하나로 bile flow를 거론할 수 있다. 혈류량의 변화는 bile flow와 직접적인 영향이 없는 것으로 보고되었으나(Reed *et al.*, 1982), 다른 연구자들은 가벼운 육체운동은 bile flow의 변화를 수반하는 것으로 관찰하였다(Ardies *et al.*, 1994; Simko and Kelley, 1979). Bile flow는 간혈류량에 비해서 매우 낮으므로 운동효과에 의해 유발되는 차이는 쉽게 인지되지 않을 것으로 보인다. Bile flow를 통한 약물배설에 주는 운동효과의 영향을 규명하기 위해서는 많은 연구가 수행되어야 할 것으로 보인다.

많은 약물의 주배설경로인 renal clearance는 신장의 혈류량과 extraction ratio에 의존하며 renal extraction은 glomerular filtration rate(GFR), tubular secretion, 그리고 tubular reabsorption에 의해 결정된다. 육체운동은 신장의 혈류량과 GFR을 운동강도에 의존적으로 각각 50%와 30%까지 저하시킨다(Swartz and Sidell, 1973; Poortmans, 1977; Ghione *et al.*, 1987). 따라서 약물의 filtration rate는 운동에 의해 감소한다. 마찬가지로 renal extraction ratio가 높은 약물의 신장배설은 운동효과에 의해 저해된다. 실제로 육체운동은 tetracycline과 doxycycline의 신장

배설을 억제하며(Ylitalo *et al.*, 1977), dimercapturic succinic acid의 신장에서의 uptake를 감소시키는 것으로 보고되었다(Ghione *et al.*, 1987). 이 경우에 육체운동에 수반된 신장혈류량감소가 주요작용기전인 것으로 보인다.

GFR은 신장혈류량의 변화시에도 비교적 일정하게 유지되는 것으로 보고되고 있다(Joles *et al.*, 1985). 운동은 사구체의 손상을 초래할 뿐아니라(Knochel *et al.*, 1974; Cornacoff *et al.*, 1985; Lichtig *et al.*, 1987) GFR도 저하시킨다(Castenos, 1977; Ylitalo and Hinkka, 1985; Sadowski *et al.*, 1981). 그 결과 renal clearance는 운동효과에 의해 감소하게 될 것으로 추정된다.

많은 약물의 경우에 tubular reabsorption은 passive process이다. Reabsorption은 약물의 polarity, ionization 상태, 또 urine flow에 의존한다. 뇨의 pH는 운동에 의해 감소하므로(Ylitalo *et al.*, 1977), 약산성 약물의 재흡수는 증가하고 염기성 약물의 경우에는 감소하게 된다. 운동강도와 생체의 hydration 상태에 의존하는 urine flow의 감소에 따라 nonpolar unionized 약물의 reabsorption은 감소한다.

Diffusion은 온도에 의존한다. 따라서 운동에 의해 유발되는 체온상승은(Gisolfi and Wenger, 1984) 약물의 renal excretion과 연관된 diffusion process를 상승시킬 것으로 예상되나 이에 관한 연구결과는 아직 제시된 바가 없다. 또한 plasma protein binding도 약물의 filtration rate와 low renal extraction ratio를 가진 약물의 secretion을 변화시킬 수 있을 것으로 보인다.

육체운동은 심박출량을 수배로 증가시키고 따라서 폐혈류량을 증가시킨다. 그러므로 호흡을 통하여 배설될 수 있는 물질의 clearance를 증가시킨다. 폐를 통한 배설에 운동효과가 미치는 영향을 시험한 연구결과는 매우 드무나 Boel 등(1984)은 aminopyrine의 lung clearance가 증가하는 것을 보고하였으며, 또한 육체운동부과에 의한 산업용용매인 trichloroethylene과 dichloromethane의 배설의 증가는(Monster *et al.*, 1976; Carlson and Kim, 1986) 이러한 관점을 지지하고 있다.

일부 약물이나 대사물은 타액이나 땀을 통해 배설될 수 있다. 육체운동은 타액과 땀의 온도, pH, 생성량 등을 변화시키며(Costill, 1977), 이러한 변화는 이 경로를 통한 배설의 변화를 유발할 수 있다. 실제로 Fukumoto 등(1988)은 운동시 배설되는 땀 중에서 sodium과 chloride의 증가와 urea nitrogen, creatinine의 감소를 보고하였다. 또한 체온조절을 위한 피부조직의 혈류량 증가와 땀의 분비량 증가는 피부를 투과할 수 있는 물질의 체외배설에 영향을 줄 수 있다. Kim과 Kim(1991)은 radiolabel된 사염화탄소의 체내 disposition에 미치는 육체운동의 효과를 랫트를 대상으로 실험하였으며 이때 피부조직 중에 축적되는 이 용매의 농도가 현저하게 상승함을 보고하였다.

### III. ALTERATION IN BIOTRANSFORMATION OF XENOBIOTICS BY PHYSICALEXERCISE

약물이 체내대사되면 보통 그 중간체나 생성물은 polarity 나 inoization되는 정도는 증가한다. 따라서 plasma나 tissue protein과의 binding이나 지방조직내의 축적은 감소하며 각종 membrane 투과도도 저해된다. 대부분의 약물의 체내대사에는 substrate specificity가 높지 않은 enzyme system인 mixed function oxygenases가 관여하며 이 효소계는 간뿐만 아니라 장관, 피부, 신장, 폐 등의 조직에 널리 분포한다. 이 효소활성은 reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate(NADPH)와 molecular oxygen을 필요로 한다. 따라서 간에서의 oxygen availability는 동물의 대사활성유지를 위해 필수적이다. 간혈류량의 저하는 molecular oxygen의 공급을 제한하게 되며 따라서 체내대사속도에 영향을 주게 된다. 약물들이 이 enzyme system에 의해 대사되는 속도는 크게 차이를 보인다. 이 대사효소계는 electron transport chain을 포함하며 전체반응의 rate-limiting step은 heme-containing protein인 cytochrome P-450(CYP)의 활성이다. CYP는 18개의 gene family로 구성되어 있으며(Gonzalez, 1992), 약물, 화학물질, 살충제, 환경물질 등의 외인성물질의 체내대사에 핵심적인 역할을 수행한다. 이 효소계의 기능은 산화성반응을 통해 지용성 물질의 lipid solubility를 감소시키던가 polar form으로 만들어 체외로 용이하게 배설시킬 수 있는 형태로 전환시키는데 있다. 또한 steroids, prostaglandins, biogenic amines, fatty acids 등 여러 내인성물질도 이 효소계에 의해 대사된다(Nebert and Gonzalez, 1987). 이들 물질은 각각 다른 CYP family에 의해 대사되며, 따라서 약물을 대사시키는 간의 능력은 각 CYP family 내의 isozyme의 활성과 양에 의해 결정된다(Yang *et al.*, 1990). 이들 CYP isozyme의 양과 specific activity는 여러 요인에 의해 변화될 수 있다.

인체에 부과한 육체운동에 의해 spironolactone과 antipyrine의 대사는 증가됨이 보고되었다(Boel *et al.*, 1984). 또한 수개월간 부과된 육체운동에 의해 maximal oxygen consumption과 aminopyrine 및 antipyrine의 대사는 증가되었다(Shand *et al.*, 1976). 이 결과는 육체운동은 CYP 의존성 대사활성의 변화를 통해 약물대사에 영향을 줄 수 있음을 시사한다. 그러나 현재까지 보고된 육체운동이 약물대사에 주는 영향에 관한 연구들은 부과된 육체운동의 기간, 운동량, 운동의 종류, 사용된 동물종, 성별 등에 따라 상이한 결과를 보인다.

Day와 Weiner(1991)는 8주간 treadmill running을 부과한 웅성 Fischer 랫트에서 cytochrome P-450 level과 microsomes의 aniline hydroxylation 및 p-nitroanisole demethylation 활성이 저하된 것으로 보고되었다. 이 동물에

서 분리된 hepatocytes에서 사염화탄소의 독성은 저하되었으므로 저자들은 그 기전으로 약물대사효소활성의 저하를 제시하였다. 약물대사활성의 저하는 Ramos 등(1990)에 의해서도 보고되었다. Treadmill training을 부과한 랫트에서 cytochrome P-450, p-nitroanisole N-demethylation 활성, UDP-glucuronyl transferase의 감소를 관찰하고 육체운동은 Phase I과 Phase II 반응 모두를 억제한다고 저자들은 결론을 제시하였다. 그러나 Kim과 Kim(1992)은 rotating cage에서 운동량을 점증시켜 physical fitness를 유도한 자성 SD 랫트에서 CYP contents와 aminopyrine N-demethylase 활성은 증가되었으며 또한 사염화탄소에 의한 간독성을 현저하게 상승시켜 위의 저자들과 상반되는 결과를 관찰하였다. 마찬가지로 Yiamouyiannis 등(1990)은 running wheel을 이용하여 만성적으로 육체운동을 부과한 랫트에서 간중량, styrene oxide hydroxylase 활성, glutathione-S-transferase 활성, UDP-glucuronyl transferase 활성의 증가를 관찰하여 운동효과에 의해 간의 외인성물질의 대사활성이 증가한다고 보고하였다.

한편 Day 등(1992)은 육체운동 부과방법으로 swimming과 running을 각각 사용한 실험에서 treadmill 사용군은 cytochrome P-450의 감소를 보였으나 swimming군에서는 증가하였으므로 swimming exercise는 물과의 접촉을 통해 stress나 또다른 요인을 통해 약물대사활성을 변화시킨다는 결론을 제시하였다. 반대로 Ardies 등(1994)은 swimming exercise와 에탄올 투여가 CYP 활성에 주는 영향을 실험하여 swimming exercise는 에탄올에 의한 CYP2E1 활성의 induction에 상승적인 증가를 가져오나 swimming exercise 자체로는 이 효소의 활성에 아무런 영향도 주지 않음을 보고하였다. 또 Michaud 등(1994)은 11주간 웅성 SD 랫트에게 육체운동을 부과하고 cytochrome P-450, theophylline 및 antipyrine 대사활성을 측정할 결과 유의성있는 차이를 관찰하지 못하였으며 육체운동이 cytochrome P-450량과 CYP1A, 2B 활성에 영향을 주지 않는다고 보고하였다. 한편 Piatkowski 등(1993)의 실험에서는 육체운동부과군에서 renal cytochrome P-450 함량이 대조군에 비해 현저하게 증가하였다.

보다 장기적으로 육체운동을 부과하여 physical fitness를 유도하였을 때 약물대사능력은 전반적으로 증가하는 것으로 보인다. Boel 등(1984)은 젊은 지원자들을 대상으로 3개월 또는 6개월간의 운동을 부과하였을 때  $VO_2max$ , antipyrine, aminopyrine 대사가 모두 증가함을 보고하였으며, Vesell(1984)의 연구에서도 장기적인 운동을 실시한 지원자들에게 breath test를 실시하였을 때 aminopyrine의 disappearance는 정상인에 비해 현저하게 증가하였다. 마찬가지로 노령기의 여성에게 지속적인 육체운동을 실시하였을 때 oxidative metabolism의 marker로 사용한 antipyrine

의 생체대사가 증가함이 최근 Mauriz 등(2000)에 의해 보고되었다.

결론적으로 육체운동이 cytochrome P-450 의존성 약물대사에 주는 영향은 다양하게 발견되며 이러한 차이가 유발된 이유는 사용동물의 종, 성별, 운동방법, 기간, 강도, 사용된 약물대사능력의 지표 등의 차이와 유관한 것으로 보인다. 급성적인 운동이 부과될 때 약물대사에 나타나는 변화는 간 대사활성에 미치는 영향이외에도 간혈류량의 저하, binding의 변화에 의해 복합적인 영향을 보인다. 만성적인 육체운동은 대사활성을 상승시키 것으로 추정되나 각 cytochrome P-450 isozyme level과 specificity에 주는 영향에 관해서는 추후 연구가 지속적으로 수행되어야 할 것이다.

#### IV. EFFECT OF PHYSICAL EXERCISE ON OXIDATIVE STRESS INDUCED BY CHEMICALS

대부분의 화학물질의 생리작용발현은 그 물질의 혈중농도에 의존한다. 또 화학물질의 혈중농도는 이 물질의 흡수, 분포, 대사, 배설의 정도에 따라 결정된다. 그러나, 화학물질의 작용과 혈중농도는 항상 일치하는 것은 아니다. 예컨대 화학물질의 조직내 투과정도나 표적분자와의 interaction이 정확하게 혈중농도에 비례하는 것은 아니며 또한 표적 장기와 주변의 생리적, 생화학적 상태의 변화도 화학물질의 생체내 작용발현에 영향을 주게 된다. 급성적이거나 지속적인 육체운동은 다양한 생리지표를 변화시키며 또한 생체의 생화학적 변화를 동반한다. 이 장에서는 oxidative injury를 유발하는 화학물질의 생체효과에 미치는 육체운동의 영향에 대하여 고찰한다.

정상적인 휴식상태에서 흡입된 산소의 일부는 생체내에서 superoxide anion, singlet oxygen, hydroxyl radicals, hydroperoxides, peroxy radicals 등의 활성산소종(reactive oxygen species; ROS)으로 전환된다. 이 ROS는 mitochondrial electron transport, 여러종류의 oxygen-utilizing enzyme systems, aerobic metabolism과 연관된 peroxisomes이나 기타 반응, 또 lipid peroxidation 반응 등의 부산물로 생성된다. 이 ROS는 체내 antioxidant system에 의해 적절히 제거되지 않으면 세포구성물과의 interaction과 lipid peroxidation을 통해 세포손상을 야기한다. ROS는 membrane lipids에 lipid peroxidation과 enzyme protein 및 DNA와의 reaction을 통해 cytotoxicity를 유발한다. 체내 antioxidant system은 superoxide dismutase(SOD), catalase, glutathione peroxidase, 또 glutathione reductase와 같은 enzyme system과 glutathione(GSH), vitamin E, vitamin C 등의 항산화물질로 이루어진다. 특히 GSH은 ROS로부터 세포 및 조직보호에 중추적인 역할을 수행한다(Ravindranath

and Reed, 1990). 이 antioxidant system은 생체내 모든 조직에 분포되어있으며, 각 조직에서의 antioxidant enzymes의 활성은 산소소비율, 대사속도, metal ions과 fatty acids의 존재 등에 의해 영향을 받는다. Antioxidant system의 활성은 산소소비의 변화에 따라 변동되며, antioxidant system이 free radicals과 ROS를 적절히 제거하지 못하고 lipid peroxidation chain reactions을 차단하지 못할 때 oxidative stress가 유발된다. 이 oxidative stress는 격렬한 운동, 일부 oxidant로 작용하는 화학물질, 질병상태 등에 의해 발생한다.

육체운동은 생체의 산소소비량은 20배까지 상승하며, 많은 양의 ROS와 free radicals을 생성시키게 된다(Davies *et al.*, 1982; Sjodin *et al.*, 1990). 운동에 의해 유발되는 antioxidant enzymes의 활성의 변화는 각 조직과 또 세포내 fraction별로 상이한 것으로 알려져 있다. 육체운동이 antioxidant system에 주는 영향은 주로 혈액, 간, 심장, 근육, 뇌 등을 대상으로 연구되어 있으나, 그 외의 조직에 대해서는 별반 조사된 것이 없다. 일부 약물, 환경성오염물질, 농약 등의 화학물질은 생체대사에 의해 활성화되어 free radicals과 ROS를 생성하게 되거나 reactive intermediate metabolites로 전환되어 조직성분과 결합하므로 표적기관에 독성을 유발한다. 이들 화학물질이 육체운동의 부과와 함께 투여될 때 운동효과가 antioxidant system을 활성화시켜 화학물질의 독성을 저하시키거나 반대로 ROS 생성을 촉진하여 화학물질의 독성을 상승시킬 것이다. 본 논문에서는 급성적 또는 지속적 육체운동이 antioxidant system에 주는 영향과 대사반응에 의해 oxidative stress를 유발하는 물질의 작용에 운동효과가 미치는 영향에 대해 고찰하고자 한다.

간은 가장 높은 antioxidant system의 활성과 항산화물질을 함유하는 기관이다. 또 간은 외인성물질의 체내대사에 중추적인 역할을 하며 이 대사반응결과 생성되는 free radicals과 ROS를 antioxidant system을 통해 유효하게 제거한다. 육체운동에 의한 간에서의 antioxidant system의 활성과 malondialdehyde의 변화에 관해서는 몇몇 연구자들이 보고한 바 있다. 설치류에게 부과된 급성적이거나 반복적인 육체운동은 SOD 활성을 증가시켰으며(Lew *et al.*, 1985; Ji, 1993; Ji *et al.*, 1988; Ji and Fu, 1992), catalase의 활성도 증가하였다(Kanter *et al.*, 1985; Ji *et al.*, 1988). 그러나 랫트에게 부과된 급성이나 반복적운동이 SOD 활성과 catalase 활성에 영향을 주지 않거나 오히려 감소시킨 결과도 보고된 바 있다(Laughlin *et al.*, 1990; Ji *et al.*, 1988). 이와 같은 상이한 결과는 운동강도 및 기간, 측정시기 등의 차이에 기인한 것으로 보인다. 한편 glutathione peroxidase의 활성은 보고된 논문에서 거의 예외 없이 증가되었다(Salminen and Vihko, 1983; Ji and Fu,

1992; Ji *et al.*, 1992; Sen *et al.*, 1992; Kanter *et al.*, 1985; Ji, 1993; Lang *et al.*, 1987). 마찬가지로 간의 GSH 함량은 급성적이거나 지속적인 육체운동에 의해 현저하게 감소된다(Lew *et al.*, 1985; Ji and Fu, 1992; Lang *et al.*, 1987; Sen *et al.*, 1994; Pyke *et al.*, 1986; Yoon and Kim, 1994). Lipid peroxidation의 지표인 malondialdehyde의 변화에 대해서는 대부분의 연구자는 육체운동에 의한 상승을 보고하였으나(Ji *et al.*, 1988; Ji and Fu, 1992; Lew *et al.*, 1985; Sen *et al.*, 1994), Yoon 등(1997)은 급격한 운동이 부과된 랫트의 간조직내 malondialdehyde 농도에 변화를 관찰하지 못하였다.

외인성물질의 생체내 대사에서 중추적인 역할을 수행하는 간은 일부 화학물질의 대사과정중에 electrophilic metabolites와 superoxides, 그리고 free radicals을 생성시킨다. 주로 amine, nitro, iminium, quinone 활성기들을 함유하는 물질은 electrophilic intermediate를 생성하여 macromolecule과 covalent binding을 유발하므로 표적장기에 독성을 일으킨다. 또 cytochrome P-450 reductase에 의한 대사반응결과 superoxides와 free radicals이 생성된다(Ortiz de Montellano, 1986). 일부 화학물질은 low oxygen tension 하에서는 one electron reduction을 거치며(DeGroot and Noll, 1983), 이때 생성된 reactive metabolites는 molecular oxygen과 반응하여 superoxides를 생성한다. 또 superoxides는 SOD 반응에 의해 hydrogen peroxide를 생성하며 이것은 다시 ferrous atom 존재하에 hydroxyl radicals과 hydroxyl ion을 발생하고, hydroxyl radicals는 lipid peroxidation을 일으켜 세포에 독성을 유발한다. Hydrogen peroxide는 catalase와 glutathione peroxidase에 의해 분해되어 singlet oxygen과 물을 생성하게 된다. 육체운동은 위에서 언급한 바와 같이 SOD, catalase, glutathione peroxidase, 또 glutathione reductase 등의 활성에 영향을 준다. 따라서 체내 대사과정 중에서 ROS와 free radicals을 생성하는 화학물질의 독성발현에 영향을 미칠 것으로 보인다.

일찌기 Stokinger 등(1956)은 운동을 부과한 랫트에서 대기중에 존재하는 대기중의 대표적인 oxidant인 ozone의 치사량이 현저하게 감소함을 관찰하였으며, 이후 많은 연구자들은 실험동물이나 인체를 대상으로 육체운동이 ozone에 의한 respiratory function의 저해를 악화시킴을 보고하였다(Folinsbee *et al.*, 1975; Silverman *et al.*, 1976; DeLucia and Adams, 1977; Adams and Schelegle, 1983; Superko *et al.*, 1984; Mautz *et al.*, 1988). 이러한 ozone의 독성증가는 육체운동에 수반된 ventilation volume의 상승에 기인한 ozone 흡입량의 증가로 설명된다.

육체운동이 체내 antioxidant system에 의해 대사되는 외인성물질의 무독화반응에 주는 영향에 관해서는 몇가지의 제한적인 화학물질을 대상으로 연구되어 있다. 대표적

인 해열진통제인 acetaminophen은 과용량에서 심한 간독성을 나타내며, 이 간독성은 간의 microsomal enzyme 활성에 의해 생성된 reactive metabolites, N-acetyl-p-benzoquinone imine(NAPQI)에 의해 매개된다. 정상적인 치료용량의 아세트아미노펜 투여에 의해 생성되는 NAPQI는 GSH에 의해 포획되어 무독화되며(Miner and Kissinger, 1979; Holme *et al.*, 1984), 과량 투여시에는 NAPQI에 의해 간의 GSH는 최대 90%까지 고갈된다(Mitchell *et al.*, 1973). Lew와 Quintanilla(1991)는 자성 랫트에게 10주간 endurance training을 부과하였을 때 급성적으로 운동을 부과한 동물에 비해 간 및 주요장기에서 GSH 농도와 GSH redox status가 상승하는 것을 관찰하였다. 또 아세트아미노펜이 이 동물군에 투여하였을 때 간의 GSH 고갈이 현저하게 억제되었으므로 저자들은 지속적인 운동은 GSH 농도유지에 개선효과를 가지므로 다양한 beneficial effects의 존재가능성을 주장하였다. 반면 Yoon 등(1997)은 자체로는 간독성을 나타내지 않는 용량의 아세트아미노펜을 급성적인 육체운동을 부과한 랫트에게 투여시 간독성이 현저하게 증가함을 보고하였다. 그러나 이 연구에서는 급성적인 육체운동에 의한 GSH 고갈은 prazosin, propranolol, 또는 yohimbine 등의 adrenergic antagonist 투여에 의해 차단되지 않았다. 따라서 이 결과는 급성적인 육체운동과 같은 physical stress에 의해 유도되는 GSH 고갈에는 catecholamines이 가장 중요한 mediator가 아님을 암시하고 있으며 이러한 추정은 Simmons 등(1991)의 결과에 의해서도 지지되고 있다.

한편 ethanol은 간 및 여러 조직에서 alcohol dehydrogenase와 cytochrome P-450 2E1에 의해 acetaldehyde로 전환되고 나아가 aldehyde dehydrogenase에 의해 acetate로 분해된다. 이 과정에서 생성되는 ROS는 ethanol의 독성 유발에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다(Gonthier *et al.*, 1991; Montoliu *et al.*, 1994; Westcott *et al.*, 1980). Somani와 Husain(1997)은 6½ 주간 랫트에게 ethanol을 투여하며 같은 기간동안 육체운동을 부과하고 brain의 antioxidant system 활성과 lipid peroxidation을 측정하였다. 이 연구에서 육체운동은 비운동상태에 비해 brain에서 전반적으로 antioxidant system의 활성을 상승시키고 malondialdehyde 생성을 억제하여 ethanol에 의한 oxidative injury를 저하시키는 것으로 보이나 그 효과는 랫트의 brain 부위에 따라 상이함을 관찰하였다.

운동을 규칙적으로 실시하는 사람들에게 암의 발병률은 낮은 것으로 보고되고 있으며(Winningham *et al.*, 1994), 그 기전으로 운동에 의한 혈액과 조직 중 iron의 농도저하가 제시되고 있다(Lauffer, 1991). 즉, iron 농도의 감소에 의한 hydroxyl radicals의 생성저하가 암발병률의 저하와 연관이 있는 것으로 추정된다. 한편 최근 Kaaks와

Lukanova(2002)는 육체운동부족에 의한 내분비계의 변화와 endometrium, breast, prostate, 및 colon cancer 발생의 연관성을 제시하였다. 그러나 아직 체계적으로 암환자들을 대상으로 운동효과가 측정된 연구보고는 없으며, 이것은 많은 항암치료제가 - doxorubicin, bleomycin, BCNU, busulfan 등 - reactive metabolites를 생성하는 독성기전을 갖는 사실과 연관되어 보인다(Powis, 1994). 그러나 여러 연구결과를 종합할 때 적절한 운동은 antioxidant system 활성을 유지하던가 상승시키는 것으로 판단되며 따라서 reactive metabolites나 free radicals을 생성하는 약물의 치료효과에 긍정적인 효과를 보일 것으로 추정되므로 이에 관한 지속적인 연구가 진행되어야 할 것이다.

## V. CONCLUSIONS

일시적이거나 반복적으로 부과되는 육체운동은 호흡수 및 심도, 심장박동, 조직으로의 혈류량, 체액의 pH, 체온, 장관운동 등 다양한 생리지표에 변화를 유발하며, 이러한 지표의 변화를 통하여 화학물질의 흡수, 분포, 대사, 배설에 영향을 미친다. 그 결과 화학물질의 활성부위에서의 유효농도는 비운동상태에 비해 유의적인 차이를 보이게 된다. 그러나 육체운동의 영향은 부과되는 운동의 형태, 지속시간, 강도에 따라 일정하지 않으며, 또한 개체간에도 큰 차이를 보인다. 또한 운동지속시간에 따라 대사효소의 활성과 내분비계에 미치는 영향은 화학물질에 대한 생체의 반응성에 변화를 유발하는 한가지 요인이 될 수 있다. 그러나 육체운동결과 유발되는 생체의 화학물질에 대한 반응성의 변화에는 여러 가지 인자에 의한 영향이 복합적으로 개재되며 그중 중요한 역할을 하는 인자에 관한 연구결과는 아직 충분하지 않은 상태이다. 육체운동의 영향은 특히 margin of safety가 낮은 약물 등의 경우에는 안전하고 유효한 치료용량의 설정을 위해서 검토될 필요성이 있으며, 화학물질의 인체에서의 위해성평가지에도 설치류를 대상으로 한 동물실험결과의 불확실성을 증가시키는 요인으로 고려되어야 한다. 일부 화학물질은 생체내 대사반응에 의해 reactive intermediate metabolites를 생성하여 독성을 유발한다. 육체운동은 운동의 강도, 지속시간에 따라 조직내 antioxidant system의 활성을 변화시키므로 ROS와 free radicals를 생성하는 화학물질의 독성발현에 영향을 준다. 지속적인 육체운동은 antioxidant enzymes의 활성을 증가시키므로 생체내 free radicals 제거에 도움을 줄 수 있는 것으로 보인다.

## REFERENCES

Adam, P., Richter, E., Adam, O. and Forth, W. (1999): The

- effect of physical activity on absorption and metabolism of an orally applied drug (pentoxifylline), *Eur. J. Med. Res.*, **4**, 525-528.
- Adams, W.C. and Schelegle, E.S. (1983): Ozone and high ventilation effects on pulmonary function and endurance performance, *J. Appl. Physiol.*, **55**, 805-812.
- Adams, W.C., Savin, W.M. and Christo, A.E. (1981): Detection of ozone toxicity during continuous exercise via the effective dose concept, *J. Appl. Physiol.*, **51**, 415-422.
- Ardies, C.M., Zachman, E.K. and Koehn, B.J. (1994): Effect of swimming exercise and ethanol on rat liver P450-dependent monooxygenases, *Med. Sci. Sports Exerc.*, **26**, 1453-1458.
- Arends, B.G., Bohm, R.O., van Kemenade, J.E., Rahn, K.H. and van Baak, M.A. (1986): Influence of physical exercise on the pharmacokinetics of propranolol, *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **31**, 375-377.
- Aslaksen, A. and Aanderud, L. (1980): Drug absorption during physical exercise, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **10**, 383-385.
- Ballard, B.E. (1974): Pharmacokinetics and temperature, *J. Pharm. Sci.*, **63**, 1345-1358.
- Barkve, T.F., Langseth-Manrique, K., Bredesen, J.E. and Gjesdal, K. (1986): Increased uptake of transdermal glyceryl trinitrate during physical exercise and during high ambient temperature, *Am. Heart J.*, **112**, 537-541.
- Belko, A.Z. (1987): Vitamins and exercise--an update, *Med. Sci. Sports Exerc.*, **19**(Suppl), S191-196.
- Boel, J., Andersen, L.B., Rasmussen, B., Hansen, S.H. and Dossing, M. (1984): Hepatic drug metabolism and physical fitness, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **36**, 121-126.
- Bowdle, T.A., Patel, I.H., Levy, R.H. and Wilensky, A.J. (1982): The influence of free fatty acids on valproic acid plasma protein binding during fasting in normal humans, *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **23**, 343-347.
- Brouns, F., Saris, W.H.M. and Rehrer, N.J. (1987): Abdominal complaints and gastrointestinal functions during long-lasting exercise, *Int. J. Sports Med.*, **8**, 175-189.
- Cadorniga, R., Arias, I. and Migoya, I. (1974): Variation of the pharmacokinetics of sodium ampicillin as a function of physical exercise. II. Bed-ridden patients, *Farmaco. Edizione Pratica*, **29**, 386-394.
- Cadoux-Hudson, T.A., Few, J.D. and Imms, F.J. (1985): The effect of exercise on the production and clearance of testosterone in well trained young men, *Eur. J. Appl. Physiol. Occup. Physiol.*, **54**, 321-325.
- Carlson, G.P. and Kim, Y.C. (1986): Effect of forced exercise on dichloromethane blood levels and metabolism to carbon monoxide in rats, *IRCS Med. Sci.*, **14**, 795.



- Castenfors, J. (1977): Renal function during prolonged exercise, *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **301**, 151-159.
- Clausen, J.P. (1977): Effect of physical training on cardiovascular adjustment to exercise in man. *Physiol. Rev.*, **57**, 779-815.
- Cordain, L., Latin, R.W. and Behnke, J.J. (1986): The effects of an anaerobic running program on bowel transit time, *J. Sports Med.*, **26**, 101-104.
- Costill, D.L. (1977): Sweating: its composition and effects on body fluids, *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **301**, 160-174.
- Davies, J.J.A., Qunitanilla, A.T., Brooks, G.A. and Packer, L. (1982): Free radicals and tissue damage produced by exercise, *Bioche. Biophys. Res. Commun.*, **107**, 1198-1205.
- Day, W.W. and Weiner, M. (1991): Inhibition of hepatic drug metabolism and carbon tetrachloride toxicity in Fischer 344 rats by exercise, *Biochem. Pharmacol.*, **42**, 181-184.
- Day, W.W., Chesky, J.A. and Weiner, M. (1992): Differential effects of swimming and running on microsomal metabolism in middle-aged and aged Fischer 344 rats, *Mech. Ageing Dev.*, **63**, 275-286.
- de Groot, H. and Noll, T. (1983): Halothane hepatotoxicity: relation between metabolic activation, hypoxia, covalent binding, lipid peroxidation and liver cell damage, *Hepatology*, **3**, 601-606.
- DeLucia, A.J. and Adams, W.C. (1977): Effects of O<sub>3</sub> inhalation during exercise on pulmonary function and blood biochemistry, *J. Appl. Physiol.*, **43**, 75-81.
- DiVincenzo, G.D. and Kaplan, C.J. (1981): Effect of exercise or smoking on the uptake, metabolism and excretion of methylene chloride vapor, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **59**, 141-148.
- Fernqvist, E., Linde, B., Ostman, J. and Gunnarsson, R. (1986): Effect of physical exercise on insulin absorption in insulin-dependent diabetics: a comparison between human and porcine insulin. *Clin. Physiol.*, **6**, 489-498.
- Folinsbee, L.J., Silverman, F. and Shephard, R.J. (1975): Exercise responses following ozone exposure, *J. Appl. Physiol.*, **38**, 996-1001.
- Fukumoto, T., Tanaka, T., Fujioka, H., Yoshihara, S., Ochi, T. and Kuroiwa, A. (1988): Differences in composition of sweat induced by thermal exposure and by running exercise, *Clin. Cardiol.*, **11**, 707-709.
- Ghione, S., Fommei, E., Palla, L., Rosa, C., Palombo, C., Ragazzini, A., Marabotti, C. and Genovesi-Ebert, A. (1987): Changes in renal function during physical and mental effort, *Clin. Exp. Hypertens., A*, **9**, 89-96.
- Gisolfi, C.V. and Wenger, C.B. (1984): Temperature regulation during exercise: old concepts, new ideas, *Exerc. Sport Sci. Rev.*, **12**, 339-372.
- Gjesdal, K., Klemsdal, T.O., Rykke, E.O. and Bredesen, J.E. (1991): Transdermal nitrate therapy: bioavailability during exercise increases transiently after the daily change of patch, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **31**, 560-562.
- Gollnick, P.D., Bayly, W.M. and Hodgson, D.R. (1986): Exercise intensity, training, diet and lactate concentration in muscle and blood, *Med. Sci. Sports Exerc.*, **18**, 334-340.
- Gonthier, B., Jeunet, A. and Barret, L. (1991): Electron spin resonance study of free radicals produced from ethanol and acetaldehyde after exposure to a fenton system or to brain and liver microsomes, *Alcohol*, **8**, 369-375.
- Gonzalez, F.J. (1992): Human cytochromes P450: problems and prospects, *Trends Pharmacol. Sci.*, **13**, 346-352.
- Gugler, R. and von Unruh, G.E. (1980): Clinical pharmacokinetics of valproic acid, *Clin. Pharmacokinet.*, **5**, 67-83.
- Hagenfeldt, L. (1979): Metabolism of fatty acids and ketone bodies during exercise in normal and diabetic man, *Diabetic*, **28**(Suppl), 66-70.
- Henry, J.A., Lliopoulou, A., Kaye, C.M., Sankey, M.G. and Turner, P. (1981): Changes in plasma concentrations of acebutolol, propranolol and indomethacin during physical exercise, *Life. Sci.*, **28**: 1925-1929.
- Holme, J.A., Dahlin, D.C., Nelson, S.D. and Dybing, E. (1984): Cytotoxic effects of N-acetyl-p-quinoneimine, a common arylating intermediate of paracetamol and N-hydroxyparacetamol. *Biochem. Pharmacol.*, **33**, 401-406.
- Hurwitz, G.A., Webb, J.G., Walle, T., Bai, S.A., Daniell, H.B., Gourley, L., Boyd, L.C. and Gaffney, T.E. (1983): Exercise-induced increments in plasma levels of propranolol and noradrenaline, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **16**, 599-608.
- Ji, L.L. (1993): Antioxidant enzyme response to exercise and aging, *Med. Sci. Sports Exerc.*, **25**, 225-231.
- Ji, L.L. and Fu, R. (1992): Responses of glutathione system and antioxidant enzymes to exhaustive exercise and hydrogen peroxide, *J. Appl. Physiol.*, **72**, 549-754.
- Ji, L.L., Fu, R. and Mitchell, E.W. (1992): Glutathione and antioxidant enzymes in skeletal muscle: effects of fiber type and exercise intensity, *J. Appl. Physiol.*, **73**, 1854-1859.
- Ji, L.L., Stratman, F.W. and Lardy, H.A. (1988): Antioxidant enzyme systems in rat liver and skeletal muscle. Influences of selenium deficiency, chronic training, and acute exercise, *Arch. Biochem. Biophys.*, **263**, 150-160.
- Jogestrand, T. and Andersson, K. (1989): Effect of physical exercise on the pharmacokinetics of digoxin during maintenance treatment, *J. Cardiovasc. Phar-*

- macol.*, **14**, 73-76.
- Jogestrand, T. and Sundqvist, K. (1981): Effect of physical exercise on the digoxin concentrations in skeletal muscle and serum in man, *Clin. Physiol.*, **1**, 99-104.
- Joles, J.A., den Hertog, J.M., Velthuisen, J. and Boshouwers, F.M. (1985): Glomerular filtration rate in intact and splenectomized running and swimming dogs, *Int. J. Sports Med.*, **6**, 20-23.
- Joretteg, T. and Jogestrand, T. (1983): Physical exercise and digoxin binding to skeletal muscle: relation to exercise intensity, *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **25**, 585-588.
- Joretteg, T. and Jogestrand, T. (1984): Physical exercise and binding of digoxin to skeletal muscle - effect of activation frequency, *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **27**, 567-570.
- Kaaks, R. and Lukanova, A. (2002): Effects of weight control and physical activity in cancer prevention: role of endogenous hormone metabolism, *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **963**, 268-281.
- Kamimori, G.H., Smallridge, R.C., Redmond, D.P., Belenky, G.L. and Fein, H.G. (1990): The effect of exercise on atropine pharmacokinetics, *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **39**, 395-397.
- Kamimori, G.H., Somani, S.M., Knowlton, R.G. and Perkins, R.M. (1987): The effects of obesity and exercise on the pharmacokinetics of caffeine in lean and obese volunteers, *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **31**, 595-600.
- Kanter, M.M., Hamlin, R.L., Unverferth, D.V., Davis, H.W. and Merola, A.J. (1985): Effect of exercise training on antioxidant enzymes and cardiotoxicity of doxorubicin, *J. Appl. Physiol.*, **59**, 1298-1303.
- Kemmer, F.W., Berchtold, P., Berger, M., Starke, A., Cuppers, H.J., Gries, F.A. and Zimmermann, H. (1979): Exercise-induced fall of blood glucose in insulin-treated diabetics unrelated to alteration of insulin mobilization, *Diabetics*, **28**, 1131-1137.
- Kim, M.K. and Kim, Y.C. (1991): Effects of forced physical exercise on carbon tetrachloride hepatotoxicity, *Korean J. Toxicol.*, **7**, 165-171.
- Kim, S.N. and Kim, Y.C. (1992): Potentiation of carbon tetrachloride hepatotoxicity induced by repeated physical exercise in adult female rats, *Korean J. Toxicol.*, **8**, 265-271.
- Kligman, A.M. (1983): A biological brief on percutaneous absorption. *Drug Devolp. Ind. Pharm.*, **9**, 521-560.
- Klotz, U. and Lucke, C. (1978): Physical exercise and disposition of diazepam, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **5**, 349-350.
- Knochel, J.P., Dotin, L.N. and Hamburger, R.J. (1974): Heat stress, exercise, and muscle injury: effects on urate metabolism and renal function, *Ann. Intern. Med.*, **81**, 321-328.
- Koivisto, V.A. and Felig, P. (1978): Effects of leg exercise on insulin absorption in diabetic patients, *New Engl. J. Med.*, **298**, 79-83.
- Lang, J.K., Gohil, K., Packer, L. and Burk, R.F. (1987) Selenium deficiency, endurance exercise capacity, and antioxidant status in rats, *J. Appl. Physiol.*, **63**, 2532-2535.
- Lauffer, R.B. (1991): Exercise as prevention: do the health benefits derive in part from lower iron levels?, *Med. Hypotheses*, **35**, 103-107.
- Laughlin, M.H., Simpson, T., Sexton, W.L., Brown, O.R., Smith, J.K. and Korthis, R.J. (1990): Skeletal muscle oxidative capacity, antioxidant enzymes, and exercise training, *J. Appl. Physiol.*, **68**, 2337-2343.
- Lew, H. and Quintanilha, A. (1991): Effects of endurance training and exercise on tissue antioxidative capacity and acetaminophen detoxification, *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokin.*, **16**, 59-68.
- Lew, H., Pyke, S. and Quintanilha, A. (1985): Changes in the glutathione status of plasma, liver and muscle following exhaustive exercise in rats, *FEBS Lett.*, **185**, 262-266.
- Lullman, H. and Peters, T. (1979): Action of cardiac glycosides on the excitation-contraction coupling in heart muscle, *Prog. Pharmacol.*, **2**, 3-57.
- Lullman, H., Peters, T. and Ziegler, A. (1979): Kinetic events determining the effects of cardiac glycosides, *Trends Pharmacol. Sci.*, **1**, 102-106.
- Mauriz, J.L., Taberner, B., Garcia-Lopez, J., Jorquera, F., Villa, J.G. and Gonzalez-Gallego, J. (2000): Physical exercise and improvement of liver oxidative metabolism in the elderly, *Eur. J. Appl. Physiol.*, **81**, 62-66.
- Mautz, W.J., Kleinman, M.T., Phalen, R.F. and Crocker, T.T. (1988): Effects of exercise exposure on toxic interactions between inhaled oxidant and aldehyde air pollutants, *J. Toxicol. Environ. Health*, **25**, 165-177.
- Mautz, W.J., McClure, T.R., Reischl, P., Phalen, R.F. and Crocker, T.T. (1985): Enhancement of ozone-induced lung injury by exercise, *J. Toxicol. Environ. Health*, **16**, 841-854.
- McDonnell, W.F., Horstman, D.H., Hazucha, M.J., Seal, E., Haak, E.D., Salaam, S.A. and House, D.E. (1983): Pulmonary effects of ozone exposure during exercise: Dose response characteristics, *J. Appl. Physiol.*, **54**, 1345-1352.
- Michaud, T.J., Bachmann, K.A., Andres, F.F., Flynn, M.G., Sherman, G.P. and Rodriguez-Zayas, J. (1994): Exercise training does not alter cytochrome P-450 content and microsomal metabolism, *Med. Sci. Sports Exerc.*, **26**, 978-982.
- Miner, D.J. and Kissinger, P.T. (1979): Evidence from the

- involvement of N-acetyl-p-quinoneimine in acetaminophen metabolism, *Biochem. Pharmacol.*, **28**, 3285-3290.
- Mitchell, J.R., Jollow, D.J. Potter, W.Z., Gillette, J.R. and Brodie, B.B. (1973): Acetaminophen-induced hepatic necrosis. IV. Protective role of glutathione, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **187**, 211-217.
- Monks, A. and Richens, A. (1979): Serum protein binding of valproic acid and its displacement by palmitic acid *in vitro*, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **8**, 187-188.
- Monster, A.C., Boersma, G. and Duba, W.C. (1976): Pharmacokinetics of trichloroethylene in volunteers, influence of workload and exposure concentration, *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, **38**, 87-102.
- Montoliu, C., Valles, S., Piqueras, J.R. and Guerri, C. (1994): Ethanol induced oxygen radical formation and lipid peroxidation in rat brain: effect of chronic alcohol consumption, *J. Neurochem.*, **63**, 1855-1862.
- Mooy, J., Arends, B., van Kemenade, J., Bohm, R., Rahn, K.H. and Van Baak, M. (1986): Influence of prolonged submaximal exercise on the pharmacokinetics of verapamil in humans, *J. Cardiovas. Pharmacol.*, **37**, 940-942.
- Mundie, T.G., Pamplin III, C.L., Phillips, Y.Y. and Smallridge, R.C. (1988): Effect of exercise in sheep on the absorption of intramuscular atropine sulfate, *Pharmacology*, **37**, 132-136.
- Nebert, D.W. and Gonzalez, F.J. (1987): P450 genes: structure, evolution, and regulation, *Annu. Rev. Biochem.*, **56**, 945-993.
- Ortiz de Montellano, P.R. (1986): Oxygen activation and transfer in Cytochrome P-450, Structure, Mechanism, and Biochemistry (Ortiz de Montellano, P.R. ed.). Plenum Press, New York.
- Patel, I.H. and Levy, R.H. (1979): Valproic acid binding to human serum albumin and determination of free fraction in the presence of anticonvulsants and free fatty acids, *Epilepsia*, **20**, 85-90.
- Piatkowski, T.S., Day, W.W. and Weiner, M. (1993): Increased renal drug metabolism in treadmill-exercised Fischer-344 male rats, *Drug Metab. Dispos.*, **21**, 474-479.
- Poortmans, J.R. (1977): Exercise and renal function, *Exerc. Sport Sci. Rev.*, **5**, 255-294.
- Powis, G. (1994): *Anitcancer Drugs: Reactive metabolism and Drug Interaction*, Pergamon Press, Oxford.
- Powis, G. and Snow, D.H. (1978): The effects of exercise and adrenaline infusion upon the blood levels of propranolol and antipyrine in the horse, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **205**, 725-731.
- Pyke, S., Lew, H. and Quintanilha, A. (1986): Severe depletion in liver glutathione during physical exercise, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **139**, 926-931.
- Ramos, C.L., Day, W.W., Piatkowski, T.S., Mei, J., Chesky, J.A. and Weiner, M. (1990): Differential effects of treadmill running and swimming on hepatic microsomal metabolism in middle-aged and aged Fischer 344 rats, *FASEB J.*, **4**, 3462.
- Ravindrananth, V. and Reed, D.J. (1990): Glutathione depletion and formation of glutathione-protein mixed disulfide following exposure of brain mitochondria to oxidative stress, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **169**, 1075-1079.
- Reed, J.S., Smith, N.D. and Boyer, J.L. (1982): Hemodynamic effects on oxygen consumption and bile flow in isolated skate liver, *Am. J. Physiol.*, **242**, G313-318.
- Rowell, L.B. (1974): Human cardiovascular adjustments to exercise and thermal stress, *Physiol. Rev.*, **54**, 75-179.
- Sadowski, J., Gellert, R., Kurkus, J. and Portalaska, E. (1981): Denervated and intact kidney responses to exercise in the dog, *J. Appl. Physiol.*, **51**, 1618-1624.
- Salminen, A. and Vihko, V. (1983): Endurance training reduces the susceptibility of mouse skeletal muscle to lipid peroxidation *in vitro*, *Acta. Physiol. Scand.*, **117**, 109-113.
- Schlaefter, F., Engelberg, I., Kaplanski, J. and Danon, A. (1984): Effect of exercise and environmental heat on theophylline kinetics, *Respiration*, **45**, 438-442.
- Sen, C.K., Atalay, M. and Hanninen, O. (1994): Exercise-induced oxidative stress: glutathione supplementation and deficiency, *J. Appl. Physiol.*, **77**, 2177-2187.
- Sen, C.K., Marin, E., Kretzschmar, M. and Hanninen, O. (1992): Skeletal muscle and liver glutathione homeostasis in response to training, exercise, and immobilization, *J. Appl. Physiol.*, **73**, 1265-1272.
- Shand, D.G., Cotham, R.H. and Wilkinson, G.R. (1976): Perfusion-limited of plasma drug binding on hepatic drug extraction, *Life Sci.*, **19**, 125-130.
- Silverman, F., Folinsbee, L.J., Barnard, J. and Shephard, R.J. (1976): Pulmonary function changes in ozone-interaction of concentration and ventilation, *J. Appl. Physiol.*, **41**, 859-864.
- Simko, V. and Kelley, R.E. (1979): Effect of physical exercise on bile and red blood cell lipids in humans, *Atherosclerosis*, **32**, 423-434.
- Simmons, H.F., James, R.C., Harbison, R.D., Patel, D.G. and Roberts, S.M. (1991): Examination of the role of catecholamines in hepatic glutathione suppression by cold-restraint in mice, *Toxicology*, **67**, 29-40.
- Sjodin, B.Y., Westling, Y.H. and Apple, F.S. (1990): Biochemical mechanism of oxygen free radical formation during exercise, *Sports Med.*, **10**, 236-254.
- Somani, S.M. and Husain, K. (1997): Interaction of exercise training and chronic ethanol ingestion on antioxidant system of rat brain regions, *J. Appl.*

- Toxicol.*, **17**, 329-336.
- Somani, S.M., Gupta, S.K., Frank, S. and Corder, C.C. (1990): Effect of exercise on drug disposition and pharmacokinetics of drugs, *Drug Dev. Res.*, **20**, 251-275.
- Stokinger, H.E., Wagner, W.D. and Wright, P.G. (1956): Studies of ozone toxicity. I. Potentiating effects of exercise and tolerance development, *Am. Med. Assoc. Arch. Environ. Health*, **14**, 158-162.
- Superko, H.R., Adams, W.C. and Daly, P.W. (1984): Effects of ozone inhalation during exercise in selected patients with heart disease, *Am. J. Med.*, **77**, 463-470.
- Swartz, R.D. and Sidell, F.R. (1973): Effects of heat and exercise on the elimination of pralidoxime in man, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **14**, 83-89.
- Swartz, R.D., Sidell, F.R. and Cucinell, S.A. (1974): Effects of physical stress on the disposition of drugs eliminated by the liver in man, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **188**, 1-7.
- Sweeney, G.D. (1981): Drugs - some basic concepts, *Med. Sci. Sports Exerc.*, **13**, 247-251.
- Theilade, P., Hansen, J.M., Skovsted, L. and Kampmann, J.P. (1979): Effect of exercise on thyroid parameters and on metabolic clearance rate of antipyrine in man, *Acta Endocrinol.*, **92**, 271-276.
- Van Baak, M.A. (1990): Influence of exercise on the pharmacokinetics of drugs, *Clin. Pharmacokinet.*, **19**, 32-43.
- Verstappen, F.T.J. and Van Baak, M.A. (1987): Exercise capacity, energy metabolism and  $\beta$ -adrenoceptor blockade: comparison between a  $\beta$ 1-selective and a non-selective beta blocker, *Eur. J. Appl. Physiol.*, **56**, 712-718.
- Vesell, E.S. (1984): Complex effects of diet on drug disposition *Clin. Pharmacol. Ther.*, **36**, 285-296.
- Westcott, J.Y., Weiner, H., Schutz, I. and Myers, R.D. (1980): *In vivo* acetaldehyde in the brain of the rat treated with ethanol, *Biochem. Pharmacol.*, **29**, 411-414.
- Winningham, M.L. (1994): Exercise and cancer in Exercise for Prevention and treatment of Illness (Goldberg, L. and Elliot, D.L. eds.). F.A. Davies Co., Philadelphia.
- Yang, C.S., Yoo, J.S., Ishizaki, H. and Hong, J.Y. (1990): Cytochrome P450IIE1: roles in nitrosamine metabolism and mechanisms of regulation, *Drug Metab. Rev.*, **22**, 147-159.
- Yiamouyiannis, C.A., Sander, R.A. Walkins, J.B., III and Martin, B.J. (1990): Chronic physical exercise alters xenobiotic biotransformation, *FASEB J.*, **4**, 3461.
- Ylitalo, P. and Hinkka, H. (1985): Effect of exercise on plasma levels and urinary excretion of sulphadimidine and procainamide, *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.*, **23**, 548-553.
- Ylitalo, P., Hinkka, H. and Neuvonen, P.J. (1977): Effect of exercise on the serum level and urinary excretion of tetracycline, doxycycline and sulphamethiazole, *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **12**, 367-373.
- Yoon, M.Y. and Kim, Y.C. (1994): Effects of acute physical exercise on acetaminophen hepatotoxicity in female rats, *Korean J. Toxicol.*, **10**, 333-340.
- Yoon, M.Y., Kim, S.N. and Kim, Y.C. (1997): Potentiation of acetaminophen hepatotoxicity by acute physical exercise in rats, *Res. Commun. Mol. Pathol. Pharmacol.*, **96**, 35-44.