



УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

Радица Н. Драгојловић Ружичић

**Морфолошки и функционални аспекти
срчане адаптације на тренинг и детренинг
код пацова различитог пола**

докторска дисертација

Крагујевац, 2020. године



UNIVERZITET U KRAGUJEVCU
FAKULTET MEDICINSKIH NAUKA

Radica N. Dragojlović Ružičić

**Morfološki i funkcionalni aspekti srčane
adaptacije na trening i detrening kod pacova
različitog pola**

doktorska disertacija

Kragujevac, 2020.



UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC
FACULTY OF MEDICAL SCIENCES

Radica N. Dragojlovic Ruzicic

**Morphological and functional aspects of
cardiac adaptation to training and detraining in
rats of different sexes**

doctoral dissertation

Kragujevac, 2020.

ИДЕНТИФИКАЦИОНА СТРАНИЦА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

<i>Аутор</i>
Име и презиме: Радица Драгојловић Ружичић
Датум и место рођења: 19.08.1961. године, Чачак, Република Србија
Садашње запослење: Начелник физикалне медицине и рехабилитације ВМЦ Карабурма, Београд
<i>Докторска дисертација</i>
Наслов: Морфолошки и функционални аспекти срчане адаптације на тренинг и детренинг код пацова различитог пола
Број страница: 131
Број слика: 10 слика и 50 табела
Број библиографских података: 309
Установа и место где је рад израђен: Факултет медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу, Крагујевац
Научна област (УДК): медицина, експериментална и примењена физиологија са спортском медицином
Ментор: Проф. др Душица Ђорђевић
<i>Оцена и одбрана</i>
Датум пријаве теме: 29.02.2016.
Број одлуке и датум прихватања теме докторске/уметничке дисертације: бр. IV-03-1044/17 од 02.11.2016.
Комисија за оцену научне заснованости теме и испуњености услова кандидата: <ol style="list-style-type: none">1. Проф. др Владимир Јаковљевић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Физиологија, председник;2. Проф. др Дејан Јеремић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Анатомија, члан;3. Проф. др Драган Радовановић, редовни професор Факултета спорта и физичког васпитања Универзитета у Нишу за ужу научну област Физиологија, члан.
Комисија за оцену и одбрану докторске дисертације: <ol style="list-style-type: none">1. Доц. др Исидора Милосављевић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармацеутска биотехнологија, председник;2. Доц. др Илија Јефтић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка физиологија, члан;3. Проф. др Драган Радовановић, редовни професор Факултета спорта и физичког васпитања Универзитета у Нишу за ужу научну област Физиологија, члан.
Датум одбране дисертације:

IDENTIFIKACIONA STRANICA DOKTORSKE DISERTACIJE

<i>Autor</i>
Ime i prezime: Radica Dragojlović Ružičić
Datum i mesto rođenja: 19.08.1961. godine, Čačak, Republika Srbija
Sadašnje zaposlenje: Načelnik fizikalne medicine i rehabilitacije VMC Karaburma, Beograd
<i>Doktorska disertacija</i>
Naslov: Morfološki i funkcionalni aspekti srčane adaptacije na trening i detrening kod pacova različitog pola
Broj stranica: 131
Broj slika: 10 slika i 50 tabela
Broj bibliografskih podataka: 309
Ustanova i mesto gde je rad izrađen: Fakultet medicinskih nauka, Univerzitet u Kragujevcu, Kragujevac
Naučna oblast (UDK): medicina, eksperimentalna i primenjena fiziologija sa sportskom medicinom
Mentor: Prof. dr Dušica Đorđević
<i>Ocena i odbrana</i>
Datum prijave teme: 29.02.2016.
Broj odluke i datum prihvatanja teme doktorske/umetničke disertacije: br. IV-03-1044/17 od 02.11.2016.
Komisija za ocenu naučne zasnovanosti teme i ispunjenosti uslova kandidata: <ol style="list-style-type: none">1. Prof. dr Vladimir Jakovljević, redovni profesor Fakulteta medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu za užu naučnu oblast Fiziologija, predsednik;2. Prof. dr Dejan Jeremić, vanredni profesor Fakulteta medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu za užu naučnu oblast Anatomija, član;3. Prof. dr Dragan Radovanović, redovni profesor Fakulteta sporta i fizičkog vaspitanja u Nišu za užu naučnu oblast Fiziologija, član.
Komisija za ocenu i odbranu doktorske disertacije: <ol style="list-style-type: none">1. Doc. dr Isidora Milosavljević, docent Fakulteta medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu za užu naučnu oblast Farmaceutska biotehnologija, predsednik;2. Doc. dr Ilija Jeftić, docent Fakulteta medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu za užu naučnu oblast Patološka fiziologija, član;3. Prof. dr Dragan Radovanović, redovni profesor Fakulteta sporta i fizičkog vaspitanja u Nišu za užu naučnu oblast Fiziologija, član.
Datum odbrane disertacije:

DOCTORAL DISSERTATION IDENTIFICATION PAGE

<i>Author</i>
Name and surname: Radica Dragojlovic Ruzicic
Date and place of birth: 19.08.1961., Cacak, Republic of Serbia
Current employment: Head of Physical Medicine and Rehabilitation of VMC Karaburma, Belgrade
<i>Doctoral Dissertation</i>
Title: Morphological and functional aspects of cardiac adaptation to training and detraining in rats of different sexes
No. of pages: 131
No. of images: 10 images and 50 tables
No. of bibliographic data: 309
Institution and place of work: Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Kragujevac
Scientific area (UDK): medicine, experimental and applied physiology with sports medicine
Mentor: Assoc. prof. Dušica Đorđević
<i>Grade and Dissertation Defense</i>
Topic Application Date: 29.02.2016.
Decision number and date of acceptance of the doctoral/artistic dissertation topic : no. IV-03-1044/17 from 02.11.2016.
Commission for evaluation of the scientific merit of the topic and the eligibility of the candidate: <ol style="list-style-type: none">1. Prof. dr Vladimir Jakovljevic, Full professor at the Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Physiology, president;2. Prof. dr Dejan Jeremic, Associate Professor at the Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Anatomy, member ;3. Prof. dr Dragan Radovanovic, Full professor at the Faculty of Sport and Physical Education , University of Nis, Physiology, member.
Commission for evaluation and defense of the doctoral dissertation: <ol style="list-style-type: none">1. Doc. dr Isidora Milosavljevic, Assistant professor at the Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Pharmaceutical biotechnology, president;2. Doc. dr Ilija Jeftic, Assistant professor at the Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Pathological physiology, member;3. Prof. dr Dragan Radovanovic, Full professor at the Faculty of Sport and Physical Education, University of Nis, Physiology, member.
Date of Dissertation Defense:

Сажетак

Увод: Док су механизми одговорни за благотворно дејство аеробног тренинга на функцију кардиоваскуларног система добро познати, утицај престанка тренинга на параметре срчане функције нису довољно разјашњени. Осим тога, улога оксидативног стреса у ефектима које на кардиоваскуларни систем оставља тренинг и престанак тренажног процеса су такође мало познати. На крају, полне разлике у добијеним ефектима су додатна непознаница

Циљ: Студија је имала за циљ да утврди појаву и брзину реверзибилности срчане адаптације након престанка аеробног тренинга, као и да открије постојање разлике међу половима приликом тренинга/престанка тренинга. Улога оксидационог стреса у добијеним ефектима је такође испитивана.

Метод: Wistar albino пацови (женке и мужјаци) су сврстани у следеће групе: контролна, тренинг и две детренинг групе. Тренажни процес је подразумевао програмирани тренинг пливања у сепцијално конструисаном базену за пливање пацова. Изолована срца су перфундована по Langendorff техници при чему су праћени следећи кардиодинамски параметри: максимална и минимална стопа развоја притиска у левој комори ($dp/dt \max$, $dp/dt \min$), систолни и дијастолни притисак у левој комори (SLVP, DLVP), фреквенца срца (HR) и коронарни проток (CF). У узорцима крви и коронарног венског ефлуента су одређивани маркери оксидационог стреса: индекс липидне пероксидације мерен у форми TBARS, азот моноксид у облику нитрита - NO_2^- , супероксид анјон радикал - O_2^- , водоник пероксид - H_2O_2 , супероксид дизмутаза – SOD, каталата – CAT, редуковани глутатион – GSH.

Резултати: Овим истраживањем смо на моделу изолованог срца пацова потврдили постојање тренингом изазваних промена срчане функције. Престанак тренинга је био праћен губитком тих адаптација, који је био бржи код мужјака него код женки. Примењени тип тренинга је узроковао позитивне адаптационе промене антиоксидационог заштитног система које су се манифестовале повећаном ензимском активношћу. Након прекида тренинга уочен је парцијални губитак ових тренингом изазваних адаптација. Повећање антиоксидационог капацитета се дуже задржало код мужјака

Кључне речи: тренинг, детренинг, изоловано срце, оксидативни стрес, пацови

Abstract

Introduction: While the mechanisms responsible for the beneficial effects of aerobic training on cardiovascular function are well known, the impact of training cessation on cardiac function parameters has not been sufficiently elucidated. In addition, the role of oxidative stress in the effects on the cardiovascular system that training and cessation of the training process achieve, are also little known. In the end, the gender differences in the obtained effects are additionally unknown

Objective: The study aimed to determine the occurrence and rate of reversibility of cardiac adaptation after cessation of aerobic training, as well as to detect the existence of gender differences during training / cessation of training. The role of oxidative stress in the obtained effects was also investigated.

Methods: Wistar albino rats (females and males) were classified into the following groups: control, training and two detraining groups. The training process involved programmed swimming training in a specially constructed rat swimming pool. Isolated hearts were perfused according to the Langendorff technique, where the following cardiodynamic parameters were monitored: maximum and minimum rate of left ventricular pressure development ($dp / dt \text{ max}$, $dp / dt \text{ min}$), systolic and diastolic left ventricular pressure (SLVP, DLVP), heart frequency (HR) and coronary flow (CF). Markers of oxidative stress were determined in blood and coronary venous effluent samples: index of lipid peroxidation measured in the form of TBARS, nitric oxide in the form of nitrite - NO_2^- , superoxide anion radical - O_2^- , hydrogen peroxide - H_2O_2 , superoxide dismutase - SOD, catalase CAT, reduced glutathione - GSH.

Results: In this study, we confirmed the existence of training - induced changes in cardiac function in a model of an isolated rat heart. Cessation of training was followed by loss of these adaptations, which was faster in males than in females. The application of this type of training caused positive adaptive changes in the antioxidant defense system, which were manifested by increased enzyme activity. After the interruption of training, a partial loss of these training-induced adaptations was observed. The increase in antioxidant capacity lasted longer in males.

Key words: training, detraining, isolated heart, oxidative stress, rats

САДРЖАЈ

1	УВОД.....	11
1.1	Срце као „физиолошка пумпа“.....	12
1.1.1	Радни циклус срца.....	12
1.1.2	Контрактилност миокарда.....	13
1.1.3	Коронарна циркулација.....	13
1.2	Физичка активност.....	14
1.2.1	Врсте спортских дисциплина.....	15
1.2.2	Ефекти физичке активности на КВС.....	15
1.2.3	Прекомерна физичка активност.....	17
1.2.4	Ефекти престанка тренинга на КВС.....	20
1.3	Хипертрофија срца.....	21
1.3.1	Спортско или атлетско срце.....	21
1.3.2	Изненадна смрт и активни спортисти.....	27
1.3.3	Хипертрофија срца на анималном моделу.....	29
1.4	Разлике између полова и физичка активност.....	30
1.5	Оксидативни стрес и физичка активност.....	32
1.6	Компоненте антиоксидационе одбране.....	36
1.7	Ефекат физичке активности на оксидативни стрес и антиоксидативну заштиту.....	38
2	ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ ИСТРАЖИВАЊА.....	40
2.1	Циљеви истраживања.....	42
2.2	Хипотезе студије.....	42
3	МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ.....	43
3.1	Врста студије.....	44
3.2	Метод ретроградне перфузије изолованог срца по Лангендорф-у.....	44
3.3	Експериментални протокол.....	45
3.4	Мерење маркера оксидативног стреса.....	48
3.5	Статистичка анализа резултата.....	49
4	РЕЗУЛТАТИ.....	50
4.1	Морфометријске карактеристике пацова.....	51
4.2	Кардиодинамски параметри.....	55

4.2.1	Поређење група које су пливале са контролним групама старости 16 недеља (мушјаци и женке)	55
4.2.2	Поређење група које су две недеље паузирале након тренинга са контролним групама старости 18 недеља (мушјаци и женке)	60
4.2.3	Поређење група које су 4 недеље паузирале од пливања са контролним групама старости 20 недеља (мушјаци и женке)	65
4.2.4	Поређење група које су пливале са групама које су две и четири недеље паузирале након пливања (мушјаци и женке)	70
4.2.5	Поређење група мушјака и женки након престанка тренинга од 2 недеље и престанка тренинга од 4 недеље	74
4.3	Оксидациони стрес у коронарном ефлуенту пацова	78
4.3.1	Поређење параметара оксидационог стреса група које су пливале 8 недеља са контролним групама старости 16 недеља (мушјаци и женке)	79
4.3.2	Поређење параметара оксидационог стреса група мушјака и женки након престанка тренинга од две недеље са контролама старости 18 недеља	82
4.3.3	Поређење параметара оксидационог стреса између група које су 4 недеље прекинуле пливања са контролама старости 20 недеља (мушјаци и женке)	85
4.3.4	Поређење група које су пливале са групама које су две и четири недеље паузирале након пливања (мушјаци и женке)	89
4.3.5	Поређење група мушјака и женки након престанка пливања од 2 недеље са групама које су 4 недеље паузирале након пливања	92
4.4	Ефекти пливања и престанка пливања на параметре системског оксидационог стреса и параметре антиоксидационе заштите	95
5	ДИСКУСИЈА	102
5.1	Утицај тренинга и периода мировања на морфометријске карактеристике пацова	103
5.2	Кардиодинамика изолованих срца пацова	104
5.3	Оксидациони стрес у коронарном ефлуенту и системској циркулацији пацова након тренинга и периода мировања	108
6	ЗАКЉУЧАК	112
7	ЛИТЕРАТУРА	114

І

УВОД

”Ако могу спречити само једно срце да се сломи, нисам узалудно живела.”

The Poems of Emily Dickinson 1955.god (1830 -1886.god), америчка песникиња, због здравствених проблема била окренута писању и поезији.

1.1 СРЦЕ КАО „ФИЗИОЛОШКА ПУМПА“

Срце је централни орган кардиоваскуларног система (КВС), које својим аутоматизмом и ритмичком активношћу обезбеђује континуирани ток крви. Срце се састоји из две пумпе - „десног и левог срца“. Десна страна прима редуковану крв из организма и шаље је под ниским притиском (15mmHg) кроз плућа (плућна циркулација). Лева страна („лево срце“) прима оксигенисану крв из плућа и пумпа је под високим притиском (око 100 mmHg) до свих ткива у организму (системска циркулација). Тешко да би и једна механичка пумпа могла бити равна срцу (1, 2).

Миокард (срчани мишић) је изграђен од попречно-пругастих мишићних влакана, са једним или више једара у свакој ћелији. Мишићна влакна се гранају и међусобно комуницирају преко прелазних плоча, чиме је омогућено да миокард функционише као јединствена целина тј. функционални синцицијум. У прелазним плочама налазе се нексуси-пукотинасти спојеви и електрични отпор кроз прелазне плоче износи 1/400 отпора кроз спољашњу мембрану. Захваљујући оваквој структури надражај се несметано и веома брзо шири по целом миокарду, па ако је драж достигла праговни интензитет контракција миокарда је максимална. То је принцип закона „све или ништа“ (*all-or-none*) који гласи: „Срце се максимално контрахује на дејство сваке дражи која је већа од праговне дражи, у датим условима“. Разлог оваквог понашања је функционални синцицијум миокарда, а дати услови су различит проток, температура и фреквенција срчаног рада. Bowditch је објаснио закон „све или ништа“ као стање при чему снага срчане контракције не зависи од интензитета стимуланса, али се снага контракције мења са променама фреквенце, температуре и величине протока крви (1-3).

1.1.1 Радни циклус срца

Радни циклус срца представља временски интервал који обухвата систолу (контракцију) и дијастолу (релаксацију) срца (1). Надражаји за рад срца стварају се нормално у SA чвору и даље преко спроводног система се преносе на читаву мускулатуру комора. После сваког импулса који се из SA чвора распростире по читавом срцу, настаје једна срчана контракција. Након сваке контракције настаје релаксација срчаног мишића тако да се циклично смењују периоди контракције и релаксације (1-4). Током систоле коморе крв се избацује у аорту или плућну артерију, док се током дијастоле коморе пуне крвљу из преткомора (1-4). Срчани циклус који укупно траје 0,8 s. При сваком срчаном циклусу из леве коморе испумпа се количина крви која се назива ударни или систолни волумен (5, 6). Минутни волумен срца је запремина крви коју срце испумпа током једног минута (у миру износи 4-6 L/min), једнак је производу ударног волумена и фреквенције срца. Количник ударног волумена и вентрикуло-дијастолног волумена представља ејекциону фракцију, која под нормалним физиолошким околностима износи 60-80%. Њено смањење указује на оштећење срчаног мишића и слабију контрактилност (7, 8).

Праћењем и приказом волумена, притиска, протока, електрокардиографских и

фонографских догађаја током срчаног циклуса добија се Wiggers-ов график. Познавање наведених параметара омогућава адекватно разјашњење срчаног циклуса и догађаја који се збивају унутар овог кратког периода.

1.1.2 Контрактилност миокарда

Контрактилност или инотропност миокарда је способност скраћивања срчаних мишићних влакана под утицајем надражаја. Дефинише се и као способност срца да генерише силу потребну за избацивање ударног волумена срца задатог претходним оптерећењем (*preload*) и накнадним оптерећењем (*afterload*) (9, 10).

Preload се односи на повећан венски прилив у срце и карактеристичан је за завршни део релаксације вентрикула.

Afterload подразумева рад срца односно контракцију којој се супротставља повишени притисак у аорти (на пример у случају хипертензије) (4). Снага контракције срчаног мишића је директно пропорционална порасту концентрације калцијумских јона и *preload*-у, а обрнуто пропорционална *afterload*-у. Осим тога и аутономни нервни систем утиче на контрактилност. Тако симпатикус делује позитивно инотропно, а парасимпатикус негативно (9, 10). Разумљиво је да у клиничкој пракси сви ови чиниоци интерферирају чинећи целокупан феномен контрактилности изузетно комплексним и динамичним. У клиници се за процену контрактилности користе јединице као што су $dp/dt \max$ и $dp/dt \min$ које детерминишу систолну и дијастолну функцију срца односно означавају способност срчаног мишића да се скупи и рашири. За ову студију је, због њене тематике, одређивање параметара контрактилности било једно од најважнијих мерења.

1.1.3 Коронарна циркулација

Будући да је и коронарни проток тема истраживања, осврнућемо се на коронарни проток, више на артеријски део и његову регулацију.

Коронарна циркулација је део системске циркулације и одговорна је за снабдевање ткива миокарда крвљу и размену материја. Састоји се од артерија, артериола, капилара, венула и вена. Срчана циркулација износи око 250 ml у минути за време мировања (11-15).

Коронарне артерије обухватају леву (лат.*arteria coronaria sinistra*) и десну (лат.*arteria coronaria dextra*) коронарну артерију које се одвајају иза аортних семилунарних залистака, тј. коронарних синуса. Коронарне артерије се пуне крвљу за време повишеног притиска у аорти током дијастоле (16-21). Током свог епикардијалног тока дају низ бочних грана, које се гранају на крвне судове све мањег дијаметра, који потом улазе у миокард до субендокардијалних слојева. Упростено посматрајући лева коронарна артерија исхрањује лево срце а десна срчана десно срце и SA чвор. Венски коронарни систем завршава се коронарним синусом који се улива у десну преткомору (22-24).

Коронарни крвни судови се у функционалном и морфолошком смислу могу посматрати кроз два одељка: велики епикардијални ткз. спроводни коронарни крвни судови и резистенцијални коронарни крвни судови дијаметра мањег од 300 μm . Спроводне коронарне артерије не пружају отпор при протоку крви. Значајно повећање отпора наступа са смањењем дијаметра коронарних крвних судова од малих артерија промера 300 μm ка мањим артериолама промера око 100 μm (25, 26). Проток крви

кроз миокард је детерминисан „коронарним проточним притиском“ тј. градијентом притиска између аортног корена и десне преткоморе. У физиолошким условима градијент притиска се одржава дуж великих епикардијалних коронарних артерија са минималним губицима дуж дисталних делова. Проласком крви дуж микроваскуларне циркулације интракоронарни притисак се постепено смањује. Притисак се највише смањује током проласка крви кроз артерије дијаметра мањег од 300 μm , достижући вредности од 20 – 30 mmHg. Наведени притисак је још увек довољан за одржавање градијента кроз капиларну мрежу.

На целокупну резистенцију утичу и екстраваскуларни фактори: систолни притисак леве коморе, контрактилност миокарда и срчана фреквенца. Ради одржања протока дуж капиларне мреже неопходна је координисана интеракција између ауторегулаторних механизма ”коронарног проточног притиска” и микроваскуларне резистенције. Ови ауторегулаторни механизми код смањења ”коронарног проточног притиска” доводе до пада и микроваскуларне резистенције и обрнуто. Захваљујући адекватним ауторегулаторним механизмима коронарни проток остаје на константном нивоу без обзира на кардијално оптерећење у физиолошким условима (27, 28).

1.2 ФИЗИЧКА АКТИВНОСТ

По дефиницији Америчког Колеца Спортске Медицине (ACSM 2001) (29), физичка активност је сваки покрет тела који је последица мишићне контракције и који доводи до потрошње енергије. Она обухвата широк спектар активности, игру, физичко (телесно) вежбање, такмичарске спортске дисциплине. Физичка активност подразумева и физички напор током професионалних активности или током обављања кућних послова, односно било коју врсту физичког рада.

На физичку активност данас се гледа као на важну компоненту здравог живота и тема је многих истраживања. Модеран начин живљења у великој мери елиминира физичку активност као фундаментални стимулус живота (29). Поред доказаног значаја физичке активности, неактивност прети да постане глобални проблем од дечјег узраста па преко свих слојева старосне и социјалне структуре. Новија истраживања указују да око 60-70% становништва развијених земаља не остварује минимални ниво физичке активности (30).

Физичка активност је битна у одржавању здравственог и функционалног стања организма, битна је у превенцији бројних обољења:

- смањује ризик од настанка кардиоваскуларних обољења (31),
- спречава настанк повећане концентрације масноћа у крви, побољшава липопротеински профил (повећава HDL - липопротеине високе густине, а смањује LDL - липопротеине ниске густоће),
- смањује ризик од настанка шећерне болести независне о инсулину (32, 33),
- смањује ризик од можданог удара,
- повољно делује на аутономни нервни систем,
- смањује ризик од настанка карцинома дебелог црева,
- смањује ризик од настанка инконтиненције,
- смањује прекомерну телесну тежину (34),
- превенира настанк остеопорозе.

1.2.1 Врсте спортских дисциплина

Спортске дисциплине се могу условно поделити на:

- спортске дисциплине типа снаге,
- спортске дисциплине типа издржљивости,
- спортови типа издржљивости и снаге.

1.2.1.1 Спортови типа снаге

Спортови типа снаге су дизање тегова, рвање, „body bilding“, гимнастика, бацање кугле и копља, бокс, џудо, карате, спринт, скакање у даљ и др. (35, 36). У основи ових спортова је изометријски или статички физички рад код којих се не мења битније дужина мишићних влакана током контракције, али се мишићни тонус повећава при свакој контракцији. У физичком напору долази до контракције веће групе мишића и услед локалне компресије крвних судова као и због рефлексне вазоконстрикције долази до великог отпора протицању крви што резултира порастом артеријског крвног притиска (37). Код ових спортиста лева комора је оптерећена дијастолним притиском и након продуженог трајања оваквог оптерећења долази до повећања дебљине зида леве коморе и настанка концентричне хипертрофије миокарда. Маса миокарда је повећана, а волумен коморе остаје непромењен или је чак и смањен.

1.2.1.2 Спортови типа издржљивости

Код спортова типа издржљивости срце је оптерећено волуменом, односно повећан је прилив крви у срце. У ове спортове се убрајају: пливање (400, 1500 m, маратон), маратон-трчање, трчање средње и дуге пруге, фудбал, кошарка, скијање (алпске дисциплине), рукомет и др. Код ових оптерећења заступљен је изотонички или динамички физички рад, што подразумева да скелетни мишићи током активности наизменично смањују своју дужину и релаксирају се. Током контракција мишићи мењају своју дужину, а тонус остаје углавном сталан. Контракције мишића делују као мишићна пумпа на крв која се потискује ка срцу, при чему срце бива оптерећено волуменом (38). Код ових спортиста прилив крви у срце је повећан тако да долази до оптерећења срца волуменом што може довести до ексцентричне хипертрофије срца. Овде се прави паралела са волумним оптерећењем миокарда који се среће нпр.у валвуларној регургитацији.

1.2.1.3 Спортови типа издржљивости и снаге

Спортови издржљивости и снаге су бициклизам и веслање (38).

1.2.2 Ефекти физичке активности на КВС

Уколико је правилно и стручно вођено, редовно вежбање изазива позитивне промене у структури и функцији срца (39, 40). Повећање кардиоваскуларног капацитета услед бављења спортом повезано је са нижом срчаном фреквенцијом у

миру и при раду субмаксималног интензитета. Дуже бављење спортом праћено је повећањем масе и запремина комора, резултира хипертрофијом миоцита, повећава се ударни волумен срца, минутни волумен итд (39, 41). Ефекти који ће се испољити на срцу зависе и од врсте физичке активности одн. спортске дисциплине.

1.2.2.1 Утицај физичке активности на срчану фреквенцију

За време физичког напора потребе скелетне мускулатуре за кисеоником расту. За уредно снабдевање одговоран је транспортни систем за допремање кисеоника који подразумева следеће механизме:

- Срчана фреквенција - HR (*heart rate*);
- Ударни волумен (УВ);
- Минутни волумен (МВ);
- Плућна функција;
- Крвни притисак;
- Коронарни проток крви;
- Периферне васкуларне промене (42).

Фреквенција срца је број срчаних циклуса у току једног минута, просечно код здравих особа износи 65-75 циклуса/мин. На фреквенцију срца утичу године, пол, положај тела спољна средина, психичко стање, концентрација хормона надбубрежне и тиреоидне жлезде у крви. Уношење хране, пушење, конзумирање кафе и чаја убрзавају фреквенцију срца у мировању (42). Физички активне особе имају спорији рад срца у миру због преовладавања дејства парасимпатикуса (*n.vagus-a*) на миокард. Успешност тренажног процеса може се проценити мерењем фреквенције срца у мировању. Ако фреквенција срца у току дужег периода показује благо смањење вредности, то је знак добро дозирањег тренинга и позитивних адаптација организма. Ако је фреквенција у мировању увек на истој вредности, то је најчешће због недовољног оптерећења. Блага тенденција повећања фреквенције у миру је најчешће последица већег интензитета тренинга, што проузрокује хронични замор организма. Особе које се баве спортом типа издржљивости имају ниску фреквенцију срца у мировању. На Олимпијским играма у Амстердаму 1928. године измерена је просечна фреквенција срца у мировању од 50 отк/мин код 260 учесника, а најнижа је била 28 отк/мин.

1.2.2.2 Физичка активност и ударни волумен срца

Ударни волумен срца (УВ) је запремина крви коју коморе у току систоле истисну у велике артерије. На ударни волумен срца утиче узраст, повећава се од рођења до одраслог доба, у старости се смањује због слабљења снаге миокарда. На УВ утиче пол, код жена је УВ око 25% мањи у односу на мушкарце истих година, што је последица мање телесне масе. Ефекат испољава положај тела, у усправном положају (утицај земљине теже), запремина крви која се улива у десну преткомору је мања, па је мањи УВ (1, 3). Редовном физичком активношћу повећава се УВ срца, просечно код тренираних у мировању достиже 100 ml (просечна вредност 70 ml). Повећање УВ резултат је повећане снаге срчаног мишића па је и истискивање крви у фази систоле комора потпуније. Код спортиста који се баве спортом типа издржљивости, УВ може бити и 205 ml. Велике вредности УВ су битне за постизање добрих спортских

результат услед повећане запремине комора, снажније контракције миокарда и комбинацијом ових механизма (2, 9).

1.2.2.3 Физичка активност и минутни волумен срца

Минутни волумен срца (МВС) је запремина крви коју свака комора истисне у циркулацију у току једног минута. У мировању једнак је и код тренираних и нетренираних особа и износи око 5 L/min. Код тренираних особа остварује се на рачун веће вредности ударног волумена (100 ml) и спорије фреквенције срца (50 отк/min), а код нетренираних учесталијом фреквенцијом (70 отк/min) и мањим ударним волуменом (70 ml). Рад срца је ефикаснији ако се МВС остварује већим ударним волуменом и са мањом фреквенцијом (1).

На МВС утиче интензитет рада, трајање рада, положај тела у коме се ради, темпо покрета и утренираност. Код жена је за око 1,5 L/min већи него код мушкараца истих година, за исти интензитет при умереном раду. То је последица мање способности крви за транспорт кисеоника код жена него код мушкараца, па за исти утрошак кисеоника женске особе морају да остваре већи МВС (43). Код физички активних особа које тренирају по типу издржљивости максимална вредност МВС је 8 пута већа него у мировању (око 40 L/min). Овако велики МВС остварују се максималном фреквенцијом срца (и до 200 отк/мин) и максималним ударним волуменом (око 200 ml). Што је већа вредност МВС, способност особе да транспортује кисеоник биће већа, а тим и продукција енергије из аеробних извора и особа ће бити способнија за већи рад, односно оствариће боље резултате у спорту.

1.2.2.4 Механизми адаптације КВС на физичко оптерећење

Три су механизма адаптације КВС током интензивног физичког напора:

- *Резерва фреквенције срца:* фреквенција срца се може повећати од вредности у мировању до максималних вредности за 2,5 пута код нетренираних, а око 4 и више пута код тренираних особа.
- *Резерва ударног волумена:* УВ се може повећати за 1,5 пута код нетренираних, и до 2 пута код тренираних особа. Ово повећање се постиже на два начина: потпунијим истискивањем крви из комора и повећањем волумена крви на крају дијастоле због повећаног ефективног притиска пуњења. Ова два механизма омогућавају повећање МВС до максималних вредности од 25 L/min код нетренираних и преко 40 L/min код тренираних особа.
- *Повећано коришћење кисеоника:* при максималном раду коришћење кисеоника из артеријске крви може да се повећа за 3-3,5 пута у односу на вредности у мировању.

Наведена три механизма омогућавају снабдевање активних мишића кисеоником, које при максималном напору је до 50 пута веће него у мировању (3).

1.2.3 Прекомерна физичка активност

У спорту и спортској медицини реалан проблем представља прекомерна физичка активност. По дефиницији, претренираност је појава изазвана применом прекомерног оптерећења које превазилази индивидуалне адаптацијске способности спортисте и као таква захтева прекомерну мобилизацију структурних, функционалних и биохемијских капацитета организма (44-47).

Узроци претренираности су (48):

- Грешке у програмирању тренинга (недовољно време опоравка између тренинга;
- Пречеста примена високо-интензивних оптерећења тренинга и такмичења;
- Нагло повећање оптерећења након дужег одсуства с тренинга;
- Неодговарајући стил живота;
- Специфичности социјалног окружења.

Грешке у програмирању тренинга односе се најчешће на учесталу примену високо-интензивних оптерећења током тренинга и такмичења између којих нема довољно времена за опоравак. Претренираности су такође подложни спортисти који су након дужег прекида тренинга (болести, повреде и сл.) подвргнути високим тренажним оптерећењима. Треба имати у виду да код тих спортиста, некада умерена оптерећења, сада могу бити превелика. До претренираности може доћи и услед неодговарајућег начина живота. Организам спортисте не успева да се адекватно опорави за следећи тренинг нпр. услед недостатка сна, због пушења, конзумирања алкохола, лоше исхране и сл. Неретко и специфично социјално окружење онемогућава квалитетан одмор као нпр. велике дневне обавезе, стресови у породици и на послу. Важна је и примена метода опоравка за превенцију претренираности (масажа, криотерапија, електростимулација, употреба фармаколошких средстава итд.), а које у данашњим условима често нису доступне.

По свом трајању претренираност се може условно поделити на *акутну* (eng. overreaching) која резултира краткотрајним смањењем способности и *хроничну* (eng. overtraining) која за последицу даје дуготрајно смањење способности спортиста. Опоравак од претренираности може трајати од неколико недеља до неколико месеци, а неретко се догађа да хронично претренирани спортисти чак прекидају спортске каријере (eng. burnout).

1.2.3.1 Симптоми и последице претренираности

Претренираност се манифестује бројним симптомима, а може резултирати и бројним последицама. Психофизичке последице (симпатичке или парасимпатичке) огледају се у поремаћају расположења (апатија, депресија или раздражљивост, несаница). Често долази до губитка апетита што води смањењу телесне тежине, а то директно делује на способност испољавања максималних могућности током такмичења. Последице се огледају и у паду либида, честим умором, појачаним знојењем. Успорен је процес опоравка организма у односу на способности опоравка спортиста пре наступања претренираности. Симпатичке последице претренираности су повећана фреквенција срца и артеријски крвни притисак у миру. Парасимпатичке последице су управо супротне, одн. снижење фреквенције срца и артеријског крвног

притиска у миру. Неке болести дисајног система такође се сматрају последицом претренираности (49, 50).

Последице могу бити и смањење нивоа лимфоцита у крви (lymphocytopenia) што слаби имунолошки систем, изостанак менструације, смањење нивоа тестостерона, повећано лучење кортизола. Можда најважније и директно повезано с успехом у спорту је чињеница да се смањују функционалне способности мишића, што је од пресудног значаја у спорту. Такође, „претренирани“ спортисти су подложнији повредама (51).

Горе наведени симптоми су важни показатељи претренираности и јако је битно уочити симптоме на време како би се избегле озбиљне последице (52, 53).

У спортској медицини се све више посвећује пажња повезаности оксидативног стреса и физичке активности. Маркери оксидативног стреса могу бити важни параметри биолошког праћења спортисте (54-56). Велики број студија је показао да активно вежбање има потенцијала да изазове оксидативни стрес, али да редовно вежбање води усходној регулацији ендогеног АОС спортисте (57, 58).

Током последњих деценија дошло је до велике акумулације података који описују повезаност различитих типова физичке активности односно тренинга и оксидативног стреса (59, 60). Иако постоји више теорија о изворишту слободних радикала током интензивних контракција већина аутора је сагласна да су митохондрије доминантно место стварања реактивних кисеоничних врста (60, 61). Током

тренажних процеса дугог трајања и интензивног типа у мишићима долази до нагомилавања слободних радикала. Њихово нагомилавање са једне стране и исцрпљивање унутарћелијских антиоксидационих механизма заштите са друге стране повећавају могућност развоја оксидационог стреса у мишићу. Управо се оксидациони стрес сматра једним од главних фактора који изазивају најпре бржу појаву замора мишића и на крају оштећења мишићних влакана (62-64). Литературни подаци показују да у већини случајева нема разлике између типа тренинга (аеробни, анаеробни или мешовити) и степена оксидационих оштећења (62-64).

Чубрило и сар. (2011) испитивали су ефекте бициклизма, веслања и теквонда на маркере оксидативног статуса у мировању и након оптерећења. Уочене су разлике у погледу појединих оксиданата у базалном нивоу код различитих спортова. Ниво нитрита био је најнижи код теквонда, виши код бициклизма, а највиши код веслања. Ниво TBARS-а био је најнижи код веслања, виши код теквонда, а највиши код бициклизма (65).

Студије које су пратиле редокс статус код спортиста током тренажног периода показале су промене антиоксидативног статуса зависно од тренажног оптерећења и тренажне фазе (66-68). Период интензивног тренинга може да доведе до пада антиоксидативног капацитета и последичне појаве оксидативног стреса (69, 70).

Пешић С. и сар. (2009) у свом раду је пратила параметре оксидативног стреса и АОС код врхунских спортиста-каратиста. Уочен је пораст водоник пероксида али и пораст активности антиоксидативног ензима каталазе у еритроцитима што, по њиховом запажању, представља главни резултат истраживања. Овај податак је указао да је код врхунских спортиста након дугогодишњег интензивног тренинга дошло до пораста ензима АОС након потенцијалног оксидативног оштећења изазваног физичким оптерећењем. Ово је указало да ни интензиван тренинг, ако је добро планиран, не мора да доведе до штетних последица (нпр. претренираности) већ доводи до побољшања АОС када је реч о редокс статусу (71).

Још увек нема јасних доказа да је оксидативни стрес један од механизма који доводи до претренираности (72). У спортској медицини се све више прати редокс статус и параметри антиоксидативне заштите код спортиста. Наведени параметри могу

да помогну у процени функционалне способности спортисте и превенцији међу осталом и претренираности.

1.2.4 Ефекти престанка тренинга на КВС

Ефектима вежбања на КВС је до сада посвећена велика пажња у научним истраживањима и релативно су доста добро познати. Ефекти престанка физичке активности на кардиоваскуларни систем до сада су знатно мање истражени. Резултати малог броја постојећих студија нису једнолики, па се на основу њих не може направити ваљан закључак о обиму и динамици реверзибилних промена (73, 74).

Англо-саксонски термин „*detraining*“ или „*период престанка тренинга*“ се може дефинисати као делимични или потпуни губитак морфо-функционалних промена кардиоваскуларног система које настају услед смањења или стопирања тренинга (75).

До сада спроведени радови на анималним моделима указују на регресију промена КВС-а након престанка тренинга. Kemі O. и сар. (2004) су код пацова, тренингом трчања (10 недеља) изазвали хипертрофију срца, смањену срчану фреквенцију у миру, побољшану контрактилност срчаног мишића и побољшану коронарну циркулацију (73). Након две недеље мировања, наведене промене су делимично регредирале, а након четири недеље све промене су се вратиле на базални ниво. Интересантно запажање на изолованим кардиомиоцитима је да прво долази до регресије дужине кардиомиоцита, а нешто касније и дебљина кардиомиоцита. Од свих промена на срцу најдуже су се задржали трагови ангиогенезе и појачане коронарне циркулације, оне су се вратиле на базални ниво након 4 недеље мировања (73).

Наведене промене на анималном моделу регистроване су и код спортиста након престанка тренинга. Ehsani са сарадницима (76) је утврдио да се после једно-недељног нетренирања енддијастолни дијаметар леве коморе код атлетичара смањило за 8%, дебљина задњег зида леве коморе за 15%, а маса леве коморе за 27%. Уочено повлачење промена карактеристичних за „спортско срце“ након једне недеље не дешава се код патолошке хипертрофије и ово се може искористити у дијагностичке сврхе. Код бивших спортиста регресија срчане хипертрофије је мања него код активних, али је и даље већа него код седантерне популације (77). Праћењем спортиста након престанка бављења спортском активношћу, утврђено је да је потребно $5,6 \pm 3,8$ година нетренирања да би дошло до регресије хипертрофисаног миокарда (78). Ако се настави нека рекреативна физичка активност, уочена је успорена регресија хипертрофије миокарда код спортисте. До регресије хипертрофије неће доћи и у случају ако бивши спортиста има кардио-васкуларно обољење које оптерећује срце као и физичка активност.

1.3 ХИПЕРТРОФИЈА СРЦА

Фундаментална карактеристика срца је прилагођавање његове масе хемодинамском оптерећењу. Услед дугог физичког оптерећења долази до хипертрофије срца што доводи и до промена у односу срца и телесне масе. Повећање дијаметра кардиомиоцита у ширину и дужину представља морфометријски-патохистолошки параметар хипертрофије миокарда (79, 80). Хипертрофија срца може бити: физиолошка и патолошка.

Физиолошка хипертрофија настаје услед интензивне и дуге физичке активности и према карактеристикама контрактилне функције миофибрила и према електрофизиолошким карактеристикама пандам је благој хипертрофији других узрока

(81, 82). Једна од основних разлика између патолошке и физиолошке хипертрофије је у природи стимулуса за раст ћелије, као и у времену трајања стимулуса. За развој физиолошке хипертрофије стимулус - физичка активност делује повремено и углавном преко симпатичких неуротрансмitera. Код болесника нпр. са аортном стенозом, митралном стенозом, аортна и митрална инсуфицијенција, артеријска хипертензија, исхемија миокарда, хипертрофијски стимулус делује стално (83). Код физиолошке хипертрофије морфолошке, функционалне и молекулске промене у миокарду остају у физиолошким границама као и екстрацелуларни неуротрансмитери, хормони и екстрацелуларни фактори раста. Основни бенефит физиолошке хипертрофије је акцелерантност лузитропних ефеката, тј. периода релаксације леве коморе срца. Такође је утврђена акцелерација транспорта калцијума кроз мембрану саркоплазминог ретикулума кардиомиоцита.

Код хипертрофије срца најизраженија је хипертрофија миокарда леве коморе (ХМЛК).

Хипертрофија миокарда може бити (84):

1. Асиметрична - Примарна ХМЛК - код хипертрофичне опструктивне кардиомиопатије која се манифестује хипертрофијом септума, излазног дела леве коморе, наслеђује се аутомомно доминантно.
2. Концентрична ХМЛК - настаје оптерећењем притиском (артеријска хипертензија, аортна стеноза, коарктација аорте), при чему зид левог срчаног мишића постаје масивнији, а шупљина није повећана или може чак бити и смањена.
3. Ексцентрична ХМЛК - настаје оптерећењем леве коморе волуменом (аортна и митрална инсуфицијенција), при чему долази до задебљања зида леве коморе заједно са дилатацијом њене шупљине.

Многобројне студије су потврдиле да је хипертрофија миокарда снажан независан фактор ризика за настанак неповољних кардиоваскуларних догађаја. ХМЛК повећава инциденцу (85, 86):

- исхемијске болести срца,
- дијастолне, а затим систолне дисфункције леве коморе - срчана инсуфицијенција,
- коморских аритмија (малигне аритмије),
- нагле срчане смрти.

Framingham студија је показала да ХМЛК представља значајан фактор ризика за кардиоваскуларни морбидитет и морталитет, и повећава их за 6-8 пута (87). Посебно интересантна област у оквиру спортске кардиологије је хипертрофија срца код спортиста. Бројна истраживања су спроведена али и даље постоје неразјашњене чињенице у вези „спортског, тј. атлетског срца“.

1.3.1 Спортско или атлетско срце

„Синдром спортског срца” представља морфолошке, функционалне и електрофизиолошке промене срца настале као последица прилагођавања КВС на физички тренинг у зони максималног оптерећења (88).

„Спортско срце“ је сложен феномен, недовољно истражен, како у анатомском и функционалном смислу, тако и са аспекта његовог односа према здрављу. Оно је „сива зона“ између физиологије и патологије, доста непозната област и подложна

различитим тумачењима. “Спортско срце” представља синдром који подразумева појаву хипертрофије срчаног мишића, брадикардије у мировању и појаву супериорних аеробних способности. Одликује се хипертрофијом миокарда леве коморе, повећањем његових шупљина, као и повећањем економичности срчаног рада у мировању и код физичког оптерећења. Под утицајем тренинга не мења се битно ендокард, перикард и валвуларни апарат срца (89-91).

Bergman је 1884. год. приметио да су дивље животиње имале већу масу миокарда у односу на масу код питомих животиња. Спортско срце је први описао 1899. год. шведски лекар *Henschen* (92). Он је перкуторном методом дијагностиковао увећање срца код скијаша-тркача. Исте године у САД-у *Williams* и *Arnold* су описали појаву увећаног срца, такође употребом перкуторне методе, код учесника Бостонског маратона. „Немачка школа“ (*Muschof, Reindell*) дуго времена је сматрала да је појава спортског срца бенигна појава. У америчкој и енглеској стручној јавности било је заступљено мишљење да је свако увећање срца повезано са повећаним ризиком од изненадне срчане смрти. „Велико срце“, тада се редовно виђало у реуматској болести срца која је била честа појава. Доктор *Hope*, ауторитет за болести срца 19. столећа наводи «да не познаје тако оригиналну болест срца као што је она изазвана интензивним веслањем» (93).

Велики допринос у изучавању „спортског срца“ дала је шведска школа (*Astrand*) (92), а у Совјетском савезу Летунов, Гравески и Кукулевски. У бившој Југославији се у овој области истакао Медвед Р (94). Ехокардиографија је омогућила прецизнија мерења величине комора и дебљине зидова.

На појаву „синдрома спортског срца“ имају утицаја бројни фактори (95, 96) - врсте спортске дисциплине, интензитет и учесталост тренинга као и дужина бављења спортом. Утицај испољава животна доб, „спортско срце“ се пре јавља код млађих него код старијих спортиста, пол - чешће се јавља код мушкараца него код жена. Такође је уочена повезаност са расом, „спортско срце“ је чешће код припадника црне расе него код белаца. Према савременим схватањима сматра се да је потребно 9-12 месеци да се развију симптоми спортског срца. Интересантно је да се промене карактеристичне за спортско срце могу видети у раној младости, виђене су и у узрасту од 5 година. Генетски фактори такође имају утицаја код повећања масе леве коморе под утицајем спортског тренинга.

У спортској кардиологији се не искључује могућност да хипертрофија срца може да представља увод у почетак патолошких промена на срцу. Ове претпоставке се базирају на чињеници да је снабдевање хипертрофисаног миокарда крвљу недовољно (93, 97).

1.3.1.1 Карактеристике спортског срца

Морфолошке адаптационе промене карактеристичне за спортско срце су различите за различите типове физичког оптерећења. Статички спортови (спортови типа снаге) који се карактеришу продуженим изометричким мишићним контракцијама високог интензитета, доводе до оптерећења леве коморе притиском (98). Ово покреће серију продукције нових саркомера и то у паралелној организацији (ширина), чиме се повећава дебљина зида миокарда (концентрична хипертрофија) (99). Концентричну хипертрофију миокарда леве коморе карактерише повећање масе миокарда, а волумен леве коморе остаје исти или чак смањен (слика бр 1). *Спортови типа снаге* су: дизање тегова, рвање, „body bilding“, гимнастика, бацање кугле и копља, бокс, џудо, карате, спринт, скакање у даљ и др. (100, 101).



Слика бр 1. Концентрична хипертрофија срца

Позната је једначина којом се изражава стрес на зид леве коморе у току систоле. *Woods* је први 1892. године применио Laplace-ов закон на физиолошке системе, а посебно на срце и крвне судове. Тако тензија (Т или стрес) представља функцију интракавиталног притиска, полупречника коморе и њене дебљине зида (1). Laplace-ов закон у виду формуле:

$$T = \frac{P \times R}{x}$$

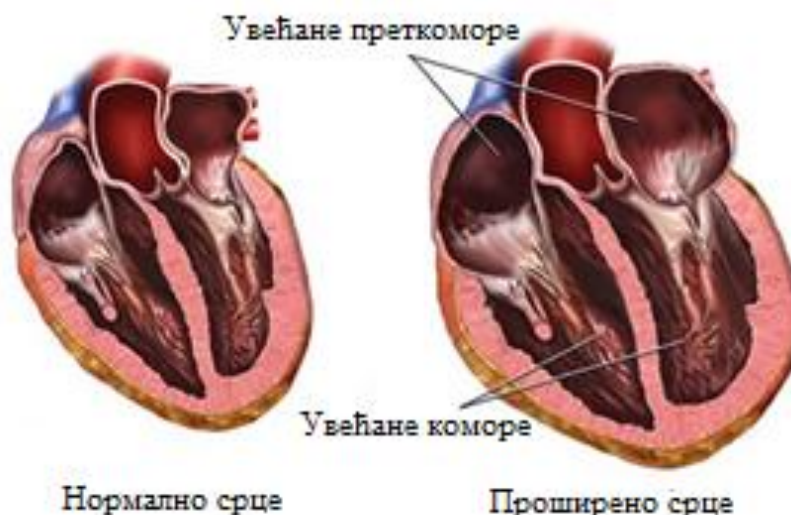
T- тензија зида (*dini/cm*), P- притисак (*dini/cm²*)

R- радијус вентрикула (*cm*), x- дебљина зида цилиндра коморе (*cm*)

У складу са овом формулом мурални притисак срчаног мишића је директно пропорционалан пречнику кривине комора.

Чињеница да се тензија у зиду миокарда повећава са повећањем волумена коморе и у случају да интравентрикуларни притисак остане константан, посебно је значајна у разумевању оболелог срца. Ово је важно за разумевање и интерпретацију услова који доводе до дилатације срца. Повећање дебљине зида коморе доводи до смањења тензије у срчаном миокарду (1). Дилатација вентрикула срца доводи до повећања тензије у миокарду, дужина мишићних влакана се повећава, дебљина комора смањује. Код дилатације вентрикула, при константном интравентрикуларном притиску долази до повећања тензије у зиду вентрикула због повећаног радијуса коморе, али смањења дебљине зида коморе. У систоли због повећане дебљине зида коморе, редукује се тензија у њеном зиду. Код хипертрофисаног срца долази до редукације напона/тензије у зиду миокарда.

Код оптерећења притиском, повећана је вредност притиска, последично долази до задебљања миокарда чиме се стрес на зид леве коморе не мења (100, 102). Код спортова типа издржљивости срце је оптерећено повећаним волуменом крви која у њега пристиже (нпр. трчање, пливање и вожња бицикла). Повећање дијастолног стреса узрокује серијско увећање саркомера, чиме се увећава дужина мишићних влакана што резултира ексцентричном хипертрофијом срца. Овај тип хипертрофије срца карактерише повећање запремине коморе што резултира повећањем ударног волумена, маса миокарда не мора да буде значајно повећана (слика бр 3). Разлика између концентричне и ексцентричне хипертрофије приказана је у табели 1.



Слика бр 3. Ексцентрична хипертрофија срца

Табела 1. Разлике између ексцентричне и концентричне хипертрофије срца

ЕКСЦЕНТРИЧНА ХИПЕРТРОФИЈА	КОНЦЕНТРИЧНА ХИПЕРТРОФИЈА
Оптерећење волуменом	Оптерећење притиском
Повећање дијастолног стреса зида коморе	Повећање систолног стреса зида
Серијска апликација саркомера	Паралелна репликација саркомера
Повећана шупљина леве коморе и повећана дебљина зида	Повећана дебљина зида и нормална или смањена шупљина леве коморе

У току физичке активности, мишићи повећавају своје енергетске потребе за преко стотину пута и тада долази до изражаја главна функција срчаног мишића као пумпе. У тим условима јако је важан повећани ударни волумен за задовољавање повећаних захтева организма. Код спотриста, као резултат адаптационих механизма, ударни волумен се повећава на просечних 90 ml и више. Током физичког напора минутни волумен може да се повећа до 25 L/min, а код врхунских спортиста чак до 30-35 L/min. Захваљујући управо “супериорном аеробном минутном волумену” могуће је постизање добрих спортских резултата.

Једна од основних карактеристика спортског срца је брадикардија у миру и ниже фреквенције при субмаксималним физичким оптерећењима. Синусну брадикардију код активних спортиста први је открио Herxheimer код тркача и бициклиста. Просечна фреквенција код врхунских спортиста креће се у распону од 40-55 отк/мин у око 70% спортиста, забележени су и случајеви изражене брадикардије, као нпр. 30 отк/мин. Она је последица промена у нервној регулацији срчаног рада у смислу јачања тонууса вагуса и доминације његовог утицаја над утицајем симпатикуса. Такође се предпоставља да има утицаја и промена у базичној активности сино-атријалног чвора. Одређену улогу на брадикардију има и само увећано срце. Након фармаколошке денервације срца практично је остајала иста фреквенција. Синусна брадикардија се идентификује са степеном утренираности спортисте. У целој популацији спортиста брадикардија се региструје у скоро 70% случајева. Чешћа је код спортиста који се баве дисциплинама типа издржљивости (103). За време физичког напора јавља се успорен пораст фреквенце срца у току субмаксималних оптерећења.

Ова реакција се назива „брадикардична реакција“ и представља економизацију срчаног рада и добру функционалну способност.

Спортско срце има исту динамику срчаног циклуса као и срце нетренираних особа. Захваљујући успоравању фреквенције срца у мировању и на субмаксималним нивоима физичког напора, код тренираног срца фаза дијастоле је продужена. То омогућује боље пуњење комора, снажнију систолну контракцију миокарда и ефектније избацивање крви из комора уз мањи пораст интракардијалног притиска (104, 105).

1.3.1.2 Утицај физичке активности на кардиомиоците

Срчано мишићно ткиво је терминално диференцирано ткиво, тј. ткиво које нема способност регенерације. Хипертрофија миокарда леве коморе подразумева повећање дијаметра кардиомиоцита како у ширину тако и у дужину (106). Увећање масе миокарда резултат је увећања већ постојећих мишићних ћелија, стварање нових саркомера и њиховог серијског и/или паралелног додавања. Хипертрофија миокарда не настаје као последица мишићне хиперплазије. Процес хипертрофије не обухвата само кардиомиоците већ и немишићне ћелије, односно везивно ткиво срца. Око 75% ћелија у срцу су фибробласти, ендотелне ћелије срца, перицити, неурони, крвне ћелије (макрофаги), кардиомиоцити чине само око 25% од укупног броја ћелија срца иако заузимају највећи део волумена срца. Кардиомиоцити повећавају своју масу без деобе, немишићне ћелије повећавају број делећи се, тј. хиперплазијом (пролиферацијом) (107). Код „спортског срца“ долази до физиолошке хипертрофије, хиперплазија је ретка, само у случају када физиолошка хипертрофија пређе у патолошку хипертрофију. Хиперплазија није довољно изучена, дешава се у 2,5% спортиста (94) и то код спортиста са срчаном масом изнад 500 g тзв. „критична тежина срца“ (108).

У кардиомиоцитима „спортског срца“ повећана је синтетска ћелијска активност, повећани су депои гликогена, активност гликолитичких ензима (нпр. пируват киназа). Депо триглицерида се не мења битније као ни садржај цитохром оксидазе. Повећана је активност акто-миозинске АТФ-азе, депои аденозин-трифосфата и креатинин фосфата нису битније промењени. Balsam и сарадници су уочили да миокард „спортског срца“ у већој мери користи енергетске материје из крви него што је случај код особа које се не баве спортом (109).

1.3.1.3 Димензије спортског срца

Величину срца примарно одређују димензије леве коморе. Код обичног здравог срца маса је мања од 250 g, док, нпр. код спортова типа снаге, она премашује 300 g. Просечна запремина срца одраслог човека који се не бави спортом је око 760 ml, а жене 680 ml. Код спортиста у дисциплинама издржљивости, које се сматрају најтежим, запремина срца може да буде чак 1.700 ml. Највећа спортска срца имају скијаши, тркачи и бициклисти са запремином већом од 1.100 ml. Код пливача, рвача и дугопругаша запремина је око 1000 ml, код фудбалера око 900 ml, а код спринтера и гимнастичара око 800 ml. Најмању запремину срца међу спортистима имају голфери - испод 700 ml (3).

1.3.1.4 Утицај интензивне физичке активности на коронарне крвне судове

Једна од главних разлика између физиолошке и патолошке хипертрофије срца је у васкуларизацији миокарда. „Спортско срце“ је добро васкуларизовано за разлику од миокарда код патолошке хипертрофије. У миокарду „спортског срца“ долази до дилатације лумена коронарних артеријских крвних судова, повећања броја капилара (110, 111). Најважније промене на коронарним крвним судовима, које настају под утицем физичке активности, су настанак нових тзв. секундарних колатерала. Њихов настанак је веома спор и предмет су великог интересовања у савременој кардиологији. Настанак секундарних колатерала под утицајем физичке активности у појединим обољењима (нпр. након срчаног инфаркта) обезбеђује бољу прокрвљеност срца. Новонастале колатерале указују на значај физичке активности као терапијске процедуре код појединих срчаних обољења. Секундарне колатерале настају под утицајем: хипоксије, повећаног градијента притиска, повећаног волумена крви.

Код „спортског срца“ је уочено да се из крви екстрахује више кисеоника него код срца особа које су физички неактивне. Ово се објашњава сниженим ткивним притиском кисеоника у миокарду, његовом регионалном исхемијом и повећаним дифузионим путем од крви до саркоплазме миофибрила (112).

1.3.1.5 Дијагноза „спортског срца“- хипертрофије миокарда леве коморе

Савремена медицина у дијагнози ХМЛК користи разне дијагностичке процедуре које могу бити инвазивне и неинвазивне. Неинвазивне дијагностичке методе су: електрокардиографија (ЕКГ), ехокардиографија, телерадиографија срца, ултразвучни преглед, компјутеризована томографија и нуклеарна магнетна резонанца. У инвазивне дијагностичке методе убрајају се: катетеризација срца, коронарографија, интракардијална електрофизиолошка испитивања, интракардијална ехографија. Електрокардиографија је недовољно прецизна, ради се у мировању и у напору тзв. „стрес тест ЕКГ“ (112). Уопштено за спортско срце је карактеристично скретање електричне осовине у лево (113), синусна брадикардија (114), респираторна аритмија, инкомплетни блок, Lyon-Sokolow скор код спортског срца је преко 35 mm. QRS комплекса је проширен, а QT интервал продужен (115). Ехокардиографија у дијагностици „спортског срца“ представља „златни стандард“. Степен корелације између масе ЛК утврђен ехокардиографски и на аутопсијском материјалу је веома висок. Бројни параметри се могу ехокардиографски пратити: дијаметар леве коморе у систоли и дијастоли, дијаметар леве преткоморе, дебљина интервентрикуларног септума и зида леве коморе, енддијастолни волумен, систолни волумен.

Код спортиста који се баве спортовима типа издржљивости, ехокардиографски се региструје увећање шупљине леве коморе у систоли и дијастоли, минимално увећање леве преткоморе, затим увећање енддијастолног волумена и последично ударног волумена (116). Код спортиста који се баве спортовима типа снаге, региструје се задебљање зида ЛК - интервентрикуларни септум и задњи зид ЛК. Маса миокарда ЛК је повећана, шупљина ЛК није увећана, као ни енд-дијастолни волумен и систолни волумен (концентрична ХМЛК) (117, 118). Ехокардиографски се одређује ејекциона фракција. За спортску кардиологију ејекциона фракција је од посебног значаја јер њено смањење указује на слабост срца (116-118).

Процена дијастолне функције, доплер дијастолни индекс пуњења леве коморе се одређује трансмитралном доплер ехокардиографијом и радионуклидном

ангиографијом. Прати се Е/А однос, тј. однос између *брзине раног дијастолног пуњења (Е)* и *брзине атријалне или позне фазе дијастолног пуњења (А)* (119).

Компјутеризована томографија и нуклеарна магнетна резонанца су добре методе за дијагностиковање хипертрофије миокарда али су скупе и тиме неприступачне (120). Скрининг чланова породице код спортиста са „спортским срцем“ јако је важно урадити ради утврђивања постојања неких других кардиолошких обољења (102). DNA дијагностика код „спортског срца“ је врло моћна, процес је дуготрајан, компликован и скуп (114).

Пато-анатомска дијагноза хипертрофије миокарда се поставља на макроскопском нивоу анализом тежине срца (нормално до 400g), и дебљине миокарда леве коморе (нормално 1,25 до 1,5 cm). *Хистолошки критеријуми* су повећање кардиомиоцита у ширину и дужину. Код концентричне хипертрофије миокарда кардиомиоцити се увећавају по ширини, код ексцентричне хипертрофије по дужини. У односу на величину кардиомиоцита ХМЛК се дели на: лаку 16-20 μ m, средњу 21-25 μ m и јаку >25 μ m (114).

1.3.2 Изненадна смрт и активни спортисти

Изненадна смрт спортиста побуђује велику пажњу у кардиологији и у јавности, посебно што су у питању млађе особе у доброј физичкој кондицији. Захтеви савременог спорта и такмичења су огромни тако да су спортисти изложени енормном физичком оптерећењу. Најчешћи узрок изненадне смрти код спортиста су кардиоваскуларна обољења. Према новијим истраживањима инциденца изненадне смрти износи 1-5 случајева на 100.000 спортиста, а од тога 85-90% узроци су болести срца (114, 121).

Изненадна смрт је чешћа код спортиста мушког пола. Најчешћа кардиоваскуларна обољења која доводе до изненадне смрти су: хипертрофијска кардиомиопатија, исхемијска болест срца, урођене аномалије срца и коронарних крвних судова, друге кардиомиопатије, миокардитиси, стечене срчане мане, поремећај срчаног ритма. Водећи узрок изненадне смрти је вентрикуларна фибрилација (122).

1.3.2.1 Хипертрофијска кардиомиопатија

Хипертрофијска кардиомиопатија (НСМ) се интензивно прати и изучава у спортској кардиологији. Доста је ретко обољење, 1-2% у општој популацији, али релативно често се наводи као узрок изненадне срчане смрти спортиста (123). Хипертрофијска кардиомиопатија је примарна болест срца. Најзначајнија ехокардиографска карактеристика је асиметрична хипертрофија и недилатирана лева комора у одсуству другог срчаног или системског обољења које доводи до хипертрофије срца (124, 125).

Клиничка манифестација НСМ је разноврсна. Код млађих особа болест може да протиче без симптома, да се случајно открије систолни шум и да се додатним методама открије природа болести. Најчешћи симптом је диспнеја при напору која настаје услед повећаног притиска на крају дијастоле у левој комори и у плућним венама, јер је отежано пуњење леве коморе. Ангинозни бол се јавља услед несразмере између снабдевања и повећане потребе хипертрофичног миокарда. Бол обично не

реагује на нитроглицерин, што може бити од дијагностичког значаја. Синкопа или стања близу синкопе су последица малог ударног волумена и врло честих вентрикуларних аритмија и најчешће настаје у напору (123, 126, 127). У одмаклом стадијуму болести може се развити конгестивна срчана инсуфицијенција која обично настаје после појаве атријалне фибрилације. Код увећања срца код спортисте најважније је направити разлику у односу на HCM, слика бр. 4 (114, 128).



Слика бр 4. Срце са НС



Нормално срце



Срце са HCM

Хипертрофија леве коморе код HCM је асиметрична, са просечном дебљином септума од 20 mm и максималном дебљином зида од чак 50 mm. Спортско срце има просечну дебљину зида до 13 mm (објављене су и вредности до 16 mm) (129), хипертрофија је углавном симетрична. Мали број оболелих од HCM имају мање изражену хипертрофију (од 13 - 15 mm) и она може бити симетрична. Ове вредности дебљине зида леве коморе су "сива зона" између HCM и спортског срца и спортисти са оваквим налазом увек се морају подвргнути додатним испитивањима (130).

Диференцијално-дијагностички проблем је велики у периоду адолесценције. Дебљина миокарда код HCM нису достигле максималне вредности у овом периоду, "спортско срце" је карактеристично за адолесценцију и лако се превиди дијагноза. Према истраживањима Scharme S. и сарадника (131) предложено је да се код адолесцената хипертрофијском кардиомиопатијом може сматрати дебљина зида леве коморе већа од 12 mm (жене 11 mm) удружена са недилатираном левом комором (132).

Бројни показатељи су битни за диференцијалну дијагнозу HCM од „спортског срца“. За HCM је карактеристично хетерогено задебљање предњег дела септума, оштри прелази са дебљих на мање дебље делове. Однос између дебљине септума и задњег зида леве коморе је увећан, ендијастолни дијаметр леве коморе је мањи од 45 mm код HCM, једино је повећан у одмаклој фази болести. Код HCM се региструје поремећај дијастолне функције, који је код HCM пропорционалан степену хипертрофије.

За дијагнозу HCM је битан скрининг чланова породице (102), важно је анамнестички утврдити да ли се код још неког члана породице јављају сличне промене (133). Болест се наслеђује, утврђени су и одређени генетски дефекти који захватају протеин тропонин Г и α -тропомозин. Регистроване су и бројне мутације на тешком

ланцу β миозина (134). Престанком тренирања, промене карактеристичне за спортско срце регредирају већ после једне недеље, што се код НСМ никад не дешава.

1.3.3 Хипертрофија срца на анималном моделу

Актуелност теме и ограниченост испитивања на човеку условили су развијање бројних анималних модела за изазивање хипертрофије срца физичким оптерећењем. Глодари (пацови и мишеви) имају кратак гестацијски период, лако се размножавају, брзо достижу зрелост (око два месеца), нису скупи и доста су повољни за спровођење експеримената. Недостатак употребе глодара у експериментима су разлике између њиховог миокарда и људског у погледу контрактилности, али у широм контексту постоји и доста сличности у односу на структуру и раст срца (135).

Већи анимални модели (пас, зец, свиња) су лакши за експериментална истраживања од глодара, веће је срце, лакше за рад током експеримента. Сличност у структурном и функционалном погледу већа је са хуманим срцем али су ови експерименти далеко скупљи, дужи је гестацијски период и тежи су за спровођење генетичких истраживања. У студији коју су спровели Wang и сар. 2010. године (135) изучавали су разне облике тренинга на анималним моделима ради изазивања хипертрофије срца. Анализиран је тренинг на тредмил траци, слободно трчање у точку и тренинг пливања. Сваки од ових тренинга има предности али и мане. Трчање на тредмил траци омогућава најбољу контролу и дозирање физичке активности експерименталних животиња. Проблем представља „мотивација“ животиња за трчање као и стрес који условљава овакав тренинг. Тренинг се мање може контролисати и доzirати током слободног трчања у точку. Све животиње у точку не пређу исту дистанцу, али оваква физичка активност је мање стресогена од претходне. Главна предност тренинга пливањем је лакше спровођење, више животиња плива истовремено, исти је интензитет оптерећења код свих животиња. Стимулација животиња је далеко лакша, проблем представља стрес који изазива водена средина. Оптерећење током пливања може се регулисати додавањем одређене тежине (везивањем трака са теговима око тела животиње) чиме се истовремено избегава и повремено „плутање“ током пливања (135).

Досадашња истраживања су показала да је пливање, као „модел тренинга“, успешан за изазивање хипертрофије срца на анималном моделу. Експерименти су показали да пливање пацова у трајању од једног часа дневно након једне недеље већ изазива промене на срцу (136). Међутим, публиковани су и радови који указују да тренинг у трајању од 60 до 90 минута дневно током 4-6 недеља не изазива никакве промене на срцу. Додавањем оптерећења од 2-4% телесне тежине током пливања, изазива се знатно већи хипертрофијски одговор кардиомиоцита (137).

На анималним моделима је уочено да престанком тренинга долази до реверзибилних промена на срцу (73, 77). Срчане промене у периоду престанка тренинга су много мање до сада изучене у односу на промене изазване тренингом. Ово указује на потребу за даљим истраживањима на анималном моделу с обзиром на ограничености експеримената на људском срцу.

1.4 РАЗЛИКЕ ИЗМЕЂУ ПОЛОВА И ФИЗИЧКА АКТИВНОСТ

Жене и мушкарци се међусобно разликују по конституцији и функционалној способности. Жене су у односу на мушкарце нешто ниже, виткије и лакше, са лакшим скелетом. Однос мишићне масе према мршавај телесној маси је код жена мањи (23% ТМ) у односу на мушкарце (40% од ТМ). Процент масног ткива код жена је већи (предност код пливања - већа пловност и мањи губитак телесне топлоте у хладној води). Мушкарци су, у просеку за 30% снажнији у односу на жене истих година. Код жена је максимални утрошак кисеоника мањи за 15-32% у односу на мушкарце. Ова разлика је мања уколико се утрошак кисеоника изрази на килограм телесне тежине (тзв. мршава телесна маса).

Извесна разлика постоји и у односу на особине КВС-а код жена и мушкараца. Просечна тежина срца код мушкараца је 300 g, код жена 220 g, просечна запремина срца код мушкараца је 760 ml, а код жена 680 ml. Мушкарци, просечно, имају нижу фреквенцију у односу на женске особе. Код жена је вредност ударног волумена за око 25% мања у односу на мушкарце истих година, што је последица мање телесне масе. Минутни волумен срца код жена је за 1,5 L/min већи него код мушкараца истих година, за исти интензитет при умереном раду. То је последица мање способности крви за транспорт кисеоника код жена него код мушкараца. Концентрација хемоглобина је за око 15% мања код жена него код мушкараца, па за исти утрошак кисеоника женске особе морају да остваре већи минутни волумен срца (3).

Запремина крви просечно износи 8% телесне масе, што износи код мушкараца 5-6 L, а код жена 4,5-5 L. Концентрација хемоглобина код мушкараца је у просеку 140-180 g Hb/L, а код жена 115-160 g Hb/L крви.

У односу на оптерећење у току тренинга жене се прилагођавају исто тако успешно као и мушкарци. Жене које тренирају са максималним отопрром (дисциплине снаге и брзине) знатно повећавају снагу али са мање израженом хипертрофијом мишића -утицај женских полних хормона. У односу на развој «спортског срца» код жена и мушкараца такође су уочене разлике. Према истраживањима сматра се да су димензије леве коморе код жена за 11% мање него код мушкараца истих година, који се баве истим спортом. Уочено је да дебљина зида је 23% мања, а маса леве коморе је мања 31% код жена у односу на мушкарце.

Неадекватно оптерећење у току тренинга, које превазилази функционалне способности манифестује се симптомима претренираности код оба пола. Напоран тренинг, под условом да је правилно програмиран, не утиче неповољно на женственост, масно ткиво се замењује уобличеним мишићима. Неке жене, које су се после порођаја вратиле спорту побољшале су своје резултате, посебно у дисциплинама типа издржљивости. Ово побољшање физичке способности се приписује повољном утицају хормона и бољој функцији кардио-васкуларног система (3, 138, 139).

Улога естрогена у срчаној модулацији је веома комплексна (140). У литератури се може наићи на податке који указују да естроген има кардиопротективно дејство, али постоје и другачији извештаји. Код постменопаузалних жена на супституционој терапији са естрогеном, ипак је уочен повећани број срчаних обољења (141, 142).

Механизми срчане адаптације на патолошке и физиолошке стимулусе су различити код женских и мушких особа (143). Патолошки стимулуси као што су хипертензија, аортна стеноза, изазивају код жена већу хипертрофију леве коморе и доводе до повећања ударног волумена срца. Код мушкараца наведени патолошки стимулуси доводе до благог повећања контрактилности, дилатације леве коморе, зид леве коморе је тањи (144, 145).

Утицај естрогена (ЕС) на срце као и активација сигналних молекуларних путева углавном се изучавају на експерименталним животињама (146, 147).

Haines и сар. (2012) су у својој студији урадили комплетну оверектомију код женки мишева као и блокаду ензима за конверзију тестостерона у естроген код оба пола (148). У базалним условима су уочили да недостатак естрогена не утиче на срчану масу код оба пола мишева. Код женских јединки (без ЕС) била је ослабљена контрактилност миокарда, а након давања 17β естрадиола, функција миокарда се нормализовала. Код мушких јединки (без ЕС) није регистрована промена контрактилности миокарда. Да би изучили протективно дејство естрогена, Haines и сар. су изложили мишеве оба пола патолошким стимулусу (инфузионом пумпом је уношен ISO- isoproterenol). Женке без ЕС су развиле два пута већу срчану хипертрофију, такође је повећана и контрактилност миокарда у односу на женке са ЕС. Код женки са ЕС није било значајних функционалних промена миокарда мада је била повећана срчана маса. Накнадно давање 17β естрадиола редуковало је све промене на базални ниво. Код мушких јединки је дошло до мањег повећања срчане масе и до повећања контрактилности миокарда.

Предпоставља се да постоји више механизма којима естроген делује на срчано ткиво. Ово укључује активацију Акт (протеин киназа Б) (149), дејство естрогена као антиоксиданса (150). Уочено је да ЕС врши модулацију рН вредности ћелије, испољава утицај на Са сигнални пут, врши инхибицију деградације калцинеурина (151). Интересантан је податак да естрогенски рецептори имају тзв. *лиганд-независно дејство*, тј. да испољавају одређене утицаје - дејство независно од везивања самог естрогена за рецепторе (152). Такође је уочено, код женки без ЕС, активирана је 21 киназа више у односу на женке са ЕС.

Код физиолошке хипертрофије се активирају различити сигнални путеви у односу на патолошку. Haines и сар. су такође мишеве изложили физиолошким стимулусу (трчање у точку). Женке без ЕС су трчале краћу дистанцу у односу на женке са ЕС, а уочена је активација хипертрофичних киназа. С обзиром да је активација Акт укључена у физиолошкој хипертрофији, праћена је и фосфорилација АКТ. Степен pAKT/AKT код женки са ЕС после трчања, био је исти као и код женки без ЕС. Резултати у овом експерименту су указали на чињеницу да, и поред тога што естроген јасно утиче на дистанцу трчања, изгледа да нема утицаја на срчани раст код физиолошког стимулуса.

Постоје и студије у којима је показано да мишеви и пацови женског пола, након дуже физичке активности, имају већу срчану масу у односу на мушке јединке. Такође је уочено да се активирају и различити сигнални путеви.

У објављеној студији Konhilas-а и сар. (2004. године) (153, 154) тренингом мишева (трчање) изазвали су хипертрофију срца у оба пола, али је била израженија код женки. У срчаном мишићу је била праћена активност CaMK, MEF-2 (*myocyte enhancer factor-2*), MAPK, GSK-3 β , фосфорилација Akt (*aktina*). Активност CaMK (*Ca/Calmodulin-dependent protein kinase*) је била повећана већ након седам дана и то знатно више код женки. Након три недеље тренинга вредности CaMK-а, код оба пола су се нормализовале, али GSK-3 β (*glycogen synthase kinase-3 β*) се затим повећала само код женки.

У процес срчане адаптације на тренинг укључен је GSK-3 β као негативни регулатор хипертрофије миокарда. Током физичке активности Akt изазива фосфорилацију GSK-3 β , инактивише га, чиме се испољава прохипертрофични ефекат на миокард. У експерименту је уочено, да након 21 дан тренинга (cage-wheel) phospho-GSK-3 β је повишен само у миокарду женских мишева што указује на полну различитост сигналних механизма који се активирају. На основу ових резултата се

предпоставило да је СаМК битан за индукцију хипертрофије срца али за одржавање хипертрофије је битна GSK-3β.

У раније публикованим радовима уочена је повезаност повећане активности МАРК (*mitogen activated protein kinase*) и хипертрофије срца изазване тренингом код глодара (155, 156). Интересантно запажање је да након тренинга трчањем на тредмил траци, долази до веће активности МАРК, а након тренинга пливањем МАРК у срчаном ткиву остаје у референтним границама. Запажена је већа концентрација протеин киназе Б у миокарду код женки мишева након тренинга, повећана је и активна одн. фосфорилисана форма Акт (актина).

У људском миокарду је уочена разлика у присутности активне форме актина након физичке активности. Код младих, физички активних жена знатно је повећана активна форма актина у односу на мушкарце исте доби (5 пута) као и у односу на постменопаузалне жене (16 пута) (6).

Camper- Kirby D. и сар. *in vitro* су на миокардним ћелијама показали интеракцију између естрогена и сигналних путева укључених у срчану адаптацију (157). На изолованим кардиомиоцитима показано је да естроген делује стимулативно на једарну локализацију за актин.

У студијама на култури миоцита запажено је да естроген активира „*the phosphatidyl inositol S kinase num*, и изазива експресију ендотелног NO (158). Ова истраживања на култури миоцита се узимају са резервом с обзиром да се користе много веће дозе естрогена од физиолошких вредности, такође ни дужина третмана не одговара физиолошким условима (155).

Занимљива је студија коју је објавио O’Connell са сар. где су резултати указали на значај α-адренергичког система у одређивању величине срца (159). Овај систем је битан за „способност“ срца да одговори на патолошке и физиолошке стимулусе али само код мужјака мишева. Ова уочена разлика између полова не губи се ни након оваректомије женки мишева.

Све ово указује на комплексност улоге естрогена и на потребу даљег истраживања улоге полних хормона код физиолошке хипертрофије срца. Део наше студије пратиће полне разлике при срчаној адаптацији током пливања, а новину представља праћење ових разлика и након престанка тренинга.

1.5 ОКСИДАТИВНИ СТРЕС И ФИЗИЧКА АКТИВНОСТ

Оксидативни стрес настаје услед повећане продукције слободних радикала и/или смањене активности антиоксидационих механизма заштите (160). Оксидативни стрес се због тога сматра важним индуктором ћелијских оштећења чији штетни ефекти доводе до низа патолошких поремећаја са некада веома тешким последицама (161).

Слободни радикали (СР) су молекули или делови молекула који имају један или више неспарених електрона у спољашњем електронском омотачу. Будући да су слободни радикали нестабилни теже да постигну електронску стабилност, реагују са првим суседним стабилним молекулом, узимају електрон и настаје нови СР. Основне особине ових молекула су изузетно велика реактивност и кратак полуживот (162, 163). Током свог настајања они пролазе кроз три стадијума. У почетном стадијуму долази до акцептирања или одавања појединачног електрона да би у следећем стадијуму овако настали радикали активирали околне хемијске врсте и тако продуковали нове радикале. Реакција је ланчана и брза при чему се знатно умножи број слободних радикала. Последњи стадијум - заустављања умножавања слободних радикала настаје

услед судара два слободна радикала или дејством ензимских и неензимских антиоксиданаса (164).

Срце, као „мишићна пумпа“, мора да обезбеди активној мускулатури довољно кисеоника и хранљивих материја. Физичка активност појачава метаболичке процесе, повећана је потрошња кисеоника што доводи до повећане продукције слободних радикала и оксидативног стреса (165-169).

У условима велике продукције слободних радикала у организму долази до реакција између молекула слободних радикала са ћелијским компонентама изазивајући оштећења. Слободни радикали изазивају оксидативне модификације протеина, липида и полинезасићених масних киселина, оштећују структуру и функције многобројних ензима у организму. Наведене реакције су у основи дегеративних процеса, синдрома и многих болести. Сматра се да оксидативни стрес изазива старење, остеопорозу, болести срца, акутне и хроничне инфламаторне болести, обољења нервног система, канцер.

Слободни радикали имају значајну улогу у исхемијском оштећењу миокарда, ремоделирању срца и настанку срчане инсуфицијенције (170-172). Дејство СР на изолованим кардиомиоцитима доводи до њихове апоптозе и последичне миокардне фиброзе (173). Показано је да СР повећавају активност матрикс металопротеиназа у фибробластима срца (174, 175) што би могао бити један од механизма ремоделовања леве срчане коморе и развоја инсуфицијенције срца (176, 177). За разлику од високих концентрација СР, који изазивају оштећења, ниске концентрације играју вишеструко значајну улогу у многим ћелијским реакцијама. Слободни радикали учествују у регулацији сигналних путева унутар и међу ћелијама. Имају улогу хемоатрактанта, активирају леукоците, учествују у фагоцитози, битни су у одржавању, промени положаја и облика ћелија. Слободни радикали помажу ћелији у опоравку од оштећења, укључени су у нормалном ћелијском расту, програмираној ћелијској смрти (апоптози) и ћелијском старењу (178-181). Важни су у синтези есенцијалних биолошких једињења и производњи енергије, доприносе регулацији васкуларног тонуса, односно васкуларизацији ткива.

Интрацелуларно супероксид анјон радикал изазива оксидацију рианодинских рецептора којом се подстиче ослобађање Ca^{2+} из депоа у саркоплазматском ретикулуму скелетно-мишићних ћелија. Овим путем слободни радикали модулишу снагу вољних мишићних контракција (182). Фагоцитирујуће ћелије такође производе јаке оксидансе, генеришући реактивне врсте које убијају патогене (162, 183). Производња ових агресивних ROS омогућавају уништавање материја унетих у фагоците (184, 185). Слободни радикали допринесе лизирању бактеријских ћелија у року од 30 до 60 минута уз велики утрошак кисеоника (178, 186-189).

Неоспорно је да слободни радикали помажу адаптацију и опоравак ткива после оштећења на више начина. Слободни радикали подстичу оштећене ћелије да уђу у програмирану ћелијску смрт - апоптозу (190, 191). Такође индукују привлачење леукоцита у оштећено ткиво, активирају их, и као што је већ описано, значајно учествују у њиховој фагоцитној улози (192). На тај начин, слободни радикали потпомажу уклањање оштећених ћелија из ткива и убрзавају њихов опоравак. Такође подстичу синтезу биолошки активних једињења (нпр. NO, као вазодилататорног и ангиогеног трансмитера) који су укључени у опоравк ткива (36, 193).

Слободни радикали обухватају реактивне кисеоничке врсте (ROS) и реактивне азотне врсте (RNS) (194-196).

Међу реактивним кисеоничним врстама, у биолошком смислу, посебно су значајне следеће врсте реактивних једињења кисеоника (197):

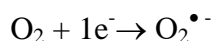
- $O_2^{\bullet -}$ - супероксид или супероксидни анјонски радикал

- $\cdot\text{OH}$ - хидроксилни радикал
- $\text{HO}_2\cdot$ - хидропероксид радикал
- $\text{RO}_2\cdot$ - пероксилни-радикал
- $\text{RO}\cdot$ - алоксилни радикал

Нерадикалски облици кисеоника:

- ROOH - органски хидропероксид
- H_2O_2 - водоник-пероксид
- HOCl - хипохлорна киселина
- $^1\text{O}_2$ - синглетни кисеоник
- O_3 - озон

$\text{O}_2^{\bullet-}$ настаје углавном у митохондријама из молекула кисеоника једним електроном укључујући NADH-дехидрогеназу и убихинон-Q-цитохром В комплекс.

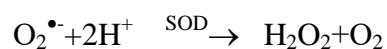


Настао $\text{O}_2^{\bullet-}$ спонтано дисмутује до H_2O_2 и O_2 , или је реакција ефикасно катализована митохондријалном MnSOD. Претпоставља се да између 1-3% електрона у електрон-транспортном ланцу долази до O_2 и тако формирају $\text{O}_2^{\bullet-}$ уместо да редукују O_2 до H_2O . Такође настаје и при аутооксидацији флавина, птерина, катехоламина, као и деловањем спољашњих агенаса као што је зрачење и деловањем цитостатика. Може настати и оксидацијом хемоглобина и миоглобина у метхемоглобин и метмиоглобин.



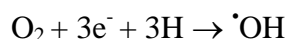
У физиолошким условима $\text{O}_2^{\bullet-}$ не изазива токсичне ефекте јер га ензим супероксид-дисмутаза трансформише у мање активан водоник пероксид (198-201).

Са друге стране, за разлику од супероксид анион радикала, H_2O_2 није у правом смислу речи слободни радикал јер нема неспарених електрона. H_2O_2 се формира најчешће кроз следећу реакцију (202-206).



Главно место сварања водоник пероксида редукијом бројних оксидаза у ћелијама су пероксизоми. Токсичност водоник пероксида у пероксизомима спречена је дејством каталазе која га разлаже до воде и кисеоника. Може да настане и у митохондријама, микрозомима и ендоплазматичном ретикулуму. Иако се не може дефинисати као слободни радикал и представља најстабилнији интермедијерни продукт редукије кисеоника, H_2O_2 исказује бројне токсичне ефекте. Доводи до оксидације сулфхидрилних група протеина, иницира липидну пероксидацију, са јонима метала доводи до стварања изузетно реактивног хидроксил радикала (207-209).

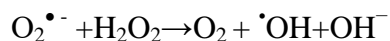
Хидроксил радикал је најреактивнији радикал, интермедијарни је продукт парцијалне редукије кисеоника (210, 211).



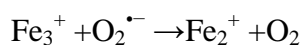
Редокс стање у ћелији зависи од редокс пара Fe_2^+ и Cu^+ и одржава се у оквиру веома строгих физиолошких граница. У условима стреса под дејством $O_2^{\bullet-}$ долази до ослобађања Fe_2^+ из молекула у којима се налази. Ослобођено Fe_2^+ може реаговати са H_2O_2 у тзв. Fenton-овој реакцији, при чему се ствара $\bullet OH$.



Осим тога $O_2^{\bullet-}$ може реаговати са H_2O_2 у тзв. Haber–Weiss-овој реакцији



и такође генерисати хидроксил радикал, а у комбинацији са Fenton-овом реакцијом вршити редукцију Fe_3^+ дајући O_2 .



Хидроксил радикал оштећује митохондријску мембрану, ДНК, мембрану ћелија и изазива липидну пероксидацију. Ове промене могу довести до иреверзибилног оштећења ћелије (212).

1.5.1.1 Азот моноксид ($\bullet NO$)

Један од најпознатијих RNS је азот моноксид. Настаје у готово свим ћелијама оксидацијом L-аргинина у присуству азотмоноксид синтазе (213).

Овај молекул је значајан регулатор и медијатор бројних процеса у нервном, имуном и кардиоваскуларном систему (214-217). Учествује у регулисању вазодилатације крвних судова, утиче на васкуларни пермеабилитет. Азот моноксид је укључен у инхибицију адхезије и агрегације тромбоцита, такође учествује и у регулацији ангиогенезе (218). $\bullet NO$ је неуротрансмитер, а у имуном систему модулира цитотоксичност макрофага. Кључни је регулатор функције и броја митохондрија који укључује синтезу нових, функционално активних митохондрија.

$\bullet NO$ у екстрацелуларној средини реагује са O_2 и H_2O и формира нитрит (NO_2^-) и нитрат (NO_3^-) анјоне. Реакцијом $\bullet NO$ и $O_2^{\bullet-}$ настаје пероксинитрит, изузетно реактиван слободни радикал. Ова реакција се сматра за најбржу реакцију у биологији (202).

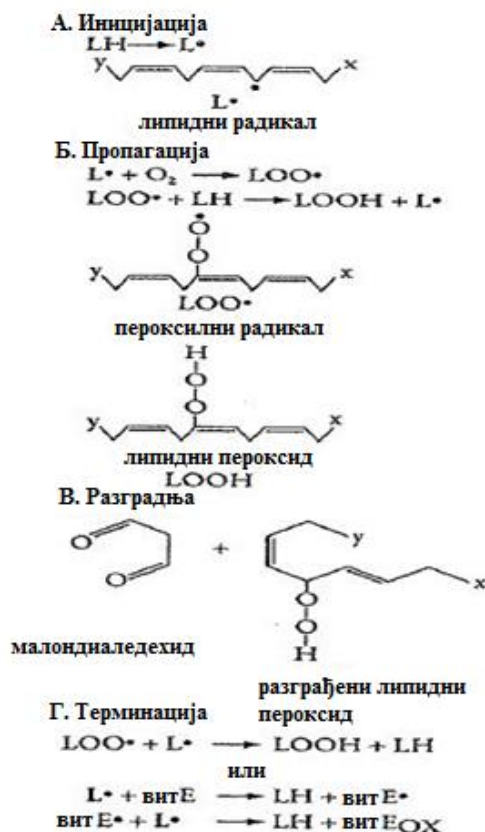
Липидна пероксидација је најизраженији негативни феномен деловања слободних радикала и представља аутокаталитички, прогресивни и иреверзибилни процес. Подразумева оксидацију незасићених масних киселина у ћелијским мембранама при чему настају нови радикали који настављају ланчану реакцију аутооксидације. Овај процес резултира оштећењем структуре и функције ћелијске мембране (162, 219, 220). Процес липидне пероксидације је приказан на слици бр. 5.

А- Слободни радикали (нпр. хидроксилни радикал започиње липидну пероксидацију одузимањем водониковог јона полинезасићеним масним киселинама (LH) што резултира стварањем липидног радикала L \cdot .

Б - Ланчана реакција слободних радикала шири се додатком кисеоника, што резултира стварањем пероксилног радикала (LOO \cdot) и липидног хидропероксида (LOOH).

В - Преуређењем једног електрона долази до разградње полинезасићених масних киселина. Малондиалдехид, један од насталих спојева, топлјив је и појављује се у циркулацији.

Г - Ланчана реакција може бити прекинута антиоксидансима (нпр. витамином Е који донира један електрон у два суседна корака, стварајући стабилно оксидирано једињење.



Слика бр 5. Липидна пероксидација

1.6 КОМПОНЕНТЕ АНТИОКСИДАЦИОНЕ ОДБРАНЕ

Реактивне врсте које настају као део метаболичких процеса у организму неутралишу се системом антиоксидативне одбране. У нормалним физиолошким условима, производња ROS и RNS је у равнотежи са антиоксидативним системом. То омогућава телу да одржи равнотежени редокс статус (221, 222). Антиоксидативни систем има улогу да инактивише ROS и RNS или да прекида реакције у којима они настају.

1.6.1.1 Супероксид дисмутаза (SOD)

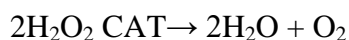
Супероксид дисмутаза је ензим који убрзава разградњу $O_2^{\bullet -}$ до молекулског кисеоника и мање реактивне врсте водоник пероксида (223).



Код људи постоје три форме SOD: цитоплазматична CuZn-SOD, митохондријална Mn-SOD и екстрацелуларна SOD (224, 225). CuZn-SOD је ензим који се састоји од 2 субјединице. Свака субјединица садржи у активном месту металну групу коју чине јони Cu и Zn. Mn-SOD је један од најефикаснијих ензима који има антитуморску активност. Екстрацелуларна SOD има високи афинитет за одређене гликозаминогликане. Она у ткивима сисара углавном служи да координира цитокине, а не као одговор појединих ћелија на оксидацију (225).

1.6.1.2 Каталаза (CAT)

Разградња H₂O₂ до воде и кисеоника у ћелијама се остварује преко каталазе која је смештена у митохондријама и пероксизомима у свим ткивима сисара (226). Може се наћи и слободна у цитосолу ретикулоцита и зрелих еритроцита.

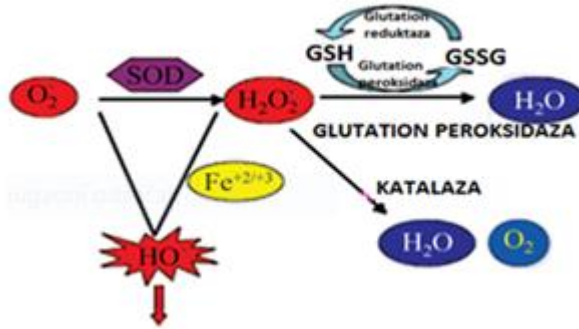


Каталаза је ензим који разграђује H₂O₂ који је настао приликом дисмутације O₂^{•-} или у реакцијама које катализује ксантин оксидаза. Каталаза разлаже H₂O₂ до воде и кисеоника за разлику од пероксидаза које неутралишу H₂O₂ тако што помоћу њега оксидују други супстрат (226).

1.6.1.3 Глутатион пероксидаза (GSH-Px)

Овај ензим има примарну улогу у неутралисању H₂O₂ и спречавању H₂O₂-зависног стварања слободних радикала. Учествује у одржању тиол група протеина у редукованом стању и у коњугацији са ксенобиотицима која је посредована глутатион-S трансферазом (GST). Након учешћа у оксидо-редукционим реакцијама, редуковани глутатион се регенерише из оксидоване форме дејством глутатион редуктазе (GR) (слика бр. 6). Метаболизам глутатиона је један од најважнијих механизма антиоксидативне одбране (225). Постоје 2 форме GSH-Px од којих је једна Se зависна (цитоплазматична и митохондријална) а друга Se независна и припада фамилији ензима глутатион-S-трансферазне активности. Ове две форме ензима се разликују по броју субјединица, природи везивања Se у активном месту, и њихових каталитичких механизма. Код људи постоје 4 различите Se-зависне глутатион пероксидазе (225, 226).

Познато је да GSH-Px дају 2 електрона за редукцију пероксида и формирају селен-хидроксид (Se-OH). Антиоксидативна својства свих селено-ензима је да елиминишу пероксиде као потенцијалне супстрате за Fenton-ову реакцију (227, 228).



Оксидативна оштећења липида, протеина, ДНК

Слика бр. 6. Слободни радикали и путеви њихове међусобне конверзије

Поред ензимских компоненти антиоксидационог одбрамебеног система у организму постоји читав низ елемената заштите који не припадају ензимима али су снажни и изузетно успешни антиоксиданси (витамини (229-232), аминокиселине (233), хормони (234, 235), метаболити (236) итд.). Ипак, како они нису предмет овог истраживања неће се даље разматрати.

На крају важно је напоменути да је током година дошло до развоја великог броја техника, метода и биомаркера за процену редокс или оксидационог статуса организма (237, 238). Међу њима је у нашим условима најпогоднији спектрофотометријски метод, иако свака метода има предности и недостатке, пре свега у погледу прецизности, специфичности и сензитивности (239-241).

1.7 ЕФЕКАТ ФИЗИЧКЕ АКЗИВНОСТИ НА ОКСИДАТИВНИ СТРЕС И АНТИОКСИДАТИВНУ ЗАШТИТУ

Током интензивног вежбања, укупна потрошња кисеоника може да порасте до 20 пута (242). Потрошња кисеоника у активним мишићима може бити и до 100 пута већа у односу на потрошњу у стању мировања (64). Око 95-98% укупне потрошње кисеоника се користи за производњу АТФ-а, 2-5% кисеоника може бити редуковано и довести до стварања ROS (243). Дуг период интересовање је било усмерено углавном значају повећаног дотока кисеоника у мишиће и системе који су укључени у физичку активност. Davies и сар. 1982. године су први указали да се оксидациони стрес може појавити током физичког напора (64). Велики број студија је показао да вежбање може довести до оксидативног стреса али редовна физичка активност са повишеним нивоом прооксиданаса води усходној регулацији ендогеног антиоксидативног система код спортиста (226).

Повезаност између оксидативног стреса и вежбања тема је научно-истраживачких радова већ више од 3 деценије.

Код врхунских спортиста је повећана продукција реактивних врста кисеоника и азота без обзира на тип енергетског захтева спорта. Код аеробних активности ниског интензитета слободни радикали не доводе до оштећења ткива зато што се не надмашује капацитет антиоксидативне заштите организма (71, 239).

Код врхунских спортиста који се баве анаеробним типом спорта такође је уочена појава оксидативног стреса након интензивних физичких активности.

Повезаност анаеробне физичке активности и оксидативног стреса није довољно изучена (244-249).

Вежбање је прихваћено као изванредани модел за изучавање динамичког баланса оксидативних промена и антиоксидативне одбране у биолошким системима како на анималном моделу тако и код људи.

Прегледом литературе се може уочити невероватна експанзија истраживања спроведених ради процене повезаности промена редокс равнотеже и оксидативног стреса (250-257). У експериментима на анималном моделу углавном се спроводи аеробни тренинг - трчање и пливање. Испитивања на анималном моделу имају одређене предности, могуће је одређивање оксидативног статуса у различитим органима након жртвовања. Такође је могуће изоловати срце, перфундовати по Langendorf-у и одређивати оксидативни статус у коронарном венском ефлуенту као и у срчаном мишићу (258-260).

Jiankang Liu је спровео акутни и хронични тренинг трчања пацова. Резултати су указали да мозак, јетра, срце и попречно-пругасти мишићи различито реагују на физичку активност у погледу параметара оксидативног стреса. Након акутне физичке активности повећана концентрација MDA регистрована је само у јетри. Хронична физичка активност довела је до снижења MDA у мозгу али до повећања у срчаном мишићу. Што се тиче параметара антиоксидативне заштите уочено је да се активност GSH повећава у срчаном мишићу за разлику од других органа. Резултати су указали да хронична активност доводи до оксидативног стреса али да индукује активност антиоксидативних ензима који су битни за спречавање последица оксидативног стреса (261).

Много је непознаница још увек везано за физичку активност и оксидативни стрес. Мало је студија које су изучавале разлику у оксидативном стресу између спортисткиња и спортиста. У спроведеним студијама проучаван је оксидативни стрес и антиоксидативни статус током вежбања углавном код мушкараца, а у мањем броју код жена (262-264). Неке од досадашњих студија указују на чињеницу да естроген може имати заштитну функцију против ROS током вежбања код жена.

У једном од ранијих истраживања је су испитиван редокс статус код одбојкашица и одбојкаша. Резултати су указали да физичка активност код спортисткиња доводи до вишег нивоа параметара оксидативног стреса (265).

Досадашње студије много мање су изучавале срчане адаптације након престанка тренинга. Такође је мало студија које се баве разликама у редокс статусу након престанка тренинга код јединки различитог пола.

Све наведене студије и чињенице указују на комплексност и неопходност даљег истраживања повезаности физичке активности и параметара оксидативног стреса и антиоксидативне заштите.

II

ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ ИСТРАЖИВАЊА

2.1 Циљеви истраживања

- Процена адаптационих морфолошких промена срчаног мишића код пацова оба пола након пливања.
- Процена регресије адаптационих морфолошких промена срчаног мишића код пацова оба пола након мировања тј. у периоду у коме пацови не пливају.
(Одређивање морфолошких карактеристика срца: мерење телесне тежине, масе срца, односа масе срца/телесна тежина након тренинга и периода мировања од две и четири недеље)
- Одређивање кардиодинамских параметара и коронарног протока у срцу након тренинга и након мировања код пацова оба пола.
- Испитивање параметара оксидационог стреса у коронарном венском ефлуенту након тренинга и након периода мировања.
- Одређивање параметара оксидационог стреса и антиоксидативне заштите у системској циркулацији након тренинга, након прекида тренинга од две и четири недеље код пацова оба пола.

2.2 Хипотезе студије

- Очекује се да тренинг пливања изазазове адаптационе морфолошке промене срчаног мишића за које ће се утврдити да ли одговорају хипертрофији.
- Адаптационе морфолошке промене миокарда ће бити у корелацији са функционалним променама срца.
- Поменуте промене ће бити у корелацији са променама нивоа оксидативних параметара у коронарном ефлуенту пацова.
- У системској циркулацији доћи ће до промена нивоа оксидативних параметара и ензима ендогене АОЗ.
- Са престанком тренинга кардиодинамске и промене редокс равнотеже ће се вратити на базалне вредности.
- Адаптационе промене миокарда ће бити израженије код женки пацова.
- Ефекти тренинга ће имати полно-специфични карактер.

III

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

3.1 ВРСТА СТУДИЈЕ

Спроведена је експериментална студија при чему је први део обављен *in vivo* на животињама, а други део на материјалу анималног порекла *ex vivo*. Експериментни у оквиру овог истраживања су изведени на Институт за Физиологију у лабораторији за кардиоваскуларну физиологију. Током свих поступака руковања са пацовима чланови истраживачког тима су се придржавали одговарајућих домаћих и иностраних званичних начела која регулишу поступање са експерименталним животињама. Пре извођења студије је добијена сагласност надлежног Етичког одбора.

3.2. Метод ретроградне перфузије изолованог срца по Лангендорф-у

Ради процене функције срца пацова и реактивности коронарне васкулатуре у студији је коришћен метод ретроградне перфузије изолованог срца по Лангендорф-у (266).

Langendorff апарат марке *LF-01 F-P Perfusion systems for isolated, small mammalian hearts according to Langendorff, Experimetria LTD Budapest, Hungary* се састоји од (слика бр. 7):

- Система цеви, са примарним стубом једне дупле цеви у којој се постиже жељени перфузиони притисак, као и помоћног система цеви за гасификацију раствора, као и *Watter-Jacketa*-а који уклања разлику између температуре просторије и температуре раствора и тиме приближава температуру оптималној.
- Резервоар за перфузиони раствор за перфузију, волумена 4 L,
- Боце за гасирање физиолошког раствора који садржи смешу гасова у односу $O_2:CO_2=95\%:5\%$, и који остварује физиолошки парцијални притисак ових гасова у перфузионом медију. Истовремено и негативним притиском одеђује смер тока физиолошког раствора.
- Воденог купатила где се постиже температура физиолошког раствора од $37^{\circ}C$
- Инфузионе пумпе (за апликацију по потреби различитих агенаса) у аортну канилу,
- Електростимулатора којим се постиже константан „ *pacing* “ изолованог срца и тиме омогућава његов регуларнији и дужи рад.
- Компјутерске јединице са програмом за праћење параметара рада срца.
- Сензора преко којих се информације о наведеним параметрима прикупљају из срца.



Слика бр. 7. Модификовани апарат по Langendorff-у (LF-11-LF01 F-P, Perfusion systems for isolated, small mammalian hearts according to Langendorff, Experimetria LTD Budapest, Hungary)

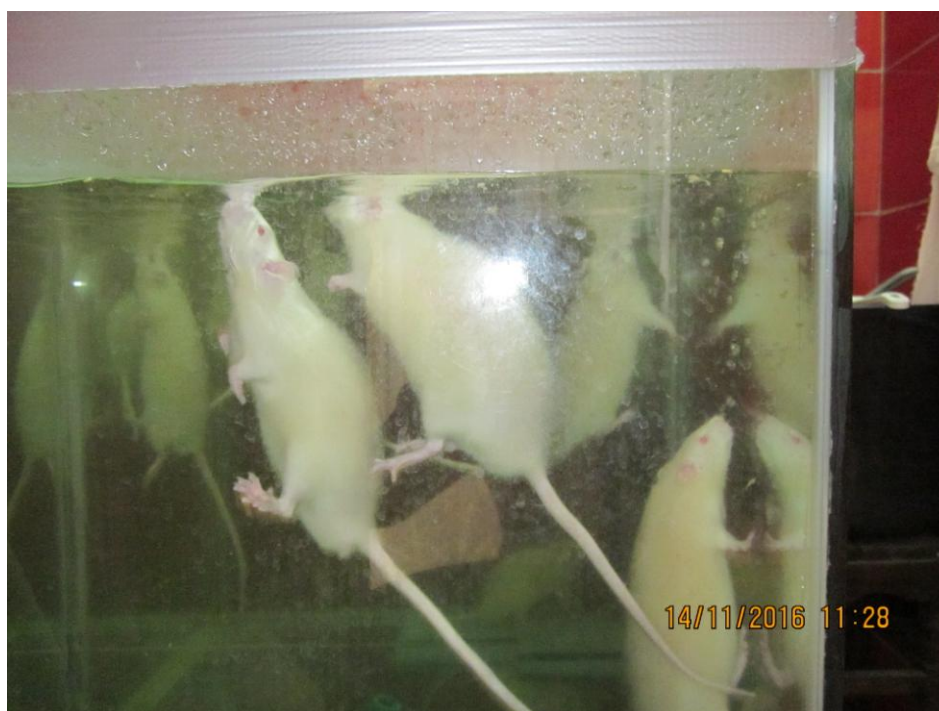
3.3 ЕКСПЕРИМЕНТАЛНИ ПРОТОКОЛ

У истраживању су били укључени *Wistar albino* сој пацови женског и мушког пола, старосне доби 2 месеца и тежине 200 ± 20 g. Пацови су набављани са фарме експерименталних животиња Војномедицинске академије (ВМА), Република Србија. У периоду адаптације који је трајао 7 дана животиње су чуване у металним кавезима, стандардних димензија. У просторији у којој су били смештени кавези, зоохемијски и микроклиматски услови у потпуности су одговарали предвиђеним јасно дефинисаним стандардима за чување глодара у виваријумима. Пацови су били сврстани у четири (4) експерименталне групе, контролна група женског и контролна група мушког пола, експериментална група - „пливачи мушког пола“ и експериментална група - „пливачи женског пола“.



Слика бр. 8. Оригинална фотографија спуштања пацова у базен

Тренинг пливања (слике бр. 8 и 9) је спроведен у специјално конструисаном базену за потребе овог експеримента. Базен је направљен од стакла дебљине 10 mm, димензија 100 x 75 x 60 cm, запремине 450 lit. Базен се током експеримента пунио до дубине од 60 cm тако да запремина воде у којој су пивали пацови износила је 360 lit. Базен је на почетку пуњен топлом водом, а стална температура од 32-34°C је одржавана заштићеним електричним грејачем за акваријум. Мерење температуре је вршено лабораторијским термометром. У базен је стављано истовремено до 10 експерименталних животиња што је битно за међусобно подстицање животиња да пливају. Да би се избегло плутање животиња и да би се обезбедило да пацови све време пливају уграђена је *Danfoss* циркулациона (проточна) пумпа која доводи до вертикалног струјања (тзв. вртложења) воде у базену. Ово је урађено да би се пацови подстицали на пливање. Протокол спроведене експерименталне студије приказан је у табели 2. Експерименталне животиње су биле сврстане у 12 подгрупа које су у различито време жртвоване, најмањи укупан број животиња је био 60 (12 x 5). Узимајући у обзир и могућност искључења појединих експерименталних животиња из завршне анализе, укупан број потребних животиња одређен је на најмање 72 пацова.



Слика бр. 9. Оригинална фотографија током сесије пливања

Табела 2. Протокол по коме је спроведено пливање у експерименталним групама.

<i>Недеља експеримента</i>	<i>Фаза Експеримента</i>	<i>Трајање Тренинга</i>	<i>Тренажно оптерећење</i>	<i>Број тренинга Дневно</i>	<i>Жртовање Животиња</i>
1	<i>Адаптација Једна недеља</i>	<i>5-15min до60 min</i>	-	1	
2	<i>Тренинг 1недеља</i>	<i>60min</i>		1	
3	<i>Тренинг2 нед</i>	<i>60min</i>		1	
4	<i>Тренинг 3нед</i>	<i>60min</i>		1	
5	<i>Тренинг 4нед</i>	<i>60min</i>		1	
6	<i>Тренинг 5нед</i>	<i>60min</i>		1	
7	<i>Тренинг 6 нед</i>	<i>60min</i>		1	
8	<i>Тренинг 7нед</i>	<i>60min</i>		1	
9	<i>Тренинг 8 нед</i>	<i>60min</i>		1	<i>Ж1 Жртовање</i>
10	<i>Прекид пливања 2 недеље</i>	-		-	<i>Ж2</i>
11	<i>Прекид пливања 4 недеље</i>	-		-	<i>Ж3</i>

Пацови из контролних група су боравили у безену 5 x седмично у трајању од 300 секунди како би се изједначили са групама који пливају у погледу индукције стреса од воде. Експерименталне групе су током 8 недеља биле подвргнуте тренингу пливања 5 дана у недељи. Прве недеље експеримента била је извршена адаптација на воду и тренинг, постепеним повећањем времена пливања од 5 до 15 минута сваког дана, на крају недеље пливали су 60 минута. Потом је уследило 8 тренажних недеља и 4 недеље паузе од пливања.

Жртвовање пацова (по 6 животиња из сваке групе) је вршено у 3 фазе експеримента: након 8 недеља тренинга, након 2 и након 4 недеље без тренинга.

Након осам недеља тренинга пливања жртвоване су четири подгрупе: подгрупа пливача мужјака ТМ, подгрупа пливача женке ТЖ, контролна подгрупа мужјака КМ16 (16 недеља старости) и контролна подгрупа женки КЖ16. Следеће жртвовање је било након две недеље престанка (П) тренинга: подгрупа мужјака ПМ2, подгрупа женки ПЖ2, контролна подгрупа мужјака КМ18 (18 недеља старости), контролна група женки КЖ18. Следеће жртвовање је обављено након 4 недеље од престанка тренинга: подгрупа мужјака ПМ4, подгрупа женки ПЖ4 и контролна подгрупа мужјака КМ20 (20 недеља старости), контролна подгрупа женки КЖ20.

Жртвовање животиња је спроведено декапитацијом 32 сата након тренинга пливања. Срце је потом изоловано из пацова пресецањем главних крвних судова базе и после препарације органа преко аорте везано концем за Лангендорф апарат за ретроградну перфузију (слика бр. 10). Након деструкције митралног залиска сензор је убачен у леву комору како би се омогућило директно мерење показатеља функције срца (кардиодинамски параметри) (267):

1. $dp/dt \max$ – Maximum rate of left ventricular pressure development – максимални опсег мењања притиска леве коморе током систоле
2. $dp/dt \min$ – Minimum rate of left ventricular pressure development - минимални опсег мењања притиска леве коморе током дијастоле
3. SLVP – systolic blood pressure - систолни притисак у левој комори
4. DLVP – diastolic blood pressure - дијастолни притисак у левој комори
5. HR – heart rate – фреквенца срчаног рада

Коронарни проток (CF) је мерен флоуметријски током читавог периода трајања перфузије срца.

Иzolована срца су перфундована при промени вредности коронарног перфузионог притиска (CPP) од 40 – 120 cmH_2O .



Слика бр. 10. Оригинална фотографија перфузије изолованог срца

3.4. МЕРЕЊЕ МАРКЕРА ОКСИДАТИВНОГ СТРЕСА

Биомаркери оксидативног стреса су одређивани из узорака крви која је прикупљана искрварењем након декапитације. Потом је спровођен поступак сепарације плазме и еритроцита, да би се на крају еритроцити лизирали и тако унутарћелијски ензими ослободили за мерење.

На овај начин из узорака плазме су одређивани про-оксидативни маркери:

1. индекс липидне пероксидације мерен у форми TBARS (268),
2. азот моноксид у облику нитрита - NO_2^- (269),
3. супероксид анјон радикал - O_2^- (270) и
4. водоник пероксид - H_2O_2 (271)

Из лизата еритроцита су одређивани ензими антиоксидационе заштите:

1. супероксид дизмутаза – SOD (272),
2. каталата – CAT (273) и
3. редуковани глутатион – GSH (274)).

Осим тога, поменути про-оксиданси су одређивани и из узорака коронарног венског ефлуента при свим вредностима CPP-а.

Сви поменути биомаркери су одређивани коришћењем спектрофотометријске методе на апарату марке Shimatzu UV-1800, Јапан.

3.5 СТАТИСТИЧКА АНАЛИЗА РЕЗУЛТАТА

Статистичка анализа резултата, добијених након завршених експеримената спроведена је помоћу статистичког програма SPSS верзија 20.0. Дистрибуција података је проверавана помоћу Shapiro–Wilkтеста. За податке који су пратили нормалну расподелу коришћена је one-way ANOVA тест са Tukey’s post hoc тестом за вишеструка поређења. За податке који нису пратили нормалну расподелу коришћен је Kruskal Wallis тест. Статистичка значајност * $p < 0,05$ сматрала се статистички значајном и ** $p < 0,01$ високо статистички значајном. Вредности су изражене као средња вредност (Mean) и стандардна грешка (SE).

IV

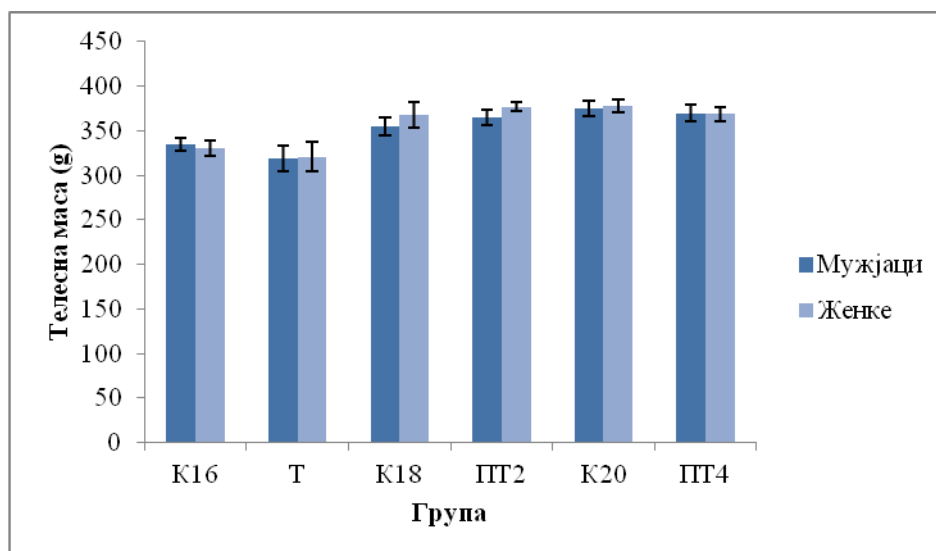
РЕЗУЛТАТИ

4.1. МОРФОМЕТРИЈСКЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ ПАЦОВА

Табела 1. Телесна маса, маса срца као и њихов однос ($X \pm SE$; ТМ - телесна маса, МС – маса срца, МС/ТМ - однос масе срца и телесне масе пацова)

Група	Кактеристика		
	Телесна маса (g)	Маса срца (mg)	МС/ТМ (mg/g)
КМ16	335.00 \pm 7.44	1489.56 \pm 78.52	4.45 \pm 0.054
КЖ16	330.00 \pm 8.56	1466.66 \pm 91.89	4.44 \pm 0.027
КМ18	355.99 \pm 9.80	1524.21 \pm 88.2	4.28 \pm 0.046
КЖ18	368.33 \pm 14.70	1566.66 \pm 33.33	4.26 \pm 0.044
КМ20	375.25 \pm 8.18	1574.20 \pm 87.22	4.19 \pm 0.029
КЖ20	378.56 \pm 7.18	1598.11 \pm 71.42	4.23 \pm 0.058
ТМ	319.56 \pm 14.2	1327.35 \pm 54.25	4.16 \pm 0.025
ТЖ	321.66 \pm 16.2	1333.33 \pm 84.32	4.15 \pm 0.033
ПТМ2	365.24 \pm 8.8	1526.24 \pm 78.2	4.18 \pm 0.022
ПТЖ2	377.55 \pm 4.9	1532.55 \pm 65.3	4.07 \pm 0.036
ПТМ4	370.12 \pm 8.9	1553.12 \pm 79.6	4.20 \pm 0.035
ПТЖ4	369.22 \pm 7.89	1547.22 \pm 81.4	4.19 \pm 0.056

Графикон 1. Телесна маса пацова у тренутку жртвовања ($X \pm SE$)



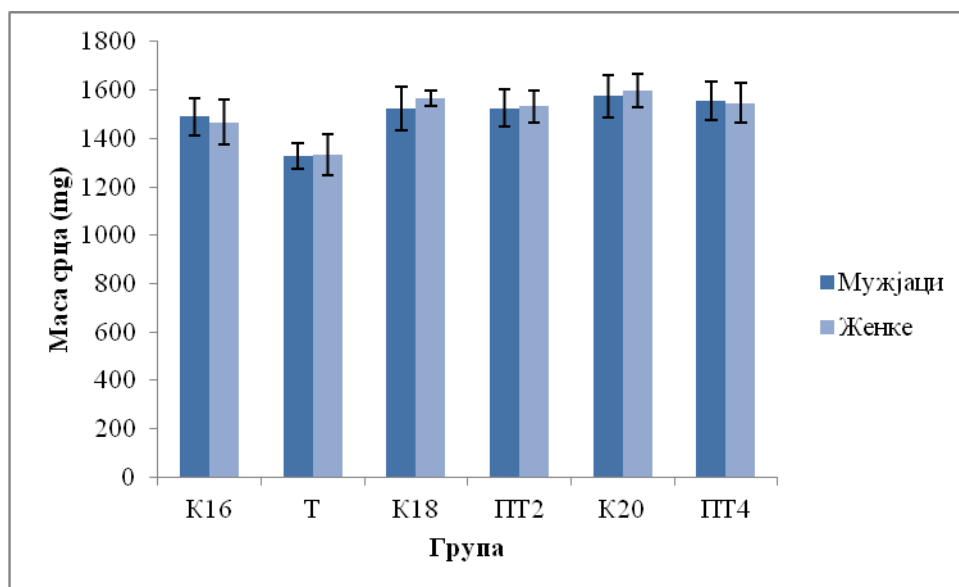
(K16 – контроле жртвоване након 16 недеља старости, T- животиње жртвоване након 8 недеља тренинга, K18 – контроле жртвоване након 18 недеља старости, ПТ2- прекид тренинга од 2 недеље, K20 – контроле жртвоване након 20 недеља старости, ПТ4- прекид тренинга од 4 недеље).

Табела 2. Значајност статистичке разлике у вредностима телесне масе у тренутку жртвовања ($X \pm SE$; ТМ - телесна маса, ПТ2- прекид тренинга од 2 недеље, ПТ4- прекид тренинга од 4 недеље)

Телесна маса	K16vs T	K18vs ПТ2	K20vs ПТ4	Tvs ПТ2	Tvs ПТ4	ПТ2vs ПТ4
Мужјаци	p<0.05	p>0.05	p>0.05	p<0.05	p<0.05	p>0.05
Женке	p<0.05	p>0.05	p>0.05	p<0.05	p<0.05	p>0.05

Код групе ТМ је уочена сигнификантно нижа телесна маса у поређењу са групама КМ16, ПТМ2 и ПТМ4. Такође и код група ТЖ је уочена иста значајност у у поређењу са групама КЖ16, ПТЖ2 и ПТЖ4.

Графикон 2. Маса срца у тренутку жртвовања ($X \pm SE$)



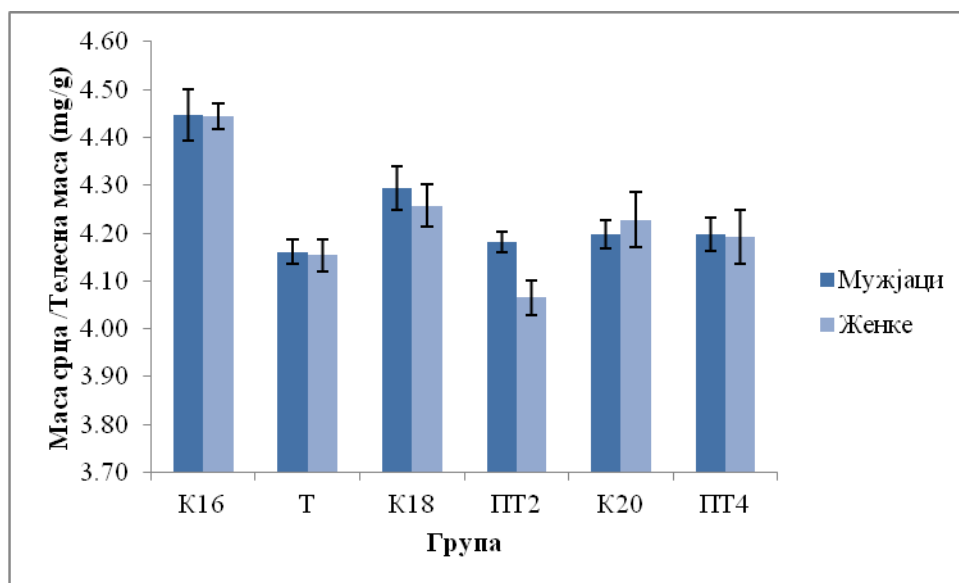
(K16 – контроле жртвоване након 16 недеља старости, T- животиње жртвоване након 8 недеља тренинга, K18 – контроле жртвоване након 18 недеља старости, ПТ2- прекид тренинга од 2 недеље, K20 – контроле жртвоване након 20 недеља старости, ПТ4- прекид тренинга од 4 недеље).

Табела 3. Значајност статистичке разлике у вредностима масе срца у тренутку жртвовања ($X \pm SE$)

Маса срца	K16 vs T	K18 vs ПТ2	K20 vs ПТ4	T vs ПТ2	T vs ПТ4	ПТ2 vs ПТ4
Мужјаци	p<0.05	p>0.05	p>0.05	p<0.05	p<0.05	p>0.05
Женке	p<0.05	p>0.05	p>0.05	p<0.05	p<0.05	p>0.05

Тренинг од 8 недеља довео је до статистички значајног пада масе срца и код мужјака и женки у односу на KM16 и KЖ16. Такође су групе ТМ и ТЖ имале значајно ниже вредности масе срца у односу на групе мужјака и женки које су две и четири недеље паузирале од тренинга (ПТ2 и ПТ4).

Графикон 3. МС/ТМ пацова у тренутку жртвовања ($X \pm SE$)



(K16 – контроле жртвоване након 16 недеља старости, T- животиње жртвоване након 8 недеља тренинга, K18 – контроле жртвоване након 18 недеља старости, ПТ2- прекид тренинга од 2 недеље, K20 – контроле жртвоване након 20 недеља старости, ПТ4- прекид тренинга од 4 недеље).

Табела 4. Значајност статистичке разлике у вредностима МС/ТМ у тренутку жртвовања ($X \pm SE$)

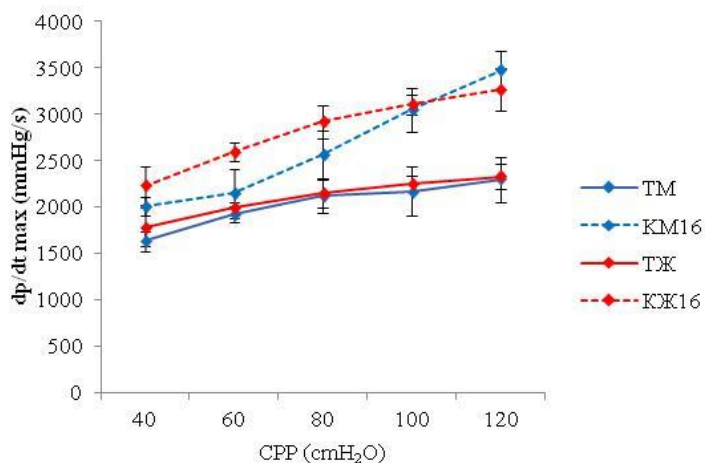
МС/ТМ	K16 vs T	K18 vs ПТ2	K20 vs ПТ4	T vs ПТ2	T vs ПТ4	ПТ2 vs ПТ4
Мужјаци	p<0.05	p<0.05	p>0.05	p>0.05	p<0.05	p>0.05
Женке	p<0.05	p<0.05	p>0.05	p<0.05	p<0.05	p<0.05

Индекс хипертрофије срца (однос МС/ТМ) био је сигнификатно мањи у групи ТМ у поређењу са групама КМ16 и ПМ4. Група ТЖ је имала значајно нижи однос МС/ТМ у односу на КЖ16, ПЖ4. Однос МС/ТМ био је статистички већи у групи ТЖ у поређењу са групом ПЖ2. Наведени индекс био је виши у групи ПЖ4 у поређењу са групом ПЖ2.

4.2 КАРДИОДИНАМСКИ ПАРАМЕТРИ

4.2.1 Поређење група које су пливале са контролним групама старости 16 недеља (мушјаци и женке)

4.2.1.1 Максимална стопа промене притиска у левој комори изолованих срца пацова



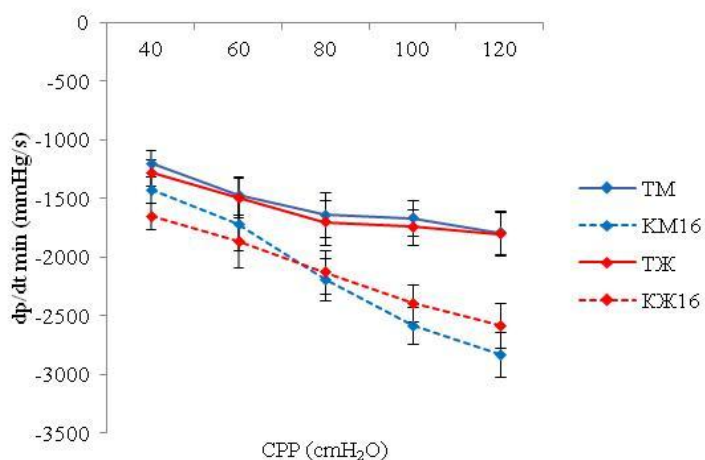
Графикон 4. Вредности максималне стопе промене притиска ($X \pm SE$)

Табела 5. Статистички значајна разлика у вредностима максималне стопе промене притиска у левој комори између група при различитим вредностима CPP

dp/dt max	TM vs KM16	TЖ vs KЖ16
80 cmH ₂ O	p<0.05	p<0.05
100 cmH ₂ O	p<0.05	p<0.05
120 cmH ₂ O	p<0.05	p<0.05

Групе ТМ и ТЖ су имале сигнификантно мањи dp/dt max у поређењу са контролним групама старости 16 недеља при вредностима CPP од 80, 100 и 120 cmH₂O.

4.2.1.2 Минимална стопа промене притиска у левој комори изолованих срца пацова



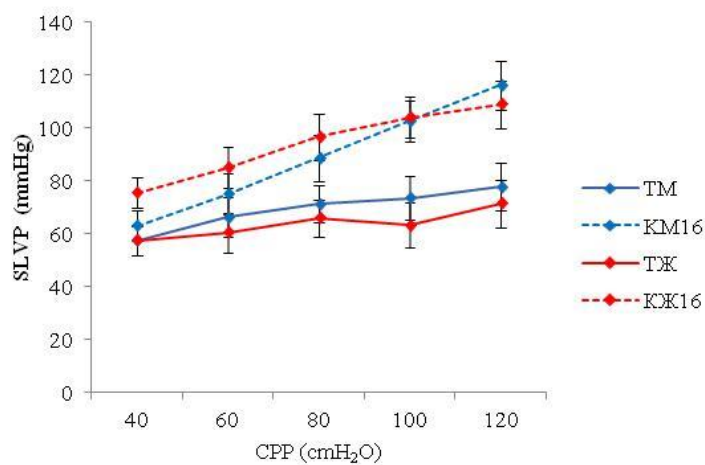
Графикон 5. Вредности минималне стопе промене притиска ($X \pm SE$)

Табела 6. Статистички значајна разлика у вредностима минималне стопе промене притиска у левој комори између група при различитим вредностима CPP

dp/dt min	TM vs KM16	TЖ vs KЖ16
80 cmH ₂ O	p<0.05	p<0.05
100 cmH ₂ O	p<0.05	p<0.05
120 cmH ₂ O	p<0.05	p<0.05

Вредности dp/dt min биле су сигнификантно мање у TM и TЖ групама у поређењу са KM16 и KЖ16 при вредностима коронарног перфузионог притиска 80, 100 и 120 cmH₂O.

4.2.1.3 Систолни притисак леве коморе изолованих срца пацова



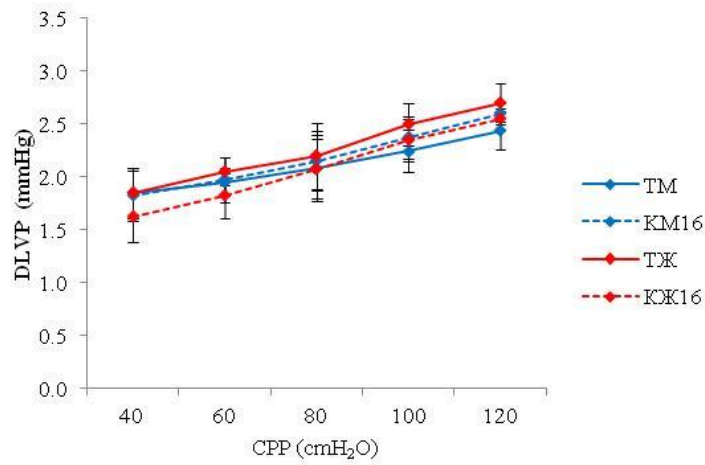
Графикон 6. Вредности систолног притиска ($X \pm SE$)

Табела 7. Статистички значајна разлика у вредностима систолног притиска у левој комори између група при различитим вредностима CPP

SLVP	TM vs KM16	TЖ vs КЖ16
80 cmH ₂ O	p<0.05	p<0.05
100 cmH ₂ O	p<0.05	p<0.05
120 cmH ₂ O	p<0.05	p<0.05

Групе TM и TЖ су имале ниже вредности SLVP у поређењу са KM16 и КЖ16 групама (значајне разлике су при вредностима CPP од 80, 100 и 120 cmH₂O).

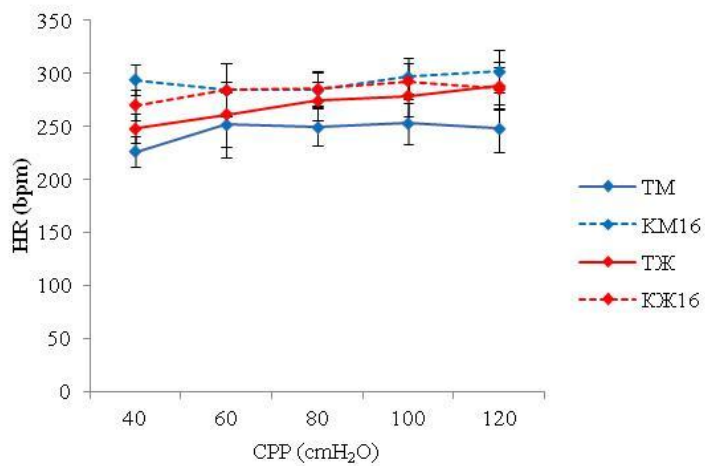
4.2.1.4 Дијастолни притисак леве коморе изолованих срца пацова



Графикон 7. Вредности дијастолног притиска ($X \pm SE$)

Праћењем DLVP није регистрована статистички значајна разлика између TM и KM16 као ни и између TЖ и KЖ16.

4.2.1.5 Срчана фреквенца изолованих срца пацова



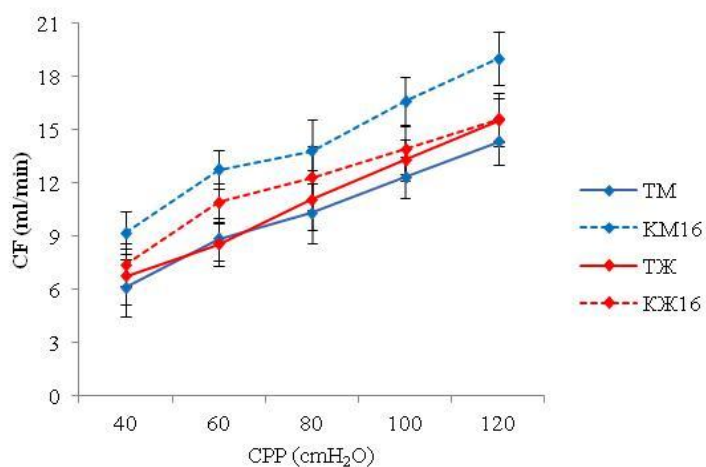
Графикон 8. Вредности срчане фреквенце ($X \pm SE$)

Табела 8. Статистички значајна разлика у вредностима срчане фреквенце између група при различитим вредностима CPP

HR	TM vs KM16
40 cmH ₂ O	p<0.05
120 cmH ₂ O	p<0.05

Вредности срчане фреквенце су биле значајно ниже код групе ТМ у поређењу са контролном групом КМ16 при вредностима CPP 40 и 120 cmH₂O. Ниже вредности срчане фреквенције су регистроване и код женки након тренинга, али без значајне разлике.

4.2.1.6 Коронарни проток изолованих срца пацова



Графикон 9. Вредности коронарног протока (X±SE)

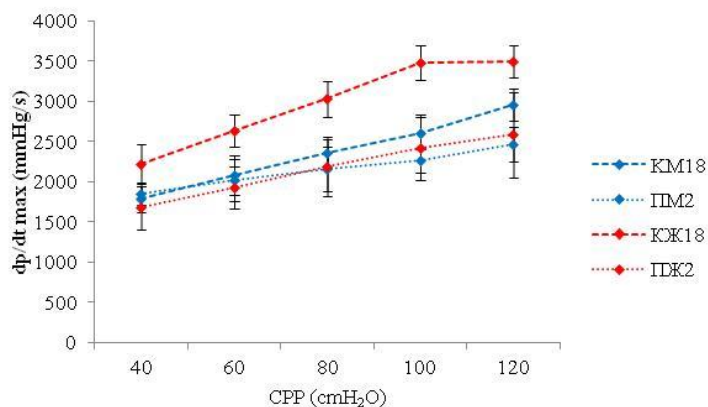
Табела 9. Статистички значајна разлика у вредностима коронарног протока између група при различитим вредностима CPP

CF	TM vs KM16
60 cmH ₂ O	p<0.05
80 cmH ₂ O	p<0.05
100 cmH ₂ O	p<0.05
120 cmH ₂ O	p<0.05

CF је био сигнификантно нижи у ТМ групи у поређењу са КМ16 групом при вредностима CPP од 60, 80, 100 и 120 cmH₂O. У групи ТЖ су биле такође ниже вредности у односу на КЖ16 али без значајне разлике.

4.2.2 Поређење група које су две недеље паузирале након тренинга са контролним групама старости 18 недеља (мушјаци и женке)

4.2.2.1 Максимална стопа промене притиска у левој комори изолованих срца пацова



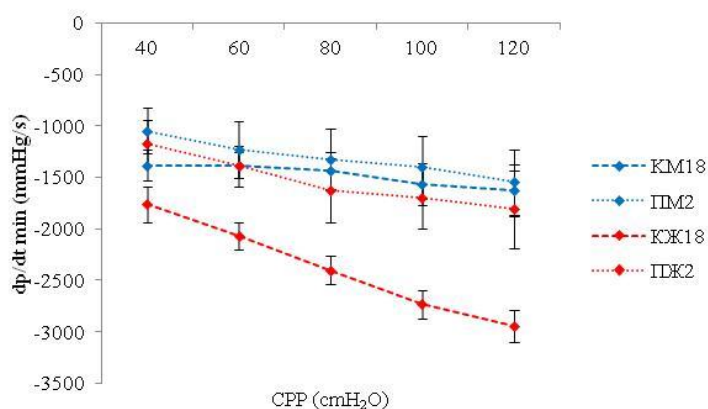
Графикон 10. Вредности максималне стопе промене притиска ($X \pm SE$)

Табела 10. Статистички значајна разлика у вредностима максималне стопе промене притиска у левој комори између група при различитим вредностима CPP

dp/dt max	ПЖ2 vs КЖ18
80 cmH ₂ O	p<0.05
100 cmH ₂ O	p<0.05
120 cmH ₂ O	p<0.05

Група ПЖ2 је имала сигнификатно мањи dp/dt max у односу на КЖ18 групу при CPP од 80, 100 и 120 cmH₂O. Група ПМ2 је имала ниже вредности у поређењу са КМ18, разлика није била значајна.

4.2.2.2 Минимална стопа промене притиска у левој комори изолованих срца пацова



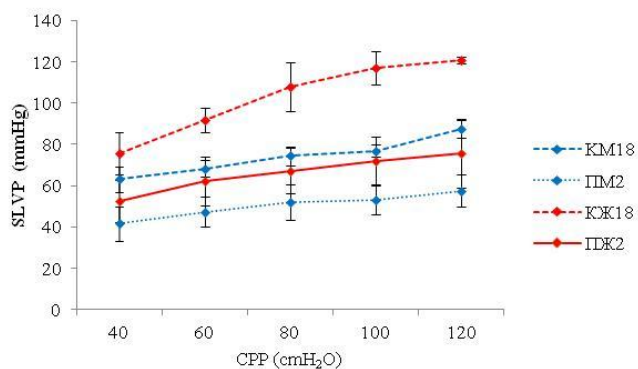
Графикон 11. Вредности минималне стопе промене притиска ($X \pm SE$)

Табела 11. Статистички значајна разлика у вредностима минималне стопе промене притиска у левој комори између група при различитим вредностима CPP

dp/dt min	ПЖ2 vs КЖ18
80 cmH ₂ O	p<0.05
100 cmH ₂ O	p<0.05
120 cmH ₂ O	p<0.05

dp/dt min је био сигнификантно мањи у групи ПЖ2 у односу на КЖ18 групу при вредностима CPP од 80, 100 и 120 cmH₂O, такође су биле ниже и у ПМ2 при поређењу са KM18 али без статистичке значајности.

4.2.2.3 Систолни притисак леве коморе изолованих срца пацова



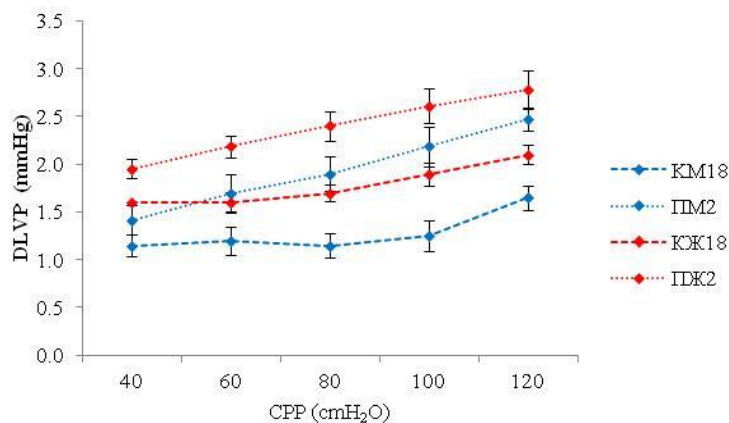
Графикон 12. Вредности систолног притиска у левој комори ($X \pm SE$)

Табела 12. Статистички значајна разлика у вредностима систолног притиска у левој комори између група при различитим вредностима CPP

SLVP	ПМ2 vs КМ18	ПЖ2 vs КЖ18
40 cmH ₂ O	p<0.05	p<0.05
60 cmH ₂ O	p<0.05	p<0.05
80 cmH ₂ O	p<0.05	p<0.05
100 cmH ₂ O	p<0.05	p<0.05
120 cmH ₂ O	p<0.05	p<0.05

Групе мужјака и женки које су две недеље прекинуле тренинг (ПМ2 и ПЖ2) имале су статистички значајно ниже вредности SLVP у поређењу са КМ18 и КЖ18 групама при свим вредностима CPP.

4.2.2.4 Дијастолни притисак леве коморе изолованих срца пацова



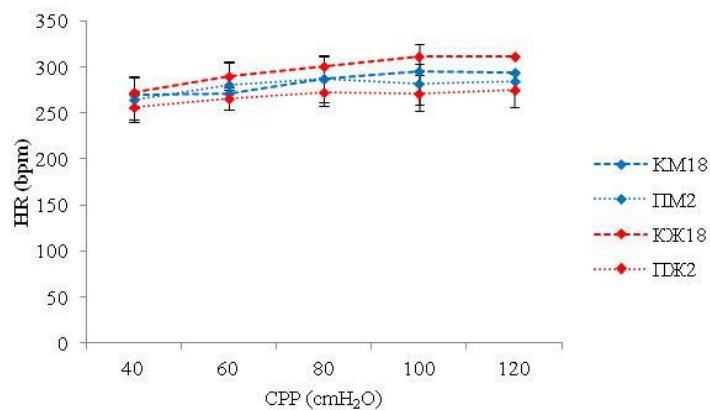
Графикон 13. Вредности дијастолног притиска у левој комори ($X \pm SE$)

Табела 13. Статистички значајна разлика у вредностима дијастолног притиска у левој комори између група при различитим вредностима CPP

DLVP	ПМ2 vs KM18	ПЖ2 vs КЖ18
60 cmH ₂ O	p<0.05	p<0.05
80 cmH ₂ O	p<0.05	p<0.05
100 cmH ₂ O	p<0.05	p<0.05
120 cmH ₂ O	p<0.05	p<0.05

Групе ПМ2 и ПЖ2 су имале статистички значајно више вредности DLVP у поређењу са групама KM18 и КЖ18 при вредностима CPP од 60, 80, 100 и 120 cmH₂O.

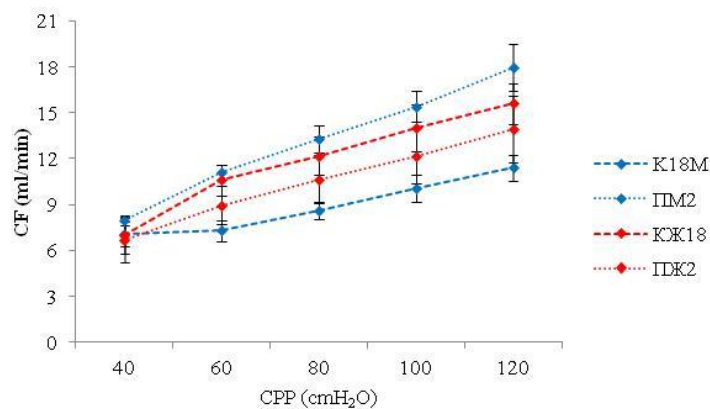
4.2.2.5 Срчана фреквенца изолованих срца пацова



Графикон 14. Вредности срчане фреквенце ($X \pm SE$)

Вредности срчане фреквенце се нису значајно разликовале приликом поређења ПМ2 и КМ18 и при поређењу група ПЖ2 и КЖ18.

4.2.2.6 Коронарни проток изолованих срца пацова



Графикон 15. Вредности коронарног протока ($X \pm SE$)

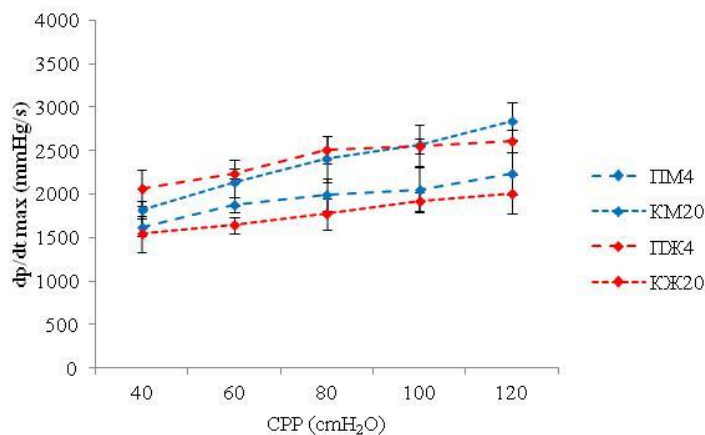
Табела 14. Статистички значајна разлика у вредностима коронарног протока између група при различитим вредностима CPP

CF	ПМ2 vs КМ18
60 cmH ₂ O	p<0.05
80 cmH ₂ O	p<0.05
100 cmH ₂ O	p<0.05
120 cmH ₂ O	p<0.05

У ПМ2 групи коронарни проток је био сигнификантно мањи при вредностима CPP од 60 - 120 cmH₂O у поређењу са КМ18. Група ПЖ2 је имала ниже вредности коронарног протока у односу на КЖ18, разлика није била значајна.

4.2.3 Поређење група које су 4 недеље паузирале од пливања са контролним групама старости 20 недеља (мушјаци и женке)

4.2.3.1 Максимална стопа промене притиска у левој комори изолованих срца пацова



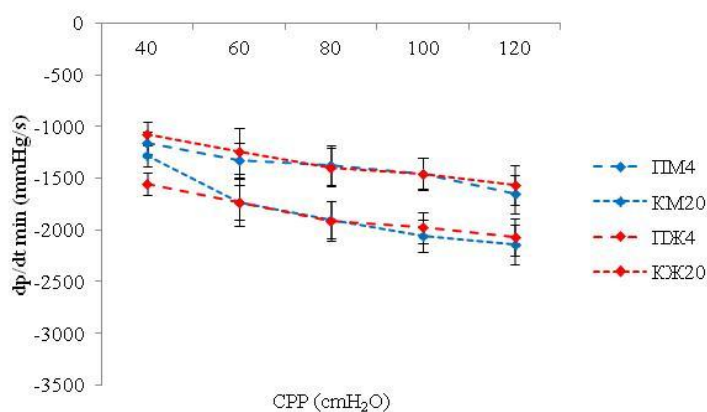
Графикон 16. Вредности максималне стопе промене притиска у левој комори ($X \pm SE$).

Табела 15. Статистички значајна разлика у вредностима максималне стопе промене притиска у левој комори између група при различитим вредностима CPP

dp/dt max	ПЖ4 vs КЖ20
80 cmH ₂ O	p<0.05
100 cmH ₂ O	p<0.05
120 cmH ₂ O	p<0.05

У групи ПЖ4 dp/dt max је био сигнификантно виши у односу на КЖ20 групу при вредностима CPP од 80, 100 и 120 cmH₂O. Вредности dp/dt max су биле ниже у ПМ4 у поређењу са КМ20 али без значајне разлике.

4.2.3.2 Минимална стопа промене притиска у левој комори изолованих срца пацова



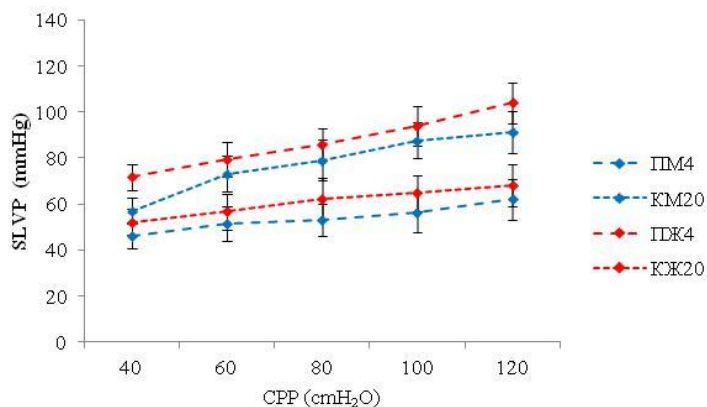
Графикон 17. Вредности минималне стопе промене притиска у левој комори (X±SE)

Табела 16. Статистички значајна разлика у вредностима минималне стопе промене притиска у левој комори између група при различитим вредностима CPP

dp/dt max	ПЖ4 vs КЖ20
80 cmH ₂ O	p<0.05
100 cmH ₂ O	p<0.05
120 cmH ₂ O	p<0.05

dp/dt min је био сигнификатно виши у групи ПЖ4 у односу на КЖ20 групу при вредностима CPP од 80-120 cmH₂O. Вредности dp/dt min биле су ниже у групи ПМ4 у односу на КМ20 групу али без значајне разлике.

4.2.3.3 Систолни притисак леве коморе изолованих срца пацова



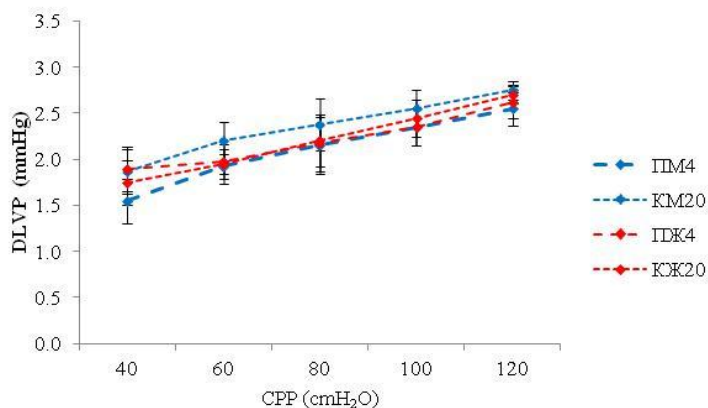
Графикон 18. Вредности систолног притиска у левој комори ($X \pm SE$)

Табела 17. Статистички значајна разлика у вредностима систолног притиска у левој комори између група при различитим вредностима CPP

SLVP	ПМ4 vs КМ20	ПЖ4 vs КЖ20
80 cmH ₂ O	p<0.05	p<0.05
100 cmH ₂ O	p<0.05	p<0.05
120 cmH ₂ O	p<0.05	p<0.05

SLVP је био сигнификатно нижи у групи ПМ4 у поређењу са КМ20 групом при вредностима CPP од 80, 100 и 120 cmH₂O. Група ПЖ4 је имала сигнификатно више вредности SLVP у поређењу са КЖ20 групом при вредностима CPP од 80-120 cmH₂O.

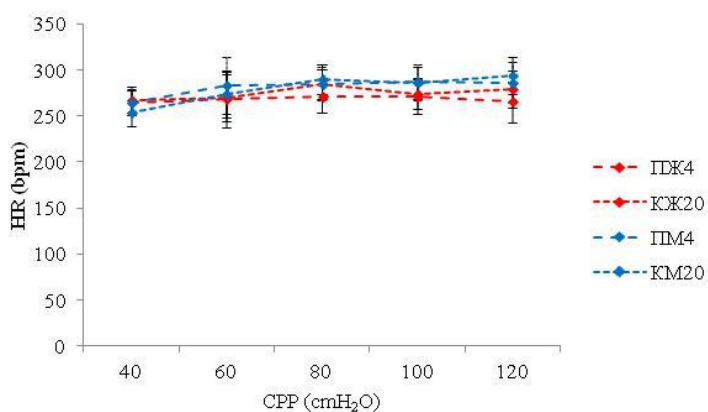
4.2.3.4 Дијастолни притисак леве коморе изолованих срца пацова



Графикон 19. Вредности дијастолног притиска у левој комори ($X \pm SE$)

У групи ПМ4 DLVP је био нижи у поређењу са групом КМ20 али без статистичке значајности. Вредности DLVP се нису значајно разликовале приликом поређења ПЖ4 са групом КЖ20.

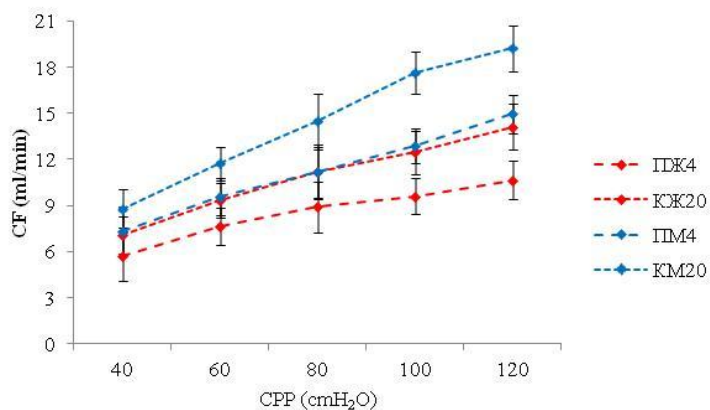
4.2.3.5 Срчана фреквенца изолованих срца пацова



Графикон 20. Вредности срчане фреквенце ($X \pm SE$).

Вредности срчане фреквенце се нису битније разликовале приликом поређења ПМ4 и КМ20 као ни при поређењу групе ПЖ4 и КЖ20.

4.2.3.6 Коронарни проток изолованих срца пацова



Графикон 21. Вредности коронарног протока ($X \pm SE$)

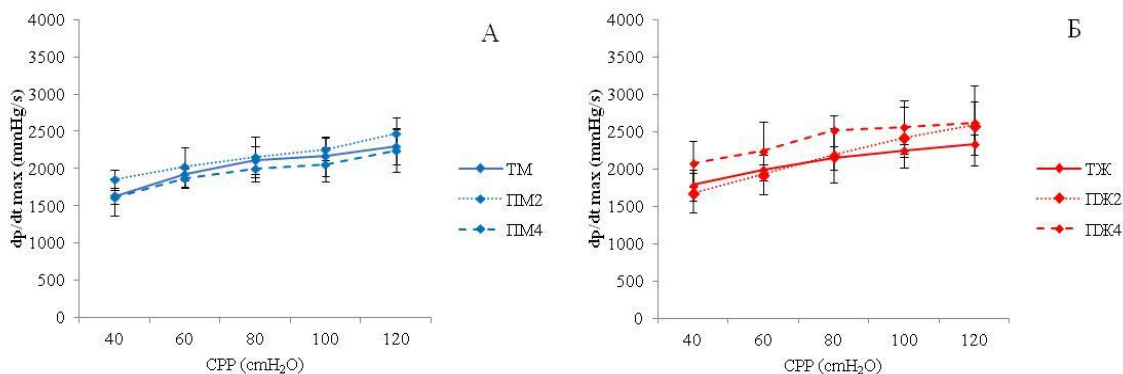
Табела 18. Статистички значајна разлика у вредностима систолног притиска у левој комори између група при различитим вредностима CPP

CF	ПМ4 vs КМ20	ПЖ4 vs КЖ20
80 cmH ₂ O	p<0.05	p>0.05
100 cmH ₂ O	p<0.05	p<0.05
120 cmH ₂ O	p<0.05	p<0.05

Група ПМ4 је имала сигнификатно мањи коронарни проток у поређењу са групом КМ20 при вредностима CPP од 80, 100 и 120 cmH₂O. Група ПЖ4 је имала сигнификатно ниже вредности коронарног протока у поређењу са групом КЖ20 при вредностима CPP од 100 и 120 cmH₂O.

4.2.4 Поређење група које су пливале са групама које су две и четири недеље паузирале након пливања (мушјаци и женке)

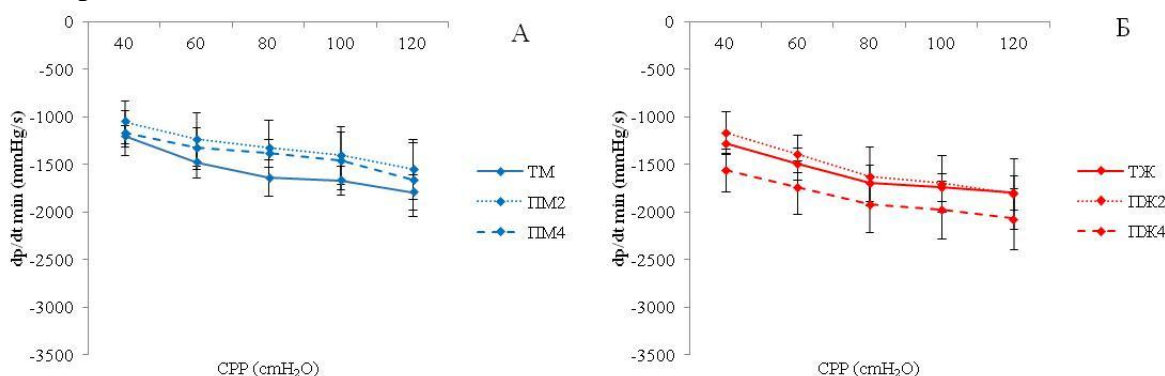
4.2.4.1 Максимална стопа промене притиска у левој комори изолованих срца пацова



Графикон 22. Вредности максималне стопе промене притиска у левој комори ($X \pm SE$) А-мушјаци; Б-женке.

Вредности $dp/dt \max$ се нису значајно разликовале приликом поређења ТМ и ПМ2 групе као и приликом поређења ТМ и ПМ4 групе. Вредности $dp/dt \max$ су биле ниже у ТМ групи приликом поређења са ПМ4 групом али без статистичке значајности. Поређењем ТМ и ПМ4 групе нису уочене значајне разлике.

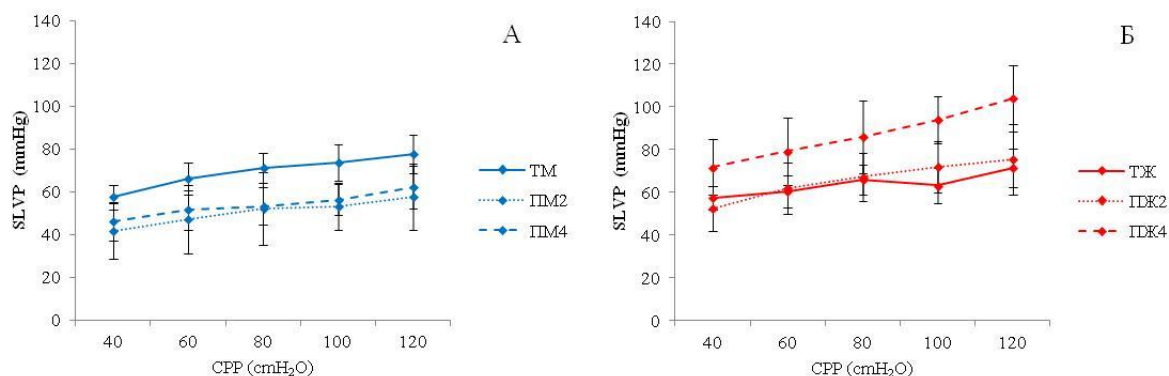
4.2.4.2 Минимална стопа промене притиска у левој комори изолованих срца пацова



Графикон 23. Вредности минималне стопе промене притиска у левој комори ($X \pm SE$) А-мушјаци; Б-женке.

Вредности $dp/dt \min$ се нису статистички значајно разликовале поређењем групе мушјака који су тренирали са групама које су 2 и 4 недеље паузирале након тренинга. Група женки која је 4 недеље имала прекид тренинга имала је више вредности $dp/dt \min$ у односу на тренажну групу али без значајне разлике.

4.2.4.3 Систолни притисак леве коморе изолованих срца пацова



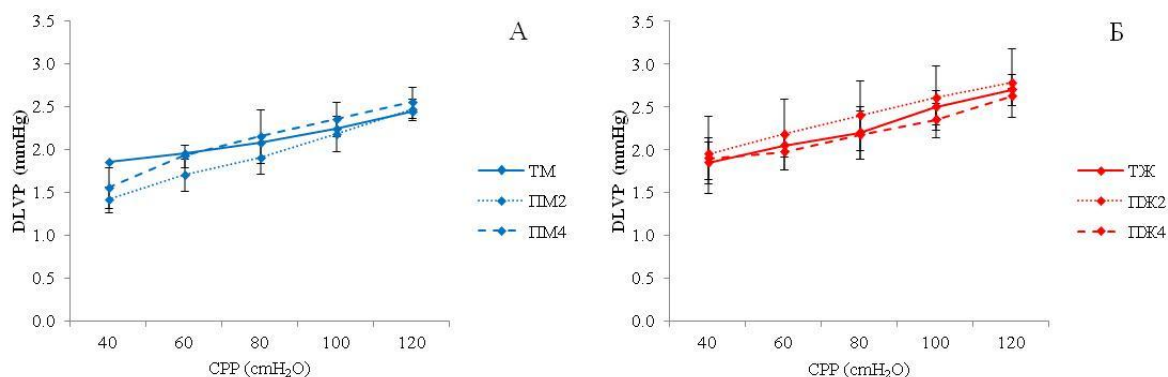
Графикон 24. Вредности систолног притиска у левој комори ($X \pm SE$) А-мушјаци; Б-женке.

Табела 19. Статистички значајна разлика у вредностима систолног притиска у левој комори између група при различитим вредностима CPP

SLVP	TM vs ПМ2	ТЖ vs ПЖ4	TM vs ПМ4
40 cmH ₂ O	p<0.05	p>0.05	p>0.05
60 cmH ₂ O	p<0.05	p>0.05	p>0.05
80 cmH ₂ O	p<0.05	p<0.05	p<0.05
100 cmH ₂ O	p<0.05	p<0.05	p<0.05
120 cmH ₂ O	p<0.05	p<0.05	p<0.05

SLVP је био већи у TM групи у поређењу са ПМ2 групом (значајне разлике се јављају при свим вредностима CPP 40-120 cmH₂O). Такође TM група је имала више вредности SLVP у поређењу са ПМ4 групом (при већим вредностима коронарног перфузионог притиска: 80, 100 и 120 cmH₂O). Група ПЖ4 је имала сигнификатно веће вредности SLVP у поређењу са ТЖ групом при вредностима коронарног перфузионог притиска од 80-120 cmH₂O.

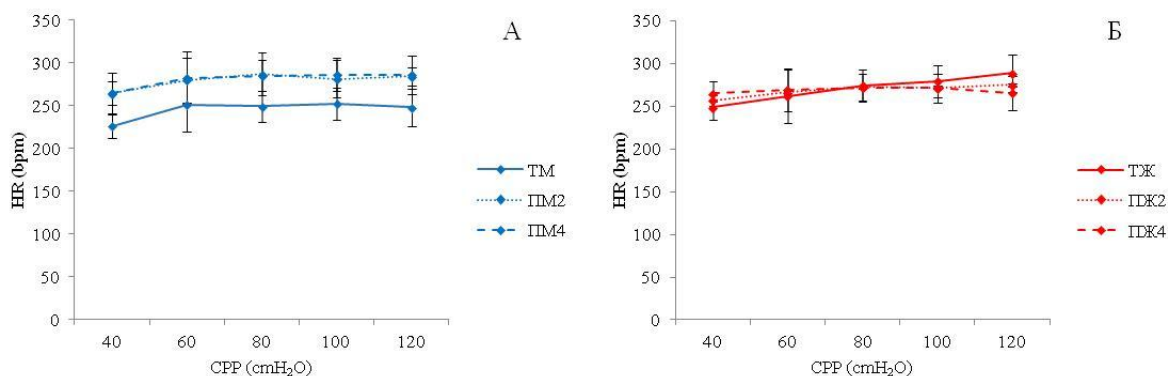
4.2.4.4 Дијастолни притисак леве коморе изолованих срца пацова



Графикон 25. Вредности дијасталног притиска у левој комори ($X \pm SE$) А-мушјаци; Б-женке.

Вредности DLVP се нису значајно разликовале приликом поређења горе наведених група.

4.2.4.5 Срчана фреквенца изолованих срца пацова



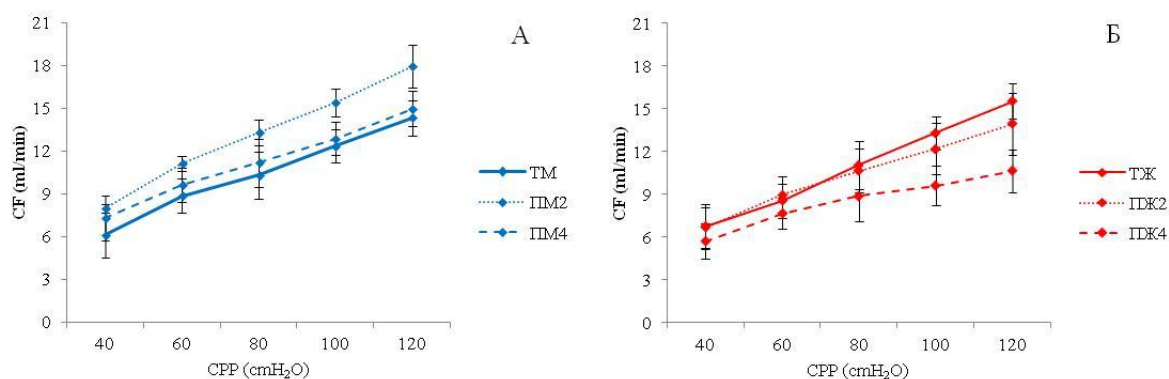
Графикон 26. Вредности срчане фреквенце ($X \pm SE$). А-мушјаци; Б-женке.

Табела 20. Статистички значајна разлика у вредностима срчане фреквенце између група при различитим вредностима CPP

HR	TM vs ПМ2	TM vs ПМ4
40 cmH ₂ O	p<0.05	p<0.05
60 cmH ₂ O	p<0.05	p<0.05
80 cmH ₂ O	p<0.05	p<0.05
100 cmH ₂ O	p<0.05	p<0.05
120 cmH ₂ O	p<0.05	p<0.05

Вредности срчане фреквенце су биле статистички значајно више у групама ПМ2 и ПМ4 у поређењу са ТМ групом при вредностима коронарног перфузионог притиска од 40 до 120 cmH₂O.

4.2.4.6 Коронарни проток изолованих срца пацова



Графикон 27. Вредности коронарног протока (X±SE) А-мужјаци; Б-женке.

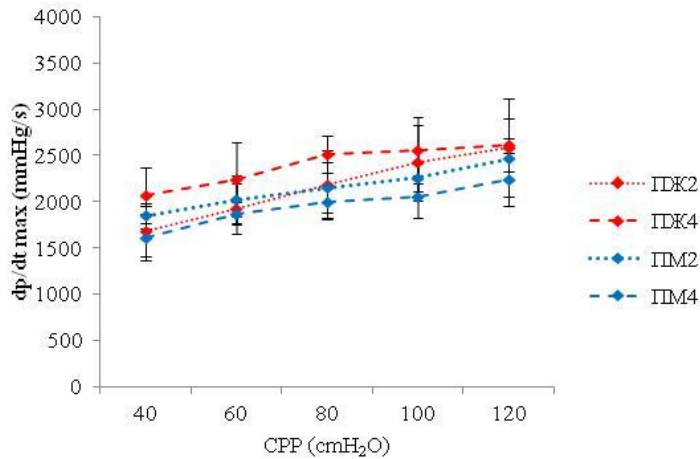
Табела 21. Статистички значајна разлика у вредностима коронарног протока између група при различитим вредностима CPP

CF	ТМ vs ПМ2	ТЖ vs ПЖ4
40 cmH ₂ O	p>0.05	p>0.05
60 cmH ₂ O	p>0.05	p>0.05
80 cmH ₂ O	p<0.05	p>0.05
100cmH ₂ O	p<0.05	p<0.05
120cmH ₂ O	p<0.05	p<0.05

Коронарни проток је био већи у ПМ2 групи у поређењу са ТМ групом (значајна разлика при вредностима CPP од 80 - 120 cmH₂O). У ПЖ4 групи CF је био нижи у поређењу са ТЖ групом (значајно снижење при вредностима CPP 100 и 120 cmH₂O).

4.2.5 Поређење група мужјака и женки након престанка тренинга од 2 недеље и 4 недеље

4.2.5.1 Максимална стопа промене притиска у левој комори изолованих срца пацова



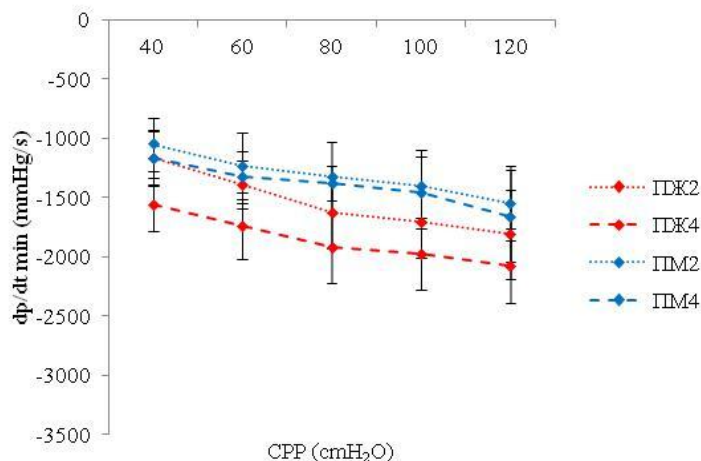
Графикон 28. Вредности максималне стопе промене притиска у левој комори ($X \pm SE$)

Табела 22. Статистички значајна разлика у вредностима овог параметра између група при различитим вредностима CPP

dp/dt max	ПМ4 vs ПЖ4
80 cmH ₂ O	p<0.05
100 cmH ₂ O	p<0.05
120 cmH ₂ O	p>0.05

Група ПЖ4 је имала сигнификатно виши dp/dt max у односу на ПМ4 групу при вредностима CPP од 80 и 100 cmH₂O.

4.2.5.2 Минимална стопа промене притиска у левој комори изолованих срца пацова



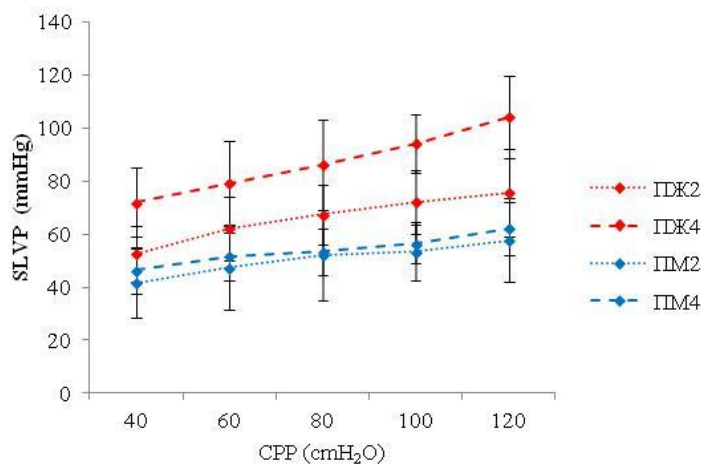
Графикон 29. Вредности минималне стопе промене притиска у левој комори ($X \pm SE$)

Табела 23. Статистички значајна разлика у вредностима минималне стопе промене притиска у левој комори између група при различитим вредностима CPP

dp/dt min	ПМ4 vs ПДЖ4
80 cmH ₂ O	p<0.05
100 cmH ₂ O	p<0.05
120 cmH ₂ O	p>0.05

Група ПДЖ4 је имала сигнификатно више вредности dp/dt min у односу на ПМ4 групу при вредностима CPP од 80, 100 cmH₂O.

4.2.5.3 Систолни притисак леве коморе изолованих срца пацова



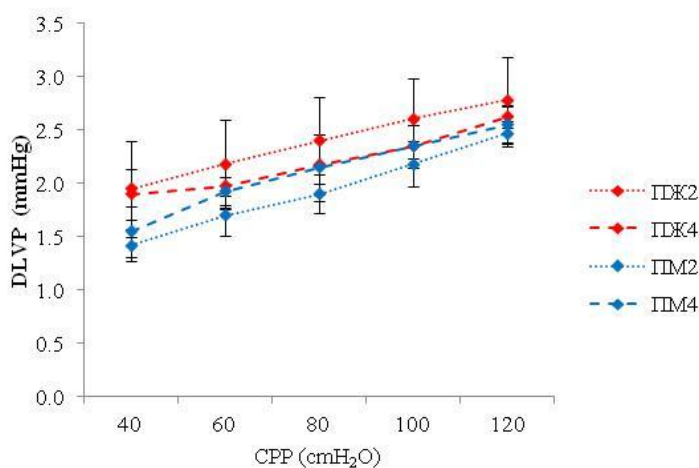
Графикон 30. Вредности систолног притиска у левој комори ($X \pm SE$)

Табела 24. Статистички значајна разлика у вредностима систолног притиска у левој комори између група при различитим вредностима CPP

SLVP	ПМ4 vs ПЖ4	ПЖ2 vs ПЖ4
40 cmH ₂ O	p<0.05	p<0.05
60 cmH ₂ O	p<0.05	p<0.05
80 cmH ₂ O	p<0.05	p<0.05
100 cmH ₂ O	p<0.05	p<0.05
120 cmH ₂ O	p<0.05	p<0.05

Група ПЖ4 је имала значајно више вредности SLVP у поређењу са ПМ4 групом при свим вредностима коронарног перфузионог притиска (40-120 cmH₂O). Група ПЖ2 је имала сигнификатно мањи SLVP у поређењу са ПЖ4 групом при вредностима коронарног перфузионог притиска од 40-120 cmH₂O. Група ПЖ2 је имала више вредности SLVP у поређењу са ПМ2 али без статистичке значајности.

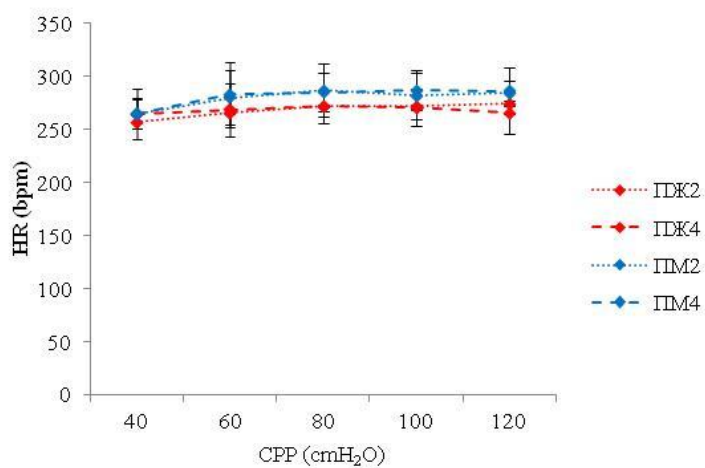
4.2.5.4 Дијастолни притисак леве коморе изолованих срца пацова



Графикон 31. Вредности дијастолног притиска у левој комори (X±SE)

Вредности DLVP се нису битније разликовале при поређењу група ПЖ2 и ПЖ4 са групама ПМ2 и ПМ4.

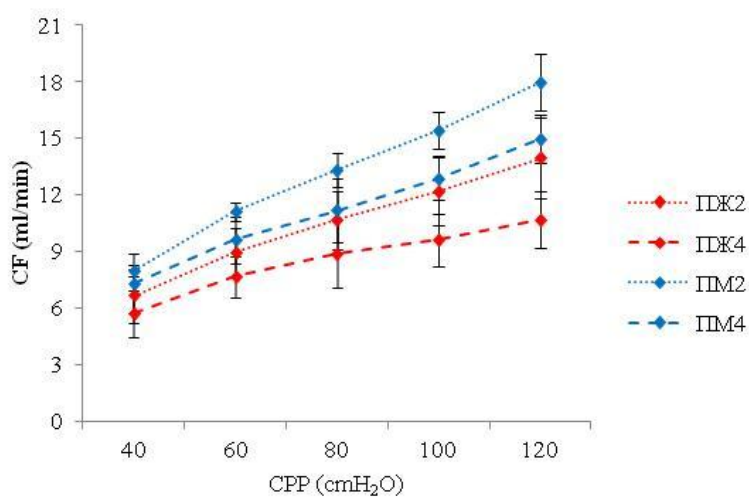
4.2.5.5 Срчана фреквенца изолованих срца пацова



Графикон 32. Вредности срчане фреквенце ($X \pm SE$)

Вредности срчане фреквенце се нису значајно разликовале приликом поређења група ПМ2 и ПМ4 са групама ПЖ2 и ПЖ4.

4.2.5.6 Коронарни проток изолованих срца пацова



Графикон 33. Вредности коронарног протока ($X \pm SE$)

Табела 25. Статистички значајна разлика у вредностима коронарног протока између група при различитим вредностима CPP

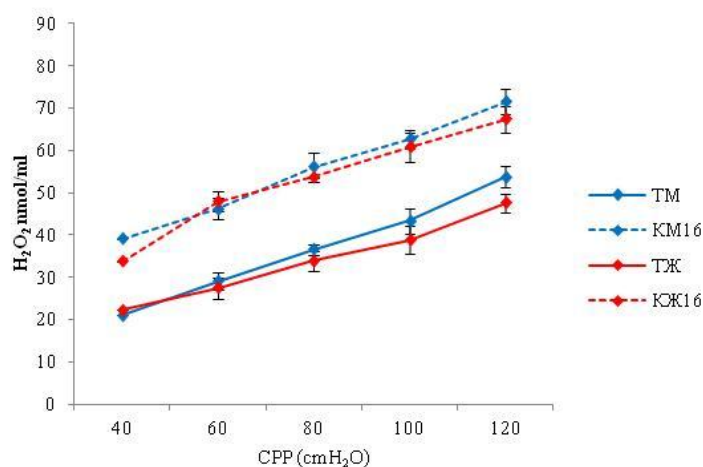
CF	ПЖ2 vs ПМ2	ПЖ4 vs ПМ4	ПЖ2 vs ПЖ4	ПМ2 vs ПМ4
100cmH ₂ O	p<0.05	p<0.05	p<0.05	p<0.05
120cmH ₂ O	p<0.05	p<0.05	p<0.05	p<0.05

Група ПМ2 је имала сигнификатно виши коронарни проток у поређењу са ПЖ2 при вредностима CPP од 100, 120 cmH₂O. Коронарни проток је био статистички виши у групи ПМ4 у односу на ПЖ4 при вредности CPP од 100 и 120 cmH₂O. Група ПЖ4 је имала сигнификатно ниже вредности коронарног протока у поређењу са ПЖ2 при вредностима CPP од 100 и 120 cmH₂O. Вредности коронарног протока су биле више у групи ПМ2 у односу на групу ПМ4 при вредностима CPP од 100 и 120 cmH₂O.

4.3. Оксидациони стрес у коронарном ефлуенту пацова

4.3.1 Поређење параметара оксидационог стреса група које су пилвале 8 недеља са контролним групама старости 16 недеља (мужјаци и женке)

4.3.1.1 Водоник пероксид



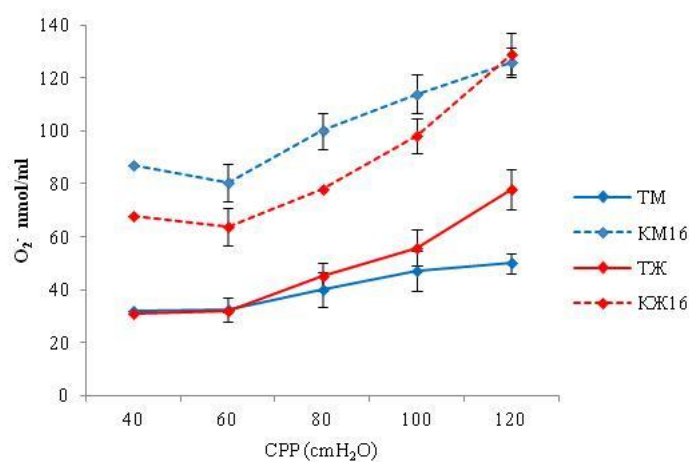
Графикон 34. Вредности водоник пероксида у коронарном ефлуенту (X±SE)

Табела 26. Статистички значајна разлика у вредностима овог маркера између група при различитим вредностима CPP

H ₂ O ₂	TM vs KM16	ТЖ vs КЖ16
40 cmH ₂ O	p<0.05	p<0.05
60 cmH ₂ O	p<0.05	p<0.05
80 cmH ₂ O	p<0.05	p<0.05
100 cmH ₂ O	p<0.05	p<0.05
120 cmH ₂ O	p<0.05	p<0.05

Група TM је имала сигнификатно ниже вредности H₂O₂ у односу на KM16 групу као и ТЖ у односу на КЖ16 при вредностима CPP од 40 до 120 cmH₂O.

4.3.1.2 Супероксид анјон радикал



Графикон 35. Вредности супероксид анјон радикала у коронарном ефлуенту (X±SE)

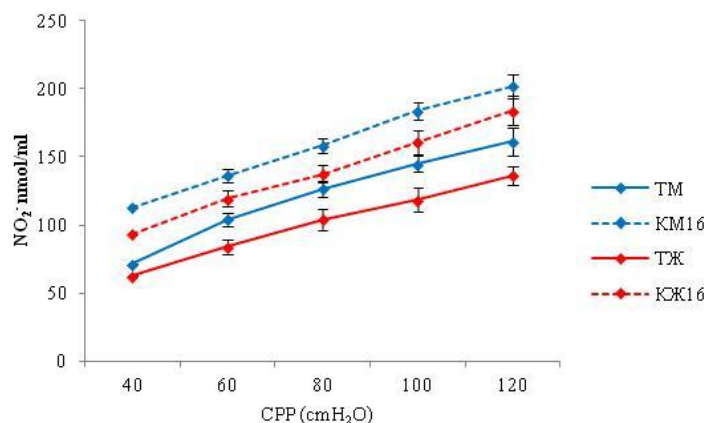
Табела 27. Статистички значајна разлика у вредностима овог маркера између група при различитим вредностима CPP

O ₂ ⁻	TM vs KM16	ТЖ vs КЖ16
40 cmH ₂ O	p<0.01	p<0.05
60 cmH ₂ O	p<0.01	p<0.05
80 cmH ₂ O	p<0.01	p<0.05

100 cmH ₂ O	p<0.01	p<0.05
120 cmH ₂ O	p<0.01	p<0.05

Групе мужјака и женки које су тренирале 8 недеља имале су сигнификатно мање ослобађање O₂⁻ у односу на групе КМ16 и КЖ16 при CPP 40 - 120 cmH₂O.

4.3.1.3 Нитрити



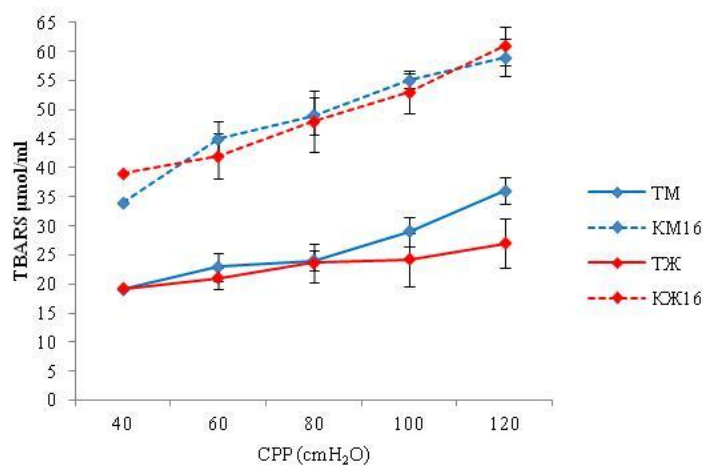
Графикон 36. Вредности нитрита у коронарном ефлуенту (X±SE)

Табела 28. Статистички значајна разлика у вредностима нитрита између група при различитим вредностима CPP

NO ₂ ⁻	TJ vs KJ16
100 cmH ₂ O	p<0.05
120 cmH ₂ O	p<0.05

Обе групе, и мужјаци и женке имале су ниже вредности нитрита након тренинга у односу на контролне групе, женке значајно ниже при вредностима CPP од 100 и 120 cmH₂O.

4.3.1.4 Индекс липидне пероксидације



Графикон 37. Вредности индекса липидне пероксидације у коронарном ефлуенту ($X \pm SE$)

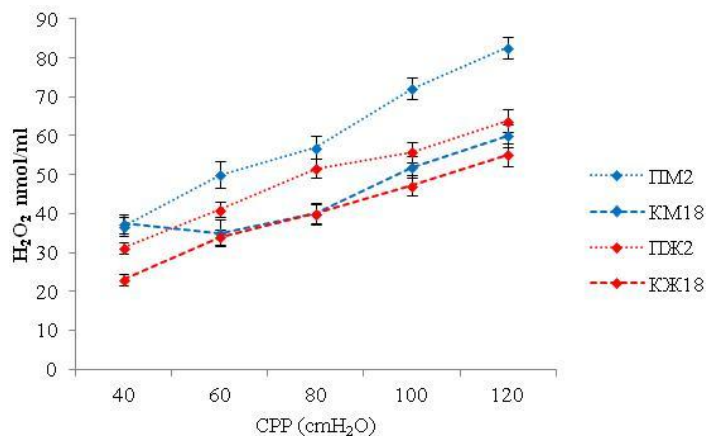
Табела 29. Статистички значајна разлика у вредностима овог маркера између група при различитим вредностима CPP

TBARS	TM vs KM16	TЖ vs KЖ16
40 cmH ₂ O	p<0.05	p<0.05
60 cmH ₂ O	p<0.05	p<0.05
80 cmH ₂ O	p<0.05	p<0.05
100 cmH ₂ O	p<0.05	p<0.05
120 cmH ₂ O	p<0.05	p<0.05

Група TM је имала сигнификатно мање ослобађање овог маркера у односу на KM16 групу као и група TЖ у односу на KЖ16 при вредностима CPP од 40 до 120 cmH₂O.

4.3.2 Поређење параметара оксидационог стреса група мужјака и женки након престанка тренинга од две недеље са контролним групама старости 18 недеља

4.3.2.1 Водоник пероксид



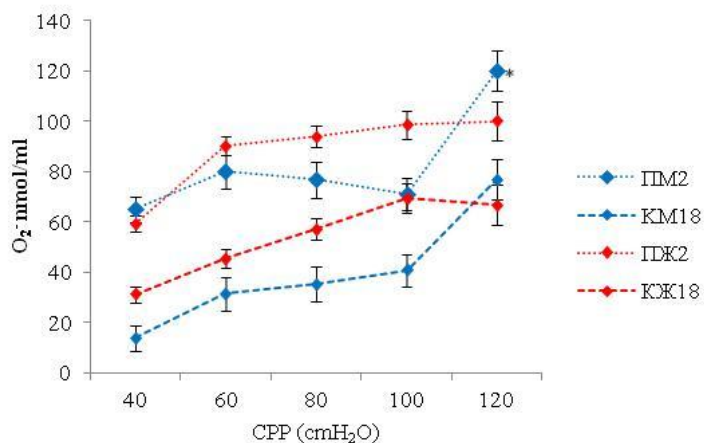
Графикон 38. Вредности водоник пероксида у коронарном ефлуенту ($X \pm SE$)

Табела 30. Статистички значајна разлика у вредностима овог маркера између група при различитим CPP

H ₂ O ₂	PM2 vs KM18
60 cmH ₂ O	p<0.05
80 cmH ₂ O	p<0.05
100 cmH ₂ O	p<0.05
120 cmH ₂ O	p<0.05

Група ПМ2 је имала сигнификатно више вредности H₂O₂ у односу на КМ18 групу при вредностима CPP од 60 до 120 cmH₂O. Група ПЖ2 такође је имала више вредности H₂O₂ у односу на КЖ18 али без статистичке значајности.

4.3.2.2 Супероксид анјон радикал



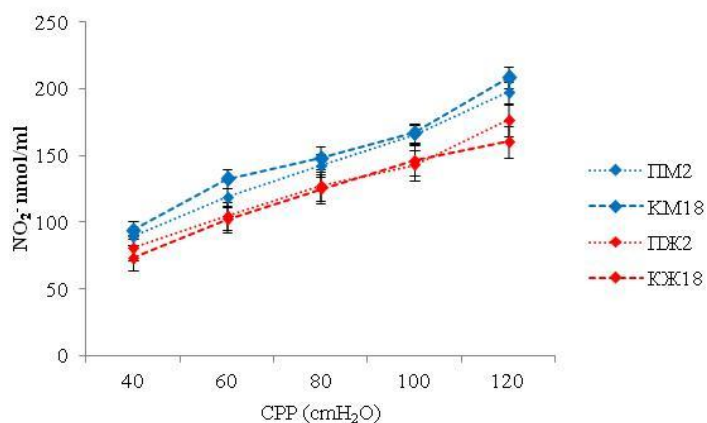
Графикон 39. Вредности супероксид анјон радикала у коронарном ефлуенту ($X \pm SE$)

Табела 31. Статистички значајна разлика у вредностима овог маркера између група при различитим CPP

O_2^-	PM2 vs KM18	PJ2 vs KJ18
40 cmH ₂ O	p<0.05	p<0.05
60 cmH ₂ O	p<0.05	p<0.01
80 cmH ₂ O	p>0.05	p<0.05
100 cmH ₂ O	p<0.05	p<0.05
120 cmH ₂ O	p<0.05	p<0.05

У групи PM2 је забележено сигнификатно веће ослобађање O_2^- у односу на KM18 групу при вредностима CPP од 40 до 120 cmH₂O изузев при вредности 80 cmH₂O. Група PJ2 је имала сигнификатно више вредности O_2^- у поређењу са KJ18 при свим вредностима CPP.

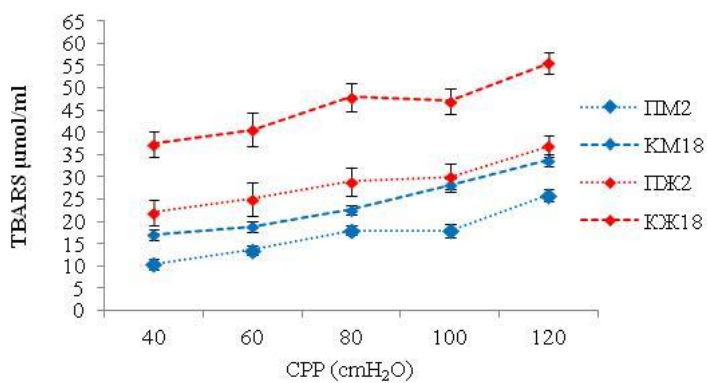
4.3.2.3 Нитрити



Графикон 40. Вредности нитрита у коронарном ефлуенту ($X \pm SE$)

Вредности нитрита се нису значајно разликовале при поређењу ПМ2 и КМ18 група као и приликом поређења групе ПЖ2 и групе КЖ18.

4.3.2.4 Индекс липидне пероксидације



Графикон 41. Вредности индекса липидне пероксидације у коронарном ефлуенту ($X \pm SE$)

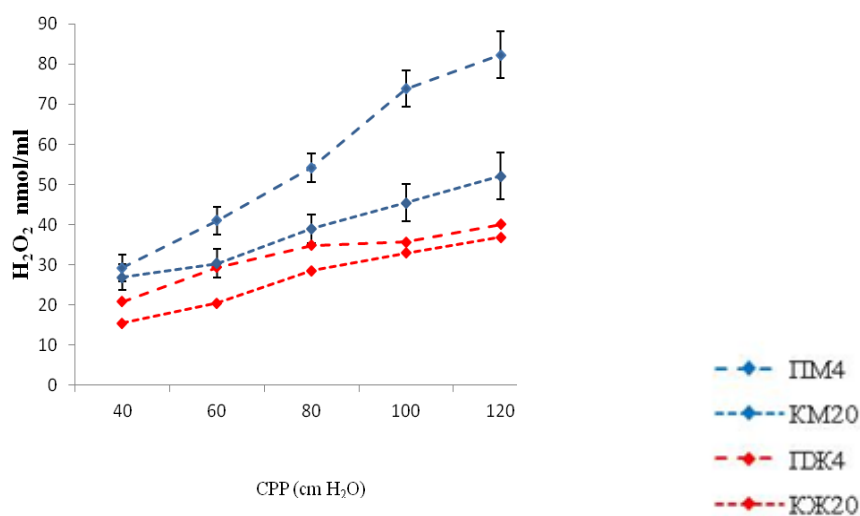
Табела 32. Статистички значајна разлика у вредностима овог маркера између група при различитим CPP

TBARS	ПМ2 vs КМ18	ПЖ2 vs КЖ18
40 cmH ₂ O	p>0.05	p<0.05
60 cmH ₂ O	p>0.05	p<0.05
80 cmH ₂ O	p>0.05	p<0.05
100 cmH ₂ O	p<0.05	p<0.05
120 cmH ₂ O	p>0.05	p<0.05

Вредности овог маркера су биле сигнификатно више у групи у односу на КМ18 групу само при CPP 100 cmH₂O. Група ПЖ2 је имала сигнификатно ниже вредности у односу на КЖ18 при свим вредностим CPP.

4.3.3 Поређење параметара оксидационог стреса између група које су 4 недеље прекинуле пливање са контролним групама старости 20 недеља (мушјаци и женке)

4.3.3.1 Водоник пероксид



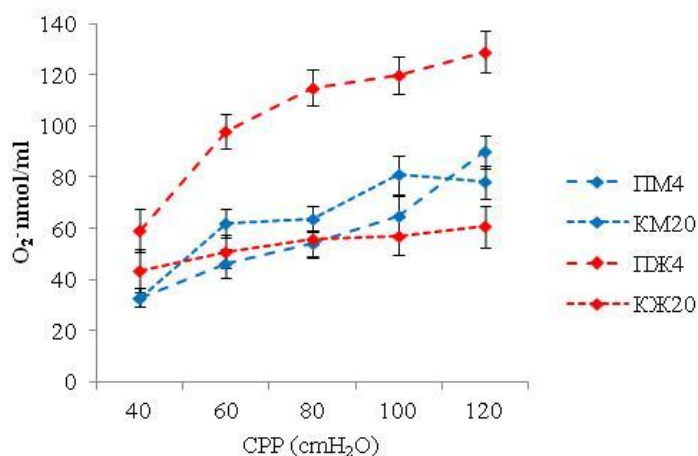
Графикон 42. Вредности водоник пероксида у коронарном ефлуенту (X±SE)

Табела 33. Статистички значајна разлика у вредностима водоник пероксида између група при различитим вредностима CPP

H ₂ O ₂	ПМ4 vs КМ20
80 cmH ₂ O	p<0.05
100 cmH ₂ O	p<0.05
120 cmH ₂ O	p<0.05

У групи ПМ4 су биле сигнификатно више вредности H₂O₂ у поређењу са КМ20 при CPP 80, 100 и 120 cmH₂O. У групи ПЖ4 такође су биле више вредности H₂O₂ али без значајне разлике.

4.3.3.2 Супероксид анјон радикал



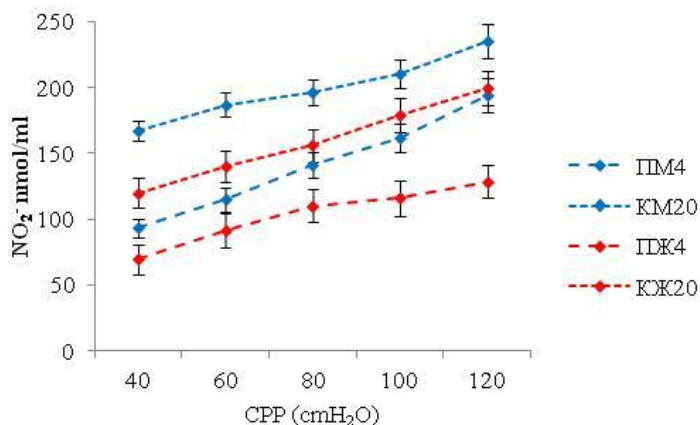
Графикон 43. Вредности супероксид анјон радикала у коронарном ефлуенту (X±SE)

Табела 34. Статистички значајна разлика у вредностима овог маркера између група при различитим CPP

O ₂ ⁻	ПЖ4 vs КМ20
60 cmH ₂ O	p<0.01
80 cmH ₂ O	p<0.01
100 cmH ₂ O	p<0.01
120 cmH ₂ O	p<0.01

У групи ПЖ4 је ослобађање овог маркера било сигнификатно више O₂⁻ у поређењу са КЖ20 при CPP од 60-120 cmH₂O. Група ПМ4 је имала ниже вредности параметра O₂⁻ у односу на КМ20 али без статистичке значајности.

4.3.3.3 Нитрити



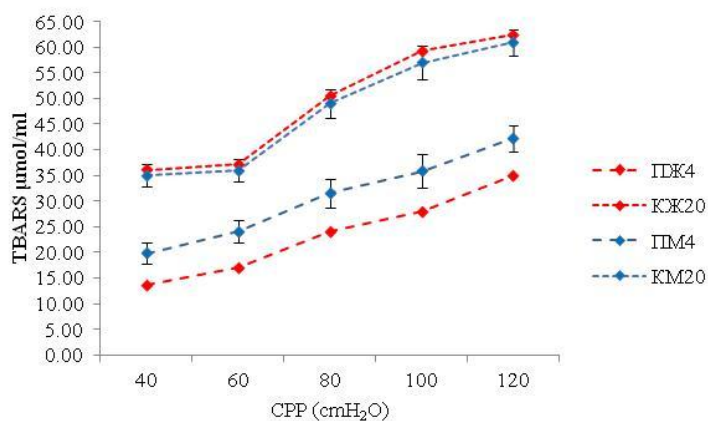
Графикон 44. Вредности нитрита у коронарном ефлуенту ($X \pm SE$)

Табела 35. Статистички значајна разлика у вредностима нитрита између група при различитим вредностима CPP

NO ₂ ⁻	ПМ4 vs КМ20	ПЖ4 vs КЖ20
40 cmH ₂ O	p<0.05	p>0.05
60 cmH ₂ O	p<0.05	p>0.05
80 cmH ₂ O	p<0.05	p>0.05
100 cmH ₂ O	p<0.05	p<0.05
120 cmH ₂ O	p<0.05	p<0.05

Ослобађање овог маркера у групи ПМ4 је било сигнификатно мање у односу на КМ20 групу при CPP од 40 до 120 cmH₂O. У група ПЖ4 вредности су биле сигнификатно ниже у односу на КЖ20 групу при CPP 100 и 120 cmH₂O.

4.3.3.4 Индекс липидне пероксидације



Графикон 45. Вредности индекса липидне пероксидације у коронарном ефлуенту ($X \pm SE$)

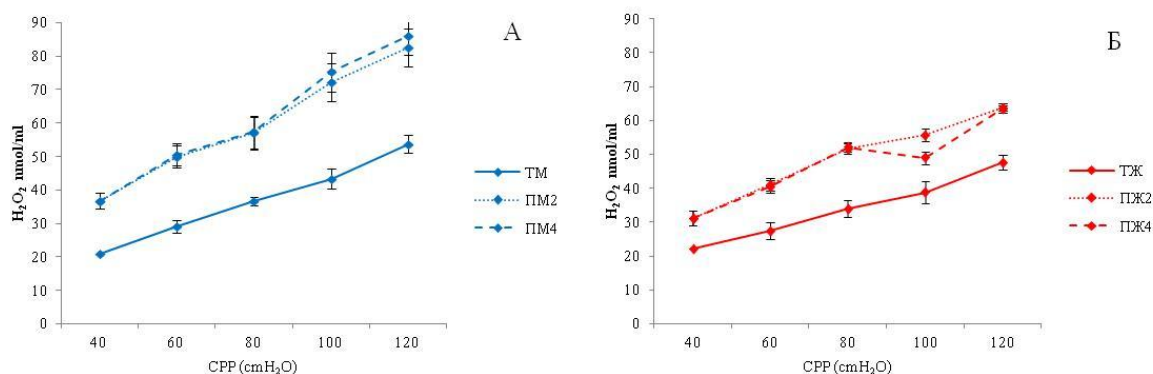
Табела 36. Статистички значајна разлика у вредностима овог макрера између група при различитим CPP

TBARS	ПМ4 vs КМ20	ПЖ4 vs КЖ20
40 cmH ₂ O	p<0.05	p<0.05
60 cmH ₂ O	p<0.05	p<0.05
80 cmH ₂ O	p<0.05	p<0.05
100 cmH ₂ O	p<0.05	p<0.05
120 cmH ₂ O	p<0.05	p<0.05

Код обе групе, ПМ4 и ПЖ4, вредности овог маркера су биле ниже у поређењу са својим контролама (КМ20, КЖ20) при свим вредностима CPP.

4.3.4 Поређење група које су пливале са групама које су две и четири недеље паузирале након пливања (мушјаци и женке)

4.3.4.1 Водоник пероксид



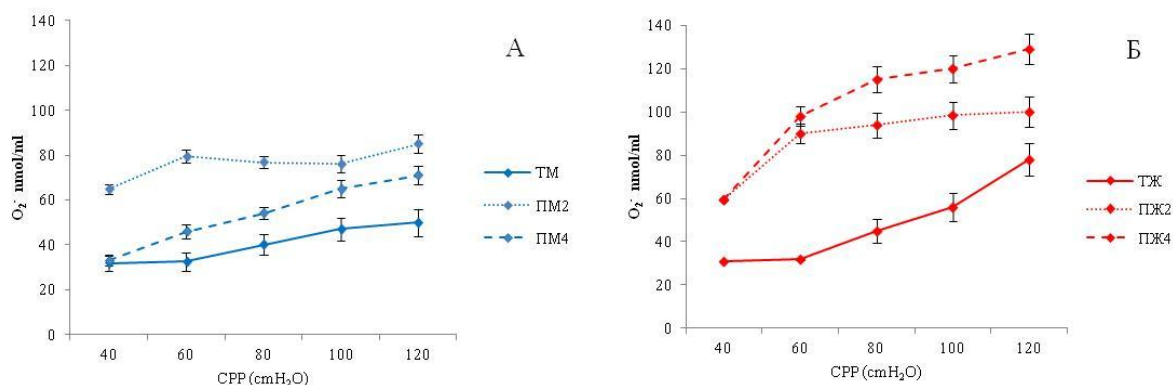
Графикон 46. Вредности водоник пероксида у коронарном ефлуенту ($X \pm SE$) А-мушјаци; Б-женке.

Табела 37. Статистички значајна разлика у вредностима овог маркера између група при различитим CPP

H ₂ O ₂	ТМ vs ПМ2	ТЖ vs ПЖ2	ТМ vs ПМ4
40 cmH ₂ O	p>0.05	p>0.05	p<0.05
60 cmH ₂ O	p<0.05	p<0.05	p<0.05
80 cmH ₂ O	p<0.05	p<0.05	p<0.05
100 cmH ₂ O	p<0.01	p<0.05	p<0.05
120 cmH ₂ O	p<0.01	p<0.05	p<0.05

Вредности H₂O₂ су биле сигнификатно више у групи ПМ2 у поређењу са ТМ, при CPP од 60-120 cmH₂O. Такође и у групи ПЖ2 вредности H₂O₂ су биле више при поређењу са ТЖ при CPP од 60-120 cmH₂O. У групи ПМ4 вредности H₂O₂ су биле више у односу на ТМ при CPP од 40-120 cmH₂O. У групи ПЖ4 вредности су такође биле више у односу на ТЖ групу али без значајне разлике.

4.3.4.2 Супероксид анјон радикал



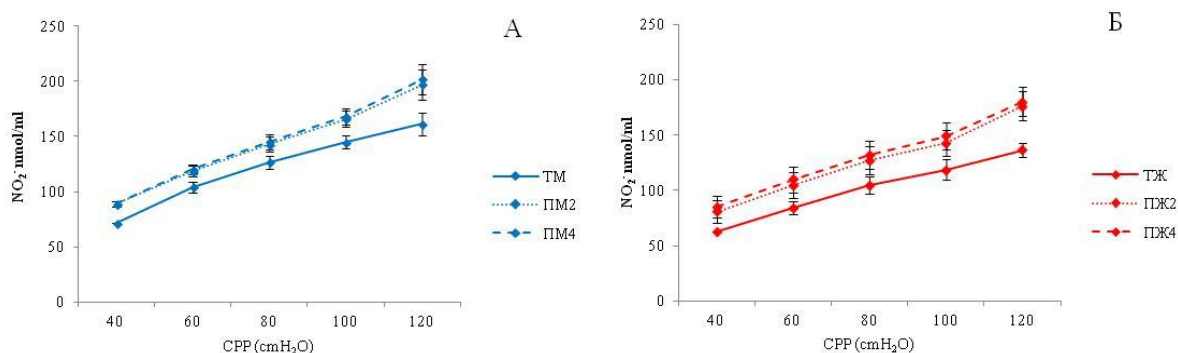
Графикон 47. Вредности супероксид анјон радикала у коронарном ефлуенту ($X \pm SE$) А-мушкарци; Б-женке.

Табела 38. Статистички значајна разлика у вредностима овог маркера између група при различитим CPP

O_2^-	ТМ vs ПМ2	ТЖ vs ПЖ2	ТМ vs ПМ4	ТЖ vs ПЖ4
40 cmH_2O	p<0.05	p<0.05	p<0.05	p<0.05
60 cmH_2O	p<0.05	p<0.01	p<0.05	p<0.01
80 cmH_2O	p<0.05	p<0.01	p<0.05	p<0.01
100 cmH_2O	p<0.05	p<0.05	p<0.05	p<0.01
120 cmH_2O	p<0.05	p<0.05	p<0.05	p<0.01

Групе ПЖ2 и ПЖ4 су имале статистички значајно више вредности O_2^- у поређењу са ТЖ групом при CPP од 40-120 cmH_2O . У групи ПМ2 у односу на ТМ вредности O_2^- су значајно више при свим CPP, а у групи ПМ4 у односу на ТМ такође су више вредности O_2^- при CPP од 100 и 120 cmH_2O .

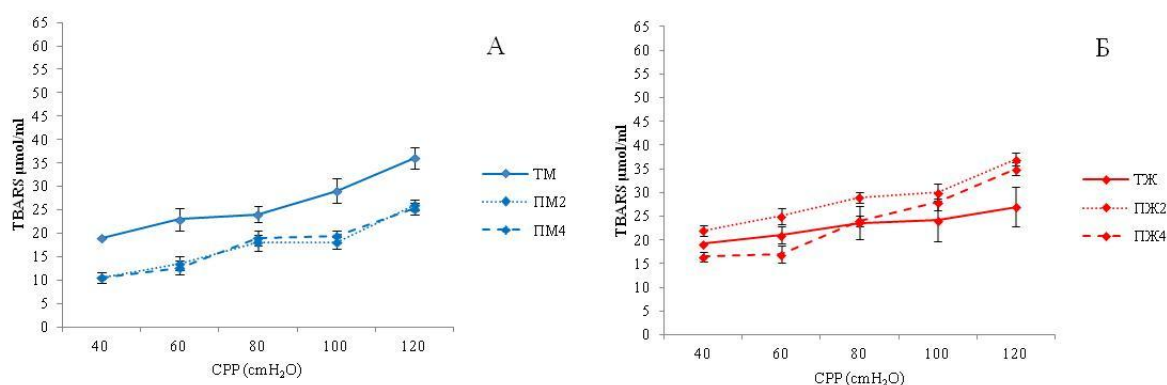
4.3.4.3 Нитрити



Графикон 48. Вредности нитрита у коронарном ефлуенту ($X \pm SE$) А-мушјаџи; Б-женке.

Вредности нитрита се нису статистички значајно разликовале приликом поређења горе наведених група.

4.3.4.4 Индекс липидне пероксидације



Графикон 49. Вредности индекса липидне пероксидације у коронарном ефлуенту ($X \pm SE$) А-мушјаџи; Б-женке.

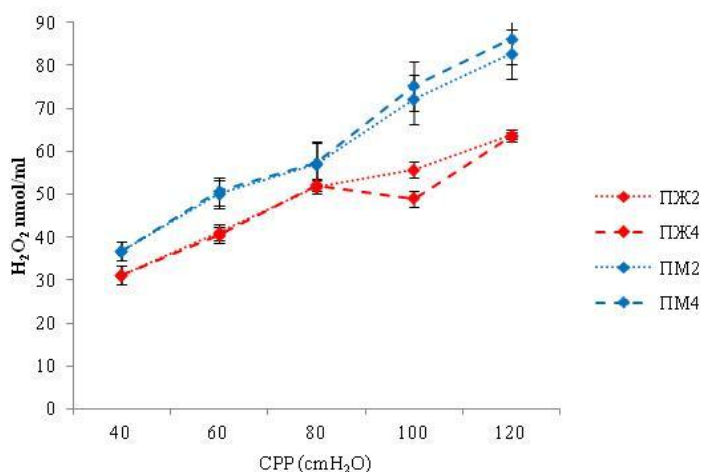
Табела 39. Статистички значајна разлика у вредностима овог маркера између група при различитим CPP

TBARS	TM vs ПМ2	TM vs ПМ4
40 cmH ₂ O	p<0.05	p>0.05
60 cmH ₂ O	p<0.05	p>0.05
80 cmH ₂ O	p>0.05	p<0.05
100 cmH ₂ O	p>0.05	p<0.05
120 cmH ₂ O	p>0.05	p<0.05

Група ПМ2 је имала сигнификатно нижи TBARS у поређењу са групом TM при CPP од 40 и 60 cmH₂O. Вредности TBARS су биле мање у ПМ4 у односу на TM групу при вредностима CPP од 80, 100 и 120 cmH₂O.

4.3.5 Поређење група мужјака и женки након престанка пливања од 2 недеље са групама које су 4 недеље паузирале након пливања

4.3.5.1 Водоник пероксид



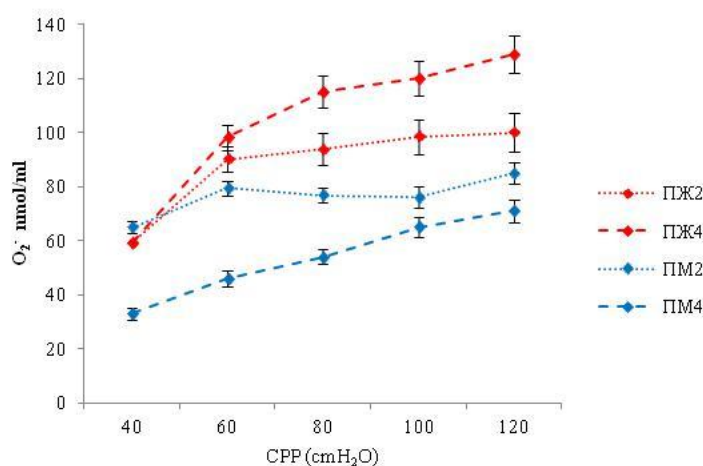
Графикон 50. Вредности водоник пероксида у коронарном ефлуенту (X±SE)

Табела 40. Статистички значајна разлика у вредностима овог маркера између група при различитим СРР

H ₂ O ₂	ПМ2vs ПЖ2	ПМ4 vs ПЖ4
100 cmH ₂ O	p<0.05	p<0.05
120 cmH ₂ O	p<0.05	p<0.05

H₂O₂ је био сигнификатно виши у групи ПМ2 у поређењу са ПЖ2 при вредностима СРР од 100 и 120 cmH₂O. Такође су и у групи ПМ4 биле значајно више у односу на ПЖ4 групу при СРР од 100 и 120 cmH₂O.

4.3.5.2 Супероксид анјон радикал



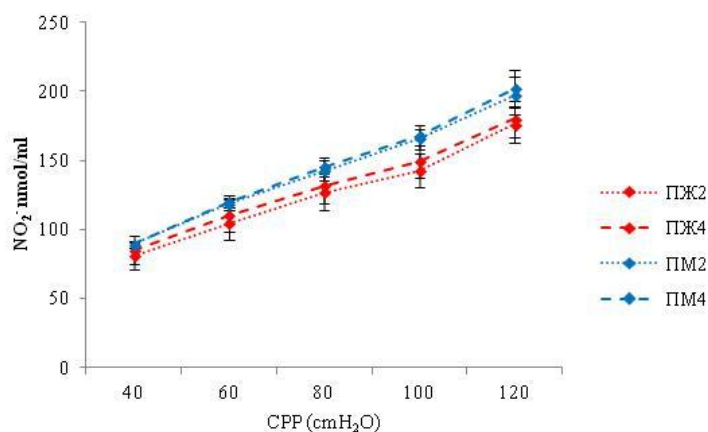
Графикон 51. Вредности супероксид анјон радикала у коронарном ефлуенту (X±SE)

Табела 41. Статистички значајна разлика у вредностима овог маркера између група при различитим СРР

O ₂ ⁻	ПМ4vs ПЖ4	ПЖ2 vs ПЖ4	ПМ2 vs ПМ4
40 cmH ₂ O	p>0.05	p>0.05	p<0.05
60 cmH ₂ O	p<0.05	p>0.05	p<0.05
80 cmH ₂ O	p<0.05	p<0.05	p<0.05
100 cmH ₂ O	p<0.05	p<0.05	p>0.05
120 cmH ₂ O	p<0.05	p<0.05	p>0.05

Ослобађање O₂⁻ је било сигнификатно више у групи ПЖ4 у односу на ПЖ2 при вредностима СРР од 80-120 cmH₂O. Такође O₂⁻ је био виши у групи ПЖ4 у односу на ПМ4 при СРР од 60-120 cmH₂O. Група ПМ4 је имала има ниже вредности O₂⁻ при поређењу са ПМ2 при СРР од 40-80 cmH₂O.

4.3.5.3 Нитрити



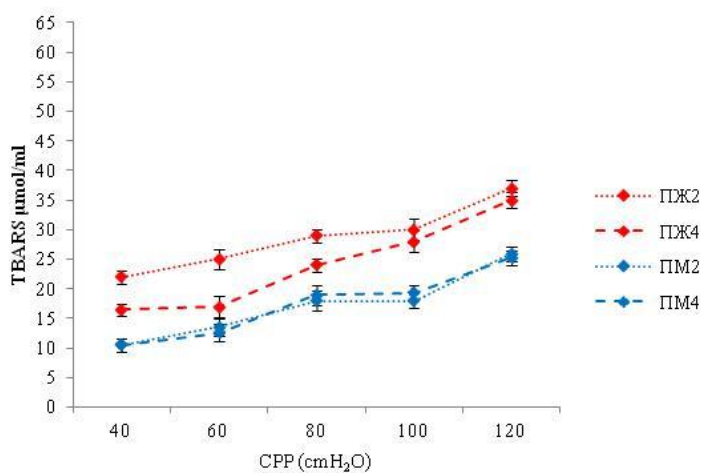
Графикон 52. Вредности нитрита у коронарном ефлуенту ($X \pm SE$)

Табела 42. Статистички значајна разлика у вредностима овог маркера између група при различитим CPP

NO_2^-	ПМ4vs ПЖ4
100 cmH ₂ O	p<0.05
120 cmH ₂ O	p<0.05

Вредности нитрита су биле сигнификатно више у групи ПМ4 у односу на ПЖ4 при CPP 100 и 120 cmH₂O.

4.3.5.4 Индекс липидне пероксидације



Графикон 53. Вредности индекса липидне пероксидације у коронарном ефлуенту ($X \pm SE$)

Табела 43. Статистички значајна разлика у вредностима овог маркера између група при различитим CPP

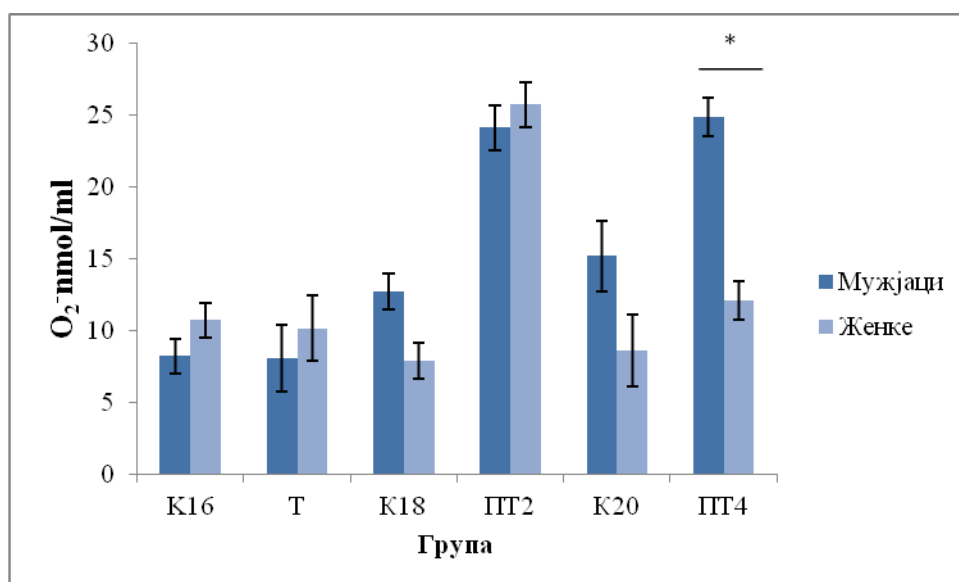
TBARS	ПМ2 vs ПЖ2
40 cmH ₂ O	p<0.05
60 cmH ₂ O	p<0.05
80 cmH ₂ O	p<0.05
100 cmH ₂ O	p<0.05
120 cmH ₂ O	p<0.05

TBARS је био сигнификатно виши у групи ПЖ2 у односу на ПМ2 групу при CPP од 40 до 120 cmH₂O. И у групи ПЖ4 вредности TBARS су биле више при поређењу са ПМ4 групом али без значајне разлике.

4.4 Ефекти пливања и престанка пливања на параметре системског оксидационог стреса и параметре антиоксидационе заштите

4.4.1 Супероксид анјон радикал

Графикон 54. Вредности супероксид анјон радикала (nmol/ml) ($X \pm SE$; *P<0.05)



(K16 – контроле 16 недеља старости, T- тренинг 8 недеља, K18 – контроле 18 недеља старости, ПТ2- прекид тренинга 2 недеље, K20 – контроле 20 недеља старости, ПТ4 - прекид тренинга 4 недеље)

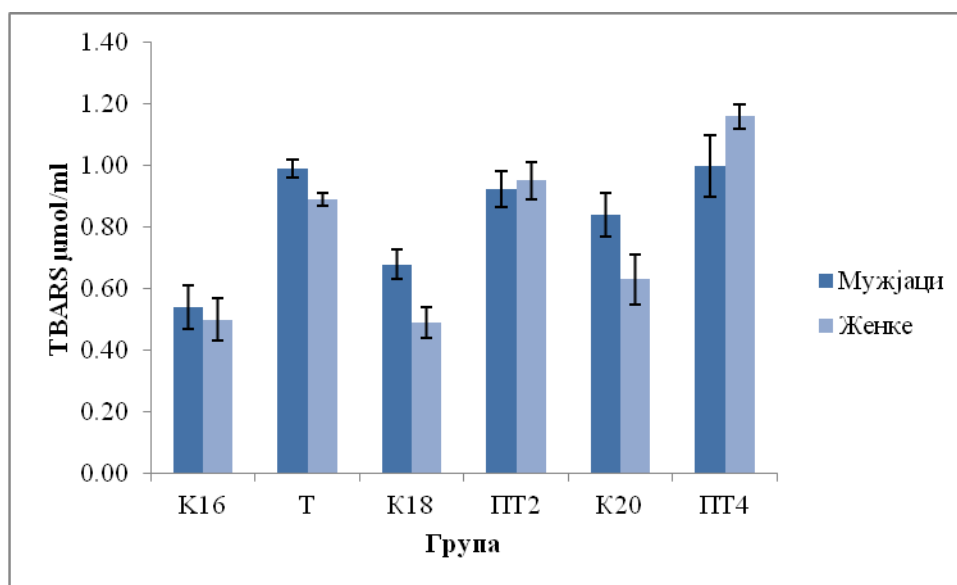
Табела 44. Статистички значајна разлика у вредностима супероксид анјон радикала између група

O_2^-	K16 vs T	K18 vs ПТ2	K20 vs ПТ4	T vs ПТ2	T vs ПТ4	ПТ2 vs ПТ4
Мужјаци	p>0.05	p<0.05	p<0.05	p<0.01	p<0.01	p>0.05
Женке	p>0.05	p<0.05	p>0.05	p<0.01	p>0.05	p<0.01

Ослобађање O_2^- је било више у групи ПМ2 и ПМ4 у односу на ТМ. Групе ПМ2 и ПМ4 су имале сигнификатно више вредности овог маркера у односу на своје контроле (КМ18 и К20). Група ПЖ2 је имала више вредности O_2^- у односу на ТЖ групу. У групи ПЖ4 вредности O_2^- су биле ниже у односу на ПЖ2. Група ПМ4 је имала више вредности O_2^- при поређењу са ПЖ4 групом.

4.4.2 Индекс липидне пероксидације

Графикон 55. Вредности индекса липидне пероксидације мереног као TBARS ($\mu\text{mol/ml}$) ($X \pm SE$)



(К16 – контроле 16 недеља старости, Т- тренинг 8 недеља, К18 – контроле 18 недеља старости, ПТ2- прекид тренинга 2 недеље, К20 – контроле 20 недеља старости, ПТ4 - прекид тренинга 4 недеље)

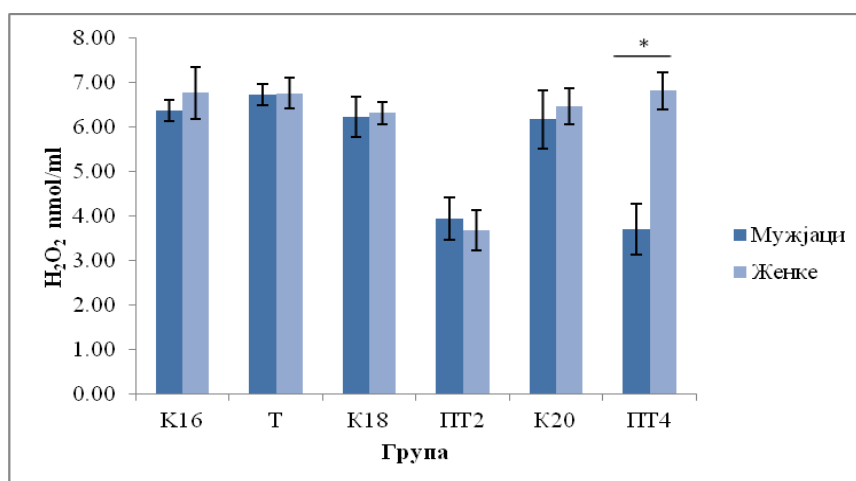
Табела 45. Статистички значајна разлика у вредностима индекса липидне пероксидације између група

TBARS	K16 vs T	K18 vs ПТ2	K20 vs ПТ4	T vs ПТ2	T vs ПТ4	ПТ2 vs ПТ4
Мужјаци	p<0.05	p<0.05	p>0.05	p>0.05	p>0.05	p>0.05
Женке	p<0.05	p<0.05	p<0.05	p>0.05	p<0.05	p<0.05

Групе ТМ и ТЖ су сигнификатно виши TBARS у односу на своје контроле (КМ16 и КЖ16). Групе ПМ2 и ПЖ2 су имале више вредности овог маркера при поређењу са контролама (КМ18 и КЖ18). У групи ПЖ4 вредности TBARS су биле више у односу на КЖ20. Група ПЖ4 је имала више вредности TBARS у односу на групу ТЖ и ПЖ2.

4.4.3 Водоник пероксид

Графикон 56. Вредности водоник пероксида (nmol/ml) ($X \pm SE$; *P<0.05)



(K16 – контроле 16 недеља старости, Т- тренинг 8 недеља, K18 – контроле 18 недеља старости, ПТ2- прекид тренинга 2 недеље, K20 – контроле 20 недеља старости, ПТ4 - прекид тренинга 4 недеље)

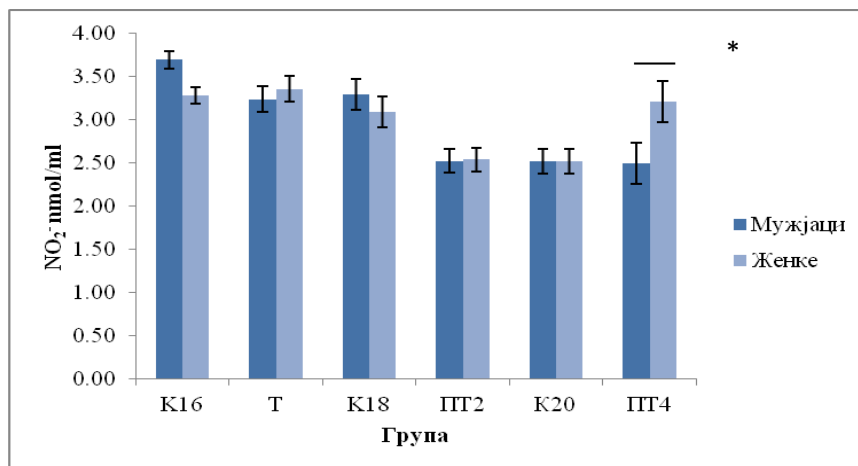
Табела 46. Статистички значајна разлика у нивоима водоник пероксида између група

H ₂ O ₂	K16 vs T	K18 vs ПТ2	K20 vs ПТ4	T vs ПТ2	T vs ПТ4	ПТ2 vs ПТ4
Мужјаци	p>0.05	p<0.05	p<0.05	p<0.05	p<0.05	p>0.05
Женке	p>0.05	p<0.05	p>0.05	p<0.05	p>0.05	p<0.05

У групи ПМ2 и ПЖ2 H_2O_2 је био нижи у односу на ТМ и ТЖ групе. Групе ПМ2 и ПЖ2 су имале сигнификатно ниже вредности H_2O_2 и у односу на своје контроле (КМ18 и КЖ18). У групи ПМ4 вредности H_2O_2 су биле ниже у односу на ТМ и КМ20. Група ПЖ4 је више вредности H_2O_2 при поређењу са групама ПЖ2 и ПМ4.

4.4.4 Нитрити

Графикон 57. Вредности нитрита (nmol/ml) ($X \pm SE$; * $P < 0.05$)



(K16 – контроле 16 недеља старости, Т- тренинг 8 недеља, K18 – контроле 18 недеља старости, ПТ2- прекид тренинга 2 недеље, K20 – контроле 20 недеља старости, ПТ4 - прекид тренинга 4 недеље)

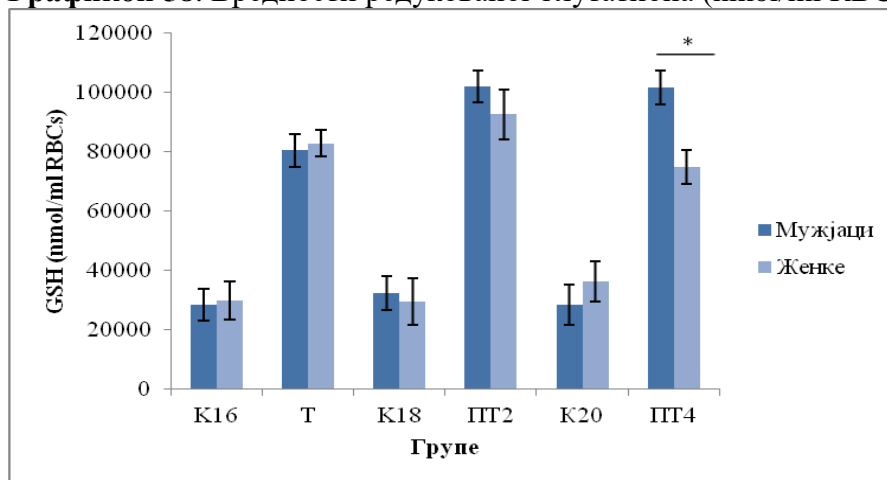
Табела 47. Статистички значајна разлика у вредностима нитрита између група

NO_2^-	K16 vs T	K18 vs ПТ2	K20 vs ПТ4	T vs ПТ2	T vs ПТ4	ПТ2 vs ПТ4
Мужјаци	$p > 0.05$	$p < 0.05$	$p > 0.05$	$p < 0.05$	$p < 0.05$	$p > 0.05$
Женке	$p > 0.05$	$p < 0.05$	$p < 0.05$	$p < 0.05$	$p > 0.05$	$p < 0.05$

Ослобађање нитрита је било мање у групама ПТМ2 и ПТЖ2 односу на њихове контроле (КМ18 и КЖ18), а у ПТЖ4 више у односу на КЖ20. У ПТМ2 вредности су биле ниже у односу на ТМ, као и у ПТЖ2 у односу на ТЖ. У групи ПТМ4 вредности су биле ниже у поређењу са ТМ. Група ПТЖ4 је имала више вредности нитрита у односу на ПТЖ2 и ПТМ4.

4.4.5 Редуковани глутатион

Графикон 58. Вредности редукованог глутатиона (nmol/ml RBCs) ($X \pm SE$; * $P < 0.05$)



(K16 – контроле 16 недеља старости, T- тренинг 8 недеља, K18 – контроле 18 недеља старости, PT2- прекид тренинга 2 недеље, K20 – контроле 20 недеља старости, PT4 - прекид тренинга 4 недеље)

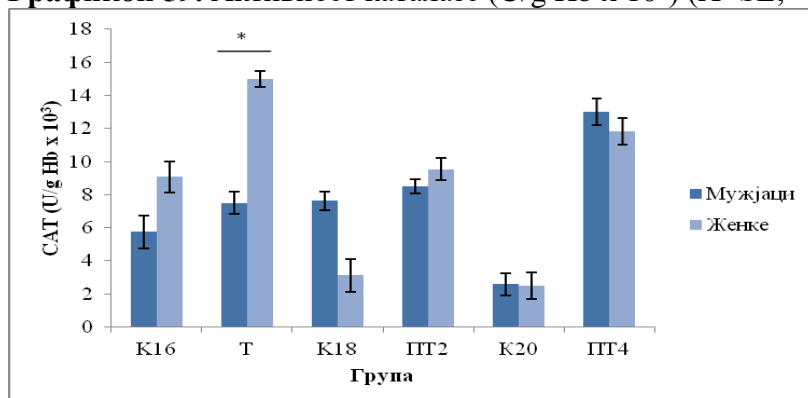
Табела 48. Статистички значајна разлика у вредностима редукованог глутатиона између група

GSH	K16 vs T	K18 vs PT2	K20 vs PT4	T vs PT2	T vs PT4	PT2 vs PT4
Мужјаци	$p < 0.01$	$p < 0.01$	$p < 0.01$	$p < 0.05$	$p < 0.05$	$p > 0.05$
Женке	$p < 0.01$	$p < 0.01$	$p < 0.05$	$p < 0.05$	$p > 0.05$	$p < 0.05$

У групама ТМ и ТЖ вредности GSH су биле сигнификатно више у односу на њихове контроле (KM16 и KЖ16). Такође су биле више и у групама ПТМ2 и ПТЖ2 у односу на контроле (KM18 и KЖ18). У групама ПТМ4 и ПТЖ4 су биле више у поређењу са KM20 и KЖ20. Група ТМ је имала сигнификатно ниже нивое GSH у односу на ПТМ2 и ПТМ4. У групи ПТЖ4 вредности GSH су биле ниже у односу на ПТЖ2 и ПТМ4 групе.

4.4.6 Каталаза

Графикон 59. Активност каталазе ($\text{U/g Hb} \times 10^3$) ($X \pm \text{SE}$; $*P < 0.05$)



(K16 – контроле 16 недеља старости, T- тренинг 8 недеља, K18 – контроле 18 недеља старости, ПТ2- прекид тренинга 2 недеље, K20 – контроле 20 недеља старости, ПТ4 - прекид тренинга 4 недеље)

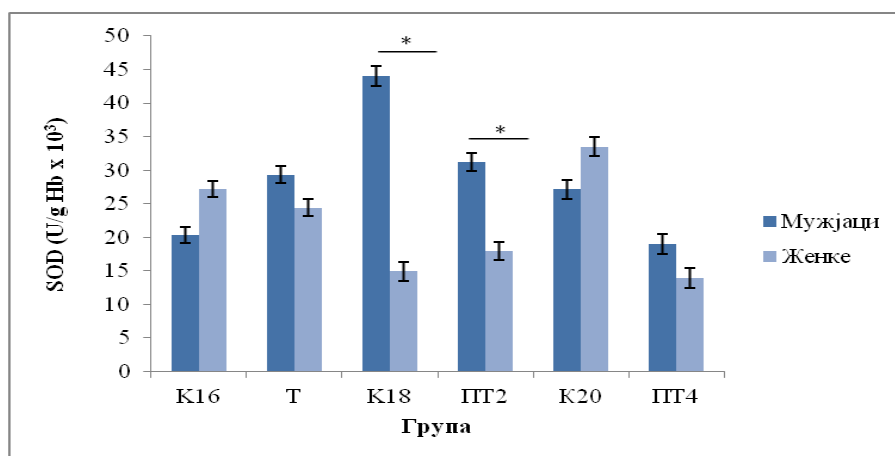
Табела 49. Статистички значајна разлика у активности каталазе између група

CAT	K16 vs T	K18 vs ПТ2	K20 vs ПТ4	T vs ПТ2	T vs ПТ4	ПТ2 vs ПТ4
Мужјаци	p>0.05	p>0.05	p<0.01	p>0.05	p<0.05	p<0.05
Женке	p<0.05	p<0.05	p<0.01	p<0.05	p<0.05	p<0.05

У групи ТЖ активност САТ је била сигнификатно виша у односу на КЖ16. Активност САТ је била виша у групи ТЖ у односу на ТМ групу. У групама ПТЖ2, ПТЖ4 и ПТМ4 активност је била виша у односу на њихове контроле (КЖ18, КЖ20 и КМ20). Група ПТЖ4 је има нижу активност САТ у односу на ТЖ, а вишу у односу на ПЖ2 групу. У ПТМ4 активност је била већа у односу на ТМ, ПТМ2.

4.4.7 Супероксид дисмутаза

Графикон 60. Активност супероксид дисмутаза (U/g Hb x 10³) (X±SE; *P<0.05)



(K16 – контроле 16 недеља старости, T- тренинг 8 недеља, K18 – контроле 18 недеља старости, ПТ2- прекид тренинга 2 недеље, K20 – контроле 20 недеља старости, ПТ4 - прекид тренинга 4 недеље)

Табела 50. Статистички значајна разлика у активности супероксид дисмутаза између група

SOD	K16 vs T	K18 vs ПТ2	K20 vs ПТ4	T vs ПТ2	T vs ПТ4	ПТ2 vs ПТ4
Мужјаци	p<0.05	p<0.05	p>0.05	p>0.05	p<0.05	p<0.05
Женке	p>0.05	p>0.05	p<0.05	p<0.05	p<0.05	p>0.05

Активност SOD је била сигнификатно виша у ТМ у односу на КМ16. У групама ПТМ2 и ПТМ4 активноси су биле ниже при поређењу са њиховим контролама (КМ18 и КМ20). У ПТМ4 активност SOD је била нижа у односу на ПТМ2 и ТМ групу. У ТЖ активност SOD је била виша у односу на ПТЖ2 и ПТЖ4. Активности SOD су биле више у групи КМ18 у односу на КЖ18 као и у групи ПТМ2 у односу на ПТЖ2.

V
ДИСКУСИЈА

5.1 Утицај тренинга и периода мировања на морфометријске карактеристике пацова

Редовна физичка активност мења хемодинамске услове оптерећења срца што доводи до функционалних и структурних промена срчаног мишића. Основна карактеристика срчаног мишића је могућност прилагођавања његове масе повећаном хемодинамском оптерећењу. Услед дугог физичког оптерећења долази до хипертрофије срца што доводи и до промена у односу срца и телесне масе.

У савременој кардиологији хипертрофија миокарда се ипак сматра предиспозицијом за бројна срчана обољења, међу осталом и за „изненадну смрт“. Бројне дијагностичке процедуре се користе да би се разликовала физиолошка од патолошке хипертрофије миокарда. Једна од најприступачнијих и једноставних метода је „прекид тренинга“ у трајању од седам дана (76). Код физиолошке хипертрофије, код спортиста, након мировања од само седам дана, долази до регресије хипертрофије миокарда и смањења димензија леве коморе. Регресија хипертрофије мировањем, која се најбоље прати ехокардиографски, никада се не региструје код патолошке хипертрофије (275). Код младих спортиста се лако може превидети хипертрофијска кардиомиопатија. У овом узрасту хипертрофијска кардиомиопатија још увек није достигла максималне вредности, може бити и симетрична и тада се тешко разликује од „спортског срца“. Код хипертрофијске кардиомиопатије никада не долази до регресије хипертрофије миокарда након мировања од седам дана. Ова чињеница је јако битна с обзиром да се код младих спортиста јавља „изненадна смрт“ и да су често узрок срчана обољења, а међу узроцима често се наводи управо хипертрофијска кардиомиопатија (275).

У нашој студији од морфометријских параметара смо пратили телесну масу, масу срца и „индекс хипертрофије срца“ тј. однос масе срца/телесне масе.

Група мужјака и женки које су пливале 8 недеља, имале су нижу телесну масу у односу на контролне групе. Такође им је била нижа телесна маса у односу на групе које су имале прекид тренинга од 2 и 4 недеље (ПТ2 и ПТ4). Ово указује да тренинг пливања доводи до смањења телесне масе, а након прекида тренинга телесна маса се повећава код оба пола (табела 1, 2, графикон1). Добијени резултати су очекивани и иду у прилог позитивном ефекту физичке активности у редукцији телесне тежине. Резултати након две и четири недеље мировања указују на регресију тренингом изазваних ефеката, полне разлике нису уочене.

Тренинг од 8 недеља довео је до значајног пада масе срца и код мужјака и женки у односу на контролне групе. Такође су групе ТМ и ТЖ имале значајно ниже вредности масе срца у односу на групе мужјака и женки које су две и четири недеље паузирале након тренинга (ПТ2 и ПТ4) (табела 1, 3, графикон 2). Ови резултати сугеришу да спроведени тренажни протокол није изазвао хипертрофију срчаног мишића, већ да је напротив, одговор миокарда био обрнут и пролазан, тј. маса срца је била мања само након тренажног циклуса. Такође није било полних разлика.

Однос масе срца и телесне тежине (МС/ТМ) био је значајно нижи и код ТЖ и ТМ групе у односу на њихове контролне групе. У групи мужјака која је 4 недеље мировала (ПМ4) однос МС/ТМ је био статистички значајно виши у односу на групу ТМ. Код женки се запажа веће варирање овог односа - у групи ПЖ2 индекс хипертрофије је био мањи у односу на групу ТЖ, а у групи ПЖ4 била виша у односу на

ТЖ. Ово варирање индекса хипертрофије срца делом се може објаснити варирањем телесне тежине (у групама ПТ2 и ПТ4 код оба пола више вредности телесне масе). Ово указује на „мањкавост“ индекса хипертрофије.

Вредности масе срца и индекса хипертрофије нису указале на морфолошке промене миокарда након спроведеног тренинга пливања.

Наши морфолошки резултати се делом уклапају са раније објављеним студијама из наше лабораторије (Станојевић, Стојановић-Тошић) и сматрамо да би требало посветити пажњу хистолошкој дијагностици хипертрофије срца (276, 54). Vocalinі и сар. (2010), по чијем моделу смо спровели тренинг, показали су на изолованим кардиомиоцитима повећање дужине и ширине кардиомиоцита као и побољшање кардио-динамских параметара. У нашој студији нисмо доказали морфолошке промене на срцу након тренинга пливања (77). Можемо рећи да су најважнији резултати наше студије везани за кардио-динамска мерења и редокс статус.

5.2. Кардиодинамика изолованих срца пацова

Циљ студије је био да се испитају ефекти тренинга на кардио-динамске параметре и коронарни проток као и утицај престанка тренинга на наведене параметре. Од физичких активности одабрали смо пливање, будући да овај тренинг укључује активност целог тела и у великом обиму је захтеван за кардиоваскуларни систем (277). Пливање припада аеробној активности и код пливача се региструје физиолошка хипертрофија миокарда (44). Код физиолошке хипертрофије, за разлику од патолошке хипертрофије, не региструје се фиброза миокарда, а систолна и дијастолна функција срца је побољшана (278). Код спортова типа издржљивости, срце је оптерећено повећаним волуменом крви која у њега пристиже (нпр. трчање, пливање и вожња бицикла). Повећани волумен узрокује серијско увећање саркомера, чиме се увећава дужина мишићних влакана што резултира ексцентричном хипертрофијом срца. Овај тип хипертрофије срца карактерише повећање масе миокарда, повећање запремине коморе и ударног волумена. Пливањем се посебно побољшава дијастолна функција левог вентрикула и динамика пролазка крви кроз лево атриовентрикуларно ушће (279).

Праћење кардиодинамских параметара код спортиста је важно да би се избегли нежељени ефекти који се могу јавити услед превелике физичке активности.

У нашем експерименту анализирањем кардио-динамских резултата након осам недеља тренинга региструје се нижа срчана фреквенција и код мужјака и женки у односу на одговарајуће контролне групе. Статистички значајна разлика је била код мужјака при највишој и најнижој вредности коронарног перфузионог притиска. Код женки вредности су биле ниже при свим вредностима коронарног перфузионог притиска, али без статистичке значајности (графикони 8, 14).

У спорту се користи праћење вредности пулса као показатељ оптерећености током физичке активности. Ако је фреквенција у мировању увек на истој вредности, то је најчешће због недовољног оптерећења. Блага тенденција повећања фреквенције у миру је најчешће последица већег интензитета тренинга, што проузрокује хронични замор организма. Особе које се баве спортом типа издржљивости имају ниску фреквенцију срца у мировању (280). Нижа фреквенција и код мужјака и код женки у нашој студији након 8 недеља тренинга указује на адекватно оптерећење пливањем и на рационалнији рад срца. Ниже вредности коронарног протока у групи ТМ у односу на КМ16 указују да је тренинг довео до адаптивних промена које се уклапају са

синусном брадикардијом. На тај начин се ствара нутрициона и хронотропна резерва током напора. Брадикардија у миру код спортиста је повезана са повећањем активности вагуса и снижењем симпатичке активности. Ови подаци се налазе у литератури, тј. код спортиста се региструје нижа срчана фреквенција у миру у 70% случајева (281, 282).

Анализирањем кардиодинамских података уочава се да су изолована срца у групама ТМ и ТЖ најслабије радила. Ови резултати се делом могу разјаснити уколико се има у виду да су у ТМ и ТЖ групи ТМ, МС и МС/ТМ били најмањи. У претходним радовима, спроведеним у нашој лабораторији, умерени интензитет пливања (9 недеља) такође је показао „депресију“ кардио-динамских параметара (Станојевић, Стојановић-Тошић) (276, 54). Побољшање кардиодинамских параметара регистровано је након 12 недеља тренинга што указује да је побољшање наведених параметара повезано са дужином и интензитетом трајања тренинга.

Поређењем група које су две недеље мировале и њихових контрола нису уочене битније промене. Вредности SLVP, dp/dt max, dp/dt min код оба пола су биле ниже у односу на контролне групе, DLVP су биле више у односу на контролне групе код оба пола. Коронарни проток је био виши две недеље након тренинга што указује на повлачење позитивних ефеката тренинга.

Поређењем група које су 4 недеље паузирале у односу на њихове контролне групе уочена је боља систолна и дијастолна функција леве коморе код женки (ПЖ4) што није регистровано у групи мужјака (ПМ4). Вредности коронарног протока су биле ниже у ПМ4 и ПЖ4 при поређењу са контролама. У групи ПЖ4 вредности dp/dt max, dp/dt min и SLVP су биле више у односу на групу КЖ20 (графикони 16, 17, 18, табеле 15, 16, 17). У наведеним графиконима и табелама такође се виде ниже вредности dp/dt max у ПМ4 (без значајности), значајно ниже (лошије) вредности dp/dt min и значајно ниже вредности SLVP у групи ПМ4 у односу на КМ20. Све ово указује да се позитивни ефекти тренинга дуже задржавају код женки.

Поређењем између тренажних група и група које су 2 и 4 недеље паузирале уочава се боља систолна и дијастолна функција у групи ПЖ4 у односу на ТЖ (графикони 22, 23, 24, табела 19). У групама ПМ2 и ПМ4 SLVP је био нижи у односу на ТМ. Поређењем група мужјака и женки које су 2 и 4 недеље паузирале уочавају се у групи ПЖ4 више вредности dp/dt max, dp/dt min и SLVP у односу на ПМ4 (графикони 28, 29, 30, табеле 22, 23, 24). Такође вредност SLVP је била виша у групи ПЖ4 у односу на ПЖ2.

Коронарни проток је варирао у обе групе и код тренажних група као и у групама које су паузирале. Горе је већ наведено да је у групи ТМ проток био нижи у односу на КМ16, у групи ПМ2 биле су значајно више вредности коронарног протока у односу на КМ18 и ТМ (граф.15, табела 14). Вредности коронарног протока биле су више у ПМ2 у односу на ПЖ2 као и у ПМ4 у односу на групу ПЖ4. Вредности коронарног протока су биле статистички значајно ниже у ПЖ4 у односу на ТЖ као и у ПЖ4 у односу на ПЖ2 и у односу ПМ4 према ПМ2 (графикон 33, табела 25). Наведени резултату указују да се позитивни ефекти тренинг задржавају дуже код женки. Ниже вредности коронарног протока у групама ПЖ2 и ПЖ4 указују на рационалнији рад срца женки након прекида тренинга у односу на мужјаке.

Анализирањем кардио-динамских параметара уочава се повлачење ефеката тренинга након периода мировања. Систолна и дијастолна функција је била боља у групи женки која је 4 недеље паузирала у односу на групу мужјака која је 4 недеље

паузирала. Коронарни проток није пратио промене осталих кардио-динамских параметара што се делом може објаснити и полним разликама. Ефекти тренинга су се дуже задржали код женки и примењени тип тренинга испољио је полно специфичан карактер.

Који Ishida и сар. су испитивали контрактилне параметре троглавог мишића (*m. triceps-a*) након тренинга снаге од 8 недеља и након периода престанка тренинга од 8 недеља код испитиваних мушкараца. Они су након електричних стимулација *m. triceps-a* уочили да је бржа контракција мишића након периода престанка тренинга у односу на контракцију након спроведеног тренинга. Предпоставили су да је ослобађање јона Ca^{2+} и одговор саркоплазматског ретикулума након тренинга снаге највероватније одложен и да се брже одиграва након престанка тренинга (283). Крајње условно можемо поредити ове резултате са нашим резултатима, SLVP је био виши у групи која је 4 недеље паузирала у поређењу са тренажном групом и групом женки које су 2 недеље паузирале. Супротно, код мужјака, вредности SLVP су биле ниже након оба периода прекида тренинга у поређењу са вредностима након тренинга. Истовремено, вредности срчане фреквенције код мужјака су биле значајно више и након 2 и 4 недеље паузирања у односу на срчану фреквенцију након тренинга.

Резултати наше студије су у складу са резултатима у досада објављеним студијама. Vocalinі са сар. (2010) је спровео сличан експеримент пливања са пацовима у трајању од 8 недеља. Управо, њихов модел тренинга пливања смо применили у нашој студији. И у њиховом раду, након 8 недеља пливања, уследиле су две и четири недеље мировања. Резултати њихове студије су показали бољу физичку кондицију код тренираних пацова, дошло је до ремоделинга срчаног мишића. Ехокардиографски су утврдили већу дебљину задњег зида леве коморе, већи ендјастолни дијаметар леве коморе. Брадикардија је регистрована код тренираних животиња, а позитивни инотропни и лузитропни ефекти су регистровани на изолованим кардиомиоцитима. Након две недеље периода мировања дошло је до комплетне регресије свих наведених промена за разлику од наших резултата (77). Позитивни ефекти тренинга на срцу у нашем раду су се задржали у мањем обиму и након четири недеље и то више код женки. Резултати наше студије не могу се у потпуности поредити са наведеном студијом у којој су кардио-динамски параметри одређивани на изолованим кардиомиоцитима, а биле су укључене само женке. Допринос наше студије се огледа у укључивању јединки оба пола и праћењу кардио-динамских параметара након тренинга и након прекида тренинга од две и четири недеље.

Venito В. са сар. (2011) такође је на пацовима тренингом издржљивости (трчање на тредмил траци) изазвао ремоделинг срчаног мишића. Код њих је тренинг трајао дуже као и период детренинга. Жртвовање је вршено након 2, 4, 8 и 16 недеља тренинга, такође и у периоду детренинга, након 2, 4, 8 и 16 недеља мировања. Тренингом су изазвали срчану хипертрофију, дијстолну дисфункцију (након 16 недеља тренинга - дупло дуже него код нас) и хистолошки су доказали појачану фиброзу у срчаном ткиву. Након 4 недеље мировања, дошло је до делимичног повлачења ефеката тренинга, а након 8 недеља све вредности су се вратиле на базални ниво (284). Поређење са нашом студијом је ограничено, у наведеној студији били су укључени само мужјаци - пацови, тренирани су трчањем, био је дужи и интензивнији тренинг. Интересантно је запажање временског периода регресије срчаних промена. У њиховом експерименту ефекти тренинга су се задржали и након четири недеље као и у нашем раду, за разлику од студија које наводе потпуно повлачење након три недеље мировања

(285). У доступној литератури налази се на податак да процентуално величина кардиомиоцита (изазвана тренингом) се смањује 20% након три недеље мировања (74).

Kemi sa car. (2004) у свом експерименту на пацовима (мужјаци), тренингом трчања од 10 недеља, изазвали су ремоделинг срчаног мишића – хипертрофију. Све промене су се комплетно повукле након 4 недеље мировања (73).

С обзиром на различите дужине временских периода повлачења срчаних промена која се налазе у литератури, неопходно је наставити истраживања али уз примену исте методологије тренинга да би се могли поредити резултати.

Услед ограничености истраживања на људима бројне студије на анималним моделима показују већи хипертрофични одговор код женки у односу на мужјаке након физичке активности. У објављеној студији Konhilas-a и car. (2004) тренингом мишева (трчање) изазвали су хипертрофију срца код оба пола, али је била израженија код женки. Они су уочили разлику у ензимској активности у кардиомиоцитима између мужјака и женки током физичке активности. У срчаном мишићу је била праћена активност киназа. Активност CaMK (*Ca/Calmodulin-dependent protein kinase*) је била повећана већ након седам дана и то знатно више код женки. Након три недеље тренинга вредности CaMK-a, код оба пола су се нормализовале, али фосфорилисана GSK-3 β (*glycogen synthase kinase-3 β*) се затим повећала само код женки. Показано је да GSK-3 β испољава негативно прохипертрофично дејство (153).

Клиничке студије су указале на разлику између мушкараца и жена у односу на учесталост и појаву одређених срчаних болести. Уочене су разлике и у електричним и контрактилним миокардијалним функцијама између полова. Студије које су укључивале мушке и женске јединке доказале су разлику у контрактилности миокарда на нивоу кардиомиоцита. Доказано је да кардиомиоцити поседују рецепторе за полне хормоне и да полни хормони имају утицаја на срчану функцију (157). Код женки је уочено спорије ослобађање јона Ca из саркоплазматског ретикулума при контракцији, различити сигнални путеви се активирају код физиолошке хипертрофије миокарда код женки и мужјака и др (286). Randi и car. (2013) у својој студији наводи да полни хормони имају утицаја на активацију сигналних путева код физиолошке хипертрофије срца (287).

Код младих, физички активних жена знатно је повећана активна форма актина у односу на мушкарце исте доби (5 пута) као и у односу на постменопаузалне жене (16 пута) (148).

Наши резултати показују да примењени тип тренинга је довео до функционалних промена миокарда. Са престанком тренинга позитивни ефекти су се дуже задржали код женки што указује на полно специфичан одговор, тј. женке боље реагују на тренинг примењеног интензитета и дужине трајања.

Наведене студије, као и резултати наше студије, указују на комплексност срчане адаптације на физичку активност код мушких и женских јединки. Неопходна су даља истраживања, посебан допринос наше студије је праћење срчане адаптације јединки различитог пола након прекида тренинга. Ови подаци у доступној бази литературе се не налазе и могу бити добра полазна основа за даља изучавања.

5.3 Оксидациони стрес у коронарном ефлуенту и системској циркулацији пацова након тренинга и периода мировања

Физичка активност мења хемодинамске услове оптерећења срца што резултира позитивним функционалним и структурним променама срца како код здравих особа тако и код болесних. Током интензивне физичке активности повећан је доток кисеоника у скелетну мускулатуру и све системе који су ангажовани у физичкој активности. Већи доток кисеоника у скелетну мускулатуру значи могућност за остваривање бољих спортских и физичких резултата. Повећан доток кисеоника током физичке активности доводи и до повећане продукције реактивних кисеоничких и азотних врста (288-290).

Код интензивне физичке активности долази до велике продукције прооксиданаса што може имати за последицу оксидациони стрес. У већој концентрацији реактивне кисеоничке и азотне врсте могу изазвати инфламацију, мишићни умор, бол и довести до инхибиције спортских перформанси (291-195). Праћење параметара редокс статуса, након физичке активности, управо је битно да би се избегли штетни ефекти прекомерне физичке активности (63). Улога радикалских врста у срчаном ткиву, које настају током физичке активности, није довољно разјашњена. Такође се мора имати у виду да бројни фактори утичу на појаву оксидационог стреса код физичке активности: врста, интензитет, трајање и учесталост физичке активности, пол, узраст спортисте и др. (17). Престанак физичке активности *angl. detraining*, доводи до промена оксидационих параметара и параметара АОЗ (296). У доступној бази података врло је мало студија које изучавају редокс статус након престанка физичке активности, а готово да уопште нема студија које су укључиле јединке оба пола.

Више од три деценије научно-истраживачка пажња је посвећена изучавању повезаности оксидационог стреса и физичке активности. Разни типови тренинга на анималним моделима су коришћени. Ми смо се определили за тренинг пливања као природни начин стимулације истовремено више животиња. Код тренинга на тредмил траци користи се стимулација електричном струјом, што би могло да се одрази и на редокс статус.

Резултати ове студије показују да тренинг пливања од 8 недеља доводи до снижења мерених прооксиданаса у коронарном ефлуенту јединки оба пола (граф. 34, 35, 36, 37; таб. 26, 27, 28, 29). Прооксиданси у коронарном ефлуенту потичу из ендокарда леве коморе и ендотела коронарних крвних судова. Да би се комплетирао слика о оксидационом стресу праћен је и редокс статус у системској циркулацији након тренинга и након периода мировања. Генерално, није било промене у мереним прооксидансима у плазми након тренинга, што указује да примењени интензитет и трајање тренинга пливања не доводи до повећане продукције РОС, а снижава ниво прооксиданаса у срцу (*in situ*) (граф.54, 55, 56, 57; таб.44, 45, 46, 47). Може се рећи да овај тип тренинг пливања не изазива оксидациони стрес, чак испољава протективно дејство у срцу. Такође, треба имати у виду да при одређивању редокс статуса у плазми испољавају се бројни додатни утицаји у односу на одређивање прооксиданаса у коронарном венском ефлуенту. У том смислу могу се објаснити и различити резултати мерених параметара оксидационог стреса у плазми и у срцу (рафикон 57, табела 47).

Гледајући АОС након 8 недеља пливања, ниво GSH је повећан код оба пола, активност CAT код женки, а SOD код мужјака (граф.58, 59, 60; таб.48, 49, 50).

Повећана активност антиоксиданаса је у корелацији са непромењеним нивоом прооксиданаса у плазми и представља могуће објашњење оваквих резултата.

Слични резултати су добијени, такође умереним тренингом пацова, у експерименту који су спровели у својим студијама Станојевић и Стојановић-Тошић (276, 54). Након 9 недеља пливања регистроване су ниже вредности прооксиданаса. Ово такође указује да умерена физичка активност позитивно делује на редокс статус и не доводи до оксидационог стреса.

Резултати наше студије су донекле у складу са спроведеном студијом Balci-ја и сар. (2012) који су регистровали снижење MDA у срцу женки у миру, а нису утврдили промене MDA и NO_2^- у срцу мужјака (297). Ми, такође нисмо утврдили разлике у нивоу нитрита у срцу при поређењу тренажних и контролних група оба пола. Могуће објашњење је интеракција NO_2^- и реактивних кисеоничких врста, нарочито са супероксид анјон радикалом (O_2^-). Значајно нижи ниво O_2^- у овој студији могуће да је последица ове интеракције и настанка пероксинитрита (ONOO^-).

У бројним до сада спроведеним студијама, такође је утврђен нижи ниво индекса липидне пероксидације у срцу након физичке активности, али се њихове методологије разликују од наше методологије (298). Venditti and Di Meo (1997) су у својој студији спровели тренинг пливања пацова мужјака у трајању од 10 недеља. Вредности MDA су биле ниже у срцу и јетри а капацитет антиоксидативне заштите је био повишен. Даље, у својој студији *Hu Y.* и сар. (2000) нису уочили промену индекса липидне пероксидације. Ово може бити објашњено краћим периодом пливања што је недовољно за испољавање позитивних ефеката физичке активности /7 дана по 45 min/ (299).

При разматрању АОС можемо запазити да су наша сазнања у корелацији са Balci-јевом студијом. Он је утврдио да 8 недеља пливања доводи до снижења активности SOD и нема утицаја на ниво GSH у срцу. Frederico D Lima и сар. (2015) су показали повећање нивоа GSH и вишу активност SOD у митохондријама јетре након 6 недеља пливања (300). Botezeli и сар. (2011) такође су показали повећану активност SOD у плазми након пливања (301).

У нашој студији смо очекивали полне разлике у нивоу параметара оксидационог стреса након тренинга у складу са доступним литературним подацима (239). Након 8 недеља тренинга пливања није уочена разлика у вредностима прооксиданаса између мужјака и женки.

Адаптивни процеси у КВС и на срцу који настају услед тренинга, реверзибилни су, тј. у периоду мировања долази до повлачења тих промена (302). Након две недеље прекида тренинга, ниво O_2^- и H_2O_2 у коронарном ефлуенту (у срцу) је био повећан у односу на вредности након тренинга код оба пола, а ниво TBARS-а код женки (графикони 46, 47, 49, таб.37, 38, 39). Гледајући вредности системског редокс статуса, запажамо исти тренд за O_2^- (повећање код оба пола), док су нивои NO_2^- и H_2O_2 снижени у поређењу са тренажним групама (H_2O_2 израженије нижи код мужјака) (граф.54, 56, 57, таб.44, 46, 47). Једно од објашњења за снижење H_2O_2 може бити повећана активност САТ након тренинга што доводи до разградње H_2O_2 . Даље, активности SOD и САТ су биле ниже код женки након 2 недеље мировања, док је ниво GSH био виши код мужјака при поређењу са тренажном групом мужјака. Уочене полне разлике након 2 недеље тренинга су: повећана активност SOD код мужјака и вредности TBARS код женки у коронарном ефлуенту (граф. 58, 59, 60; таб. 48, 49, 50).

Након 4 недеље прекида тренинга запажено је повећање O_2^- код женки и H_2O_2 код мужјака у коронарном ефлуенту (граф.46,47 таб.37,38). Ниво прооксиданата у плазми код женки након 4 недеље мировања био је сличан нивоима прооксиданата након тренинга (графикони 54, 55, 56, 57). Посматрајући АОС, 4 недеље мировања је довело до снижења активности SOD код оба пола и САТ код женки. Супротно, активност САТ код мужјака је била повишена у поређењу са групом мужјака која је тренирала, такође и ниво GSH је био повишен код мужјака који су 4 недеље мировали (граф.58, 59, 60 таб.48, 49, 50).

Radak са сар. (2006) је испитивао ефекте 8 недеље пливања и 8 недеља прекида тренинга на ниво слободних радикала у церебелуму, ниво ROS је био снижен а капацитет АОС повишен. Уочили су да су се позитивни ефекти тренинга повукли након 6 недеље мировања (ниво ROS-а се повећао а капацитет АОС се смањио) (304). Fatouros и сар. је у свом раду испитивао оксидативни статус код старијих мушкараца током 16 недеља тренинга (jogging 3x недељно), период мировања је трајао 4 месеца. Тренинг је довео до снижења вредности TBARS и повећања нивоа активности GSH, али након периода мировања повукли су се тренингом изазвани ефекти (295).

Бројне студије везане за параметре оксидационог стреса у срцу су спроведене на анималним моделима. Проблем поређења наших резултата са досадашњим студијама је у месту одређивања параметара оксидационог статуса. Можда је у неком ширем контексту интересантно поређење са маркерима оксидационог стреса из миокарда након тренинга са радом Jiankang Liu-a (2000). Он је у својој студији испитивао ефекте акутног и хроничног тренинга у различитим органима пацова (јетра, мозак, срце, скелетна мускулатура). Интересантно је запажање да мозак реагује различито на акутни и хронични тренинг у односу на друге органе, међу осталом и срце. Његова претпоставка је да ове разлике између органа настају због разлика у ендогеном антиоксидационом систему (305). Наводимо овај рад јер је тренинг трајао 8 недеља (трчање на тредмил траци). Након 8 недеља регистроване су више вредности MDA, протеин карбонила у срцу (оштећење на ДНА), али и виши нивои активности GSH. Након акутног вежбања уочене су ниже вредности MDA и сматра се да је ендогени АОС могао адекватно да одговори на повећану продукцију прооксиданаса. Након 8 недеља, дошло је до извесног „исцрпљивања АОС“ и регистроване су више вредности MDA. Значајан податак је повећање нивоа активности GSH. У слободнијем поређењу и код нас је тренинг трајао 8 недеља, а побољшање АОС је такође регистровано у плазми пацова што ће касније бити анализирано.

До сада су истраживања оксидационог стреса током физичке активности била спровођена углавном на јединкама мушког или женског пола. Станковић и сар (2012) су показали ниже вредности оксидационих параметара код женки пацова у односу на мужјаке након физичког тренинга (306). Постоје и студије које указују на већу концентрацију прооксиданаса код женки након физичке активности (265). Допсај и сар. (2011) су испитивали редокс статус код одбојкашица и одбојкаша. У студији је било укључено 138 спортиста (73 одбојкашице и 65 одбојкаша). Резултати су указали да физичка активност код спортисткиња доводи до вишег нивоа параметара оксидационог стреса (239). Иако естроген - 17β естрадиол и различити нивои феритина могу бити одговорни за виши ниво антиоксидационе заштите код женки у поређењу са мужјацима, ми смо открили виши ниво антиоксидативне заштите код мужјака. Имајући у виду резултате наше студије претпостављамо да су највероватније укључени и други механизми независно од естрогена и метаболизма Fe који доводе до

полних разлика у редокс статусу након вежбања. Неопходна су додатна и комплекснија истраживања да би се открили одговорни механизми за ове разлике.

Позитивни ефекти редовне физичке активности огледају се у побољшању антиоксидационе заштите организма. Објављени су радови који показују да особе које се не баве спортом имају мање ефикасан АОС у односу на спортисте. У досадашњим студијама утврђена је виша активност SOD у крви и мишићима код спортиста у односу на људе који се не баве спортом. Показана је већа активност SOD у митохондријама мишића код одбојкаша, већа активност SOD у плазми фудбалера (307). У студијама Oh-Ishi и сар. (1997) (308) и Hollander и сар. (1999) (309) одређивана је активност каталазе и показана је повећана активност овог ензима у плазми након тренинга. Пешић С. и сар. (2009) је у својој студији испитивала редокс статус каратиста у плазми након спроведеног тренинга. Уочено је повећање H_2O_2 , снижење O_2^- , али дошло је до значајног повећања активности CAT (71).

Резултати наше студије су показали да физичка активност - умереног интензитета и довољно дугог трајања, доводи до позитивних адаптација које се манифестују побољшањем антиоксидационе заштите. Такође, прекидом тренинга од 2 и 4 недеље долази до парцијалног губитка тренингом изазваних адаптација. Позитивни ефекти тренинга тј. већи капацитет антиоксидативне заштите дуже се задржавају код мужјака и то је значајна полна разлика која се уочава.

Готово да нема студија у доступној литературној бази података са којима можемо да поредимо наше резултате, односно врло је мало студија које се баве редокс статусом након престанка физичке активности. Известна је чињеница да овај рад може да представља основу за даље научно-истраживачке радове у овој области.

VI
ЗАКЉУЧАК

Из добијених резултата можемо закључити следеће:

- 1) Тренинг пливања изазива снижење телесне масе пацова. С обзиром да су маса срца и „индекс хипертрофије“ након тренинга били нижи код оба пола, не можемо закључити да је умерени тренинг довео до морфолошких промена на срцу.
- 2) Тренинг примењеног интензитета и трајања је индуковао лаку депресију кардио-динамских параметара али је срце и даље функционисало у физиолошким границама. Ово указује да овакав тип тренинга пливања стимулише рационализацију рада срца. У прилог рационалнијег рада срца указује нижа фреквенција код оба пола и ниже вредности коронарног протока код мужјака након тренинга.
- 3) Прекидом тренинга пливања губе се остварени позитивни ефекти. Ови ефекти су се дуже задржали код женки што указује да примењени тип тренинга испољава полно специфичан карактер.
- 4) С обзиром на ниже вредности параметара оксидационог стреса у коронарном ефлуенту и углавном на непромењене у плазми, тренинг пливања генерално позитивно делује на оксидациони статус пацова.
- 5) Примењени тип тренинга је узроковао позитивне адаптационе промене антиоксидационог заштитног система које су се манифестовале повећаном ензимском активношћу.
- 6) Након прекида тренинга уочен је парцијални губитак ових тренингом изазваних адаптација. Повећање антиоксидационог капацитета се дуже задржало код мужјака.
- 7) Наведена сазнања указују да полне разлике имају утицаја на редокс статус пацова након престанка физичке активности. Неопходна су додатна и комплекснија истраживања како би се утврдили механизми одговорни за полну специфичност ових резултата.

VII

ЛИТЕРАТУРА

Литература:

1. Mujović VM. Medicinska Fiziologija-Textbook, 2012., Izdavač: Fondacija "Solidarnost Srbije"; str 219-273.
2. Guyton, AC.; John E. (John Edward). Textbook Of Medical Physiology (11th ed.) (2006). Philadelphia: Elsevier Inc.
3. Nastas Ilić. Fiziologija fizičke aktivnosti. Beograd, SZGR "Joksimović"; 2010, str 46-58.
4. Mujović VM, Jakovljević V i Velkovski S. Relaksacija kontrakcije i relaksacije u specifičnim kardiomiopatijama i stanju remodelovanog miokarda srca. U: Stamenković Ž i saradnici (urednici). Kardiomiopatije i disfunkcije srca. Beograd, Elit Medica; 2007. str. 185-212.
5. Richard E, Klabunde D. Cardiovascular Physiology Concepts. Lippincott Williams & Wilkins 2011; 6-97.
6. Fukuta H, Little WC. The cardiac cycle and the physiologic basis of left ventricular contraction, ejection, relaxation, and filling. *Heart Fail Clin.* 2008 Jan; 4(1): 1-11.
7. Borlaug BA, Kass DA. Mechanisms of diastolic dysfunction in heart failure. *Trends Cardiovasc Med.* 2006 Nov; 16(8): 273-79.
8. von Spiegel T, Wietasch G, Hoeft A. Basics of myocardial pump function. *Thorac Cardiovasc Surg.* 1998 Sep; 46 Suppl 2: 237-41.
9. Đukanović N, Jakovljević V, Mujović VM. Evaluation of myocardial relaxation in conditions of cardiac remodeling. *Med pregl* 2009; 62: 555-568.
10. Katz M. Interplay between inotropic and lusitropic effects of cyclic adenosine monophosphate on the myocardial cell. *Circulation* 1990; 82: 1-7.
11. Endoh M. Cardiac α -adrenoceptors that regulate contractile function: Subtypes and subcellular transduction mechanisms. *Neurochem Res* 1996; 21: 217 – 29.
12. Endoh M. Cardiac action of angiotensin II. In: *Heart physiology and pathophysiology*, 4th ed. London: Academic Press; 2001: 609 – 31.
13. Endoh M, Fujita S, Yang HT, Talukder MAH, Maruya J, Norota I. Endothelin: Receptor subtypes, signal transduction, regulation of Ca^{2+} transients and contractility in rabbit ventricular myocardium. *Life Sci* 1998; 62: 1485– 9.
14. Endoh M. Muscarinic regulation of Ca^{2+} signaling in mammalian atrial and ventricular myocardium. *Eur J Pharmacol* 1999; 375: 177-96.
15. Kini S, Bis KG, Weaver L. Normal and variant coronary arterial and venous anatomy on high-resolution CT angiography. *AJR Am J Roentgenol* 2007;188(6):1665–1674.
16. Mujović VM. Kardiovaskularni sistem i homeostaza. U: *Kardiologija: udzbenik za poslediplomsku nastavu*. Beograd, Medicinski Fakultet; 1994. str. 14-26.
17. Mujović VM. Funkcija leve komore u stečenim manama srca. U: Stamenković Ž (urednik). *Stečena oboljenja zalistaka levog srca*. Beograd, Zavod za izdavanje udzbenika i nastavna sredstva; 1996. str. 110-23.
18. Feigl EO, Schaper W. Physiology of coronary circulation. Crawford MH (Ed.), *Cardiology*, second edition, Mosby/Edinburgh 2005:193-201.
19. Kini S, Bis KG, Weaver L. Normal and variant coronary arterial and venous anatomy on high-resolution CT angiography. *AJR Am J Roentgenol* 2007;188(6):1665–1674.
20. von Ludinghausen M. The clinical anatomy of coronary arteries. *Adv Anat Embryol Cell Biol* 2003;167:III-VIII, 1-111.
21. Davidson CJ, Bonow RO. Cardiac Catheterisation, Braunwald's Heart Disease a Textbook of Cardiovascular Medicine (7nd Ed.) Vol. 1. Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E (Eds.) Elsevier Saunders Co., Philadelphia, 2005:395-422.
22. Teunissen P, Horrevoets A, van Royen N. The coronary collateral circulation:

- Genetic and environmental determinants in experimental models and humans
Review Article. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* 2012 April; 52(4):
897-904.
23. Red-Horse K, Ueno H, Weissman IL, Krasnow MA. Coronary arteries form by developmental reprogramming of venous cells. *Nature* 2010; 464(7288): 549-53.
 24. Levy MN; Berne RM. (1997). *Cardiovascular physiology* (7th ed.). St. Louis: Mosby.
 25. Muller JM, Davis MJ, Chilian WM. Integrated regulation of pressure and flow in the coronary microcirculation. *Cardiovasc Res* 1996;32:668-78.
 26. Hoffman JI. Autoregulation and heart rate. *Circulation* 1990; 82:1880-1.
 27. Schindler TH, Nitzsche EU, Olschewski M et al. Pet-measured responses of mbf to cold pressor testing correlate with indices of coronary vasomotion on quantitative coronary angiography. *J Nucl Med* 2004;45:419-28.
 28. Alexander RW, Schlant RC, Fuster V, O'Rourke RA, Roberts R, Sonnenblick EH, eds. *Hurst's the heart*. New York, NY: McGraw-Hill, 1999.
 29. Jakičić JM, Clark K, Coleman E, Donnelly JE, Foreyt J, Melanson E, Volek J, Volpe SL; American College of Sports Medicine. American College of Sports Medicine position stand. Appropriate intervention strategies for weight loss and prevention of weight regain for adults. *Med Sci Sports Exerc.* 2001 Dec;33(12):2145-56.
 30. Trost, S.G., Owen, N., Bauman, A.E., Sallis, J.F., & Brown, W. (2002). Correlates of adults' participation in physical activity: review and update. *Medicine and Science in Sports & Exercise*, 34, 1996–2001.
 31. Petrović-Oggiano G, i sar. Fizička aktivnost i kardiovaskularni rizik. *Med Pregl* 2009; LXII (1-2): 37-41.
 32. Pavlović M. Fizička aktivnost i zdravlje. U: Grujić N, ed. *Sport i zdravlje* (monografija 49). Novi Sad: Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet; 1999. p. 24-42.
 33. Thompson PD, Buchner D, Pina Il, et al. American Heart Association Council on Clinical Cardiology Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention; and American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism Subcommittee on Physical Activity. Exercise and physical activity in the prevention and tretman of atherosclerotic cardiovascular disease: a statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention), and the Council on Nutrition, (Subcommittee on Physical Activity). *Circulation* 2003;107:3109-16.
 34. Jakičić JM, Wing RR, Winters-Hart C. Relationship of physical activity to eating behaviors and weight loss in women. *Med Sci Sports Exer* 2002;34:1653-9.
 35. Luckstead EF. Cardiovascular evaluation of the young athlete. *Adolesc Med* 1998, 9(3):441-55.
 36. Vaniushin IS. The types of adaptation of the cardiorespiratory functions in athletes to physical loading. *Fiziol Cheloveka* 1999;25(3):91-4.
 37. Belotserkovskij ZB, Liubina BG, Bogdanova EV. The dynamics of cardiac activity during isometric loads in athletes. *Fiziol Cheloveka* 2000; 26 (1):70-6.
 38. Shindo M, Matsubara T. Physical activity and cardiac function. *Nippon Rinsho* 2000;58:330-3.
 39. Gielen S, Schuler G, Adams V (2010). Cardiovascular effects of exercise training: molecular mechanisms. *Circulation* 122(12):1221-38.
 40. Kemi OJ, Wisløff U (2010). Mechanisms of exercise-induced improvements in the contractile apparatus of the mammalian myocardium. *Acta Physiol (Oxf)* 199(4):425-39.

41. Borresen J, Lambert MI (2008). Autonomic control of heart rate during and after exercise: measurements and implications for monitoring training status. *Sports Med* 38(8):633-46.
42. Јевтић М.: Физикална медицина и рехабилитација, Медицински факултет Крагујевац, 1999. 502-507.
43. Плић Н (2010) Физиологија физичке активности. Београд, SZGR „Јоксимовић“, 46-58.
44. Željaskov, C. (2004). Kondicioni trening vrhunskih sportista: teorija, metodika i praksa. Beograd: Sportska akademija.
45. Seene T, Kaasik P (2013). Muscle damage and regeneration: response to exercise training. *Health* 5: 136.
46. Wilmore J Costill D (2004) *Physiology of Sport and Exercise. Human Kinetics.* Issurin VB New horizons for the methodology and physiology of training periodization. *Sports Med.* 2010 Mar 1;40(3):189-206.
47. Seene T, Kaasik P, Alev K, Pehme A, Riso EM (2004). Composition and turnover of contractile proteins in volume-overtrained skeletal muscle. *Int J Sports Med* 25: 438-4.
48. Laursen, P.B., Jenkins D.G. (2002). The Scientific Basis for High-Intensity Interval Training: Optimising Training Programmes and Maximising Performance in Highly Trained Endurance Athlete. *Sports Medicine* 32:53-73.
49. J. M. Davis, M. L. Kohut, L. H. Colbert, D. A. Jackson, A. Ghaffar, E. P. Mayer. Exercise, alveolar macrophage function, and susceptibility to respiratory infection. *Journal of Applied Physiology* Published 1 November 1997 Vol. 83 no. 5, 1461-1466.
50. Kuipers H, Keizer HA. Overtraining in elite athletes. Review and directions for the future. *Sports Med.* 1988 Aug;6(2):79-92.
51. Murphy EA, Davis JM, Brown AS, Carmichael MD, Van Rooijen N, Ghaffar A, Mayer EP. Role of lung macrophages on susceptibility to respiratory infection following short-term moderate exercise training. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2004 Dec;287(6):R1354-8.
52. Faude, O., Meyer, T., Scharhag, J., Weins, F., Urhausen, A., Kindermann, W. (2008). Volume vs. intensity in the training of competitive swimmers. *International Journal of Sports Medicine*, 29(11): 906-912.
53. Laursen, P.B., Jenkins D.G. (2002). The Scientific Basis for High-Intensity Interval Training: Optimising Training Programmes and Maximising Performance in Highly Trained Endurance Athlete. *Sports Medicine* 32:53-73.
54. Stojanovic Tomic J, Jakovljevic V, Zivkovic V, Srejovic I, Valdevit Z, Radovanovic D, et al. Biphasic response of cardiodynamic adaptations to swimming exercise in rats. *Gen Physiol Biophys* 2015; 34(3):301-10.
55. Radak Z, Chung HY, Koltai E, Taylor AW, Goto S. Exercise, oxidative stress and hormesis. *Ageing Res Rev* 2008; 7(1):34-42.
56. Lewis NA, Howatson G, Morton K, Hill J, Pedlar CR. Alterations in redox homeostasis in the elite endurance athlete. *Sports Med* 2015; 45(3):379-409.
57. Fisher-Wellman K, Bloomer RJ. Acute exercise and oxidative stress: a 30 year history. *Dyn Med* 2009; 8:1-25.
58. Vollaard NB, Shearman JP, Cooper CE. Exercise-induced oxidative stress: myths, realities and physiological relevance. *Sports Med* 2005; 35(12):1045-62.
59. Powers, S. K., & Jackson, M. J. (2008). Exercise-Induced Oxidative Stress: Cellular Mechanisms and Impact on Muscle Force Production. *Physiological Reviews*, 88, 1243–1276.
60. Leeuwenburgh, C., & Heinecke, J. W. (2001). Oxidative Stress and Antioxidants in

- Exercise. *Current Medicinal Chemistry*, 8, 829–838.
61. Cooper, C. E., Vollaard, N. B. J., Choueiri, T., & Wilson, M. T. (2002). Exercise, free radicals and oxidative stress. *Biochemical Society Transactions*, 30, 280–285.
 62. Satchek, J. M., & Blumberg, J. B. (2001). Role of vitamin E and oxidative stress in exercise. *Nutrition*, 17(10), 809–814.
 63. Radovanović D., Ranković G. Oxidative stress, stress proteins and antioxidants in exercise. *Acta medica mediana* 2004;43(4):45-47.
 64. Davies KJ, Quintanilha A, Brooks G, Packer L. Free radicals and tissue damage produced by exercise. *Biochim Biophys Res Commun*, 1982; 107:1198-1205.
 65. Cubrilo D, Djordjevic D, Zivkovic V, Djuric D, Blagojevic D, Spasic M, et al. Oxidative stress and nitrite dynamics under maximal load in elite athletes: relation to sport type. *Mol Cell Biochem* 2011; 355(1-2):273-9.
 66. Concepcion-Huertas M, Chiroso LJ, De Haro T, Chiroso IJ, Romero V, Aguilar-Martinez D, et al. Changes in the redox status and inflammatory response in handball players during one-year of competition and training. *J Sports Sci* 2013; 31(11):1197-207.
 67. Marin DP, Bolin AP, Campoio TR, Guerra BA, Otton R. Oxidative stress and antioxidant status response of handball athletes: Implications for sport training monitoring. *Int Immunopharmacol* 2013; 17(2):462-70.
 68. Schippinger G, Fankhauser F, Abuja PM, Winklhofer- Roob BM, Nadlinger K, Halwachs-Baumann G, et al. Competitive and seasonal oxidative stress in elite alpine ski racers. *Scand J Med Sci Sports* 2009; 19(2):206-12.
 69. Teixeira V, Valente H, Casal S, Pereira L, Marques F, Moreira P. Antioxidant status, oxidative stress, and damage in elite kayakers after 1 year of training and competition in 2 seasons. *Appl Physiol Nutr Metab* 2009; 34:716-24.
 70. Varamenti EI, Kyparos A, Veskokoukis AS, Bakou M, Kalaboka S, Jamurtas AZ, et al. Oxidative stress, inflammation and angiogenesis markers in elite female water polo athletes throughout a season. *Food Chem Toxicol* 2012; 61:3-8.
 71. Pešić S, Jakovljević V, Čubrilo D, Živković V, Jorga V, Mujović V, Stojimirović B. Evaluacija oksidativnog statusa kod vrhunskih sportista-karatista u procesu treninga. *Vojnosanitetski Pregled*, 2009; 66:551–555.
 72. Kreher JB, Schwartz JB. Overtraining syndrome: a practical guide. *Sports Health* 2012; 4(2):128-38.
 73. Kemi OJ, Haram PM, Wisløff U, Ellingsen Ø (2004). Aerobic fitness is associated with cardiomyocyte contractile capacity and endothelial in exercise training and detraining. *Circulation* 109:2897– 904.
 74. Pelliccia A, Maron BJ. Remodeling of Left Ventricular Hypertrophy in Elite Athletes After Long-Term Deconditioning. *Circulation*.2002; 105:94.
 75. Frenzel H, Schwartzkopff B, Höltermann W, Schnürch HG, Novi A, Hort W (1988). Regression of cardiac hypertrophy: morphometric and biochemical studies in rat heart after swimming training. *J Mol Cell Cardiol* 20:737–751.
 76. Ehsani A, Hagberg M, Hickson Rt, Rapid changes in left ventricular dimensions and mass in response to physical conditioning and deconditioning. *Am J Cardiol* 1978;42:52-6.
 77. Bocalini DS, Carvalho EV, de Sousa AF, Levy RF, Tucci PJ (2010). Exercise training-induced enhancement in myocardial mechanics is lost after 2 weeks of detraining in rats. *Eur J Appl Physiol* 109(5):909-14.
 78. Mujika I, Padilla S (2001). Cardiorespiratory and metabolic characteristics of detraining in humans. *Med Sci Sports Exerc* 33(3):413-21.
 79. Popovic D, Dekleva M, Dordcovic-Dikic A, Mazic S, Velkovski S. Nestic D. et al.

- Dijastolna funkcija srca kod elitnih kosarkasa nacionalnog nivoa. *Kardiologija* 2003;24(1):78.
80. American College of Cardiology/European Society of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Hypertrophic Cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2003; 24: 1965/91.
 81. Mohiddin S, Fananapazir L. Advances in understanding hypertrophic cardiomyopathy. *Hosp Pract* 2001; 36 (5): 23 – 5.
 82. Elliott P, McKenna W.J. Hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet* 2004; 363: 1881-911.
 83. Koga Y, Miyamoto T, Ohtsuki T, Toshima H. Natural history of hypertrophic cardiomyopathy: Japanese experience. *J Cardiol.* 2001; 37(1): 147-54.
 84. Hart G. Exercise induced cardiac hypertrophy: a substrate for sudden death in athletes? *Exp Physiol* 2003;88(5): 639-44.
 85. Sinagra G, Di Lenarda A, Pinamonti B, Bussani R, Silvestri F, Mestroni L, Camerini F. Classification of cardiomyopathies. *G Ital Cardiol* 1999; 29 (10):1165- 8.
 86. De Luca M, Tak T. Hypertrophic cardiomyopathy. Tools for identifying risk and alleviating symptoms. *Postgrad Med* 2000; 107(7): 127- 30.
 87. Benjamin EJ, Levy D. How is left ventricular hypertrophy so predictive of morbidity and mortality? *Am J Med Sci* 1999; 317(3):168-75.
 88. Kannel WB. Left ventricular hypertrophy as a risk factor the Framingham experience: *J Hypertension* 1991; 9(2): 53- 9.
 89. Levin BD. Exercise physiology for the clinical. In: Thompson PD, ed. *Exercise and sports cardiology*. Singapore: McGraw-Hill; 2001:3-30.
 90. Scharhag J, et al. Athlete's heart: right and left ventricular mass and function in male endurance athletes and untrained individuals determined by magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1856-63.
 91. Rost R. The athlete's heart: historical perspectives-solved and unsolved problems. *Cardiol Clin* 1997; 15 (3):493-512.
 92. Henschen S. *Skilanglauf und Skiwettkampf: Eine medizinische Sport Studie*. Mitt Med Klin Uppsala 1899;2:15.
 93. Fagard R. Athlete's heart. *Heart* 2003;89:1455-61.
 94. Medved R. Trend razvoja veličine srca u savremenom sportu. *Športnomedicinske objave* 1974; 1: 66-72.
 95. Gustafsson F, Mehisen J. Cardiac adaptation to physical training-physiological and clinical aspects. *Ugeskr Laeger* 1999;161(37):5169-72.
 96. Vuori I. Inactivity as a disease risk and health benefits of increased physical activity. In: Oja P, Borns J, eds. *Health-enhancing physical activity*. International Council of Sport Science and Physical Education, 2004.
 97. Cuspidi C, Lonati L, Sampieri L, Leonetti G, Zanchetti A. Physiological versus pathological hypertrophy: The athlete and the hypertensive. *Adv Exp Med Biol* 1997; 432:145-58.
 98. Liubina BG, Bogdanova EV. The dynamics of cardiac activity during isometric loads in athletes. *Fiziol Cheloveka* 2000; 26 (1):70-6.
 99. Kojda G, Hambrecht R. Molecular mechanisms of vascular adaptation to exercise. Physical activity as an effective antioxidant therapy? *Cardiovasc Res* 2005;67:187-97.
 100. Luckstead EF. Cardiovascular evaluation of the young athlete. *Adolesc Med* 1998, 9(3):441-55.
 101. Vaniushin IS. The types of adaptation of the cardiorespiratory functions in athletes to physical loading. *Fiziol Cheloveka* 1999;25(3):91-4.
 102. Maron BJ (2002). Hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review. *JAMA* 287, 1308-20.

103. Estorch M, Serra-Grima R, Flotats A. Myocardial sympathetic innervation in the athlete's sinus bradycardia: is there selective inferior myocardial wall denervation? *J Nucl Cardiol* 2000;7(4): 354-8.
104. Laufs U, Werner N, Link A, et al. Physical training increases endothelial progenitor cells, inhibits neointima formation, and enhances angiogenesis. *Circulation* 2004;109:220-6.
105. Douglas PS, O Toole ML, Katz SE, Ginsburg GS, Hiller WD, Laird RH. Left ventricular hypertrophy in athletes. *Am J Cardiol* 1997, 80 (10): 1384-8.
106. Abergel E, Tase M, Bohlender J, Menard J, Chatellier G. Which definition for echocardiographic left ventricular hypertrophy *Am J Cardiol* 75: 498-501,1995.
107. Đukanović N, Jakovljević V, Mujović MV. Evaluacija relaksacije miokarda u uslovima remodelovanog srca. *Med Pregled* 2009; LXII (11-12): 555-568.
108. Medved R, Duraković Z, Misigoj-Duraković M. The cardiovascular system and sports. *Lijec Vjesn* 1998; 120 (7):228-36.
109. Balsom PD, Wood K, Ollson P. Carbohydrate intake and multiple sprint sports: with special reference to football (soccer). *Int, J Sports Med* 1999; 20 (1):48-52.
110. Shapiro LM. The morphologic consequences of systemic training. *Cardiol Clin* 1997; 15(3): 373-9.
111. Wyte G, Sharma S, George K. Alterations in cardiac morphology and function in elite multi-disciplinary athletes. *Int J Sports Med* 1999; 20(4):222-6.
112. Goswami A, Gupta S. Cardiovascular stress and lactate formation during gymnastic routines. *J Sports Med Phys Fitness* 1998,38 (4):317-22).
113. Boraita PASerratos FL, „The athlete's heart“: most common electrocardiographic findings. *Rev Esp Cardiol* 1998; 51(5):356-68).
114. Pluim B, Aeilko H, Zwinderman A. The Athlete's heart. A meta-analysis of cardiac structure and function. *Circulation* 2000; 101:336-46.
115. McCann GP, Muir DF, Hillis WS. Athletic left ventricular hypertrophy: long-term studies are required. *Eur Heart J* 2000; 21 (5): 351-3.
116. George KP, Gates PE, Whyte G. Echocardiographic examination of cardiac structure and function in elite cross trained male and female Alpine skiers. *Br J Sports Med* 1999; 33(2):93-8).
117. Hildick-Smith DJR. Electrocardiographic differentiation of pathological and physiological left ventricular hypertrophy. *Heart* 2001; 85:615-619.
118. Schulz Menger J, Friedrich MG. Magnetic resonance imaging in patients with cardiomyopathies: when and why. *Herz* 2000;25(4):384—91.
119. Pavlik G, Olexo Z, Sid o Z, Frenkl R. Doppler echocardiographic examinations in the assessment of the athletic heart. *Acta Physiol Hung.*1999; 86 (1): 7-22.
120. Bottini PB, Carr AA, Prisant LM, Flickinger FW, Allison JD, Gottdiener JS. Magnetic resonance imaging compared to echocardiography to assess left ventricular mass in the hypertensive patient. *Am J Hypertens* 1995; 8(3): 221-8.
121. Maron BJ, Roberts WC, McAllister HA, Rosing DR, Epstein SE. Sudden death in young athletes. *Circulation.*1999,62:218-29.
122. Pigozzi F. Preparticipation ascreenning for the detection of cardiovascular abnormalities that may caause sudden death in competitive athletes. *Br J Sports Med* 2003; 37:4-5.
123. McKennaWJ, Camm AJ. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. Assessment of patients at high risk. *Circulation* 1989;80: 1489-92.
124. Spirito P, Maron BJ. Relation betvee extent of left ventricular hypertrophy and occurrence of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15:1521-6.

125. Drezner JA. Sudden cardiac death in young athletes: causes, athlete's heart, and screening guidelines. *Postgrad Med* 2000; 108(5):37-44.
126. Corrado D, Basso C. Screening for Hypertrophic Cardiomyopathy in Young Athletes. *NEJM* 1998; 339:364-369.
127. Maron BJ, Roberts WC, Epstein SE. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: a profile of 78 patients. *Circulation* 1982; 67:1388-94.
128. Maron BJ, Shirani I, Poliac LC, Mathenge R, Roberts WC, Mueller FO. Sudden death in young competitive athletes. Clinical, demographic, and pathological profiles. *JAMA* 1996; 276(3): 199-204.
129. Marian AJ (2009) Contemporary Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy. *Tex Heart Inst J*; 36(3): 194-204.
130. Klues HG, Maron BJ, Dollar AL, Roberts WC. Diversity of structural mitral valve alterations in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1992; 85:1651-60.
131. Sharma S, et al. Physiologic limits of left ventricular hypertrophy in elite junior athletes: relevance to differential diagnosis of athlete's heart and hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1431-6.
132. Louie EK, Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy with extreme increase in left ventricular wall thickness: functional and morphologic features and clinical significance. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8:57-65.
133. Hecht GM, Hues HG, Roberts WC, Maron BJ. Coexistence of sudden cardiac death and end-stage heart failure in familial hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:489-97.
134. Rosenzweig A, Watkins H, Hwang DS, et al. Characteristics and prognostic implications of myosin missense mutations in familial hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1992; 326:1108-14.
135. Wang Y, Wisloff U, Kemi OJ (2010). Animal models in the study of exercise-induced cardiac hypertrophy. *Physiol Res* 59(5):633-44.
136. Edwards JG.: Swimming training increases ventricular atrial natriuretic factor (VNF) gene expression as an early adaptation to chronic exercise. *Life Sci* 70: 2753-2768, 2002.
137. Evangelista FS, Brum PC, Krieger JE: Duration-controlled swimming exercise training induces cardiac hypertrophy in mice. *Braz J Med Biol Res* 36:1751-1759, 2003.
138. Carroll JD, Carroll EP, Feldman T, Ward DM, Lang RM, McGaughey D, Karp RB. Sex-associated differences in left ventricular function in aortic stenosis of the elderly. *Circulation*. 1992;86:1099-1107.
139. De Simone G. Gender differences in left ventricular growth. *Hypertension*. 1995;26:979-983.
140. Krumholz HM, Larson M, Levy D. Sex differences in cardiac adaptation to isolated systolic hypertension. *Am J Cardiol*. 1993;72:310-313.
141. Olivetti G, Giordano G, Corradi D, Melissari M, Lagrasta C, Gambert SR, Anversa P. Gender differences and aging: effects on the human heart. *J Am Coll Cardiol*. 1995;26:1068-1079.
142. Tamura T, Said S, Gerdes AM. Gender-related differences in myocyte remodeling in progression to heart failure. *Hypertension*. 1999;33:676-680.
143. Greenberg MA, Mueller HS. Why the excess mortality in women after PTCA? *Circulation*. 1993;87:1030-1032.
144. Koch LG, Britton SL, Barbato JC, Rodenbaugh DW, DiCarlo SE. Phenotypic differences in cardiovascular regulation in inbred rat models of aerobic capacity. *Physiol Genomics*. 1999;1:63-69.

145. Satoh M, Matter CM, Ogita H, Takeshita K, Wang CY, Dorn GW, 2nd, Liao JK. 2007. Inhibition of apoptosis-regulated signaling kinase-1 and prevention of congestive heart failure by estrogen. *Circulation* 115:3197–3204.
146. Thireau J, Aimond F, Poisson D, Zhang B, Bruneval P, Eder V, Richard S, Babuty D. 2010. New insights into sexual dimorphism during progression of heart failure and rhythm disorders. *Endocrinology* 151:1837–1845.
147. Dent MR, Tappia PS, Dhalla NS. 2010. Gender differences in cardiac dysfunction and remodeling due to volume overload. *J Card Fail* 16:439–449.
148. Christopher D.Haines, Pamela A. Harvey, and Leslie A. Leinwand. Estrogens Mediate Cardiac Hypertrophy in a Stimulus-Dependent Manner. *Endocrinology*. 2012 Sep; 153(9): 4480–4490.
149. Xin HB, Senbonmatsu T, Cheng DS, Wang YX, Copello JA, Ji GJ, Collier ML, Deng KY, Jeyakumar LH, Magnuson MA, Inagami T, Kotlikoff MI, Fleischer S. 2002. Oestrogen protects FKBP12.6 null mice from cardiac hypertrophy. *Nature* 416:334–338.
150. Satoh M, Matter CM, Ogita H, Takeshita K, Wang CY, Dorn GW, 2nd, Liao JK. 2007. Inhibition of apoptosis-regulated signaling kinase-1 and prevention of congestive heart failure by estrogen. *Circulation* 115:3197–3204.
151. Donaldson C, Eder S, Baker C, Aronovitz MJ, Weiss AD, Hall-Porter M, Wang F, Ackerman A, Karas RH, Molkentin JD, Patten RD. 2009. Estrogen attenuates left ventricular and cardiomyocyte hypertrophy by an estrogen receptor-dependent pathway that increases calcineurin degradation. *Circ Res* 104:265–275, 211p following 275.
152. Qin X, Wang XH, Yang ZH, Ding LH, Xu XJ, Cheng L, Niu C, Sun HW, Zhang H, Ye QN. 2008. Repression of NFAT3 transcriptional activity by estrogen receptors. *Cell Mol Life Sci* 65:2752–2762.
153. Konhilas JP, Maass AH, Luckey SW, Stauffer BL, Olson EN, Leinwand LA. Sex modifies exercise and cardiac adaptation in mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2004 Dec; 287(6):H2768-76.
154. Kaplan ML, Cheslow Y, Vikstrom K, Malhotra A, Geenen DL, Nakouzi A, Leinwand LA, and Buttrick PM. Cardiac adaptations to chronic exercise in mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 267: H1167–H1173, 1994.
155. Hefti MA, Harder BA, Eppenberger HM, Schaub MC. Signaling pathways in cardiac myocyte hypertrophy. *J Mol Cell Cardiol*. 1997; 29:2873–2892.
156. Molkentin JD, Dorn GW., 2nd Cytoplasmic signaling pathways that regulate cardiac hypertrophy. *Annu Rev Physiol*. 2001; 63:391–426.
157. Camper-Kirby D, Welch S, Walker A, Shiraishi I, Setchell KDR, Schaefer E, Kajstura J, Anversa P, Sussman MA. Myocardial Akt activation and Tamura T, Said S, and Gerdes AM. Gender-related differences in myocyte remodeling in progression to heart failure. *Hypertension* 33: 676–680, 1999. gender: increased nuclear activity in females versus males. *Circ Res*. 2001; 88:1020–1027.
158. Hengartner MO. 2000. The biochemistry of apoptosis. *Nature* 407:770–776.
159. O'Connell TD, Ishizaka S, Nakamura A, Swigart PM, Rodrigo MC, Simpson GL, Cotecchia S, Rokosh DG, Grossman W, Foster E, and Simpson PC. The alpha(1A/C)- and alpha(1B)-adrenergic receptors are required for physiological cardiac hypertrophy in the double-knockout mouse. *J Clin Invest* 111: 1783–1791, 2003.
160. Sies H. Oxidative stress: introductory remarks. In: Sies H, New York: Academic Press; 1985, 281–314.
161. Букић М.М., Оксидативни стрес: Слободни радикали, Прооксиданси,

- Антиоксиданси, Моно & Мањана, 2005, 205.
162. Halliwell B, Gutteridge JM. *Free Radicals in Biology and Medicine* 3rd ed., New York: Oxford University Press, Oxford 1999; 140-84.
 163. Djordjevic, V. Free radicals in cell biology. *Int Rev Cytol*, 2004; 237:57-89.
 164. Martinović, J., Dopsaj, V. Kotur Stevuljević, J., & Nešić, G. (2009). Fiziološki značaj oksidativnog stresa kod vrhunskih odbojkašica [The physiological significance of oxidative stress in elite volleyball players]. In V. Koprivica and I. Juhas (Eds.), *International scientific conference »Theoretical, Methodological and Methodical Aspects of Competitions and Athletes' Preparation«* (pp. 365–369). Belgrade, Serbia: Fakultet sporta i fizičkog vaspitanja, Ministarstvo omladine i sporta Republike Srbije.
 165. Powers SK, Lennon SL. Analysis of cellular response to free radicals: focus on exercise and skeletal muscle. *Proc Nutr Soc*, 1999; 58:1025-1033.
 166. Powers SK, Jackson MJ. Exercise-Induced Oxidative Stress: Cellular Mechanisms and Impact on Muscle Force Production. *Physiol Rev*, 2008; 88:1243–1276.
 167. Droge W. Free radicals in the physiological control of cell function, *Physiol Rev* 2002; 82: 47-95.
 168. Antoniadou C, Antonopoulos A S, Bendall J K, Channon K M. Targeting redox signaling in the vascular wall: from basic science to clinical practice. *Curr Pharm Des*. 2009;15 (3):329–42.
 169. Desai KH, Bernstein D. (2002) Exercise and oxygen consumption in the mouse. in *Cardiovascular Physiology in the Genetically Engineered Mouse*, eds Hoit BD, Walsh RA. (Kluwer Academic, Boston, MA), 2nd ed. pp 277–302.
 170. McCord JM. Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury. *N Engl J Med* 1985; 312: 159– 63.
 171. Belch JFF, Chopra M, Hutchinson S, et al. Free radical pathology in chronic arterial disease. *Free Radic Biol Med* 1989; 6: 375-8.
 172. Hill MF, Singal PK. Antioxidant and oxidative stress changes during heart failure subsequent to myocardial infarction in rats. *Am J Pathol* 1996; 148: 291– 300.
 173. Spinale FG, Coker ML, Thomas CV, Walker JD, Mukherjee R, Hebbar L. Time-dependent changes in matrix metalloproteinase activity and expression during the progression of congestive heart failure: Relation to ventricular and myocyte function. *Circ Res* 1998; 82: 482–95.
 174. Siwik DA, Tzortzis JD, Pimental DR, et al. Inhibition of copper-zinc superoxide dismutase induces cell growth, hypertrophic phenotype, and apoptosis in neonatal rat cardiac myocytes in vitro. *Circ Res* 1999; 85: 147–53.
 175. Rajagopalan S, Meng XP, Ramasamy S, Harrison DG, Galis ZS. Reactive oxygen species produced by macrophage-derived foam cells regulate the activity of vascular matrix metalloproteinases in vitro: Implications for atherosclerotic plaque stability. *J Clin Invest* 1996; 98: 2572–9.
 176. Creemers EE, Cleutjens JP, Smits JF, Daemen MJ. Matrix metalloproteinase inhibition after myocardial infarction: A new approach to prevent heart failure? *Circ Res* 2001; 89: 201–10.
 177. Belch JJ, Bridges AB, Scott N, Chopra M. Oxygen free radicals and congestive heart failure. *Br Heart J* 1991; 65: 245–8.
 178. Finkel T. Oxidant signals and oxidative stress, *Current Opinion in Cell Biology* 2003; 15: 247-54.
 179. Finkel T. Redox dependent signal transduction. *FEBS letters* 2000., 476,52-4.
 180. Alfadda AA, Sallam RM. Reactive oxygen species in health and disease. *J Biomed Biotechnol*. 2012; 2012: 936486.

181. Jakovljević VLj, Mujović VM, Novokmet SS, Miloradović M, Djurić DM. Different effects of specific phosphodiesterase inhibitors on oxidative stress during coronary autoregulation in isolated rat heart. In: *Advances in Recent Cardiovascular Research*. A. Varro, A. Vegh (eds), Monduzzi Editore, Bologna, pp. 101-106, 2002.
182. Stamler JS, Meissner G. Physiology of nitric oxide in skeletal muscle, *Physiol Rev* 2001; 81(1): 209-37.
183. Yanaka K, Camarata PJ, Spellman SR, Skubitz AP, Furcht LT, Low WC. Laminin peptide ameliorates brain injury by inhibiting leukocyte accumulation in a rat model of transient focal cerebral ischemia, *J Cereb Blood Flow Metab* 1997; 17(6): 605-11.
184. Moncada S, Higgs A. Mechanisms of disease – the L-arginine nitric oxide pathway. *N Eng J Med* 1993; 329.
185. Close GL, Ashton TA, McArdle A, MacLaren DP. The emerging role of free radicals in delayed onset muscle soreness and contraction-induced muscle injury *Comparative Biochemistry and Physiology* 2005; Part A 142: 257-66.
186. Reeves EP, Lu H, Jacobs HL, Messina CG, Bolsover S, Gabella G, Potma EO, Warley A, Roes J, Segal AW. Killing activity of neutrophils is mediated through activation of proteases by K⁺ flux, *Nature* 2002.
187. Giorgio M, Trinei M, Migliaccio E, Pelicci PG. Hydrogen peroxide: A metabolic by-product or a common mediator of ageing signals? *Nature Reviews Mol Cell Biol*, 2007 ; 8 :722-8.
188. Macip S, Kosoy A, Lee SW, O'Connell MJ, Aaronson SA. Oxidative induces a prolonged but reversible arrest in p 53-null cancer cells involving a Chk-1 dependent G2 checkpoint. *Oncogene* 2006;25:6037-47.
189. Duvoix A, Delhalle S, Blasius R, Schneckeburger M, Morceau F, Fougere M et al. Effect of chemopreventive agents on glutathione S-transferase P 1-1 gene expression mechanism via activating protein 1 and nuclear factor kappa B inhibition. *Biochem Pharmacol* 2004 Sep 15;68(6):1101-11.
190. Kim PK, Zamora R, Petrosko P, Billiar TR. The regulatory role of nitric oxide in apoptosis, *Int Immunopharmacol* 2001; 1: 1421-41.
191. Radovanović D, Okičić T, Ignjatović A. Fiziološki profil vrhunskih vaterpolistkinja. *Acta Medica Medianae* 2007; 46:48-51.
192. Starkie RL, Rolland J, Angus DJ, Anderson MJ, Febbraio M. Circulating monocytes are not the source of elevations in plasma IL-6 and TNF- α levels after prolonged running. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2001; 280:C769–C774.
193. Ames BN, Shigenaga MK, Hagen TM. Oxidants, antioxidants, and the degenerative diseases of aging. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1993; 90:7915–7922.
194. Leeuwenburgh C, Heinecke J. Oxidative Stress and Antioxidants in Exercise. *Curr Med Chem*, 2001; 8:829-838.
195. Ferreira AR, Bonatto F, Pasquali MA, Poludor M, et al. Oxidative stress effects on the central nervous system of rats after acute exposure to ultra-high frequency electromagnetic fields. *Bioelectromagnetics* 2006; 27: 487-493.
196. Hanson KM, Clegg RM. Two-photon fluorescence imaging and reactive oxygen species detection within the epidermis. *Methods Mol Biol*. 2005; 289:413-22.
197. Hoyt A, Luukkonen J, Juutilainen J, Naarala J. (2008) Title Proliferation, Oxidative Stress and Cell Death in Cells Exposed to 872 MHz Radiofrequency Radiation and Oxidants. *Journal Radiat Res*. 170 (2) :235-243.
198. Santos NAG, Catao Beyera CS, Martins NM, Curti C. Hydroxyl radical scavenger ameliorates cisplatin induced nephrotoxicity by preventing oxidative stress, redox state unbalance, impairment of energetics metabolism and apoptosis in rat kidney

- mitochondria. *Cancer Chemoter Pharmacol* 2008;61:145-55.
199. Ten Kate M, van der Wal JBC, Cluiter W. The role of superoxide anions in the development of tumor recurrence. *Br J Cancer* 2006;95:1497-1503.
 200. Novo E, Marra F et al. Dose dependent and divergent effects of superoxide anions on cell death proliferation and migration of activated human hepatic stellate cells. *Gut* 2006;55:90-7.
 201. Đorđević, V. B., Pavlović, D. D. and Kocić, G. M. (2000). Karakteristike slobodnih radikala. In: *Biohemija slobodnih radikala* (Đorđević, V. B., Pavlović, D. D. and Kocić, G. M., ec.). Tehnofarm d.o.o., Beograd, pp. 7-69.
 202. Jacob C, Winyard PG. Redox signaling and regulation in biology and medicine. Weinheim: WILEY-VCH Verlag GmbH&Co; 2009; p. 13-40.
 203. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol.* 2007;39(1):44-84.
 204. Rhee SG, Kang SW, Jeong W, Chang TS, Yang KS, Woo HA. Intracellular messenger function of hydrogen peroxide and its regulation by peroxiredoxins. *Curr Opin Cell Biol.* 2005;17(2):183-9.
 205. Lo YY, Wong JM, Cruz TF. Reactive oxygen species mediate cytokine activation of c-Jun NH2-terminal kinases. *J Biol Chem.* 1996 28;271(26):15703-7.
 206. Pastor N, Weinstein H, Jamison E, Brenowitz M. A detailed interpretation of OH radical footprints in a TBP-DNA complex reveals the role of dynamics in the mechanism of sequence-specific binding. *J Mol Biol*, 2000; 304:55-68.
 207. Raha S, Robinson BH. Mitochondria, oxygen free radicals, disease and ageing. *Trends Biochem Sci.* 2000;25(10):502-8.
 208. Cadenas E. Biochemistry of oxygen toxicity. *Ann Rev Biochem* 1989; 58: 79-110.
 209. Haber F, Weiss J. The catalytic decomposition of hydrogen peroxide by iron salts. *Proceedings of the Royal Society* 1934; 147: 332-51.
 210. Singh A: Introduction: Interconversion of singlet oxygen and related species. *Photochem. Photobiol.* 1978;28:429-433.
 211. Steinbeck MJ, Khan AU and Kapnovsky MJ - Intracellular singlet oxygen generation by phagocytosing neutrophils in response to particles coated with a chemical trap. *J Biol Chem* 1992; 267 (19): 13425-13433.
 212. Niki E, Yoshida Y, Saito Y, Noguchi N. Lipid peroxidation: mechanisms, inhibition, and biological effects. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 338 (1): 668-676.
 213. Liu SJ, Shen HX, Feng JX, Tubino M. Flow injection analysis of nitrogen dioxide using a galvanic detector. *J Automat Chem.* 1998;20(1):17-21.
 214. Hu C, Noll BC, Schulz CE, Scheidt WR. Four-coordinate iron(II) porphyrinates: electronic configuration change by intermolecular interaction. *Inorg Chem.* 2007 Feb 5;46(3):619-21.
 215. Beckman JS, Koppenol WH. Nitric oxide, superoxide, and peroxynitrite: the good, the bad, and ugly. *Am J Physiol.* 1996 Nov;271(5 Pt 1):C1424-37.
 216. Stamler JS, Hausladen A. Oxidative modifications in nitrosative stress. *Nat Struct Biol.* 1998 Apr;5(4):247-9.
 217. Eiserich JP, Patel RP, O'Donnell VB. Pathophysiology of nitric oxide and related species: free radical reactions and modification of biomolecules. *Mol Aspects Med.* 1998;19(4-5):221-357.
 218. Moncada S. Nitric oxide: discovery and impact on clinical medicine. *J R Soc Med.* 1999 Apr;92(4):164-9.
 219. Ayala A, Munoz MF, Arguelles S, Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. *Oxid Med*

- Cell Longev 2014.2014:360438.
220. Ceaser EK, Moelleping DR, Shiva S, et al. Mechanisms of signal transduction mediated by oxidized lipids: the role of the electrophile-responsive proteome. *Biochem Soc Trans* 2004; 32 (Pt): 151-155.
 221. Djordjevic, V. Free radicals in cell biology. *Int Rev Cytol*, 2004; 237:57-89.
 222. Fridovich I. Superoxide radical and superoxide dismutases. *Annu Rev Biochem* 1995; 64:97-112.
 223. Ji LL. Free Radicals and Antioxidants in Exercise and Sports. In: Garrett, W., Kirkendall, D. (eds) *Exercise and Sport Science*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2000, pp. 299-317.
 224. Landis GN, Tower J. Superoxide dismutase evolution and lifespan regulation. *Mech Ageing Dev*, 2005; 126:365–379.
 225. Mates JM, Perez-Gomez C, De Castro IN. Antioxidant enzymes and human diseases. *Clin Biochem*, 1999; 32:595–603.
 226. Urso M, Clarkson P. Oxidative stress, exercise and antioxidant supplementation. *Toxicology*, 2003; 189:41-54.
 227. Beckman KB, Ames BN. The free radical theory of aging matures, *Physiol Rev*, 1998; 78: 547-81.
 228. Yadav A, Mishra PC. Modeling the activity of glutathione as a hydroxyl radical scavenger considering its neutral non-zwitterionic form. *J Mol Model*. 2013 Feb;19(2):767-77.
 229. Margaritis I, Palazzetti S, Rousseau AS, Richard MJ, Favier A. Antioxidant supplementation and tapering exercise improve exercise-induced antioxidant response. *J Am Coll Nutr* 2003; 22(2): 147-56.
 230. Chow CK. Vitamin E and oxidative success. *Free Radical Biology and Medicine* 1991; 11: 215-32.
 231. Salomone F, Volti GL, Rosso C, Grosso G, Bugianesi E. Unconjugated Bilirubin, A Potent Endogenous Antioxidant, is Decreased in Patients with Nonalcoholic Steatohepatitis and Advanced Fibrosis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013 Feb 21. doi: 10.1111/jgh.12155.
 232. Powers S, DeRuisseau K, Quindry J, Hamilton K. Dietary antioxidants and exercise. *J Sport Sci*, 2004; 22:81-94.
 233. Gomez-Cabrera MC, Domenech E, Romagnoli M, Arduini A, Borrás C, Pallardo FV, Sastre J, Viña J. Oral administration of vitamin C decreases muscle mitochondrial biogenesis and hampers training-induced adaptations in endurance performance. *Am J Clin Nutr*, 2008; 87:142–149.
 234. Young AJ, Lowe GM. Antioxidant and Prooxidant Properties of Carotenoids. *Arch Biochem Biophys*, 2001; 385: 20-27.
 235. Clarkson PM, Thompson HS. Antioxidants: what role do they play in physical activity and health? *Am J Clin Nutr*. 2000 Aug;72(2 Suppl):637S-46S.
 236. Kvam E, Tyrrell RM. Artificial background induced levels of oxidative base damage in DNA from human cells, Short communication, *Carcinogenesis* 1997; 18(11): 2281-2283.
 237. Martinović, J., Dopsaj, V., Kotur Stevuljević, J., & Nešić, G. (2009). Fiziološki značaj oksidativnog stresa kod vrhunskih odbojkašica [The physiological significance of oxidative stress in elite volleyball players]. In V. Koprivica and I. Juhas (Eds.), *International scientific conference »Theoretical, Methodological and Methodical Aspects of Competitions and Athletes' Preparation«* (pp. 365–369). Belgrade, Serbia: Fakultet sporta i fizičkog vaspitanja, Ministarstvo omladine i sporta Republike Srbije.

238. Čubrilo, D., Đordjević, D., Živković, V., Đurić, D., Blagojević, D., Spasić, M., & Jakovljević, V. (2011). Oxidative stress and nitrite dynamics under maximal load in elite athletes: relation on sport type. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 355(1-2), 273–279.
239. Stanković M, Radovanović D. Oxidative stress and physical activity. *SportLogia* 2012, 8(1), 1–11.
240. Finkel T, Holbrook NJ. Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. *Nature* 2000; 408: 239-47.
241. Finaud, J., Lac, G., & Filaire, E. (2006). Oxidative Stress: Relationship with Exercise and Training. *Sports Med*, 36(4), 327–358.
242. Reid MB. Nitric oxide, reactive oxygen species, and skeletal muscle contraction. *Med Sci Sports Exerc.* 2001; 33:371-376
243. Dekany M, Nemeskeri V, Gyore I, Harbula I, Malomsoki J, Pucsok J. Antioxidant Status of Interval-Trained Athletes in Various Sports. *Int J Sports Med*, 2006; 27:112– 116.
244. Radovanović, D., Bratić, M., Nurkić, M., Cvetković, T., Ignjatović, A., & Aleksandrović, M. (2009). Oxidative stress biomarker response to concurrent strength and endurance training. *General Physiology and Biophysics*, 28(1), 205–211.
245. Alessio HM (1993). Exercise-induced oxidative stress. *Med Sci Sports Exerc* 25(2):218-24.
246. Ortenblad N, Madsen K, Djurhuus MS (1997). Antioxidant status and lipid peroxidation after short-term maximal exercise in trained and untrained humans. *Am J Physiol* 272(4):R1258-63.
247. Elosua R, Molina L, Fito M, et al. (2003). Response of oxidative stress biomarkers to a 16-week aerobic physical activity program, and to acute physical activity, in healthy young men and women. *Atherosclerosis* 167:327-34.
248. Bloomer RJ, Goldfarb AH (2004). Anaerobic exercise and oxidative stress: a review. *Can J Appl Physiol* 29(3):245-63.
249. Bloomer RJ, Goldfarb AH, Wideman L, McKenzie MJ, Consitt LA (2005). Effects of acute aerobic and anaerobic exercise on blood markers of oxidative stress. *J Strength Cond Res* 19(2):276-85.
250. Steinberg JG, Delliaux S, Jammes Y (2006). Reliability of different blood indices to explore the oxidative stress in response to maximal cycling and static exercises. *Clin Physiol Funct Imaging* 26(2):106-12.
251. Nikolaidis MG, Kyparos A, Hadziioannou M, et al. (2007). Acute exercise markedly increases blood oxidative stress in boys and girls. *Appl Physiol Nutr Metab* 32(2):197-205.
252. Fatouros IG, Chatzinikolaou A, Douroudos II, et al. (2010). Time-course of changes in oxidative stress and antioxidant status responses following a soccer game. *J Strength Cond Res* 24(12):3278-86.
253. Cubrilo D, Djordjevic D, Zivkovic V, et al. (2011). Oxidative stress and nitrite dynamics under maximal load in elite athletes: relation to sport type. *Mol Cell Biochem* 355:273-9.
254. Marin DP, Bolin AP, Campoio TR, Guerra BA, Otton R (2013). Oxidative stress and antioxidant status response of handball athletes: Implications for sport training monitoring. *Int Immunopharmacol* 17(2):462-70.
255. Djordjevic D, Cubrilo D, Barudzic N, et al. (2012a). Comparison of blood pro/antioxidant levels before and after acute exercise in athletes and nonathletes. *Gen Physiol Biophys* 31:211-9.

256. Djordjevic D, Cubrilo G, Puzovic V, et al. (2012b). Changes in athlete's redox state induced by habitual and unaccustomed exercise. *Oxid Med Cell Long* 2012:805850.
257. Pusica I, Valdevit Z, Todorovic S, et al. (2013). Redox state of young female handball players following acute exercise and one month precompetitive preparation period. *Ser J Exp Clin Res* 14(4):161-8.
258. Michailidis Y, Jamurtas AZ, Nikolaidis MG, et al. (2007). Sampling time is crucial for measurement of aerobic exercise-induced oxidative stress. *Med Sci Sports Exerc* 39(7):1107-13.
259. Finaud J, Lac G, Filaire E (2006). Oxidative stress: relationship with exercise and training. *Sports Med* 36(4):327–58.
260. Fisher-Wellman K, Bloomer RJ (2009). Acute exercise and oxidative stress: a 30 year history. *Dyn Med* 8:1-25.
261. Jiankang Liu, Helen C. Yeo, Eva Övervik-Douki, Tory Hagen, Stephanie J. Doniger, Daniel W. Chu, George A. Brooks, Bruce N. Ames. Chronically and acutely exercised rats: biomarkers of oxidative stress and endogenous antioxidants. *Journal of Applied Physiology* Published 1 July 2000 Vol. 89 no. 1, 21-28.
262. Aguiló A, Tauler P, Fuentespina E, Tur J, Córdova A, Pons A. Antioxidant response to oxidative stress induced by exhaustive exercise. *Physiol Behav*, 2005; 84:17.
263. Fatouros IG, Chatzinikolaou A, Douroudos II, Nikolaidis MG, Kyparos A, Margonis K, Michailidis Y, Vantarakis A, Taxildaris K, Katrabasas I, Mandalidis D, Kouretas D, Jamurtas AZ. Time-course of changes in oxidative stress and antioxidant status responses following a soccer game. *J Strength Cond Res*, 2010; 24:3278-3286.
264. Tauler P, Aguiló A, Guix P, Jiménez F, Villa G, Tur JA, Córdova A, Pons A. Preexercise antioxidant enzyme activities determine the antioxidant enzyme erythrocyte response to exercise. *J Sports Sci*, 2005; 23:5-13.
265. Dopsaj, V., Martinović, J., Dopsaj, M., Stevuljević, J. K., & Bogavac-Stanojević, N. (2011). Genderspecific oxidative stress parameters. *International Journal of Sports Medicine*, 32(1), 14–19.
266. Döring HJ, Dehnert H. The isolated perfused warm-blooded heart according to Langendorff. In: Döring C. *Methods in Experimental Physiology and Pharmacology. Biological Measurement Techniques*. Berlin, Germany: Biomesstechnik-Verlag, 1988; 1-129.
267. Bargiggia GS, Bertucci C, Recusani F, et al. A new method for estimating left ventricular dp/dt by continuous wave Doppler-echocardiography. Validation studies at cardiac catheterization. *Circulation*. 1989 Nov;80(5):1287-92.
268. Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem* 1979; 95:351–358.
269. Green LC, Wagner DA, Glogowski J, Skipper PI, Wishnok JS, Tannenbaum SR. Analysis of nitrate, nitrite and [15N] nitrite in biological fluids. *Anal Biochem* 1982; 26: 131–8.
270. Auclair C, Voisin E (1985). Nitroblue tetrazolium reduction. In: Greenvald RA (ed) *Handbook of methods for oxygen radical research*. CRC Press Une, Boca Raton, pp 123–132.
271. Pick E, Keisari Y. A simple colorimetric method for the measurement of hydrogen peroxide produced by cells in culture. *J Immunol Methods* 1980; 38: 161–70.
272. Misra HP, Fridovich I. The role of superoxide-anion in the autooxidation of epinephrine and a simple assay for superoxide dismutase. *J Biol Chem*. 1972;247:3170-5.

273. Beutler E (1982). Red cell metabolism, a manual of biochemical methods. New York: Grune and Stratton.
274. Beutler E, Duron O, Kelly BM (1963) Improved method for the determination of blood glutathione. *J Lab Clin Med* 61:882–888
275. Popovic D, i sar. Incidcnca iznenadne srcane smrti u sportu. *Med Pregl* 2006;59(7-8):342-6).
276. Stanojevic D, Jakovljevic V, Barudzic N, et al (2014). Overtraining does not induce oxidative stress and inflammation in blood and heart of rats. *Phys Res* 2016: 65: 8190.
277. Koutedakis Y, Metsios GS, Stavropoulos-Kalinoglou A (2006). Periodization of exercise training in sport. In: Whyte G (ed). *The physiology of training*. Philadelphia: Elsevier Health Sciences; p. 1-21.
278. Ascensão AA, Magalhães JF, Soares JM, et al. (2005). Cardiac mitochondrial respiratory function and oxidative stress: the role of exercise. *Int J Sports Med* 26(4): 258-67.
279. Thompson PD, Buchner D, Pina IL, et al. (2003). Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease: a statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity). *Circulation* 107: 3109–16.
280. George K, Whyte GP, Green DJ, et al. (2012). The endurance athletes heart: acute stress and chronic adaptation. *Br J Sports Med* 46: i29-36.
281. Foulds HJ, Bredin SS, Charlesworth SA, Ivey AC, Warburton DE (2014). Exercise volume and intensity: a dose-response relationship with health benefits. *Eur J Appl Physiol* 114: 1563-71.
282. Goldsmith RL, Bloomfield DM, Rosenwinkel ET (2000). Exercise and autonomic function. *Coron Artery Dis* 11: 129-35.
283. Ishida, K., Moritani, T. and Itoh, K. Changes in voluntary and electrically induced contractions during strength training and detraining. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 60: 244-248, 1990.
284. Benito B, Gay-Jordi G, Serrano-Mollar A, Guasch E, Shi Y, Tardif JC, Brugada J, Nattel S, Mont L. Cardiac arrhythmogenic remodeling in a rat model of long-term intensive exercise training. *Circulation*.2011; 123: 13-22.
285. Diffie GM¹, Nagle DF. Regional differences in effects of exercise training on contractile and biochemical properties of rat cardiac myocytes. *J Appl Physiol* (1985). 2003 Jul;95(1):35-42. Epub 2003 Jan 24.
286. Miyata S, Minobe W, Bristow MR, Leinwand LA (Mar 2000). "Myosin heavy chain isoform expression in the failing and nonfailing human heart". *Circulation Research*. 86 (4): 386–90.
287. Randi J. Parks and Susan E. Howlett Sex differences in mechanisms of cardiac excitation–contraction coupling. 2013 May; 465(5): 747–763.
288. Vina J., Sanchis-Gomar F., Martinez-Bello V., Gomez-Cabrera M. C. (2012): Exercise acts as a drug; the pharmacological benefits of exercise. *Br J Pharmacol*. 167, 1-12
289. Macera C. A., Hootman J. M., Sniezek J. E. (2003): Major public health benefits of physical activity. *Arthritis Rheum*. 49, 122–128.
290. Elikov A. V. (2016): Oxidative Balance in Rats during Adaptation to Swimming Load. *Bull Exp Biol Med*. 162, 180-183.

291. Ružičić R. D., Jakovljević V., Djordjević D. (2016): Oxidative Stress in Training, Overtraining and Detraining: from Experimental to Applied Research. *Ser J Exp Clin Res.* 17, 343-348.
292. Saito T, Ciobotaru A, Bopassa JC, Toro L, Stefani E, Eghbali M. Estrogen contributes to gender differences in mouse ventricular repolarization. *Circ Res.* 2009;105:343–352.
293. Powers SK, Duarte J, Kavazis AN, Talbert EE. Reactive oxygen species are signaling molecules for skeletal muscle adaptation. *Exp Physiol* 2010; 95(1):1-9.
294. Radak Z, Zhao Z, Koltai E, Ohno H, Atalay M. Oxygen consumption and usage during physical exercise: the balance between oxidative stress and ROS-dependent adaptive signaling. *Antioxid Redox Signal* 2013; 18(10):1208-46.
295. Lewis NA, Howatson G, Morton K, Hill J, Pedlar CR. Alterations in redox homeostasis in the elite endurance athlete. *Sports Med* 2015; 45(3):379-409.
296. Fatouros IG, Jamurtas AZ, Villiotou V, Pouliopoulou S, Fotinakis P, Taxildaris K, et al. Oxidative stress responses in older men during endurance training and detraining. *Med Sci Sports Exerc* 2004; 36(12):2065-72.
297. Balci S. S., Pepe H. (2012): Effects of gender, endurance training and acute exhaustive exercise on oxidative stress in the heart and skeletal muscle of the rat. *Chin J Physiol.* 55, 236–244.
298. Venditti P., Di Meo S. (1997): Effect of training on antioxidant capacity, tissue damage, and endurance of adult male rats. *Int J Sports Med.* 18, 497-502
299. Hu Y., GURSOY E., CARDOUNEL A., KALIMI M. (2000): Biological effects of single and repeated swimming stress in male rats. *Endocrine.* 13, 123-129.
300. Lima F. D., Stamm D. N., Della-Pace I. D., Dobrachinski F., de Carvalho N. R., Royes L. F., Soares F. A., Rocha J. B., González-Gallego J., Bresciani G. (2013). Swimming Training Induces Liver Mitochondrial Adaptations to Oxidative Stress in Rats Submitted to Repeated Exhaustive Swimming Bouts. *PLoS One.* 8, e55668.
301. Botezelli J. D., Cambri L. T., Ghezzi A. C., Dalia R. A., Scariot M. P. P., Ribeiro C., Voltarelli F. A., Mello M. A. (2011): Different exercise protocols improve metabolic syndrome markers, tissue triglycerides content and antioxidant status in rats. *Diabetol Metab Syndr.* 3, 35.
302. Mujika I., Padilla S. (2000): Detraining: loss of training-induced physiological and performance adaptations. Part I: short term insufficient training stimulus. *Sports Med.* 30, 79-87.
303. Witkowski S., Lockard M. M., Jenkins N. T., Obisesan T. O., Spangenburg E. E., Hagberg J. M. (2010): Relationship between circulating progenitor cells, vascular function and oxidative stress with long-term training and short-term detraining in older men. *Clin Sci (Lond).* 118, 303-311.
304. Radak Z., Toldy A., Szabo Z., Siamilis S., Nyakas C., Silye G., Jakus J., Goto S. (2006): The effects of training and detraining on memory, neurotrophins and oxidative stress markers in rat brain. *Neurochem Int.* 49, 387-392.
305. Liu J., Yeo H. C., Overvik-Douki E., Hagen T., Doniger S. J., Chyu D. W., Brooks G. A., Ames B. N. (2000): Chronically and acutely exercised rats: biomarkers of oxidative stress and endogenous antioxidants. *J Appl Physiol* (1985). 89, 21–28.
306. Marija Stanković, Dragan Radovanović. OKSIDATIVNI STRES I FIZIČKA AKTIVNOST . *SportLogia* 2012, 8(1), 1–10 e-ISSN 1986-6119.
307. Iorio, E.L. (2005) Oxidative stress, sport trauma and rehabilitation: New proposals for an integrated approach. u: International congress on sports rehabilitation and traumatology (XIV), Bologna, Italy, Proceedings, str. 127.

308. Oh-ishi S, Kizaki T, Ookawara T, Sakurai T, Izawa T, Nagata N, Ohno H. Endurance training improves the resistance of rat diaphragm to exercise-induced oxidative stress. *Am J Respir Crit Care Med*, 1997; 156:1579-1585.
309. Hollander J, Fiebig R, Gore M, Bejma J, Ookawara T, Ohno H, Ji LL. Superoxide dismutase gene expression in skeletal muscle: fiber-specific adaptation to endurance training. *Am J Physiol*, 1999; 277:R856-R862.

8. Прилог

8.1 КЉУЧНА ДОКУМЕНТАЦИЈСКА ИНФОРМАТИКА

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА У КРАГУЈЕВЦУ

Редни број - РБ:

Идентификациони број - ИБР:

Тип документације - ТД: Монографска публикација

Тип записа - ТЗ: Текстуални штампани материјал

Врста рада - ВР: Докторска дисертација

Аутор - АУ: Радица Драгојловић Ружичић

Ментор/коментор - МН: Проф. др Душица Ђорђевић

Наслов рада - НР: Морфолошки и функционални аспекти срчане адаптације на тренинг и детренинг код пацова различитог пола

Језик публикације - ЈП: српски/ћирилица

Језик извода - ЈИ: српски/енглески

Земља публикавања - ЗП: Србија

Уже географско подручје - УГП: Централна Србија

Година - ГО: 2020.

Издавач - ИЗ: Ауторски репринт

Место и адреса - МС: 34000 Крагујевац, Светозара Марковића 69

Физичи опис рада - ФО: 131 страна, 10 слика, 50 табела

Научна област - НО: Медицина

Научна дисциплина - ДИ: Физиологија

Предметна одредница / кључне речи - ПО: тренинг, детренинг, изоловано срце, оксидативни стрес, пацови

УДК:

Чува се - ЧУ: У библиотеци Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу

Важна напомена - МН:

Извод:

ИД

Док су механизми одговорни за благотворно дејство аеробног тренинга на функцију кардиоваскуларног система добро познати, утицај престанка тренинга на параметре срчане функције нису довољно разјашњени. Осим тога, улога оксидативног стреса у ефектима које на кардиоваскуларни систем оставља тренинг и престанак тренажног процеса су такође мало познати. На крају, полне разлике у добијеним ефектима су додатна непознаница.

Студија је имала за циљ да утврди појаву и брзину реверзибилности срчане адаптације након престанка аеробног тренинга, као и да открије постојање разлике међу половима приликом тренинга/престанка тренинга. Улога оксидационог стреса у добијеним ефектима је такође испитивана.

Wistar albino пацови (женке и мужјаци) су сврстани у следеће групе: контролна, тренинг и две детренинг групе. Тренажни процес је подразумевао програмирани тренинг пливања у сепцијално конструисаном базену за пливање пацова. Изолована срца су перфундована по Langendorff техници при чему су праћени следећи кардиодинамски параметри: максимална и минимална стопа развоја притиска у левој комори ($dp/dt \max$, $dp/dt \min$), систолни и дијастолни притисак у левој комори (SLVP, DLVP), фреквенца срца (HR) и коронарни проток (CF). У узорцима крви и коронарног венског ефлуента су одређивани маркери оксидационог стреса: индекс липидне пероксидације мерен у форми TBARS, азот моноксид у облику нитрита - NO_2^- , супероксид анјон радикал - O_2^- , водоник пероксид - H_2O_2 , супероксид дизмутаза – SOD, каталата – CAT, редуковани глутатион – GSH.

Овим истраживањем смо на моделу изолованог срца пацова потврдили постојање тренингом изазваних промена срчане функције. Престанак тренинга је био праћен губитком тих адаптација, који је био бржи код мужјака него код женки. Примењени тип тренинга је узроковао позитивне адаптационе промене антиоксидационог заштитног система које су се манифестовале повећаном ензимском активношћу. Након прекида тренинга уочен је парцијални губитак ових тренингом изазваних адаптација. Повећање антиоксидационог капацитета се дуже задржало код мужјака

Датум прихватања теме од стране ННВ:
ДП

02.11.2016.

Датум одбране:
ДО

Чланови комисије:
КО

1. Доц. др Исидора Милосављевић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармацеутска биотехнологија, председник;
2. Доц. др Илија Јефтић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка физиологија, члан;
3. Проф. др Драган Радовановић, редовни професор Факултета спорта и физичког васпитања Универзитета у Нишу за ужу научну област Физиологија, члан.

8.2. KEY WORDS DOCUMENTATION

**UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC
FACULTY OF MEDICAL SCIENCES KRAGUJEVAC**

Accession number - ANO:

Identification number - INO:

Documentation type - DT: Monographic publication

Type of record - TR: Printed textual material

Contents code - CC: PhD Thesis

Author - AU: Radica Dragojlovic Ruzicic

Menthor/co-mentor - MN: Assoc. prof. Dusica Djordjevic

Title - TI: Morphological and functional aspects of cardiac adaptation to training and detraining in rats of different sexes

Language of text - LT: Serbian (cyrilic)

Language of abstract: Serbian/English

Country of publication - CP: Republic of Serbia

Locality of publication - LP: Central Serbia

Publication year - PY: 2020.

Publisher - PU: Author`s reprint

Publication place - PP: Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Street Svetozara Markovica 69, 34000 Kragujevac

Physical description - PD: 131 pages, 10 images, 50 tables

Scientific field - SF: Medicine

Scientific discipline - SD: Physiology

Subject/key words - SKW: training, detraining, isolated heart, oxidative stress, rats

UDC:

Holding data: Library of Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Republic of Serbia

Note - N:

Abstract:
AB

While the mechanisms responsible for the beneficial effects of aerobic training on cardiovascular function are well known, the impact of training cessation on cardiac function parameters has not been sufficiently elucidated. In addition, the role of oxidative stress in the effects on the cardiovascular system that training and cessation of the training process achieve, are also little known. In the end, the gender differences in the obtained effects are additionally unknown

The study aimed to determine the occurrence and rate of reversibility of cardiac adaptation after cessation of aerobic training, as well as to detect the existence of gender differences during training / cessation of training. The role of oxidative stress in the obtained effects was also investigated.

Wistar albino rats (females and males) were classified into the following groups: control, training and two detraining groups. The training process involved programmed swimming training in a specially constructed rat swimming pool. Isolated hearts were perfused according to the Langendorff technique, where the following cardiodynamic parameters were monitored: maximum and minimum rate of left ventricular pressure development ($dp / dt \text{ max}$, $dp / dt \text{ min}$), systolic and diastolic left ventricular pressure (SLVP, DLVP), heart frequency (HR) and coronary flow (CF). Markers of oxidative stress were determined in blood and coronary venous effluent samples: index of lipid peroxidation measured in the form of TBARS, nitric oxide in the form of nitrite - NO_2^- , superoxide anion radical - O_2^- , hydrogen peroxide - H_2O_2 , superoxide dismutase - SOD, catalase CAT, reduced glutathione - GSH.

In this study, we confirmed the existence of training - induced changes in cardiac function in a model of an isolated rat heart. Cessation of training was followed by loss of these adaptations, which was faster in males than in females. The application of this type of training caused positive adaptive changes in the antioxidant defense system, which were manifested by increased enzyme activity. After the interruption of training, a partial loss of these training-induced adaptations was observed. The increase in antioxidant capacity lasted longer in males.

Accepted by the Scientific Board on:
ASB

02.11.2016.

Defended on:
DE

Thesis defended board
(Degree/name/surname/title/faculty)
DB

1. Doc. dr Isidora Milosavljevic, Assistant professor at the Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Pharmaceutical biotechnology, president;
2. Doc. dr Ilija Jestic, Assistant professor at the Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Pathological physiology, member;
3. Prof. dr Dragan Radovanovic, Full professor at the Faculty of Sport and Physical Education, University of Nis, Physiology, member.

БИОГРАФИЈА

1. Лични подаци

Име и презиме: Радица Драгојловић Ружичић

Датум и место рођења: 19.08.1961. године, Чачак, Република Србија

Адреса: Славка Родића 22/II/21, Београд

Телефон: 064/9155439

2. Образовање

Чачандска гимназија „Филип Филиповић“

Медицински Факултет у Београду, дипломирала 1986. године

Специјализација физикалне медицине и рехаб. ВМА 2000. године

3. Познавање страних језика

Енглески (виши ниво), руски (средњи ниво)

Радно искуство

Начелник ГА Тиват.

Начелник реуматолошког и трауматолошког одељења ВБ Мељине.

Начелник службе за физ. мед и рехаб. Специјална болница Златар.

Предавач на Високој медицинској школи струковних студија «М.Миланковић» Београд. Тренутно ради као начелник службе физикалне медицине и рехабилитације ВМЦ Карабурма, Београд.

БИБЛИОГРАФИЈА

1. **Radica Dragojlovic Ruzicic**, Dragan Radovanovic, Zvezdan Milanovic, Anica Petkovic, Jovana Jeremic, Tamara Nikolic Turnic, Isidora Milosavljevic, Ivan Srejovic, Vladimir Zivkovic, Zivko Krivokuca, Vladimir Jakovljevic, Dusica Djordjevic. Training/detraining gender specific functional adaptations of isolated rat heart. *Vojnosanit Pregl.* 2020; Online First March, 2020. DOI: 10.2298/VSP191127027D.
2. Jovana Bradic, **Radica Dragojlovic Ruzicic**, Jovana Jeremic, Anica Petkovic, Isidora Stojic, Tamara Nikolic, Vladimir Zivkovic, Ivan Srejovic, Dragan Radovanovic, Vladimir Lj. Jakovljevic. Comparison of training and detraining on redox state of rats: gender specific differences. *Gen. Physiol. Biophys.* 2018; 37: 285–297.
3. **Radica Dragojlović Ružičić**, Vladimir Jakovljević, Vladimir Živković, Siniša Vujić, Pavle Varagić, Predrag Nikodijević. Tuberculous spondylitis of vertebra with fracture, paraparesis and pleural empyema complications – case report. *Med Pregl* 2013; LXVI (9-10): 401-405.
4. **Radica Dragojlovic Ruzicic**, Vladimir Jakovljevic, Dusica Djordjevic. Oxidative stress in training, overtraining and detraining: from experimental to applied research. *Ser J Exp Clin Res.* 2016; 17(4): 343-348.