



**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА**

Јелица Стојановић Тошић

**Утицај претренираности на
кардиодинамику и параметре оксидативног стреса
у изолованом срцу пацова**

докторска дисертација

КРАГУЈЕВАЦ, 2016.

Користим прилику да се захвалим свом ментору доц. др Душици Ђорђевић и проф. др Владимиру Јаковљевићу, који су ми стручним саветима помогли у осмишљавању и уобличавању теме, као и формирању коначног облика ове докторске дисертације.

Такође се захваљујем колегама које су помогле у реализацији овог пројекта: доц. др Владимиру Живковићу, др Ивану Срејовићу, мр. пх Невени Баруцић, и свим студентима волонтерима у Лабораторији за кардиоваскуларну физиологију Факултета медицинских наука.

Посебно се захваљујем својим пријатељима и породици на разумевању и подршци.

ИДЕНТИФИКАЦИОНА СТРАНИЦА ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ

I. Аутор

Име и презиме:	Јелица Стојановић Тошић
Датум и место рођења:	18. 02. 1981. Крагујевац, Србија
Садашње запослење:	Висока школа струковних студија, Спортска академија, Београд

II. Докторска дисертација

Наслов:	Утицај претренираности на кардиодинамику и параметре оксидативног стреса у изолованом срцу пацова
Број страница:	132
Број табела:	48
Број схема (слика):	22
Број графикана:	12
Број библиографских података:	226
Установа и место где је рад израђен:	Лабораторија за кардиоваскуларну физиологију, Катедра за физиологију, Факултет медицинских наука, Крагујевац
Научна област (УДК):	Медицина (Физиологија)
Ментор:	Доц. др Душица Ђорђевић

III. Оцена и одбрана

Датум пријаве теме:	24. 5. 2013.
Број одлуке и датум прихватања докторске дисертације:	01-6596/3-12 10. 07. 2013.

Комисија за оцену подобности теме и кандидата:

	Проф. др Владимир Јаковљевић, председник Проф. др Драган Радовановић, члан Доц. др Душица Ђорђевић, члан
--	--

Комисија за оцену докторске дисертације:

	Проф. др Владимир Љ. Јаковљевић, председник Доц. др Владимир Живковић, члан Проф. др Драган Радовановић, члан
--	---

Комисија за одбрану докторске дисертације:

	Проф. др Владимир Љ. Јаковљевић, председник Доц. др Владимир Живковић, члан Проф. др Драган Радовановић, члан
--	---

Датум одбране дисертације:

САДРЖАЈ

I	УВОД	1
1.1	ТРЕНИНГ И ПРЕТРЕНИРАНОСТ	2
1.1.1	Планирање и програмирање тренинга	3
1.1.2	Оптерећење и замор у тренажном процесу	5
1.1.3	Дијагностиковање претренираности	11
1.1.4	Патофизиологија претренираности	13
1.2	КАРДИДИНАМИКА	17
1.2.1	Инотропна (контрактилна) својства срца	20
1.2.2	Лузитропна (релаксатна) својства срца	21
1.2.3	Коронарни проток	23
1.2.4	Вежбањем изазване промене кардиодинамике	24
1.2.5	Кардиодинамика и претренираност	27
1.3	ТРЕНИНГ И ОКСИДАТИВНИ СТРЕС	29
1.3.1	Главне прооксидативне врсте	29
1.3.1.1	Супероксид анјон радикал	31
1.3.1.2	Водоник пероксид	33
1.3.1.3	Хидроксил радикал	34
1.3.1.4	Липидна пероксидација	34
1.3.1.5	Азот моноксид	36
1.3.2	Антиоксидативни систем	37
1.3.3	Вежбањем изазван оксидативни стрес	40
1.3.1.4	Вежбањем изазван оксидативни стрес у срцу	42
1.3.4	Оксидативни стрес и претренираност	43
II	ЦИЉ ИСТРАЖИВАЊА	45
2.1	ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ СТУДИЈЕ	46
III	МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ	47
3.1	ЕТИЧКИ АСПЕКТИ	48
3.2	ИСПИТАНИЦИ	48
3.3	ПРОТОКОЛ ИЗВОЂЕЊА СТУДИЈЕ	48
3.3.1	Тренажни протоколи	49
3.3.2	Тест оптерећења	52
3.3.3	Жртвовање животиња	52
3.4	КАРДИДИНАМСКА МЕРЕЊА	53
3.4.1	Изоловање срца пацова	54

3.4.2	Ретроградна перфузија срца по Лангендорфу	55
3.5	ОКСИДАТИВНИ СТРЕС У КОРОНАРНОМ ЕФЛУЕНТУ	58
3.5.1	Одређивање концентрације супероксид анјон радикала	59
3.5.2	Одређивање концентрације водоник пероксида	60
3.5.3	Одређивање концентрације азот монооксида	61
3.5.4	Одређивање нивоа липидне пероксидације	63
3.6	СТАТИСТИЧКА ОБРАДА ПОДАТАКА	64
IV	РЕЗУЛТАТИ	65
4.1	ДИЈАГНОСТИКОВАЊЕ ПРЕТРЕНИРАНОСТИ ПАЦОВА	67
4.1.1	Физички капацитет пацова	67
4.1.2	Морфометријске карактеристике пацова	70
4.2.	КАРДИДИНАМИКА ИЗОЛОВАНОГ СРЦА ПАЦОВА	73
4.2.1	Максимална стопа промене притиска у левој комори	73
4.2.2	Минимална стопа промене притиска у левој комори	76
4.2.3	Систолни притисак леве коморе	79
4.2.4	Дијастолни притисак леве коморе	82
4.2.5	Срчана фреквенца	85
4.2.6	Коронарни проток	88
4.3	ОКСИДАТИВНИ СТРЕС У КОРОНАРНОМ ЕФЛУЕНТУ ПАЦОВА	91
4.3.1	Супероксид анјон радикал	91
4.3.2	Водоник пероксид	94
4.3.3	Азот моноксид	97
4.3.4	Индекс липидне пероксидације	100
V	ДИСКУСИЈА	103
5.1	ДИЈАГНОСТИКОВАЊЕ ПРЕТРЕНИРАНОСТИ ПАЦОВА	104
5.2	КАРДИДИНАМИКА ИЗОЛОВАНОГ СРЦА ПАЦОВА	108
5.3	ОКСИДАТИВНИ СТРЕС У КОРОНАРНОМ ЕФЛУЕНТУ ПАЦОВА	112
VI	ЗАКЉУЧЦИ	115
VII	ЛИТЕРАТУРА	117
VIII	СПИСАК СКРАЋЕНИЦА	130
	ПРИЛОЗИ И ОБРАСЦИ	

I

УВОД

1.1 ТРЕНИНГ И ПРЕТРЕНИРАНОСТ

Спортски тренинг представља специфичан плански и систематски процес којим се адекватно примењеним физичким вежбањем постиже адаптација на одређене спортске напоре, што је праћено повећањем способности организма и побољшањем успешности у датој спорској дисциплини (Копривица, 2002). Да би тренинг довео до жељених морфолошких, функционалних, психолошких и других адаптација у организму спортисте, које омогућавају побољшање спортских достигнућа, он мора бити добро планиран и програмиран. Планирање и програмирање рада у спорту осигурава да се случајности сведу на минимум и да се на сигуран и економичан начин постигну оптимални спортски резултати који одговарају индивидуалним карактеристикама спортисте и условима у којима се спроводи тренажни процес.

Како би постигли различите адаптације у организму спортисте, тренери манипулишу тренажним оптерећењем променама интензитета, обима и фреквенције тренинга. Програм стратегије који подразумева манипулацију елементима тренажног оптерећења кроз добро организоване и испланиране периоде тј. мање временске целине са тачно одређеним циљевима и приоритетима назива се периодизација тренинга (Wathen et al., 2000). Периодизација обезбеђује структуру за контролу стреса и опоравак за индуковање адаптације (Smith, 2003). Уколико се ова структура не примењује може доћи до дуготрајног пада спортског учинка дефинисаног као претренираност, што је последица неадекватно дозираног тренажног оптерећења, такмичења, нетренажних стресора и недовољног опоравка. Одсуство побољшања или пад спортских перформанси, упркос максималној посвећености тренингу, је у вези са низом физиолошких и психолошких симптома маладаптације, за чију обнову могу бити потребне недеље, месеци, па и године (Meeusen et al., 2013). Први научноистраживачки радови који су се бавили синдромом претренираности датирају са почетка последње деценије претходног века, међутим, и поред вишедеценијских покушаја да се овај синдром разјасни, о њему се и даље јако мало зна. Зато су га поједини аутори (Budgett et al., 2000; Polman & Houlahan, 2004) назвали „необјашњеним синдромом пада спортских перформанси“ (*unexplained underperformance syndrome*).

1.1.1 ПЛАНИРАЊЕ И ПРОГРАМИРАЊЕ ТРЕНИНГА

Планирање тренинга односно процеса спортске припреме представља скуп управљачких акција којима се одређују циљеви и задаци тренажног процеса, временски циклуси (периодизација), те потребни материјални, технички, организациони и кадровски услови за постизање очекиваних ефеката односно спортских резултата. На основу ових елемената врши се програмирање тренинга, односно, врши се избор средстава, оптерећења и метода ради што оптималнијег утицаја на трансформационе и адаптационе процесе код спортиста (Жељасков, 2004).

Процес планирања започиње поставком дугорочних планова, најчешће четворогодишњих (један Олимпијски циклус). У оквиру ових планова тренери постављају циљеве и задатке тренинга за сваку годину понаособ тј. дефинишу годишње планове. Ово су такозвани макроциклуси који се састоје из два или више мезоциклуса који трају неколико недеља до неколико месеци. Сваки мезоциклус се састоји из два или више микроциклуса који трају од неколико дана до четири недеље. Број циклуса и дужина трајања зависи од програма такмичења и постављених циљева (Wathen et al., 2000).

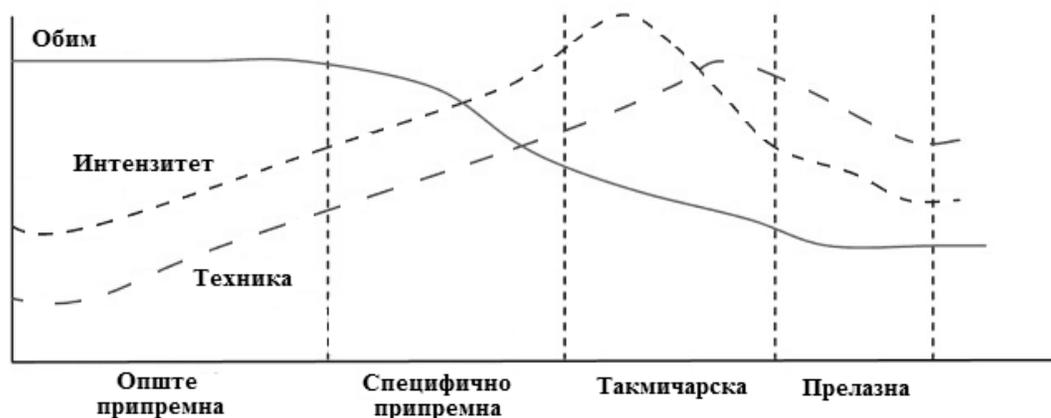
Табела 1. Подела макроциклуса на мање делове.

МАКРОЦИКЛУС													
Фаза	ПРИПРЕМНА				ТАКМИЧАРСКА				ПРЕЛАЗНА				
Подфаза	Општа припрема		Специфична припрема		Пред такмичарска		Такмичарска		Прелазна				
Мезоциклус													
Микроциклус													

У појединим спортовима годишњи план тренинга састоји се од једног макроциклуса, односно припреме за један такмичарски врхунац (моноцикличан план), док у другим спортовима током године може постојати два или више такмичарских периода (бицикличан, мултицикличан план).

Циљеви тренинга, а самим тим и избор средстава, метода и дозирање елемената тренажног оптерећења разликују се у различитим тренажним фазама (припремна, такмичарска, прелазна) и подфазама макроциклуса (опште-припремна, специфично-припремна, предтакмичарска, такмичарска, прелазна), као и у различитим мезоциклусима (базични, такмичарски, допунски) и микроциклусима (тренажни, такмичарски, опорављајући). Припремни период има за циљ развој опште физичке припреме спортисте као и општих техничких, тактичких и психолошких елемената. Тренажни процес је базиран на релативно великом обиму тренинга, док је интензитет низак и од секундарне је важности (Жељасков, 2004). Специфична припремна подфаза се користи за унапређење техничких и тактичких елемената, а обим тренинга је још увек доминантан. Такмичарски период има за циљ непрекидно усавршавање специфичних моторичких способности, али и психолошких аспеката спортисте, рад на усавршавању технике и унапређењу тактике као и стицање такмичарског искуства, одржавање опште физичке припремљености спортисте. Карактерише га пораст интензитета, а смањење обима тренинга. Рад на техници и стратегији расте драматично, док време усмерено на развој кондиције пропорционално опада (Wathen et al., 2000). Прелазни период повезује два макроциклуса, а циљ је отклањање умора, опуштање, психолошки одмор, уз задржавање прихватљивог нивоа опште физичке припреме.

Слика 1. Преовлађујући елементи тренажног оптерећења у различитим фазама макроциклуса.



1.1.2 ОПТЕРЕЋЕЊЕ И ЗАМОР У ТРЕНАЖНОМ ПРОЦЕСУ

„Преоптерећење“ представља основни принцип тренажног процеса (Seene et al., 1999). Спортски тренинг представља стрес који у организму спортисте нарушава хомеостазу, а као одговор на овај стрес у организму спортисте долази до одређених адаптација, од субћелијског нивоа до адаптације појединих органа и читавог организма (Јевтић, 2009). Морфолошке и функционалне адаптације на примењено тренажно оптерећење омогућавају повећање радног капацитета спортисте, односно повећање способности организма спортисте да изводи физички рад оног обима и интензитета који му раније није био доступан (Жељасков, 2004). Да би тренажни стрес довео до жељених адаптација, неопходно је да тренажно оптерећење буде оптимално дозирано; оно не сме бити ни премало, ни превелико. Основни елементи тренажног оптерећења су интензитет (напор уложен у извођење активности), обим (укупна количина активности изведена на тренингу) и учесталост (учесталост активности у јединици времена). Ови елементи тренажног оптерећења у директној су вези са енергетским метаболизмом, те је познавање извора енергије, количине и брзине њихове потрошње и времена потребног за обнову, од виталног значаја за адекватно дозирање тренинга.

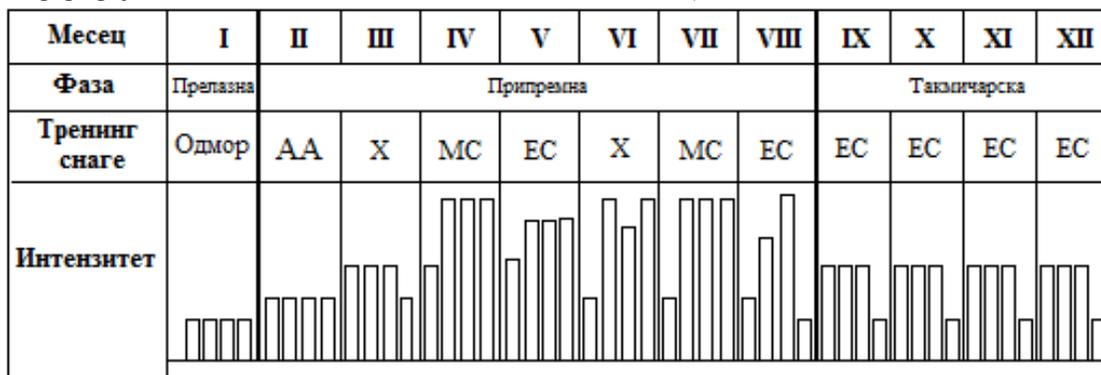
Табела 2. Регенерационе способности организма (време потребно да се после тренинга једног усмерења врши тренинг истог/другог усмерења) (Стефановић & Јаковљевић, 2004).

Врста стимулуса	Најкраће време опоравка			
	6ч	24ч	48ч	72ч
Анаеробни алактатни	Аеробни	Анаеробни лактатни	Анаеробни алактатни	
Анаеробни лактатни	Аеробни	Анаеробни алактатни	Анаеробни лактатни	
Аеробни	Анаеробни алактатни	Анаеробни лактатни		Аеробни

Микроциклус представља заокружену радну целину тренинга која може бити различита по трајању, садржају и структури. У складу са постављеним циљевима и задацима, у једном микроциклусу примењују се различита средства, методе и оптерећења. Успешност у управљању тренингом лежи у логици комбинације различитих микроциклуса унутар мезоциклуса, а логика ређања тренажног оптерећења (усмереност тренажне јединице) заснована је на

регенерационим способностима организма (Бомпа, 2001). Садржај мезоциклуса зависи од циља и задатка фазе припреме спортисте. Основни циљ постојања мезоциклуса јесте управљање кумулативним ефектима тренинга који настаје као последица серије микроциклуса. Тиме се постиже адаптација организма и подизање нивоа спортске форме, уместо хроничног замора, односно претренираности (Копривица, 2002).

Слика 2. Пример једноцикличне периодизације снаге у фудбалу (АА – анатомска адаптација, Х – хипертрофија, МС – максимална сила, ЕС - експлозивна снага).



Основу рационалног управљања припремом спортисте представља оптимално регулисање фаза напора у тренингу (која доводи до замора) и фаза опоравка. Замор је неизбежна појава у тренингу, веома комплексна и недовољно истражена, али неопходна за постизање адаптације, која се у спортском тренингу назива суперкомпензација (Gambetta, 2007). Замор представља стање нарушене функционалне равнотеже у организму, које доводи до привременог снижења способности спортисте да обавља одређени рад (Копривица, 2002). С друге стране, опоравак је процес током ког се успоставља хомеостаза, у коме долази до враћања способности на почетни радни ниво. Напор и одмор су нераздвојни процеси у тренингу којима треба управљати пре свега обезбеђујући њихов рационалан однос, како у току појединачног тренинга, тако и у микро, мезо и макроциклусима.

За опоравак након тренинга различитог усмерења потребно је различито време. Процеси опоравка теку хетерохроно, као и адаптивни процеси, што омогућава да се тренира чешће, смењивањем тренинга различите усмерености. Тренери који подржавају „традиционални модел периодизације“ најчешће подвргавају спортисте наизменично тренинзима ниског и високог интензитета,

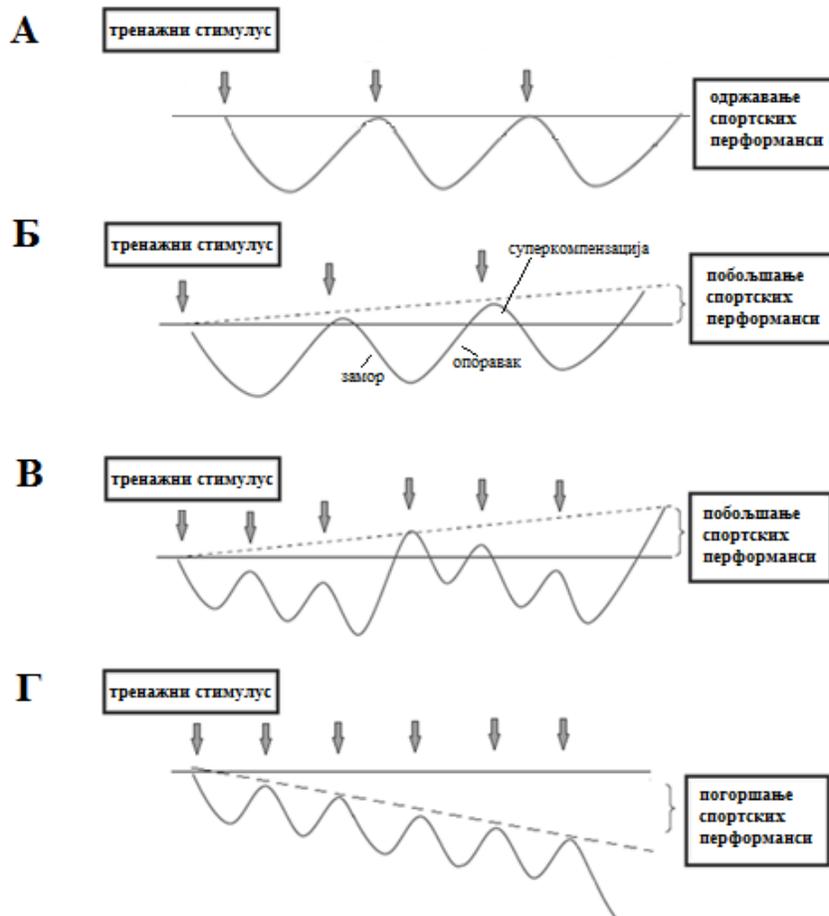
чиме ангажују различите физиолошке механизме (Koutedakis et al., 2006). С друге стране, у литератури и пракси срећу се модернији приступи периодизацији који подразумевају постојање више циљаних блокова током којих се наглашава рад на одређеној физичкој способности, а побољшање способности у наредној фази заснива на такозваним резидуалним ефектима тренинга (Исурин, 2009).

Табела 3. Трајање и физиолошка позадина резидуалних тренажних ефеката за различите физичке способности након престанка тренинга (Исурин, 2009).

Физичка способност	Трајање резидуалних ефеката (у данима)	Физиолошка позадина
Аеробна издржљивост	30 ± 5	Повећана количина аеробних ензима, броја митохондрија, капилара у мишићу, капацитета хемоглобина, складишта гликогена и већа брзина метаболизма масти
Максимална снага	30 ± 5	Побољшање нервног механизма и хипертрофија
Анаеробна гликолитичка издржљивост	18 ± 4	Повећана количина анаеробних ензима, пуфера и складишта гликогена, већа могућност акумулације лактата
Издржљивост у снази	15 ± 5	Мишићна хипертрофија претежно у спороконтрахујућим влакнима, повећана количина аеробних и анаеробних ензима, боља локална циркулација крви и толеранција на млечну киселину
Максимална брзина	5 ± 3	Побољшање неуромишићне интеракције и моторичка контрола, повећано складиштење фосфокреатина

Тренажни ефекти могу бити брзи, одложени и кумулативни. Брзи (непосредни) тренажни ефекти су промене у стању организма на крају појединачног тренинга (акутни замор). Одложени (закаснили) тренажни ефекти зависе од времена између два тренинга. Уколико између два тренинга протекне довољно времена да се успостави почетни ниво физичке радне способности, такав низ тренинга омогућаваће одржавање достигнутог нивоа спортске форме. Уколико наредни тренинг започиње у фази суперкомпензације (повећаних радних способности у односу на ниво пре претходног тренинга), такав низ тренинга доведиће до повећања физичке способности (Копривица, 2002). Уколико се наредни тренинг спроводи након недовољног времена за потпуни опоравак од претходног тренинга, а не обезбеди се потпун опоравак након низа овако примењених тренинга, спортиста ће почети да показује знакове претренираности.

Слика 3. Кумулативни ефекти низа тренинга: А – након потпуног опоравка, Б – након постизања суперкомпензације, Б – у условима непотпуног опоравка, са довољним опоравком након низа тренинга, Г – након недовољног опоравка.



Кумулативни тренажни ефекат је сума брзих и одложених тренажних ефеката, а резултат овог сумирања је стабилизовање, повећање или смањење стања тренираности. Фаза напора којим је обухваћено више тренинга представља стимулативну односно кумулативну фазу, коју треба да смени фаза опоравка коју чине тренинзи усмерени на опоравак или дани одмора (Копривица, 2002).

Да би спортиста напредовао, радно оптерећење на тренингу мора се постепено повећавати (принцип прогресивног преоптерећења), узимајући у обзир психолошке и физиолошке карактеристике спортисте (Жељасков, 2004). Примена истог, стандардног оптерећења, током целе године доводи до напретка у почетном (припремном) делу годишњег плана након чега у такмичарској фази следи стагнација и одржавање достигнутог нивоа спортских перформанси, а често може доћи и до пада спортске форме у крајњој фази такмичарског периода (Жељасков,

2004). Излагање спортисте максималном физичком оптерећењу (тренингу високог интензитета) за последицу има краткотрајно повећање учинка, али дугорочно доводи до умора и исцрпљености, а неретко и претренираности. Честе су и појаве повреда (Жељасков, 2004). Добро планиран и програмиран тренажни процес одликује се степенастим повећањем интензитета и обима вежбања, са довољним периодима одмора између тренажних сесија како би се обезбедила регенерација односно постигла суперкомпензација (Seene et al., 2004). Посматрано на нивоу једног четворонедељног макроциклуса, код прва три микроциклуса долази до постепеног повећања оптерећења након чега, као у четвртом микроциклусу следи фаза опоравка са нижим нивоом оптерећења. У планирању оптерећења у обзир се узимају следећи елементи прогресије: број тренинга недељно, укупан број радних сати недељно, укупан број вежби недељно и недељни број тренинга високог интензитета. Проблематика величине и карактера тренажних оптерећења, која у најширем смислу подразумева сумаран утицај тренажних средстава и метода на спортисту, заузима централно место у теорији спортског тренинга (Жељасков, 2004). Без обзира који се образац оптерећења користи никада се не сме занемарити улога недељног опоравка и релаксације. Фаза опуштања је кључна за отклањање умора и попуну енергетских залиха као предуслова за повећање спортских перформанси (Бомпа, 2001).

Периодизација зависи од календара такмичења, односно броја и распореда важних такмичења у току сезоне. Професионализација у спорту, повећани захтеви тренажног процеса у циљу постизања бољих резултата и превелики број такмичења у току године отежавају планирање и програмирање тренажног процеса. Сваки добро програмирани тренажни процес доводи до привремених падова спортске форме (функционално преоптерећење - *overreaching*), а све с циљем постизања високе форме за време такмичења. Међутим, ако се адаптивни телесни механизми вишекратно не успевају изборити с тренажним стресом и опоравити тело, појачан тренинг, уместо да доведе до жељеног напретка, проузроковаће пад спортске форме. Сматра се да је грешка у тренажном процесу у виду дисбаланса између тренажног оптерећења и опоравка сигуран окидач у настанку претренираности, али и низ других фактора учествују у његовој етиологији. На пример, показано је да

синдром претренираности може настати услед претераног обима, интензитета и фреквенције тренинга, наглог пораста тренажног оптерећења, монотоног тренинга, неадекватне исхране, недовољно сна, неконтролисаног или превеликог емоцијалног, социјалног, пословног или психолошког стреса, или услед индивидуалног нивоа стрес капацитета (Kenttä & Hassmén, 1998; Mackinnon, 2000; Sims, 2001; Walters, 2002; Fallon, 2007; Samuels, 2008; Wallace et al., 2009; Kutz & Secrest, 2009; Erlacher et al., 2011; Bird, 2013). Ради указивања на мултифакторску етиологију овог стања и наглашавања да тренажно оптерећење није једини узрочни фактор који доводи до њега, ова „спортска болест новог миленијума“ у новијој литератури обележава се називом „синдром претренираности“.

Слика 4. Потенцијални узроци синдрома претренираности (Carter et al., 2014).



Синдром претренираности представља неуспешан покушај организма да се носи са физиолошким и другим стресорима којима је спортиста изложен. Стога се он може посматрати у контексту Селијевог општег адаптационог синдрома (Selye, 1936). Након суочавања са стресором (фаза аларма), организам пружа отпор стресору покушавајући да успостави равнотежу (фаза резистенције), али након исцрпљења својих снага за одбрану, „препушта“ му се (фаза исцрпљености). Треба

имати у виду да способност спортисте за адаптацију на тренажни и други стрес зависи од генетике, индивидуалног стрес капацитета, тренажне историје, тренажног статуса на почетку новог тренажног циклуса (Carter et al., 2014).

1.1.3 ДИЈАГНОСТИКОВАЊЕ ПРЕТРЕНИРАНОСТИ

Постављање дијагнозе синдрома претренираности је тешко, обзиром да су клинички знаци бројни и различити од особе до особе. Једини знак који је присутан код свих претренираних спортиста јесте пад спортских перформанси (Meeusen et al., 2013). Стога се претренираност и дефинише као акумулација тренажног и нетренажног стреса која резултира дуготрајним падом спортских перформанси што може, али не мора, бити у вези са физиолошким и психолошким знацима маладаптације, при чему је за опоравак потребно неколико недеља до месеци, па и година (Kreider et al., 1998). У једном од пионирских радова на ову тему, аутори су навели више десетина потенцијалних физиолошких, имунолошких, биохемијских и психолошких симптома овог синдрома (Fry et al., 1991), а наредне године истраживања само су проширивале листу потенцијалних показатеља. Идеални биолошки маркер за дијагностиковање претренираности требало би да буде лако мерљив, минимално инвазиван и приступачан (Carfagno & Hendrix, 2014). За дијагностиковање и процену овог стања тренутно се користи неколико маркера (хормони, биохемијски и имунолошки маркери, психолошки тестови, тестови спортског извођења), али ниједан од њих не испуњава све критеријуме да би био опште прихваћен (Meeusen et al., 2013).

Постављање дијагнозе претренираности врши се тек након што се искључи низ других потенцијалних етиолошких узрока симптома које спортиста има. Када спортиста осећа умор, има промену расположења, спортске способности му опадају, а повреде и бол се учесталије јављају, разлог може укључивати депресију или друга психолошка обољења, злоупотребу лекова, анемију, моноклеозу, хипотиреозу, дијабетес, адреналну болест, поремећај исхране, хепатитис (Carfagno & Hendrix, 2014), итд. Стога се дијагноза претренираности поставља тек када се искључи могућност постојања органских обољења и других потенцијалних

узрочника промене расположења и физичких перформанси (недовољног калоријског уноса, неадекватног уноса угљених хидрата и протеина, дефицијенције гвожђа, магнезијума, алергија, итд.).

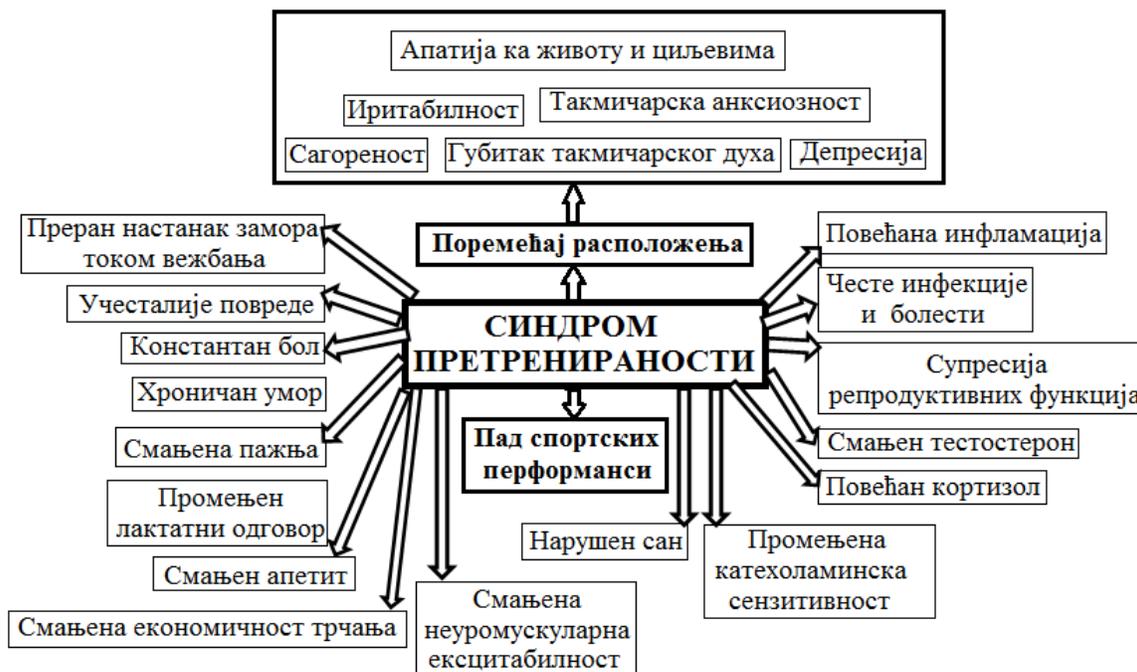
Табела 4. Биохемијски, ендокринолошки, физиолошки, имунолошки, психолошки и моторички параметри за процену синдрома претренираности истраживани у претходним студијама.

- Мишићни гликоген, глукоза у крви, однос глукозе у крви и инсулина
- Креатин киназа у плазми, уреа у плазми
- Ниво глутамин у плазми, однос глутамин и глутамата у плазми
- Крвна слика (Ц реактивни протеин, ензими јетре, креатинин, феритин, натријум, калијум, седиментација)
- Однос тестостерона и кортизола у миру
- Уринарно излучивање катехоламина
- Нивои хормона хипофизе (ACTH, GH, FSH)
- Лептин, адипонектин, грелин
- Цитокини (IL-6, TNF- α)
- Срчана фреквенца у миру, субмаксималном и максималном напору, варијабилност срчане фреквенце
- Максимална потрошња кисеоника
- Лактати у крви у миру, након субмаксималног и максималног вежбања
- Леукоцитни одговор на антигене (пролиферација лимфоцита, дегранулација неутрофила, цитотоксична активност ћелија убица), однос неутрофила и лимфоцита
- Однос Т-лимфоцита CD4+/CD8+, експресија CD45RO Т-ћелија на CD4+
- Саливарни имуноглобин А
- Параметри оксидативног стреса
- Инциденца инфекција горњег респираторног тракта
- Тестови оптерећења, спорт-специфични тестови
- POMS упитник, неколико спорт-специфичних скала (RESTQ-Sport, SFMS), тестови психомоторне брзине (STROOP)

Синдром претренираности у вези је са поремећајем ефикасности физиолошких, имунолошких и психолошких функција, као и биохемијским променама. Ови поремећаји могу довести до најчешће запажених симптома код претренираних спортиста, попут депресије, иритабилности, хроничног умора, смањења физичке и моторичке ефикасности, губитка жеље за такмичењем, честих инфекција, промењених образаца сна, губитка апетита, промењене катехоламинске сензитивности, повишених нивоа кортизола, снижених нивоа тестостерона, супресије репродуктивних функција, смањења неуромускуларне ексцитабилности, прераног настанка замора при тренирању, смањене економичности трчања, повишеног лактатног одговора, такмичарске анксиозности, снижења когнитивних функција/способности за обраду великих доза информација, константног бола и

честог настанка повреда (Morgan et al., 1987; Urhausen et al., 1998; Gleeson, 2002; Petibois et al., 2003; Smith, 2003; Varlet-Marie et al., 2004; Rogero et al., 2005; Shephard, 2005; Purvis et al., 2010; Hackney & Koltun, 2012; Brooks & Carter, 2013; Stanojevic et al., 2013; Gremion & Kuntzer, 2014).

Слика 5. Потенцијалне последице синдрома претренираности (Carter et al., 2014).



1.1.4 ПАТОФИЗИОЛОГИЈА СИНДРОМА ПРЕТРЕНИРАНОСТИ

Сазнања о централним патолошким механизмима који стоје иза синдрома претренираности значајно су се повећала последњих година. Већи број недавно објављених прегледних чланака фокусирао се на хипотетичка објашњења механизма који стоје иза претренираности (Kreher & Schwartz, 2012; Brooks & Carter, 2013; Meeusen et al., 2013, Carfagno & Hendrix, 2014), међутим, недовољан је број студија које су потврдиле ове теорије. Узроке и механизме настанка претренираности тешко је утврдити, обзиром да није етички изводити лонгитудиналне студије на људима. Стога се подаци углавном скупљају на основу ретроспективних студија на хуманој популацији, и на основу покушаја да се овај синдром изазове код животиња. Коришћење анималних модела омогућава инвазивнији, екстензивнији и хомогенији експериментални дизајн студије,

међутим, треба имати у виду да није тренажно оптерећење једини фактор који доводи до синдрома претренираности, већ и социјални, психолошки, емотивни и други фактори, којима је животиње немогуће изложити.

У доступној литератури наилази се на неколико теорија о механизму настанка и развоја претренираности (гликогенска, глутаминска, хипоталамичка хипотеза, централног замора, аутономног нервнег система, хипотеза оксидативног стреса, цитокинска хипотеза, итд.), међутим, иако свака од њих има потенцијал да објасни овај синдром, ниједна од њих не објашњава све његове аспекте (Hackney, 1991; Rowbottom et al., 1995; Urhausen et al., 1995; Lehmann et al., 1998; Costill et al., 1998; Snyder, 1998; Walsh et al., 1998; Smith 2000; Armstrong & Van Heest, 2002; Urhausen & Kindermann, 2002; Smith, 2003; Robson, 2003; Steinacker et al., 2004; Angeli et al., 2004; Smith, 2004; Fry et al., 2005; Gleeson & Robson-Ansley, 2006; Budgett et al., 2010; Schmikli et al., 2012; Snyder & Hackney, 2013; Brooks & Carter, 2013). Цитокинска, хипоталамичка, гликогенска и хипотеза централног замора поткрепљене су са највећим бројем доказа (Carfagno & Hendrix, 2014). Заправо, тренутни литературни подаци указују на то да је синдром претренираности системски инфламаторни процес са дифузионим ефектима на неуроهورмоналну осовину, што утиче на имунитет и расположење спортисте (Meeusen et al., 2013).

Табела 5. Предложене теорије о механизму настанка синдрома претренираности.

<p>Гликогенска теорија</p> <p>Снижен ниво гликогена доводи до замора и снижења физичке способности.</p> <p><i>Снага:</i> Низак ниво гликогена може бити у корелацији са погоршањем спортског извођења (недостатак горива за рад) и вежбањем изазваним умором (низак ниво гликогена доводи до повећане оксидације аминокиселина рачвастог ланца, што доводи до промена у синтези неуротрансмитера укључених у механизам замора).</p> <p><i>Слабости:</i> Не постоје доказане корелације између ниског нивоа гликогена и претренираности; постоје претренирани спортисти са нормалним нивоом гликогена; не може објаснити све симптоме.</p>
<p>Глутаминска теорија</p> <p>Смањен ниво глутаминска доводи до имуне дисфункције и повећане подложности инфекцијама.</p> <p><i>Снага:</i> Ниво глутаминска се смањује након дуготрајног вежбања, функција имуних ћелија <i>in vivo</i> је компромитована у недостатку глутаминска, спортисти су подложнији инфекцијама горњег респираторног тракта након напорног вежбања.</p> <p><i>Слабости:</i> Суплементација глутамином не поправља функцију имуних ћелија након вежбања; немају сви претренирани спортисти; ни спортисти са инфекцијама горњег респираторног тракта низак ниво глутаминска; на ниво глутаминска утиче низ других фактора; не објашњава све симптоме.</p>

Хипоталамичка теорија

Промене дуж хипоталамусно-хипофизно-надбубрежне и хипоталамусно-хипофизно-гонадалне осе могу бити одговорне за низ симптома претренираности. Хипоталамусно-хипофизна дисфункција у претренираности нарушава равнотежу између анаболичких и катаболичких хормона, што утиче на спортске перформансе и продужава опоравак.

Снага: Претренирани спортисти могу имати промењене нивое кортизола, адренкортикотропног хормона, тестостерона и других хормона.

Слабости: Контрадикторни резултати студија; други фактори могу утицати на ове осе; не објашњава све симптоме.

Теорија централног замора

Претренираност је у вези са променом расположења, понашања и поремећајем сна. Повећано преузимање триптофана у мозгу (у вежбању се повећава ниво невезаног триптофана) води повећању нивоа серотонина, променама расположења и смањењу спортских перформанси.

Снага: Вежбање корелира са повећањем триптофана, серотонина и замором, спортисти на суплементацији аминокиселинама рачвастог ланца (чији се нивои смањују у вежбању) су осећали мањи умор.

Слабости: мало студија је директно мерило ниво серотонина; промене расположења је тешко мерити; расположење зависи од много фактора; не објашњава све симптоме.

Теорија аутономног нервног система

Предоминантност парасимпатикуса изазива низ симптома претренираности (умор, снижење спортских способности, депресија, брадикардија).

Снага: Снижена варијабилност срчане фреквенце након буђења код претренираних спортиста указује на поремећај подешавања аутономног нервног система.

Слабости: Нису све студије показале смањене ноћне нивое катехоламина код претренираних спортиста; нема разлике у варијабилности срчане фреквенце између претренираних спортиста и контрола током сна; не објашњава све симптоме.

Теорија оксидативног стреса

Оксидативни стрес доводи до мишићних оштећења и умора.

Снага: Нивои маркера оксидативног стреса у миру су виши код претренираних спортиста, и расту при излагању напору.

Слабости: Мало студија; мали узорак испитаника; не објашњава све симптоме.

Цитокинска теорија

Мишићне контракције и понављајући покрети у зглобовима индукују микротрауме у ткивима, а адаптација, у виду зарастања и јачања ткива, одвија се путем активације локалног инфламаторног одговора и регрутације цитокина. Уколико оптерећење није праћено адекватним опоравком, инфламаторни одговор може постати појачан, хроничан и патолошки. Инфламација и отпуштање цитокина могу довести до већине симптома претренираности.

Снага: Цитокини дејством на хипоталамичке центре доводе до промена расположења и умора, субакутна мишићна повреда и цитокини смањују транспорт глукозе у мишиће, смањују ниво гликогена, триптофан се користи за синтезу инфламаторних протеина и снижава у системској инфламацији, цитокини активирају хипоталамусно-хипофизно-надбубрежну (повећавајући кортизол) и хипоталамусно-хипофизно-гонадалну осу (снижавајући тестостерон), повећани нивои цитокина фаворизују активацију ТН2 лимфоцита, повећавајући хуморални односно снижавајући ћелијама посредован имунитет и повећавајући преваленцу респираторних инфекција.

Слабости: Мало доказа о повећаним нивоима цитокина код претренираних спортиста; ниједна студија се није бавила дуготрајним одговором цитокина на тренинг и претренираност.

Тренутно се сматра да цитокинска теорија има највећи потенцијал да објасни претренираност. За разлику од свих других теорија, цитокинска теорија предлаже одговор на питање зашто настаје синдром претренираности. Она указује на примарни стимулус који изазива активацију многих биохемијских путева и проналази корелацију између активације ових путева и симптома уочених у претренираности (Kreher & Schwartz, 2012). На пример, смањене количине гликогена могу бити одговорне за осећај тешких ногу и мишићни умор, а могу бити последица цитокинима посредованих ефеката на хипоталамус и транспорт глукозе (Smith, 2000). Ниски нивои мишићног гликогена резултују повећаном оксидацијом аминокиселина рачвастог ланца, што утиче на синтезу неуротрансмитера укључених у механизам замора (Costill et al., 1988). Смањене количине глутамин код претренираних спортиста могу бити последица повећаног коришћења глутамин за различите цитокинима посредоване процесе, обзиром да је глутамин прекурсор за синтезу инфламаторних протеина (Smith, 2000; Hiscock & Pedersen, 2002). Претренираност изазива активацију цитокина који фаворизују Th-2 лимфоцитни профил, што доводи до чешће појаве инфекција горњег респираторног тракта (Smith, 2000; Smith, 2003). Промене у понашању и психолошком стању претренираних спортиста (депресија, смањен апетит, поремећај сна) такође могу бити последица ефеката цитокина, како на централне рецепторе у мозгу, тако и на активацију хипоталамусно-хипофизно-надбубрежне осовине и отпуштање хормона стреса са сличним ефектима на периферији (Smith, 2000). Проинфламаторни цитокини су моћни активатори хипоталамусно-хипофизно-надбубрежне осовине, што доводи до отпуштања кортикотропин-ослобађајућег хормона, адренкортикотропног хормона и кортизола, док с друге стране, кроз централну инхибицију, врше супресију тестостерона (Smith, 2000). Промене у хипоталамусно-хипофизно-надбубрежној и хипоталамусно-хипофизно-гонадалној осовини резултују смањеним односом тестостерона и кортизола код претренираних спортиста. Међутим, иако постоји теоретска корелација између цитокина и симптома претренираности, оскудни су литературни подаци који показују повећане нивое цитокина у крви претренираних спортиста (Kreher & Schwartz, 2012).

1.2 КАРДИОДИНАМИКА

Под појмом „кардиодинамика” подразумева се механика срчаног рада, укључујући покрете и силе везане за те покрете. Кардиодинамика изучава динамичке догађаје који су повезани са контракцијом и релаксацијом срца, те се она најбоље описује кроз један срчани циклус (Мујовић, 2012).

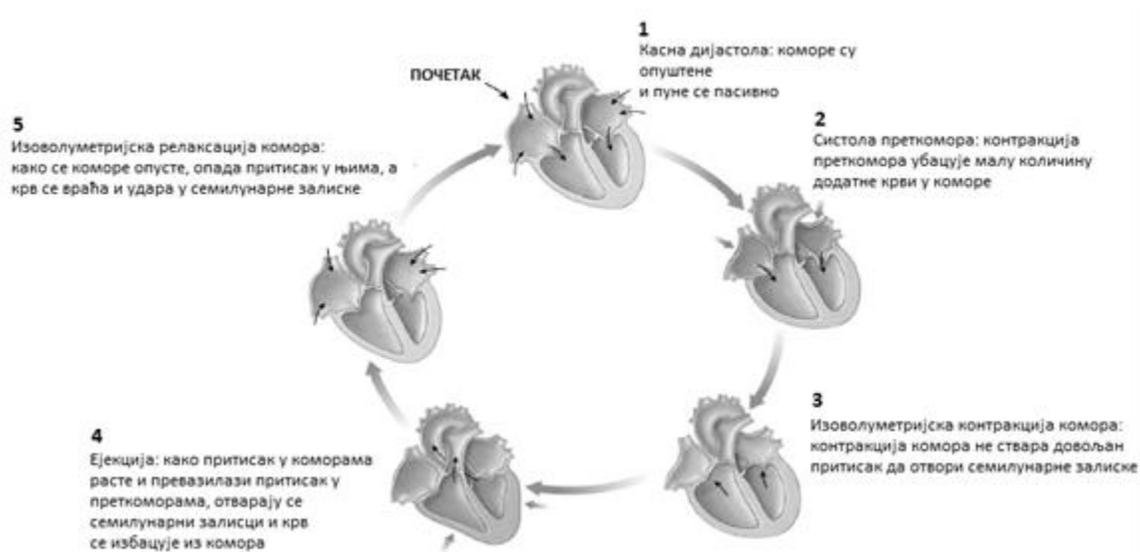
Срчани циклус је период од почетка једне до почетка друге (следеће) контракције срца (Guyton & Hall, 2006). Један срчани циклус подразумева секвенцу електричних и механичких догађаја у срцу током једног откуцаја, услед којих долази до промене притиска, протока и запремине срчаних комора (Rooke & Sparks, 2004). Састоји се из два раздобља: 1) контракција (систола) и релаксација комора (дијастола), које имају своје подфазе.

Табела 6. Подфазе систоле и дијастоле (Живковић, 2014).

Фазе систоле	Фазе дијастоле
<ul style="list-style-type: none"> • фаза изоволуметријске контракције • фаза брзог избацивања крви (ејекција) • фаза спорог избацивања крви 	<ul style="list-style-type: none"> • протодијастолична фаза • фазе изоволуметријске релаксације • рана фаза брзог пуњења • фаза лаганог пуњења (дијастазе) • пресистолична фаза (касна фаза брзог пуњења)

Изоволуметријска контракција је прва фаза којом започиње систолна комора. За време ове фазе комора је пуна крви; атриовентрикуларни (АВ) залисци се затварају, а семилунарни се још нису отворили. Долази до наглог пораста притиска у комори, а волумен се не мења (Guyton & Hall, 2006). Фаза избацивања крви настаје када притисак у левој комори порасте изнад притиска у аорти, аортни залисци се тада отварају и долази до избацивања крви из леве коморе у аорту. Исти догађаји одигравају се и у десном срцу, тј. плућном крвотоку. Ова фаза се може поделити на ранију (краћу), тј. фазу брзог избацивања и каснију (дужу), односно фазу спорог избацивања (Verne et al., 2003). За време фазе спорог избацивања (касне систоле) започиње релаксација мускулатуре комора и долази до пада притиска и волумена у њима. Иако притисак у коморама пада на вредности испод аортног, крв наставља споро да истиче из леве коморе у аорту услед инерције тока крви према напред.

Слика 6. Механичке фазе срчаног циклуса.



Протодијастола означава крај систоле. Она представља моменат када долази до тенденције промене тока крви из аорте у леву комору. Фаза изоволуметријске релаксације је друга фаза дијастоле, где долази до затварања семилунарних залистака, а АВ-залисци се још нису отворили. Током ове фазе, волумен крви у коморама је најмањи. Карактерише се релаксацијом коморске мускулатуре и падом притиска у њима: притисак у њима је близу нуле, па и испод нуле (Guyton & Hall, 2006). Рана фаза брзог пуњења настаје услед драстичног пада притиска у претходној фази. Тада долази до отварања АВ-залистака и наглог преласка крви из преткомора у релаксирани коморе, и наглог повећања коморског волумена. Фаза лаганог пуњења (дијастаза) је најдужи период при нормалном трајању срчаног циклуса. Крв која венским приливом долази у преткоморе пасивно утиче на коморе и додатно их пуни, уз незнатан пораст притиска у преткоморама и коморама (Verne et al., 2003). Пресистоличка фаза (касна фаза брзог пуњења) настаје као резултат систоле преткомора. Пошто је контракцијом преткомора у овој фази дошло до брзог пуњења комора крвљу, волумен и притисак у њима се нагло повећавају и АВ-залисци се затварају. Притисак крви у коморама на завршетку систоле преткомора односно на крају дијастоле комора назива се вентрикуларни енд-дијастолни притисак (Ward & Linden, 2013). У току систоле, коморе се празне (ударни волумен), а ејекциона фракција обично износи око 60 %, те у коморама остаје

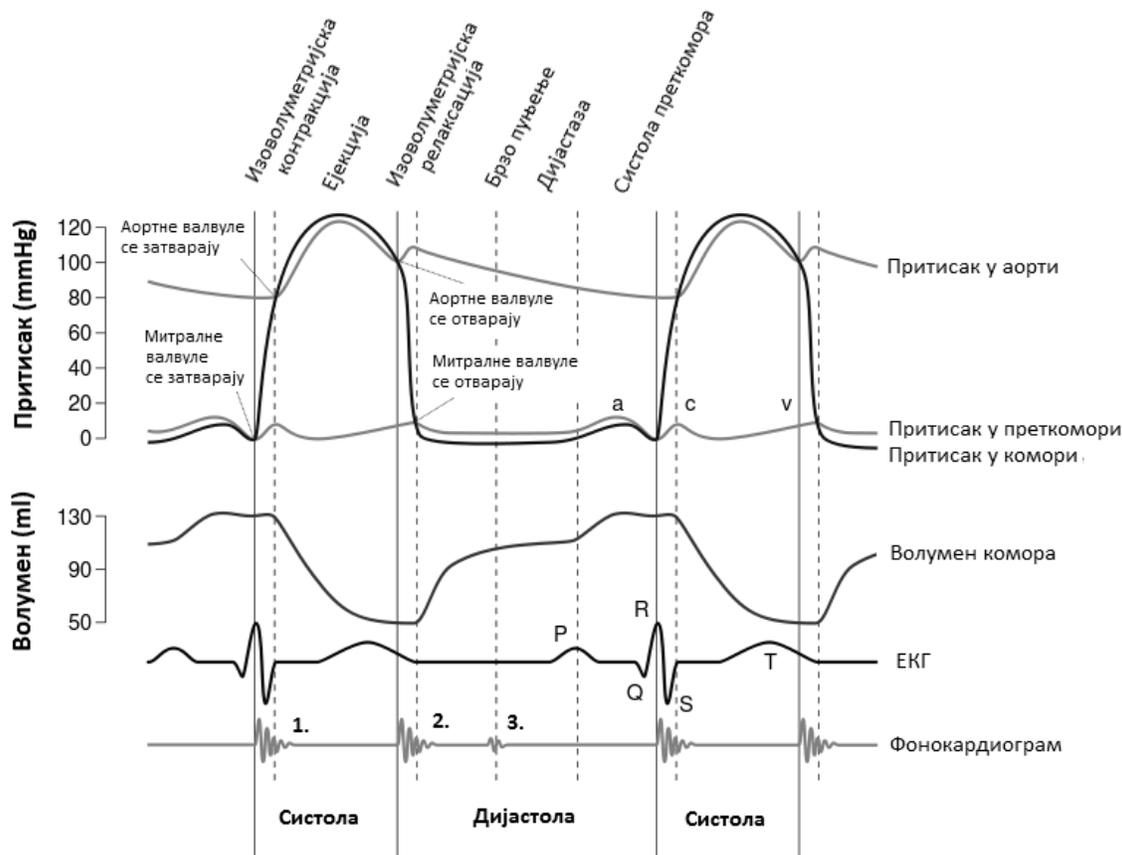
одређена количина крви (вентрикуларни енд-сistolни волумен, тј. резидуални волумен) (Guyton & Hall, 2006).

Слика 7. Волумени комора током срчаног циклуса.



Промене волумена, притиска, електрокардиографски и фонокардиографски догађаји се истовремено дешавају за време једног срчаног циклуса и конституишу тзв. полиграфски приказ срчаног циклуса, односно *Wiggers*-ов дијаграм, које је есенцијалан за разумевање срчане радње.

Слика 8. *Wiggers*-ов дијаграм.



1.2.1 ИНОТРОПНА (КОНТРАКТИЛНА) СВОЈСТВА СРЦА

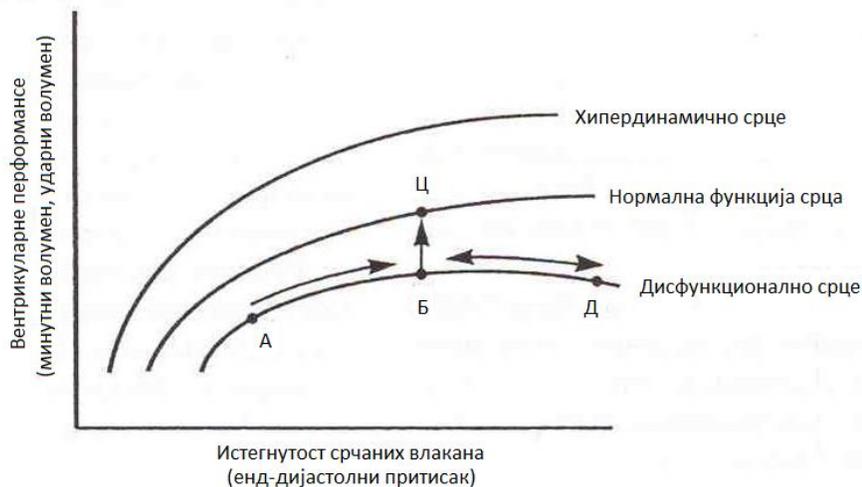
Срчане перформансе зависе од три главна фактора: 1) оптерећења волуменом (*preload*-а), односно истегнутости влакана срчаног мишића током енд-дијастолне запремине комора (понекад се може изразити и као притисак у комори на крају дијастоле), 2) оптерећења притиском (*afterload*-а), односно оптерећења коморе које изазива артеријски притисак на изласку из коморе (сistolни притисак), и 3) контрактилног (инотропног) стања срца, односно јачине срчане контракције (Braunwald et al., 1967). Концепт *preload*-а и *afterload*-а је од посебног практичног интереса у испитивању и вођењу пацијената са обољењима срца, обиром да се у многим функционалним поремећајима срца и циркулације знатно мења степен напуњености комора и/или артеријски притисак против ког комора мора да се контрахује (Живковић, 2014).

Иако срчани циклус обухвата све срчане шупљине, ради лакшег објашњења, уобичајено је да се описује у „левом“ срцу, као доминантном делу срца. Максимални степен пораста притиска у левој комори током ране систоле представља један од најстаријих начина за процену контрактилности леве коморе ($dp/dt \max$). Што је већа контрактилна сила срца, то је већи $dp/dt \max$. Познато је да $dp/dt \max$ не зависи само од контрактилних својстава срца, већ и да на њега значајно утичу *preload* и *afterload* (Mason, 1969), односно да промене у вентрикуларном енд-дијастолном притиску и артеријском дијастолном притиску могу променити $dp/dt \max$ када је инотропно стање срца константно (Mason et al., 1971). Срчана фреквенца и хипетрофија срца такође могу изменити овај параметар. Стога $dp/dt \max$, као самосталан параметар који описује срчану контрактилност, има ограничену вредност. Однос dp/dt и симултано развијеног притиска током изоволуметријске контракције, односно dp/dt у току одређеног нивоа интравентрикуларног притиска током изоволуметријске фазе систоле, представља тачнију и практичнију меру вентрикуларне контрактилности, независне од промена у *preload*-у и *afterload*-у (Mason et al., 1971).

Студије на анималним моделима су показале да нормално, здраво срце има способност да повећа своју контрактилност најмање два пута у односу на базалне услове (Rowland & Unnithan, 2013). За разлику од скелетних мишића, срце не може

повећати силу своје контракције на основу прогресивног регрутовања нових моторних јединица, јер један електрични сигнал активира цело срце (Rowland & Unnithan, 2013). Побољшање контрактилности срца се постиже на неколико начина, а сваки од потенцијалних окидача може стимулисати инотропну функцију срца различитим физичким и/или биохемијским процесом (Rowland & Unnithan, 2013). Регулација инотропних својстава срца може се поделити на фазну и тоничку. Фазна регулација подразумева: 1) контролу на нивоу физиологије органа (приказану кроз *Frank-Starling*-ов закон срца: када су сви остали фактори константни, ударни волумен срца се повећава са повећањем запремине крви која напуни срце (енд-дијастолни волумен), 2) биохемијска и биофизичка својства ћелија миокарда, која се могу мењати и прилагођавати на различите услове, 3) модификације у контрактилности миокарда на дејство неуротрансмитера и различитих лекова (Djukanovic et al., 2009). Промене контрактилности миокарда, услед алтерације у експресији гена, остварују се знатно спорије, после више недеља или месеци и означавају се као тоничка регулација.

Слика 9. *Starling*-ова крива.



1.2.2 ЛУЗИТРОПНА (РЕЛАКСАНТНА) СВОЈСТВА СРЦА

Стање коморе на крају систоле одражава њена инотропна својства, а на крају дијастоле (енд-дијастолни притисак-волумен) одражава њена лузитропна својства (Живковић, 2014). Лузитропна својства срца, дакле, подразумевају

релаксациону функцију срца и њених комора. Она се могу описати величинама попут дијастолног притиска и максималне стопе смањења притиска у левој комори ($dp/dt \min$). Што је боља релаксациона способност срца, то је вредност $dp/dt \min$ негативнија. Међутим, као самосталан параметар, $dp/dt \min$ није валидан показатељ степена релаксације леве коморе, обзиром да зависи од акутних промена у контрактилности и *afterload*-а.

Миокард леве коморе почиње да се релаксира почетком дијастоле, у фази изоволуметријске релаксације. У даљим фазама дијастоле, после отварања митралне валвуле (фаза брзог пуњења, дијастаза и пресистолна фаза), долази до изотоничке релаксације, чиме се остварује *preload* за следећу контракцију (Djukanovic et al., 2009). Аналогно фамилији *Starling*-ових кривуља, промене лузитропних својстава леве коморе могу се такође приказати фамилијом кривуља, праћењем односа волумена и притиска у енд-дијастоли. На тај начин се може сагледати способност пуњења и реституције комора миокарда у дијастоли.

Preload (венски прилив) и лузитропно стање релаксираних комора детерминишу интравентрикуларни притисак и волумен на крају дијастоле. Релаксација леве коморе и њено пуњење зависи од стања фиброзног скелета срца, перикарда, као и од геометрије и дебљине зидова коморе. Поред тога, физиолошко-хемијске варијабле као што су брзина дисоцијације контрактилних протеина, кинетика и афинитет калцијума за тропонин, утичу на лузитропно стање релаксираних комора у дијастоли (Живковић, 2014).

Промене у периферној циркулацији могу да доведу до скретања енд-систоличке и енд-дијастоличке криве у лево или у десно, односно да утичу на инотропна и лузитропна својства срца (Ross, 1983). Дуго времена истраживачи су пажњу посвећивали механизмима контракције миокарда, заборављајући да при сваком срчаном циклусу после контракције долази до неопходне релаксације миокарда. Данас се сматра да је у праћењу срчаних болесника испитивање функције срца, у смислу инотропних и лузитропних својстава, веома важно, али је тешко дијагностички одвојити поремећаје контрактилности од поремећаја релаксације, јер се периоди систоле и дијастоле наизменично смењују (Djukanovic et al., 2009). Тако на пример, смањена контрактилност леве коморе, односно

инотропна абнормалност истискивања крви доводи до повећања енд-систоличног волумена, односно отежава пуњење коморе, односно лузитропног поремећаја миокарда (Djukanovic et al., 2009).

1.2.3 КОРОНАРНИ ПРОТОК

Срце је шупљи мишићни орган чија је улога да покреће крв кроз систем за крвоток (Николић, 1995). Како би срце пумпало крв кроз тело, неопходно је да оно само буде опскрбљено са довољно крви односно довољно кисеоника и хранљивих материја. Крв која испуњава срчане шупљине припада функционалном крвотоку и не може исхрањивати зидове срца. Зато мишићни систем срца поседује посебан нутритивни крвоток или срчану (коронарну) циркулацију која се састоји од артерија, артериола, капилара, венула и вена (Живковић, 2014). Овај систем крвних судова обезбеђује крв за рад срца, односно перфузију срца.

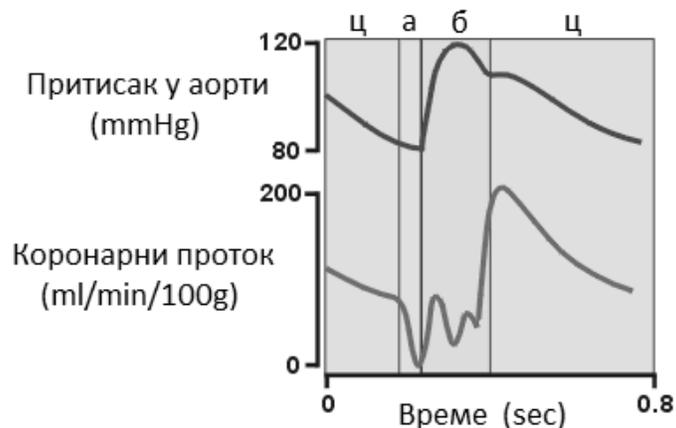
На срчану циркулацију отпада око 5-10 посто минутног волумена срца (Ramanathan & Skinner, 2005). Ова количина (волумен) крви се назива коронарни проток (Живковић, 2014). На проток крви кроз срце може утицати неколико фактора, од који су најважнији: 1) промене притиска у аорти и компресија крвних судова срца током систоле, и 2) промене у кисеоничној потреби.

Током срчаног циклуса, контракција и релаксација срчаног мишића утичу на снабдевање крвљу самог срца: 1) променом притиска у аорти, што утиче на отицање крви у коронарне артерије, обзиром да оне настају из почетног, проширеног дела аорте, 2) компресијом и отпуштањем крвних судова срца. Током систоле, коронарни проток је смањен, а током дијастоле када престане компресија крвних судова, проток се повећава (Carabello, 2006).

Током периода повећане активности или стреса, коронарне артерије се проширују и тиме повећавају проток крви кроз њих. Артеријска екстракција кисеоника у срцу износи 70-80 %, за разлику од осталих делова тела где је око 25 % (Ramanathan & Skinner, 2005). Повећана потреба за кисеоником у срцу током физичке активности се у највећој мери обезбеђује порастом коронарног протока, који у току напораног мишићног рада може да се увећа за 4 до 5 пута (Живковић,

2014). С друге стране, свако повећање срчане фреквенце смањује време дијастоле у већој мери него систоле, а тиме се и време перфузије редукује (Ramanathan & Skinner, 2005). На коронарни проток утиче и вазомоторни тонус, који у највећој мери зависи од локалне потребе за кисеоником, односно срчаног метаболизма, али и нервне и хуморалне контроле, регулације од стране васкуларног ендотела, као и ауторегулације (Ramanathan & Skinner, 2005).

Слика 10. Пулсатилна природа крвног протока леве коронарне артерије: проток је мањи током фазе изоволуметријске контракције (а) и ејекције (б), него током дијастоле (ц).



1.2.4 ВЕЖБАЊЕМ ИЗАЗВАНЕ ПРОМЕНЕ КАРДИДИНАМИКЕ

Опште је познато да редовни тренинг има низ корисних ефеката на здравље (Garber et al, 2011), укључујући побољшање функције скелетне и срчане мускулатуре (Ascensão et al, 2007). Редовно вежбање директно и позитивно утиче на физиолошке карактеристике срца, у смислу побољшања срчане оксигенације и контрактилности, како у здравој популацији, тако и у популацији кардиоваскуларних пацијената (Thompson et al, 2003; Pina et al, 2003). Механизми одговорни за побољшање мишићне функције леже у повећаној синтези протеина, што води хипертрофији, промењеном изоензимском профилу контрактилних протеина и стимулацији биогенезе и функционалних параметара митохондрија (Ascensão et al, 2005).

Физички напор индукује хемодинамске промене и мења услове оптерећења срца, што представља физиолошки и метаболички стимулус за срчане адаптације

(Brown 2003; George et al. 2012). Ове адаптације зависе од типа спорта односно параметара тренажног оптерећења (Morganroth et al, 1975; Fagard, 2003; Spence et al., 2011). Морфолошко ремоделовање срца код спортиста, које укључује повећање дијаметара леве и десне коморе, повећање димензија леве преткоморе, повећање масе срца и дебљине зида леве коморе, је опширно документовано у литератури (Naylor et al, 2008; George et al, 2011; George et al, 2012). Ове промене, уз задржану ејекциону фракцију, сматрају се главним физиолошким карактеристикама „спортског срца“ (Fagard, 2003). Описане структуралне промене доводе до функционалних побољшања, посебно побољшања дијастолне функције леве коморе и динамике протока крви кроз митрални залистак (Pluim et al, 2000; Claessens et al., 2001; Hill & Olson, 2008; Spence et al., 2011; Schattke et al, 2014). Трајање систоле код спортиста је краће него код седентарних особа, а брзина пражњења леве коморе већа (Caselli, 2011). Скраћење фазе систоле, и последично повећање трајања дијастоле код спортиста омогућава боље пуњење и пражњење леве коморе, посебно у току вежбања када је срчана фреквенца висока (Caselli, 2011; Stöhr et al, 2012; Rowland & Unnithan, 2013). Резултати анималних студија указују на то да су механизми одговорни за скраћење фазе систоле и повећање брзине пражњења срца у току систоле највероватније молекуларне промене повезане са процесом ексцитације-контракције, који доводе до побољшања ефикасности срца као пумпе (Herron & McDonald, 2002; Kemi et al, 2008; Wang et al, 2008). У новијој литератури функција леве коморе описује се и параметрима истезања, ротације и увртања током систоле, што омогућава диференцијацију између физиолошке и асимптоматичне необструктивне хипертрофичне кардиомиопатије, која је главни узрок изненадне срчане смрти код младих спортиста (Poulsen et al, 2007). Показано је да су ови параметри код спортиста нижи него код контрола (Zocalo et al, 2007; Nottin et al, 2008), односно да су миофибрили леве коморе код спортиста под мањим стресом, а ефикасније врше ејекцију крви. Као фактори одговорни за мање истезање и увртање леве коморе код спортиста наводе се ремоделовање леве коморе, крвни притисак и срчана фреквенца (Zocalo et al, 2007; Nottin et al, 2008; Weiner et al, 2010).

Тренинг представља стрес на који физиолошки системи, а посебно аутономни нервни систем (АНС) и надбубрежне жлезде, одговарају током и након вежбања како би одржали хомеостазу (Borresen & Lambert, 2008). Срчана фреквенца и њене модулације примарно зависе од инотропних и хронотропних ефеката обе гране АНС-а на срце и синусни чвор (Matelot et al, 2013). Симпатичка стимулација доводи до повишења срчане фреквенце, контрактилности срца и брзине провођења, а парасимпатичка обрнуто (Makivic et al, 2013). Адаптивни одговор кардиоваскуларног система на редовну аеробну физичку активност подразумева снижење симпатичке, односно повишење парасимпатичке активације (Gregoire et al, 1996; Oakley, 2001; Carter et al, 2003). Ове тренингом изазване промене доводе до снижења срчане фреквенце у миру и повећање варијабилности срчане фреквенце код спортиста (Chen & DiCarlo, 1997; Goldsmith et al, 2000).

Слика 11. Веће варијације у интервалима срчане фреквенце као показатељ боље парасимпатичке активности.



Коронарни проток не представља лимитирајући фактор аеробног метаболизма у здравом срцу, али аеробни тренинг код здравих особа повећава коронарни транспортни капацитет, кроз повећање капацитета за коронарни проток и капацитета за капиларну размену (Laughlin et al, 2012). Тренингом изазване коронарне васкуларне адаптације могу се поделити на структуралне и функционалне (Laughlin, 1985; Brown, 2003). Структуралне адаптације подразумевају ангиогенезу и васкуларно ремоделовање, односно повећање дијаметра коронарних артерија, повећање густине и дијаметара артериола и одржавање густине капиларне мреже сразмерно срчаној хипертрофији (Laughlin et al, 2012). Ове промене заслужне су за повећан коронарни проток по граму срца и

побољшан дифузиони капацитет срца вежбача. Функционалне промене укључују промене у неурохуморалној контроли васкуларног отпора и вазомоторној реактивности коронарних артерија (Laughlin et al, 2012). Генерално, вежбање смањује потребе срца за кисеоником у миру и при субмаксималном раду, јер доводи до снижења срчане фреквенце и рада који обавља лева комора (Buttrick & Scheuer, 1987; White et al, 1987). С друге стране, вежбањем изазвана брадикардија и смањење трајања систоле повећава капацитет коронарног протока услед смањења систоличке компресије интрамуралних коронарних крвних судова (Duncker et al, 1994).

1.2.5 КАРДИОДИНАМИКА И ПРЕТРЕНИРАНОСТ

У складу са теоријом хормезије, одговор биолошких система на стресоре у тренажном програму може се објаснити „U“ кривом, чији један крај представља физички инактивитет, а други претренираност (Gholamnezhad et al, 2014). Обе ове крајности резултују погоршањем физиолошких функција (Radak et al, 2008), за разлику од умереног вежбања које има низ бенефита (Foulds et al, 2014).

Студије које су испитивале утицај тренинга на структуру и функцију срца разликују се по протоколу, тренажним режимима, оптерећењу, полу, старости испитаника, могућностима клиничке апликације резултата, итд. Генерално, вежбање се сматра корисним по срце, обзиром да доводи до побољшања ћелијског метаболизма, структуре срца, коронарног протока, а самим тим и функције срца (Fenning et al, 2003). Међутим, студије спроведене на спортистима који се баве спортским дисциплинама ултра дугог трајања (маратон, тријатлон, итд.), односно спортистима који обављају велики обим аеробног рада, указале су на постојање одређеног срчаног ризика. Код ових спортиста запажен је пролазни губитак вентрикуларне функције, повећање оштећења срчаног ткива и појављивање маркера оштећења миокарда у крви (George et al, 2008; Scott & Warburton, 2008; Rokan et al, 2014). За разлику од скелетних мишића, погоршање срчане функције не само да доводи до погоршања спортских перформанси, већ може бити и фатално (Ferrarezzo et al, 2012).

Смањење активности симпатикуса услед редовног аеробног тренинга доводи до смањења срчане фреквенце у миру, повећања варијабилности срчане фреквенце у миру и бржег опоравка срчане фреквенце након вежбања, док се промене ових варијабли у супротном смеру често се сматрају индикаторима детренираности (Мујика & Padilla, 2001), хроничног умора, односно нефункционалног преоптерећења – претренираности (Borresen & Lambert, 2008; Bosquet et al., 2008). Повећана срчана фреквенца у миру је један од првих симптома претренираности наведен у научној литератури (Wolf, 1957). Повећање јутарњег пулса сматра се практичном методом детекције раних знакова нефункционалног преоптерећења и замора централног нервног система (Dressendorfer et al, 1985; Lehmann et al, 1992; Halson et al, 2002), међутим резултати студија које су покушавале да идентификују *overreaching* и *overtraining* на основу овог параметра нису конзистенти (Uusitalo et al, 1998; Hedelin et al, 2000; Pichot et al, 2002; Urhausen & Kindermann, 2002; Achten & Jeukendrup 2003; Bosquet et al., 2003), те се он ипак не сматра валидним знаком претренираности (Bosquet et al., 2008). При анализи везе између претренираности и срчане фреквенце мора се узети у обзир чињеница да је у анаеробним спортовима чешћи Базедовљев тип претренираности (симпатичка доминација) за који је карактеристично повећање срчане фреквенце и крвног притиска, а аеробним Адисонов (парасимпатичка доминација), код ког долази до смањења ових параметара (Nigam, 2010; Kreher & Schwartz, 2012). Такође, запажено је да током раних фаза развоја претренираности, односно током функционалног преоптерећења, доминира симпатикус, а каснијих фаза парасимпатикус (Kuipers, 1998). Смањена активација симпатикуса, односно доминација парасимпатикуса, осим што утичу на погоршање спортских перформанси, доводе и до умора, депресије и брадикардије (Kreher & Schwartz, 2012). Ипак, важно је напоменути да се овакав начин одговора аутономног нервног система на умор више заснива на теоретским принципима него јасним научним доказима, обзиром да су студије које су се бавиле овом темом често давале различите резултате (Stanojevic et al, 2013).

1.3 ТРЕНИНГ И ОКСИДАТИВНИ СТРЕС

Оксидативни стрес представља врсту хемијског стреса који се у живим организмима јавља услед повећане количине потенцијално штетних реактивних врста кисеоника (Јошко, 2012). Реактивне врсте кисеоника (*Reactive Oxygen Species* - ROS) представљају физиолошке продукте аеробног метаболизма које у организму имају низ улога, попут ћелијске сигнализације, метаболизма ксенобиотика, иницијације апоптозе, стимулације процеса опоравка, итд. (Radak et al., 2008). С друге стране, сматра се да су ROS укључене у низ патолошких процеса, попут кахексије, атеросклерозе, канцера, исхемије/репрефузије, инфламације, реуматског артритиса, неуродегенеративних болести попут Алцхајмера и Паркинсонове болести, старењу, итд. (Radak et al., 2008).

Повећана продукција ROS може бити последица излагања различитим стресорима, као на пример загађењима из околине, претераном уносу хране, или физичкој активности (Halliwell, 1991). Оксидативни стрес може озбиљно да наруши ћелијску хомеостазу, па су аеробни организми развили читав низ механизма за одржавање постојећег редокс стања у ћелији. На једној страни налазе се оксидативне врсте, у које спадају различити облици реактивних кисеоничних и азотних врста (*Reactive Oxygen and Nitrogen Species* - RONS), а са друге стране низ антиоксиданата ендогеног или егзогеног порекла. Повећана продукција слободних радикала или смањена антиоксидациона заштита ћелија (*Antioxidant Defense System* - ADS) доводи до поремећаја равнотеже између RONS с једне стране и ADS с друге стране (Halliwell & Gutteridge, 1999). У том случају вишак одбеглих RONS реагује с липидима, протеинима, нуклеинским киселинама и полисахаридима изазивајући значајна оштећења. Стога се оксидативни стрес дефинише као дисбаланс између оксиданата и антиоксиданата у корист оксиданата, који води поремећају редокс сигнализације и контроле и/или молекуларним оштећењима (Sies & Jones, 2007).

1.3.1 ГЛАВНЕ ОКСИДАТИВНЕ ВРСТЕ

Када неки атом/молекул садржи један или више неспарених електрона (налази се између оксидованог и редукованог стања), а способан је за независно

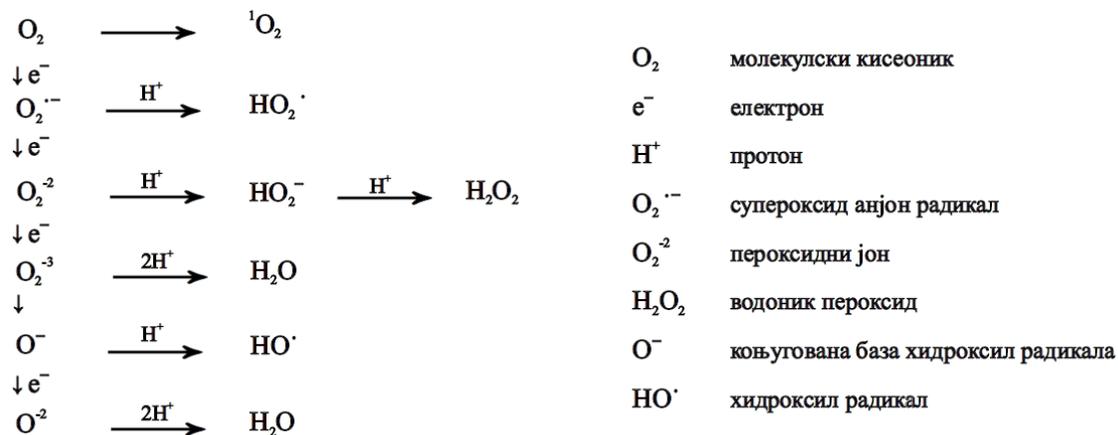
постојање, он се назива „слободни радикал“ (Halliwell & Gutteridge, 2007). Слободни радикали настају као продукти хомолитичких, хетеролитичких или редокс реакција, а неспарени електрон је узрок њихове високе реактивности (Scott & Jackson, 2008). У принципу, термин „слободни радикали“ подразумева низ органских и неорганских молекула, укључујући и метале, металне јоне и металне комплексе. Међутим, у пракси се под слободним радикалима обично мисли на неметалне хемијске врсте, као што су RONS (Jacob & Winyard, 2009). RONS се често поистовећују са слободним радикалима, што је грешка, јер нису само RONS слободни радикали, нити су сви RONS слободни радикали.

Табела 7. Слободно-радикалске и нерадикалске реактивне врсте кисеоника и азота.

RONS	Слободни радикали	Нерадикалски облици
ROS	Супероксид анјон радикал ($O_2^{\bullet-}$) Хидроксил радикал ($\bullet OH$) Хидропероксил радикал (HO_2^{\bullet}) Алкоксил радикал (RO^{\bullet}) Пероксил радикал (RO_2^{\bullet})	Водоник пероксид (H_2O_2) Хипохлорна киселина ($HOCl$) Озон (O_3) Синглет кисеоника (1O_2) Органски хидропероксид ($ROOH$)
RNS	Азот моноксид ($\bullet NO$) Азот диоксид ($\bullet NO_2$)	Нитрозил катјон (NO^+) Нитроксил анјон (NO^-) Азотна киселина (HNO_2) Диазот триоксида (N_2O_3) Диазот тетроксида (N_2O_4) Нитронијум јон (NO_2^+) Пероксинитрит ($ONOO^-$) Алкил пероксинитрити ($RONOO$)

Молекул кисеоника (O_2) је слободни радикал јер има два неспарена електрона у својој валентној орбитали. Редукција молекулског кисеоника врши се на унутрашњој мембрани митохондрија, у процесу респирације, где он прима четири протона и четири електрона и редукује се до молекула воде. У ћелијама аеробних организама, током нормалног метаболизма, највећи део O_2 се потпуно редукује до воде у респирационом ланцу или као супстрат у ензимским реакцијама (Чубрило, 2009). Међутим, при редукцији молекулског кисеоника мањим бројем електрона, што се дешава у око 1-3 % случајева (Valko et al., 2007), настају делимично редуковани међупроизводи – високо реактивни облици кисеоника.

Слика 12. Производи постепене редукције кисеоника (Митић и сар., 2008).



Примарни RONS који настају у ћелијама су супероксид анјон радикал ($O_2^{\cdot -}$) и азот моноксид ($\cdot NO$). $O_2^{\cdot -}$ настаје или некомплетном редукцијом кисеоника у електронском транспортном систему, или као специфични продукт ензимског система, док $\cdot NO$ продукују специфични ензими, тзв. синтазе азот монооксида (Scott & Jackson, 2008). И $O_2^{\cdot -}$ и $\cdot NO$ су јако реактивни и брзо доводе до стварања низа других RONS. Дејством антиоксидативног ензима супероксид дисмутазе (SOD), $O_2^{\cdot -}$ брзо дисмутује до водоник пероксида (H_2O_2), а затим у присуству каталитичких транзиционих метала до хидроксил радикала ($\cdot OH$). Интеракција примарних ROS са биомолекулима може изазвати ланчане реакције које укључују продукцију секундарних ROS, попут алкоксил радикала (RO^{\cdot}), пероксил радикала (RO_2^{\cdot}), хидропероксида ($ROOH$), итд. Реакција $O_2^{\cdot -}$ са $\cdot NO$ представља једну од најбржих реакција у биологији, а доводи до стварања можда најтоксичније RONS врсте, пероксинитрита ($ONOO^-$), а потом и других RNS, попут азот диоксида (NO_2^{\cdot}), диазот триоксида (N_2O_3), диазот тетоксида (N_2O_4) (Ђорђевић, 2011).

1.3.1.1 СУПЕРОКСИД АНЈОН РАДИКАЛ

Супероксид анјон радикал се примарно формира као међупроизвод у различитим биохемијским реакцијама (Halliwell, 1995). Најзначајнији начин настанка $O_2^{\cdot -}$ је једноелектронска редукција молекулског кисеоника у електронском транспортном ланцу (Raha & Robinson, 2000). Респираторна

оксидација је најважнији механизам настанка $O_2^{\bullet-}$, јер су количине продукованог $O_2^{\bullet-}$ свим осталим механизмима у већини случајева мање него количине продуковане од стране митохондрија (Hurd & Murphy, 2009). Значајан извор $O_2^{\bullet-}$ представљају и активирани фагоцитне ћелије које током „гутања“ микроба врше интензивну експресију ензимских комплекса названих NADPH оксидазе. Ови ензими користе NADPH да редукују молекуларни кисеоник, стварајући велике количине токсичног $O_2^{\bullet-}$ (Henderson & Chappel, 1996).

Табела 8. Настанак супероксид анјон радикала (Ђорђевић, 2011).

- Непотпуна редуција молекулског кисеоника на мембранама митохондрија.
- Оксидоредукциони процеси у којима учествују ензими са никотин-аденинским нуклеотидима као кофакторима - NADH, NADPH: алдехид оксидазе, ксантин оксидазе, триптофан оксидазе, итд.
- Аутооксидација високореактивних хемијских једињења, првенствено једињења са кондензованим хетероциклима у структури: флавина и леукофлавина, хинона и хидрохинона, тиола, катехоламина, итд.
- Оксидација хемоглобина и миоглобина.
- Дејство зрачења.
- Дејство цитостатика.

Супероксид анјон радикал је негативно наелектрисан и релативно тешко пролази ћелијску мембрану (Scott & Jackson, 2008). Ипак, у поређењу са другим слободним радикалима, $O_2^{\bullet-}$ има релативно дуг полуживот који му омогућава дифузију унутар ћелије, чиме се повећава број његових потенцијалних мета. $O_2^{\bullet-}$ се генерално сматра релативно нереактивним, у поређењу са другим радикалским врстама, али брзо реагује са другим радикалима попут $\bullet NO$ или гвожђе-сумпорним кластерима у протеинима (Halliwell & Gutteridge, 2007). Штетност супероксид анјон радикала за ћелију огледа се у томе што он може да учествује у настајању других RONS (нпр. H_2O_2 , $\bullet OH$, $OONO^-$). Дисмутација $O_2^{\bullet-}$, како спонтана, тако и катализована од стране SOD, представља главни начин стварања H_2O_2 у ћелијама.



$O_2^{\bullet-}$ који избегне дисмутацију или реагује са $\bullet NO$ формирајући $ONOO^-$, или реагује на различите начине са транзиционим металима, учествује у Фентоновој реакцији са H_2O_2 при чему настаје $\bullet OH$, или бива протонизиран у HO_2^{\bullet} .

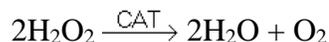
1.3.1.2 ВОДНИК ПЕРОКСИД

Водоник пероксид није слободни радикал, он је стабилан, лако пролази кроз ћелијске мембране и има релативно дуг полуживот у ћелији (Scott & Jackson, 2008). Осим током дисмутације $O_2^{\bullet-}$, H_2O_2 може настати и дејством низа ензимских система попут урат оксидазе и оксидаза неких аминокиселина, као и у реакцијама аутооксидације витамина Ц, глутатиона, тиола и катехоламина (Halliwell & Gutteridge, 1999).

H_2O_2 је цитотоксичан, али се сматра релативно slabим оксидантом. Цитотоксичност H_2O_2 примарно се испољава кроз његову способност да доведе до стварања $\bullet OH$, који је најснажнији активатор пероксидације мембранских липида (Valko et al., 2007). H_2O_2 не може оксидовати ДНК или липиде директно, али може инактивирати одређене ензиме (Halliwell & Gutteridge, 2007). Главни механизам којим H_2O_2 делује као сигнални молекул јесте путем специфичне, реверзибилне модификације кључних аминокиселина и протеина (Jacob & Winyard, 2009). Продукти ових реакција доводе до конформационих измена протеина или промењених интеракција са другим протеинима, што може активирати или инхибирати њихову функцију (Storz et al., 1990).

Штетни ефекти H_2O_2 су дозно зависни. У нижим концентрацијама (10-20 μM) H_2O_2 оштећује протеине ћелијских мембрана и ремети њихову функцију, док у концентрацијама 20-80 μM оштећује ДНК у многим типовима ћелија. Високе концентрације су леталне за скоро све живе организме (због чега се користи и као дезинфекционо средство).

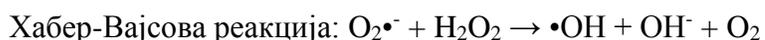
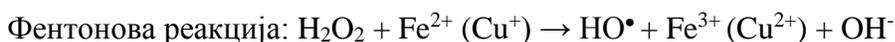
Постоји низ начина на који антиоксидативни заштитни систем брани организам од штетних дејстава H_2O_2 . Најзначајнији типови протеина који смањују количину H_2O_2 су каталаза, пероксиредоксини и глутатион пероксидазе (Jacob & Winyard, 2009).



1.3.1.3 ХИДРОКСИЛ РАДИКАЛ

Хидроксил радикал је веома реактивна врста, са великим оксидирајућим потенцијалом. Он не пролази ћелијску мембрану, има веома кратак полуживот, па оштећује молекуле у непосредној близини места настанка (Valko et al., 2007).

Главни извор $\bullet\text{OH}$ јесте реакција H_2O_2 са јонима прелазних метала (Фентонова реакција), или реакција H_2O_2 са $\text{O}_2\bullet^-$ у присуству редокс активних металних јона као што је гвожђе (Хабер-Вајсова реакција).



Било који биолошки молекул може бити мета $\bullet\text{OH}$. Тиме се ствара могућност даље пропагације слободно-радикалских процеса, стварају секундарне ROS и настају даља оштећења биомолекула. Главни пример секундарних ROS јесу посредни радикали настали током липидне пероксидације.

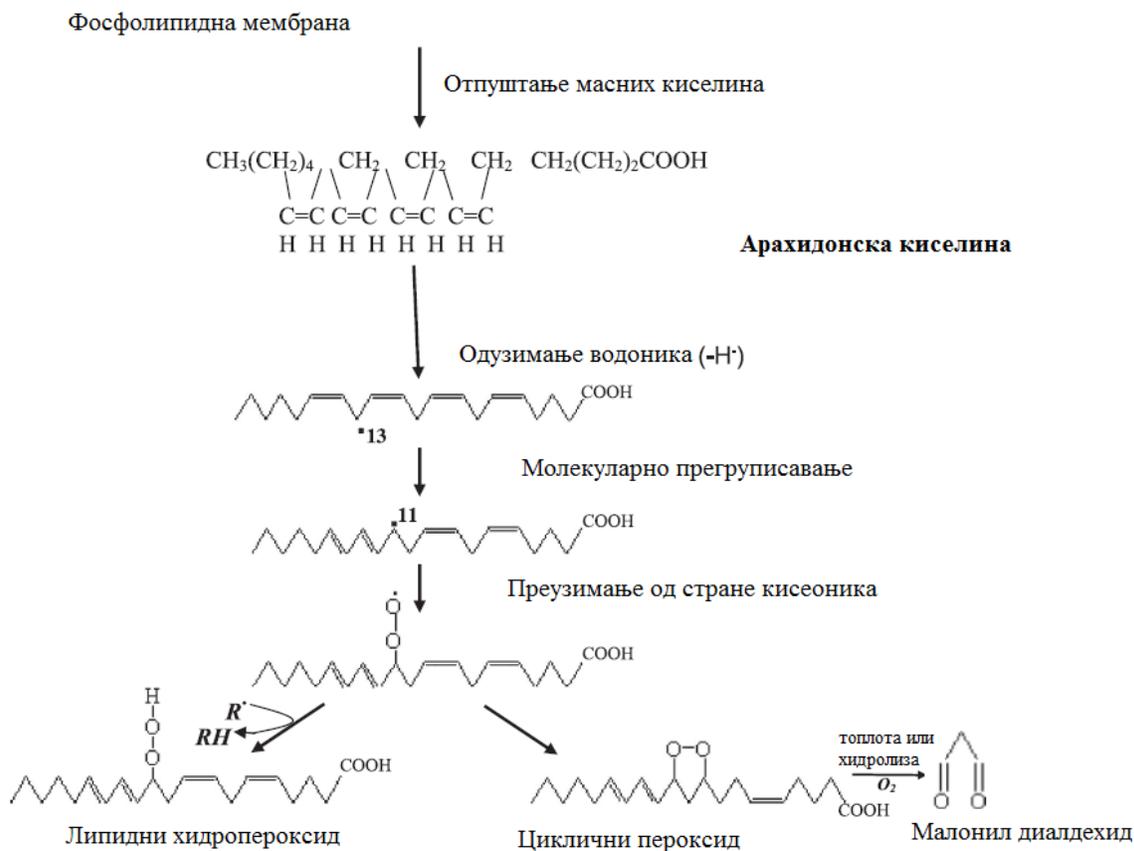
1.3.1.4 ЛИПИДНА ПЕРОКСИДАЦИЈА

Липидни двослој представља базичну структуру свих биолошких мембрана, а састоји се од липида и протеина (Scott & Jackson, 2008). Липидна пероксидација представља оксидативну деградацију полинезасићених масних киселина (*Polyunsaturated Fatty Acids* - PUFA) које чине главни састојак мембрана ћелија и органела (Halliwell & Gutteridge, 2007). Мононезасићене и засићене масне киселине имају повишену отпорност на оксидацију у односу на PUFA, обзиром да су двогубе везе у структури PUFA много подложније оксидацији (Halliwell & Chirico, 1993).

Липидна пероксидација PUFA, попут арахидонске киселине, се догађа у неколико ступњева. Пероксидацију обично започиње $\bullet\text{OH}$ одузимајући водоников атом на угљениковом атому метил групе PUFA, чиме настаје угљенични липидни радикал и вода (Halliwell & Chirico, 1993). Овај угљенични липидни радикал има неспарен електрон, па се молекул стабилизује молекуларним прегруписавањем односно премештањем електрона дуж угљоводоничног низа PUFA што за последицу има премештање двогубих веза и стварање коњугованих диена, или липидни радикал донира електрон кисеонику, стварајући пероксил радикал и

пропагирајући ланчану реакцију (Valenzuela, 1991). Генерисање липидних радикала се завршава формирањем цикличних пероксида, цикличних ендопероксида, или других крајњих продуката. попут малонил-диалдехид (MDA).

Слика 13. Липидна пероксидација арахидонске киселине (Halliwell & Gutteridge, 2007).



Липидна пероксидација теоретски може резултовати дегенерацијом структуре мембране и губитком функције мембранских протеина (Girotti, 1985). Структурално растројство липидног двослоја доводи до промена у флуидности и ригидности мембране, што омогућава протеинима унутар мембране да буду директно нападнути. Тиме се нарушавају основне функције мембране попут активности интринсичких ензима и транспортера и/или делова енергетског механизма (Scott & Jackson, 2008).

Низ антиоксиданата и ензима је укључено у контролу и регулацију интрацелуларних концентрација липидних пероксида и продуката њихове разградње.

1.3.1.5 АЗОТ МОНОКСИД

Азот моноксид је слободни радикал са многобројним улогама у редокс сигнализацији. •NO се синтетише из аминокиселине L-аргинин, под дејством ендотелне, неуралне или индуцибилне азот моноксид синтетазе (Ignarro, 1987).



•NO продукција може бити посредована и •NO доносним молекулима који представљају врсте које су настале у току ендогеног •NO метаболизма и из којих •NO може бити рециклиран на местима удаљеним од места првобитне продукције. Потенцијални биолошки извор •NO-а представља редукција нитрата и нитрита, а недавно су у потенцијалне изворе интрацелуларног •NO сврстане и нитроване масне киселине (Jacob & Winyard, 2009).

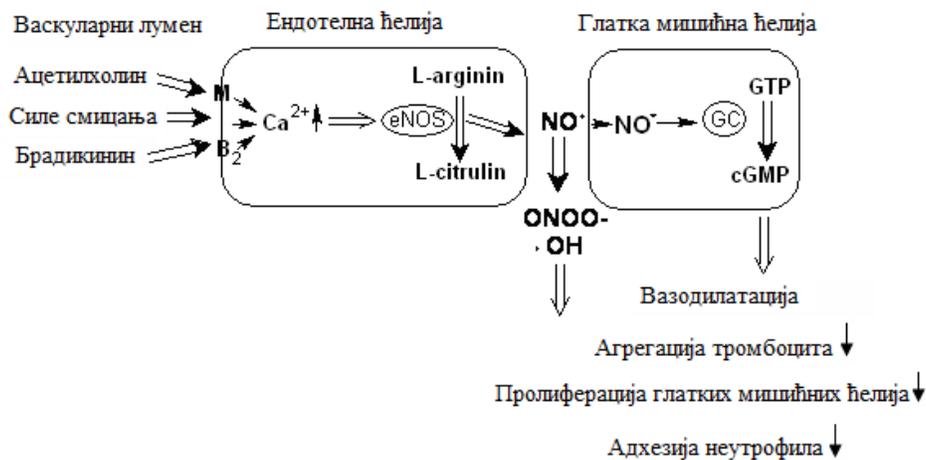
Слободно радикалска природа •NO налаже да су његове главне мете супстанце са металним центрима и парамагнетске супстанце, укључујући и друге слободне радикале (Jacob & Winyard, 2009). Реагујући са $\text{O}_2\bullet$, •NO инактивира одређене количине $\text{O}_2\bullet$ и делује цитопротективно, али се при том и сам инактивира, и уз то генерише можда и најтоксичнију реактивну врсту – пероксинитрит. ONOO^- (или његова протонизирана форма ONOOH) је јак оксидирајући агенс који води трошењу тиолских група, оштећењима ДНК, нитрацији протеина (Scott & Jackson, 2008).

•NO се лако везује за поједине прелазне метале, а његова главна улога у ћелијама је способност везивања за јон гвожђа у гуанил циклази, чиме активира овај ензим и доводи до стварања цикличног гуанозин монофосфата (сGMP), што доводи до релаксације глатких мишићних ћелија (Xu et al., 2005). При ниској концентрацији •NO може реаговати са хемоглобином и ова реакција представља примарни механизам уклањања и детоксификације •NO *in vivo* (конверзија у нитрате) (Moncada, 1999).

•NO може да реагује са многим биомолекулима, да изазове ихибицију активности многих ензима, да измени структуру ДНК, да изазове липидну пероксидацију, али исто тако може да делује и као антиоксидант и да штити ћелију

од агената који индукују оксидациони стрес (Eiserich et al., 1998), што је директно пропорционално продукцији •NO (мање количине делују цитопротективно). На тај начин регулише многе биолошке одговоре: индукцију и активацију гена, апоптозу, цитостазу, стимулацију имуног одговора, неуротрансмисију, инхибицију агрегације тромбоцита, релаксацију васкуларне мускулатуре (Mayer & Hemmens, 1997).

Слика 14. Стварање •NO и његово основна дејства у крвним судовима.



1.3.2 АНТИОКСИДАТИВНИ СИСТЕМ

Антиоксидант је свака супстанца која када је присутна у малим концентрацијама у поређењу са оксидабилним супстратом, значајно смањује или спречава оксидацију тог супстрата (Halliwell & Gutteridge, 1999). Термин „оксидабилни супстрат" подразумева скоро сваку супстанцу која може да се нађе у храни или ткивима људи, укључујући протеине, липиде, угљене хидрате и ДНК.

Поједини антиоксиданси имају способност да конвертују ROS у мање активне молекуле и спречавају трансформацију ових мање активних молекула у штетније форме, други делују као „хватачи“ слободних радикала, трећи минимизирају доступност прооксиданата попут гвожђа или бабра преко метал-везујућих протеина (Scott & Jackson, 2008).

ADS се може поделити на примарну и секундарну заштиту. Примарна антиоксидативна заштита обухвата неензимске и ензимске компоненте, док секундарна обухвата ензиме репараторе и дезинтеграторе, који “поправљају” оштећене молекуле и уништавају настала оштећења (Halliwell, 1999).

Табела 9. Примарна антиоксидативна заштита (Percival, 1996).

<p>Антиоксиданти пореклом из хране:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Витамин Ц • Витамин Е • Бета каротен и други каротеноиди и оксикаротеноиди као што су ликопен и лутеин • Полифеноли као што си флавоноиди, флавони, флавоноли и проантоцијаниди
<p>Ендогени антиоксиданти:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Билирубин • Тиоли као што су глутатион, липоична киселина, N-ацетил цистеин • NADPH и NADH • Убиквинон (коензим Q 10) • Мокраћна киселина • Ензими: супероксид дисмутаза, каталаза, ензими глутатионског редокс циклуса (глутатион пероксидаза, глутатион-S-трансфераза и глутатион редуктаза), пероксиредоксин, глутаредоксин, тиоредоксин редуктаза, итд.
<p>Метал-везујући протеини који заплещују слободне јоне гвожђа и бакра који су способни да катализују оксидативне реакције:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Албумин • Церулоплазмин • Феритин • Миоглобин • Трансферин

Главни антиоксидативни ензими су супероксид дисмутаза (SOD), глутатион пероксидаза (GSH Px) и каталаза (CAT), али и други антиоксидативни ензими попут пероксиредоксина, глутаредоксина и тиоредоксин редуктазе доприносе ћелијској заштити од оксидације.

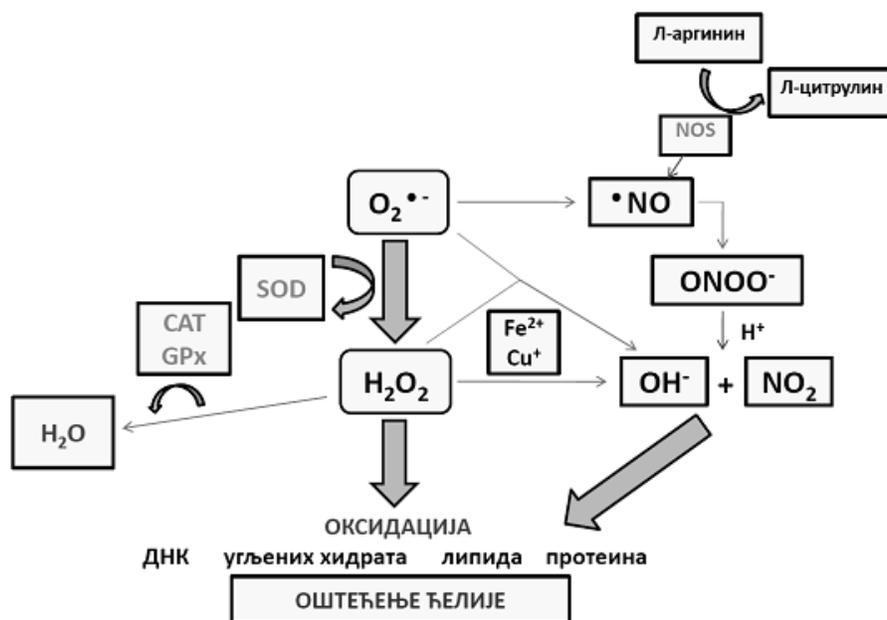
Слика 15. Главни антиоксиданти.



SOD чини прву линију заштите од оксидативног стреса, вршећи дисмутацију $O_2^{\bullet-}$ до H_2O_2 и O_2 (McCord & Fridovich, 1969). Код сисара постоје три изоформе овог ензима, и све захтевају постојање редокс активног прелазног метала (гвожђе, бакар-цинк или манган) на активном месту како би постигли каталитички распад $O_2^{\bullet-}$ (Culotta et al., 2006). Две изоформе SOD су лоциране у ћелијама, док се трећа налази у екстрацелуларном простору (Zelko et al., 2002).

CAT има неколико биолошких функција, али њена главна сврха је катализовање распада H_2O_2 , насталог дисмутацијом $O_2^{\bullet-}$, до H_2O и O_2 (Scott & Jackson, 2008). H_2O_2 се може уклонити и дејством GSH-Px, посебно када су концентрације H_2O_2 ниске (Sies, 1985). Код сисара постоји пет GSH-Px ензима (Brigelius-Flohe, 2006), и сви катализују редукцију H_2O_2 или органских пероксида (ROOH) до воде и алкохола (ROH), користећи редуковани глутатион (GSH) или понекад тиоредоксин или глутаредоксин као донор електрона (Bjornstedt 1994). Када је GSH донор електрона, он донира пар водоникових јона и оксидише до глутатион дисулфида (GSSG), који се под дејством глутатион редуктазе, у присуству NADPH обнавља (редукује) до GSH.

Слика 16. Настанак и елиминација основних RONS од стране основних антиоксидативних ензима.



GSH је најважнији неензимски антиоксидант у мишићима. Осим што представља супстрат за рад GSH-Px, GSH може и директно реаговати са низом радикала донирајући водоников јон (Scott & Jackson, 2008). Такође, GSH има улогу и у редуковању других антиоксиданата, попут витамина Е и Ц.

1.3.3 ВЕЖБАЊЕМ ИЗАЗВАН ОКСИДАТИВНИ СТРЕС

Парадоксално звучи да физичка активност, иако изазива оксидативни стрес, има низ здравствених бенефита попут снижења морталитета било ког узрока, као и смањења ризика од кардиоваскуларних болести, канцера и дијабетеса (Hardman & Stensel, 2009). Међутим, претходне три деценије истраживања показале су да се вежбањем изазван оксидативни стрес може посматрати кроз теорију хормезије (Mattson, 2008). Главна теза ове теорије је да се одговор биолошких система на излагање хемикалијама, токсинима и радијацији може описати кривом у облику звона, односно да ниске дозе одређених агенаса делују стимулативно, а високе инхибиторно (Radak et al., 2007). У биологији и медицини хормезија се дефинише као адаптивни одговор ћелија и организма на умерени (често интермитентни) стрес, а примери укључују исхемијско прекондиционирање, вежбање, дијететску енергетску рестрикцију, излагање ниским дозама одређених фитохемикалија (Mattson, 2008).

Најважнији ефекти вежбања на човеков организам јесу адаптациони процеси. Спортски тренинг се базира се на принципу преоптерећења и теорији негативног фидбека: спортисти се излажу тренажном стресу са циљем изазивања поремећаја хомеостазе и иницирања реакције организма у виду адаптације на тренажни стимулус (Seene et al., 1999). Под нормалним условима, тренажне сесије праћене су периодима одмора, током ког се организам суочава са последицама стреса, а као резултат настају различите адаптације у организму (Radak et al., 2001). Ови адаптивни процеси су системски, а у зависности од карактеристика вежбања, ефекти су специфични. На пример, у скелетним мишићима излагање појединачном аеробном тренингу доводи до смањења концентрације гликогена, док је нормална адаптација на редовни аеробни тренинг повећање нивоа гликогена значајно изнад

нивоа који се срећу код нетренираних мишића (Radak et al., 2007). Интензивни анаеробни тренинг доводи до повећања млечне киселине, чија концентрација у крви може бити и 20–25 mmol/l, али редовни анаеробни тренинг је у вези са адаптационим процесима који повећавају способност организма да се носи са млечном киселином побољшавајући њену елиминацију (Radak et al., 2007). Овај принцип може се применити и на ефекте вежбања на редокс статус вежбача. Наиме, једнократно излагање повећаном физичком напору доводи до повећане продукције прооксиданата, док редован тренинг доводи до усходне регулације антиоксидативног система, односно повећања способности организма да се носи са повећаним нивоима прооксиданата (Finaud et al., 2006).

Веза између вежбања и продукције слободних радикала први пут је документована пре више од три и по деценије, од стране *Dillard*-а и сарадника (1978). Од тада је објављено више стотина оригиналних научних радова на тему вежбањем изазваног оксидативног стреса. Иако постоје одређене несагласности у литератури, из досадашњих истраживања може се закључити да и аеробно и анаеробно вежбање има потенцијал да резултује повећаном продукцијом слободних радикала, која може али и не мора довести до акутног оксидативног стреса (Fisher-Wellman & Bloomer, 2009; Vollaard et al., 2005; Finaud et al., 2006; Bloomer & Goldfarb, 2004). Степен поремећаја редокс равнотеже индукован једнократним вежбањем зависи од много фактора, између осталог типа вежбања, интензитета и обима вежбања, утренираности вежбача, здравственог стања вежбача, пола, старости, навика у исхрани и коришћења суплемената (Fisher-Wellman & Bloomer, 2009).

Да би тренажни програм довео до повећања ефикасности антиоксидативног система, он мора бити довољно дуг и интензиван, како би стимулисао адаптивне процесе. Доступна литература указује на то да су ови адаптивни процеси најочљивији код особа чије је тренажно стање на почетку експерименталног протокола било на ниском нивоу (Finaud et al., 2006). С друге стране, у литератури је документовано и смањење ефикасности антиоксидативног система код врхунских спортиста који су подвргнути исцрпљујућем тренингу и такмичењима (Finaud et al., 2006). Те студије указују на то да постоји граница изнад које додатна

производња RONS изазива поремећај здравља, и што је у спорту много чешће – претренираност.

1.3.3.1 ВЕЖБАЊЕМ ИЗАЗВАН ОКСИДАТИВНИ СТРЕС У СРЦУ

Постнеонатално срце има низак степен ћелијског раста и спор обрт протеина (Halliwell & Gutteridge, 1999). Ове функционалне карактеристике наводе на то да миокард има смањену способност адаптације на акутно или хронично вежбање (Ji, 2000). Обзиром да се миокард састоји претежно од аеробног ткива, он има већу активност антиоксидативних ензима у поређењу са мишићним ткивом, али имајући у виду ниво потрошње кисеоника и продукције ROS, способност срчаног мишића да неутралише ROS је ограничена (Ji, 2000). Чак и у миру, потрошња кисеоника по граму срчаног мишића је већа него потрошња од стране скелетних мишића током интензивног вежбања (Atalay & Sen, 1999). Током вежбања, коронарни проток крви се повећава и до четири пута, а миокард има велики капацитет да екстрахује кисеоник из крви (Ascensão et al., 2003). Овако велики степен срчаног оксидативног метаболизма може бити предиспонирајући фактор за повећану продукцију редукованих форми кисеоника и његових реактивних деривата (Ji, 1999). Стога се може сматрати да је срце екстремно подложно оксидативном стресу (Ascensão et al., 2003).

Сматра се да су митохондрије и механизам повезан са функцијом ксантин оксидазе главни извору ROS у срцу. Промене у интрацелуларним концентрацијама АТР, АДП и АМР, снижење резерви гликогена, промене температуре и рН вредности или губитак хомеостазе Ca^{2+} јона, могу бити важни стимулуси за повећану ROS продукцију у миокарду током и након вежбања. Постоје директни докази да акутно вежбање може изазвати повећање продукције прооксидативних врста у срцу, али су исто тако документоване и промене у антиоксидативном систему срца (Ascensão et al., 2003). Одбрана срчаних миоцита од токсичних ефеката ROS врши се путем неколико антиоксидативних стратегија (Powers & Jackson, 2008). Главни антиоксидативни ензими у срцу јесу SOD, CAT И GPx, али и додатни ензими попут тиоредоксина, глутаредоксина и пероксиредоксина имају

своју улогу (Murphy, 2012). Такође, и неензимски систем има своју улогу, пре свега GSH, мокраћна киселина и билирубин. Резултати студија о ефектима вежбања на антиоксидативни систем у срцу нису конзистентни. Разлози за дивергентне резултате нису разјашњени, али могуће је да до различитости резултата долази услед узимања узорка срчаног ткива из целог срца уместо из комора, методолошких разлика у сензитивности есеја који се користе за одређивање ензимске активности, различитог времена узорковања ткива, малог броја узорака у већини студија, као и разликама у примењеним тренажним протоколима. На пример, у поређењу са трчањем на тредмилу, пливање код пацова се одликује интермитентним епизодама хипоксије и класичним индексима хроничног стреса, што може маскирати вежбањем изазване адаптације. Ипак, на основу до сада објављених студија о утицају редовног аеробног тренинга на антиоксидативни капацитет у срцу, може се извести закључак да тренинг издржљивости доводи до повећања експресије SOD у срчаним митохондријама, као и других антиоксидативних ензима и неензимских компоненти, пре свих GSH (Ascensão et al., 2003; Powers et al., 2014). Ове адаптације омогућавају бољу толеранцију срца на оксидативни стрес, као и бољу функцију срца, како у миру, тако и у условима који доводе до повећаног оксидативног стреса. Стога се аеробно вежбање користи као средство за прекондиционирање срца. Редовно излагање аеробном тренингу доводи до промена у срчаном фенотипу, што резултује протекцијом срца од повреда изазваних исхемијом-реперфузијом (ИР) (Powers et al., 2008; Kavazis, 2009; Frasier et al., 2011). Иако вежбање повећава експресију низа срчаних гена, све је већи број научних доказа да у вежбањем изазваном кардиопротективном фенотипу важну улогу играју адаптације антиоксидативног система у срцу (Frasier et al., 2013; Powers et al., 2014).

1.3.4 ОКСИДАТИВНИ СТРЕС И ПРЕТРЕНИРАНОСТ

Према оригиналној стрес теорији, развијеној од стране Селија (1936), излагање организма неком хроничном стресору у почетку доводи до смањења, потом до повећања отпорности организма, а након тога долази до исцрпљења

организма. Хронични стресори могу бити веома опасни уколико недостају периоди одмора, неопходни за опоравак и ефикасан одговор на стрес (Radak et al., 2008). Периоди интензивног тренинга могу довести до пада антиоксидативног капацитета, и последично хронично повећаног оксидативног стреса. Иако још увек не постоје директни докази, оксидативни стрес се сматра једним од узрока синдрома претренираности (McKenzie, 1999; Petibois et al., 2002; Margonis et al., 2007; Tanskanen et al., 2010).

Обзиром на мали број студија, значај оксидативног стреса у настанку и развоју претренираности још увек је нејасан. Обзиром да није етички тренирати спортисте на тај начин да доспеју у стање претренираности, број студија на хуманој популацији је изразито мали, односно те студије су заправо пратиле ефекте периода интензивног вежбања, односно стања функционалног или почетка нефункционалног преоптерећења (Margonis et al., 2007; Tanskanen et al., 2010). *Ogonovszky* и сарадници испитивали су ефекте протокола вежбања умереног, високог и превеликог оптерећења на маркере оксидативног стреса и ДНК оштећења у мозгу (2005a) и јетри (2005b) пацова. Они су пронашли да претренираност не доводи до оксидативног стреса у мозгу (*Ogonovszky et al.*, 2005a), али да доводи до оксидативних оштећења нуклеарне ДНК у јетри (*Ogonovszky et al.*, 2005b). Након што су *Hohl* и сарадници (2009) развили протокол за развој претренираности код пацова, објављено је још пар радова на тему везе између оксидативног стреса и претренираности, од стране различитих истраживачких тимова и у различитим ткивима. Тако су нпр. *Dong* и сарадници (2011) показали да претренираност може активирати NADPH-оксидазом посредовану хиперпродукцију ROS, и да је NADPH оксидаза одговорна за апоптозу неутрофила и оштећење лимфоцитне ДНК запажене у претренираних пацова (*Dong et al.*, 2011). *Ferraresso* и сарадници (2012) су показали да су претренирани пацови имали повишене вредности TBARS, али и повишену активност SOD, CAT и GR, како у мишићима, тако и у крви. Аутори су закључили да је повећан ниво антиоксидативне заштите адаптивни механизам на повећану ROS продукцију код претренираних пацова.

II

ЦИЉ

ИСТРАЖИВАЊА

2.1 ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ СТУДИЈЕ

Циљеви студије:

- 1) Први циљ истраживања је да испита ефекте неадекватно дозираног тренажног оптерећења (експерименталног протокола за изазивање претренираности) на кардиодинамске параметре и коронарни проток изолованог срца пацова.
- 2) Други циљ студије је расветљавање улоге прооксидантних молекула у срчаној функцији, односно утврђивање ефеката неадекватно дозираног тренажног оптерећења (експерименталног протокола за изазивање претренираности) на оксидативни стрес у срцу (коронарном ефлуенту изолованог срца) пацова.
- 3) Споровођење тестова оптерећења има за циљ евалуацију ефеката тренажног програма на физичке перформансе пацова, обзиром да је смањење спортске ефикасности једини сигуран знак претренираности.
- 4) Међу циљеве истраживања спада и утврђивање ефеката примењених протокола вежбања на телесну масу пацова и однос масе тела и масе срца пацова, односно утврђивање индекса хипертрофије срца.

Хипотезе студије:

- 1) Основна хипотеза студије је да ће неадекватно дозирана физичка активност имати штетан ефекат на функцију изолованог срца пацова.
- 2) Ова негативна дејства неадекватно дозираног тренажног оптерећења биће у корелацији са променом нивоа (повећањем нивоа) оксидативних параметара у коронарном ефлуенту пацова.
- 3) Код пацова изложеним неадекватно дозираном физичком оптерећењу долазиће до постепеног пада уместо раста физичких способности.
- 4) У експерименталној групи пацова доћи ће до пада телесне масе, а индекс хипертрофије срца биће већи у односу на друге две контролне групе (нетрениране и умерено трениране пацове).

III

МАТЕРИЈАЛ

И МЕТОДЕ

3.1 ЕТИЧКИ АСПЕКТИ

Студија је одобрена је од стране Етичког комитета Факултета медицинских наука и Управе за ветерину Министарства пољопривреде, шумарства и водопривреде. Спроведена је према принципима Добре лабораторијске праксе и правилима о добробити животиња (Директива 2010/63/EU Европског парламента и савета за заштиту животиња коришћених за научне сврхе) у Лабораторији за кардиоваскуларну физиологију Факултета медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу.

3.2 ИСПИТАНИЦИ

У студији су коришћени пацови Вистар албино соја (n=42), женског пола, старости 8 недеља и телесне масе 200-250 грама (на почетку експеримента). Животиње су набављене из Одељења за узгој лабораторијских и експерименталних животиња на Војномедицинској академији. Током трајања експерименталног периода пацови су били смештени у кавезе (3 пацова у једном кавезу) у просторији у којој је температура одржавана на 25 степени, и 12:12 часова циклус светлост:тама (виваријум Института за физиологију, Факултет медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу). Конзумирали су комерцијалну храну за пацове (20% протеинска храна, Ветеринарски завод Суботица) и воду *ad libitum*.

Прорачун величине узорка извршен је на основу претходно публикованог истраживања у ком су аутори испитивали ефекат протокола претренираности идентичном нашем на оксидативни стрес и апоптозу кардиомиоцита пацова (Ferrarezzo et al., 2012). За прорачун је коришћена једнофакторска АНОВА, уз претпоставку алфа грешке од 0.05 и снаге студије 0.8 (бета грешка 0.2) и уз коришћење одговарајућег рачунарског програма (Faul et al., 2007).

3.3 ПРОТОКОЛ ИЗВОЂЕЊА СТУДИЈЕ

Студија је трајала 12 недеља. На почетку студије, пацови су методом случајног избора подељени у три групе: 1) контроле (n=21), 2) умерено тренирани

пацови (n=14) и 3) претерано често тренирани (претренирани) пацови (n=7). Пацови из ове три групе су током трајања студије били подвргнути тренингу пливања према различитом тренажном протоколу. Ефекти примењених тренажних протокола на физички капацитет пацова праћени су повременим извођењем тестова оптерећења. Ефекти примењених тренажних протокола на морфометријске карактеристике пацова, функцију срца и оксидативни стрес у срцу евалуирани су након жртвовања животиња.

3.3.1 ТРЕНАЖНИ ПРОТОКОЛИ

Пацови су 5 дана у недељи били подвргнути тренингу пливања у стакленом базену за експерименталне животиње (димензије базена: 80 x 60 x 100cm). Температура воде у базену је одржавана на 34 C° уз помоћ електричног грејача. Током пливања, пумпа уграђена у базен је константно правила таласе, како би се пацовима онемогућило плутање. Пацови су током пливања непрестано надзирани.

Слика 17. Контрола температуре воде у базену.



Протокол тренинга експерименталне групе (претерано често тренирани пацови) дизајниран је на основу претходно публиковане студије која је имала за циљ развој протокола за изазивање претренираности код пацова (Hohl et al., 2009). Протокол који су *Hohl* и сарадници (2009) предложили заснива се на повећању учесталости тренинга и скраћењу времена за опоравак. Једина разлика између протокола који смо ми применили и протокола развијеног од стране *Hohl* и сарадника (2009) је у врсти физичке активности којој су пацови подвргнути – они су користили трчање умереним интензитетом на покретној траци, док су пацови у нашој студији пливали умереним интензитетом. Протокол по ком су пливали претерано често тренирани пацови (II група пацова) у нашој студији приказан је у Табели 10.

Табела 10. Протокол тренинга за изазивање претренираности код пацова.

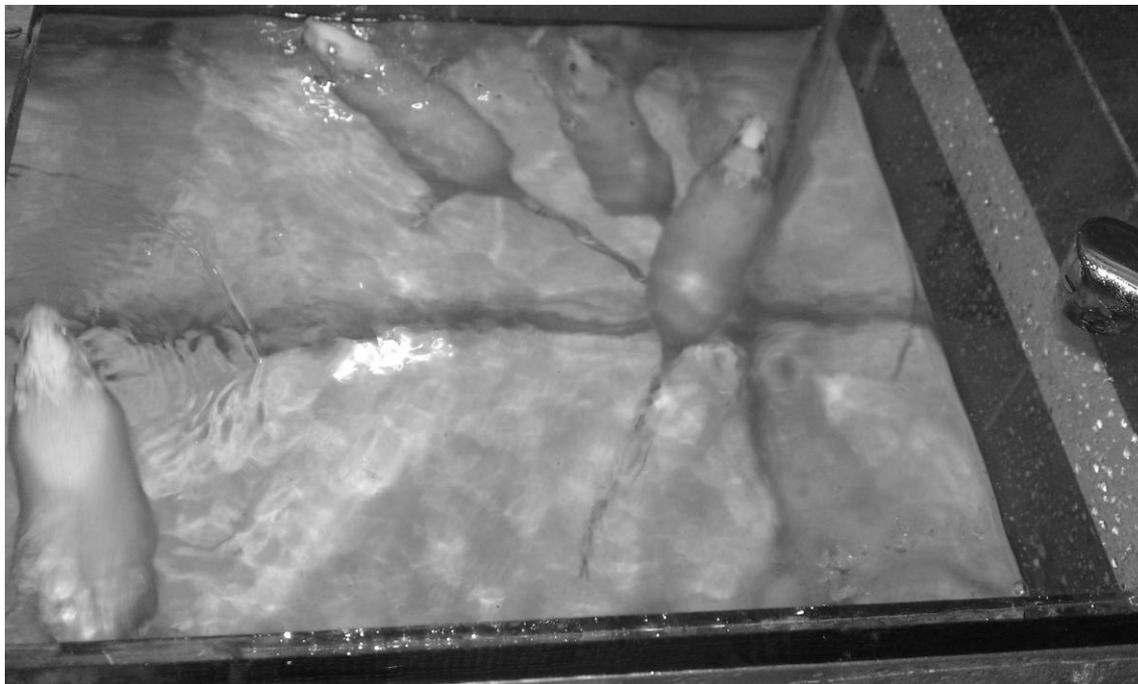
Недеља	Тренажна фаза	Трајање тренинга (min)	Број тренинга дневно (n)	Опоравак између тренинга (h)
1	Фаза адаптације на воду	5-15	1	24
2	Фаза тренинга 1	20	1	24
3		30	1	24
4		45	1	24
5		60	1	24
6	Фаза тренинга 2	60	1	24
7		60	1	24
8		60	1	24
9		60	1	24
10	Фаза преоптерећења	60	2	4
11		60	3	3
12		60	4	2

Ефекти експерименталног протокола за изазивање претренираности евалуирани су поређењем са ефектима умереног тренажног протокола и поређењем вредности испитиваних параметара са вредностима измереним код контролних (нетренираних) пацова.

Умерено тренирани пацови (Т група) су до девете недеље тренинга тренирали по протоколу из Табеле 10. Након девете недеље тренажно оптерећење је у П групи нагло порасло на рачун повећања броја тренинга и скраћења времена за опоравак између тренинга (а тиме и укупног обима тренинга), док је код Т пацова тренажно оптерећење остало исто као и у „фази тренинга 2“ (5 пута недељно по 60 минута). Протокол по ком је тренирала Т група пацова представља најчешће коришћени тренажни протокол у студијама физиологије напора.

Пацови из контролне групе (К група) представљају нетрениране, седентарне пацове. Они нису били подвргнути тренажном протоколу, али јесу стављани у базен 5 пута недељно по 3 минута ради изазивања стреса који сама водена средина чини на пацове.

Слика 18. Пливачки тренинг.



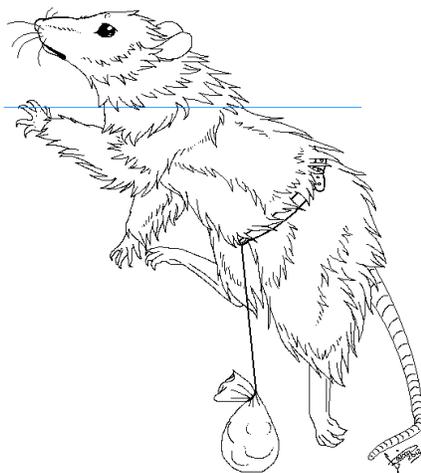
3.3.2 ТЕСТ ОПТЕРЕЋЕЊА

Обзиром да је погоршање спортског извођења једини сигуран знак претренираности (Meeusen et al., 2013), са циљем евалуације ефеката тренажног програма на физичке перформансе пацова, у току трајања студије спроведено је 6 тестова оптерећења (на крају I, V, IX, X, XI, XII недеље).

Сваки тест оптерећења је спроведен 32 сата након последњег тренинга, и 32 сата пре наредног тренинга, како би се омогућио опоравак након и пре тренажних напора.

Тест оптерећења се састојао од пливања до отказа са оптерећењем од 10 % од телесне масе пацова (Vocalini et al., 2010). Оптерећење је вршено качењем металног тега гумицом око струка пацова. Истовремено су плувала два пацова које је надзирао по један испитивач. Мерено је време које пацов проведе пливајући. Тест се завршавао када би пацов 10 секунди провео под водом.

Слика 19. Начин примене додатног оптерећења при тестирању издржљивости пацова.



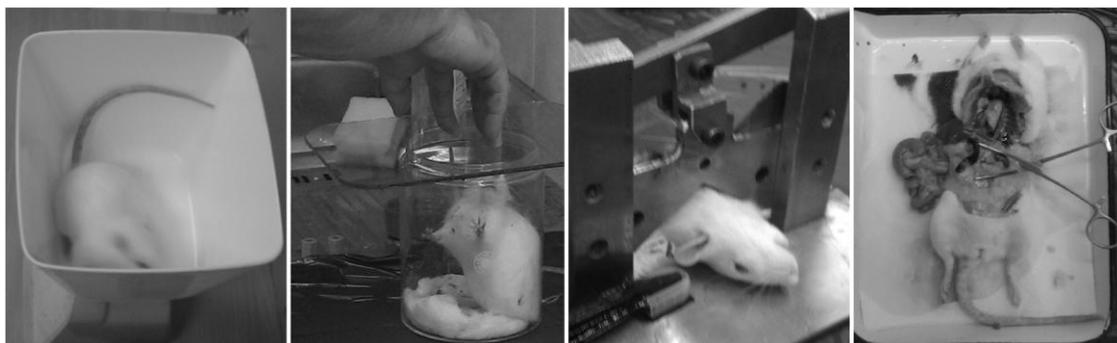
3.3.3 ЖРТВОВАЊЕ ЖИВОТИЊА

Жртвовање пацова је вршено три пута у току трајања експерименталног периода. На самом почетку студије (у првој недељи) жртвовано је седам животиња из контролне групе (K1 подгрупа). Након девете недеље, пре наглог повећања тренажног оптерећења, жртвоване су још две подгрупе пацова: седам пацова из контролне групе (K9 подгрупа) и седам пацова из умерено трениране групе (T9

подгрупа). На крају студије (након 12. недеље) жртвоване су преостале животиње: седам контролних, седам умерено тренираних и седам претерано често тренираних пацова (подгрупе К12, Т12 и П12). Жртвовање животиња у деветој недељи вршено је ради утврђивања ефеката неадекватно дозираног тренажног оптерећења (претерано честог тренинга током последње три тренажне недеље) у односу на умерени тренажни протокол.

Жртвовање животиња вршено је 32 сата након последњег теста оптерећења. Жртвовање је вршено након мерења телесне масе пацова, методом декапитације, након краткотрајне наркозе етром и премедикације хепарином као антикоагулантом. Након жртвовања извршена је торакотомија и срце је изоловано.

Слика 20. Мерење телесне масе, наркоза, декапитација и торакотомија.



3.4 КАРДИДИНАМСКА МЕРЕЊА

Непосредно након торакотомије срца пацова су изолована и перфундована методом ретроградне перфузије по Лангендорфу. Током коронарне ауторегулације мерен је коронарни проток и праћени следећи параметри функције леве коморе:

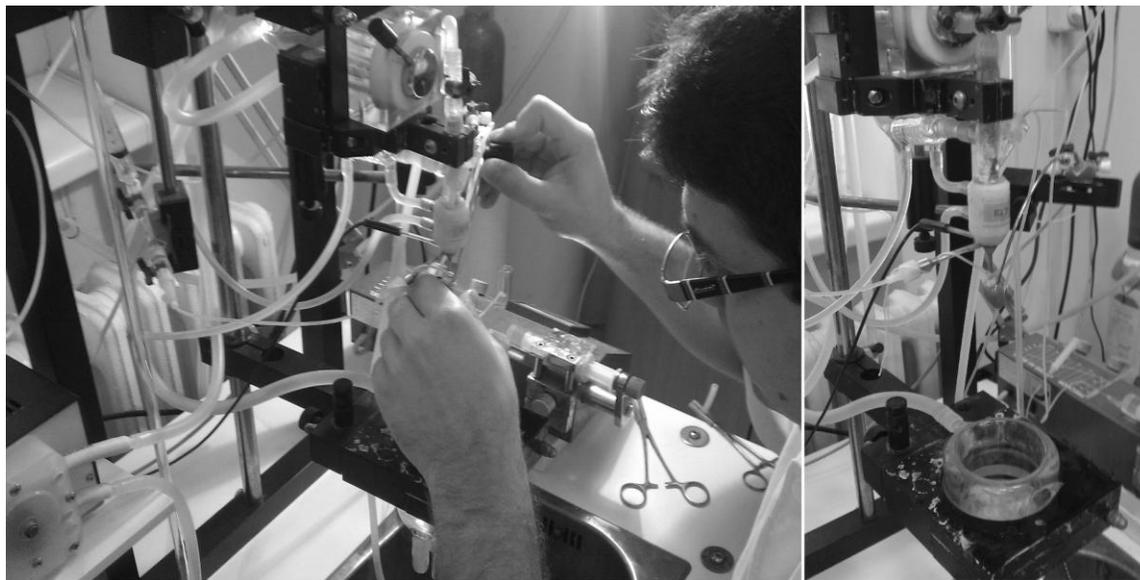
- 1) $dp/dt \max$ - максимална стопа промене притиска у левој комори,
- 2) $dp/dt \min$ - минимална стопа промене притиска у левој комори,
- 3) SLVP - систолни притисак леве коморе,
- 4) DLVP - дијастолни притисак леве коморе,
- 5) HR - срчана фреквенца.

3.4.1 ИЗОЛОВАЊЕ СРЦА ПАЦОВА

Након хируршког отварања абдомена, дијафрагма је пресечена лучно, с лева на десно, а затим је грудни кош отворан, брзо, бочно, дуж мамиларне линије. Да би се одржало у релативној хомеостази, током ових процедура, срце је преливано физиолошким раствором (+4°C). По отварању грудног коша, пресечен је перикард на врху срца и на тај начин срце је било спремно за изоловање. Након пресецања перикарда, крвни судови на бази срца су ресецирани, орган извађен из грудног коша и одмах стављен у леден физиолошки раствор (од -4 до -10 °C), чиме су импровизирана тзв. „физиолошка клешта“ и метаболички процеси у миокарду сведени на минимум.

По стављању органа на лед, спроведена је тупа препарација базе срца, са отклањањем свих елемената, изузев асцедентне аорте, јер се кроз њу одвија ретроградна перфузија. Препарисана аорта је, потом, концем причвршћена (везана) за канилу за ретроградну перфузију. У циљу што поузданијих резултата, односно одржања виталности препарата, ова хируршка процедура трајала је свега 2-3 минута.

Слика 21. Постављање срца на апарат по Лангендорфу.



Након постављања изолованог срца на апарат по Лангендорфу, у пределу леве аурикуле, пресечена је лева преткомора, чиме је приступљено митралној валвули. Потом су, пинцетом, разорени митрални записци, што у нашем експерименталном моделу има двоструки значај: 1) на овај начин притисак у левој преткомори је сведен на нулу, чиме се искључује сваки утицај на коронарну циркулацију, који не зависи од функције леве коморе. То омогућава постизање оптималних услова за ретроградну перфузију изолованог срца, јер ток раствора за перфузију има следећи смер: аорта - лева преткомора - лева комора - коронарни синус - коронарне артерије - коронарне вене, што фокусира и простор нашег истраживања на срце и коронарну циркулацију, 2) прокидањем митралне валвуле се обезбеђује улазак и постављање сензора у леву комору преко кога се прати функција срчаног мишића.

3.4.2 РЕТРОГРАДНА ПЕРФУЗИЈА СРЦА ПО ЛАНГЕНДОРФУ

Експериментална истраживања у нашој студији су спровођена на апарату по Лангендорфу (*LF-01 F-P Experimetria Ltd, 1062 Budapest, Hungary*). Основне компоненте овог апарата су следеће:

- 1) две вертикалне стаклене цеви, исте висине, од којих се цев мањег калибра налази у цеви већег калибра. Између површине ове две цеви циркулише вода, која се убацује у цев већег калибра путем бочних цеви и система црева, а претходно се у воденом купатилу загрева до одређене температуре. У цев мањег калибра се, методом негативног притиска убацује комплексан физиолошки раствор (у нашем случају *Krebs-Henseleit*-ов раствор), који има сличне перформансе као екстрацелуларна течност. Циркулишућа вода у цеви већег калибра се загрева тако да раствор у цеви мањег калибра на излазу из система има температуру 37 °C тј. оптималну телесну температуру. Цев мањег калибра се завршава излазом, на који се поставља препарат изолованог срца;
- 2) резервоара у коме се налази комплексни *Krebs-Henseleit*-ов раствор, чија је запремина четири литра, који је спојен са једне стране са унутрашњом цеви мањег калибра, а са друге стране са боцом у којој се налази смеша гасова O₂/CO₂;

Табела 11. Комплет реагенаса за припремање *Krebs-Henseleit*-овог раствора (*Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Germany*).

Натријум хлорид (NaCl, 27.216 g/4L), калијум хлорид (KCl, 1.4 g/4L), магнезијум сулфат (MgSO₄×7H₂O, 1.636 g/4L), калијум дихидроген фосфат (KH₂PO₄×2H₂O, 0.0644 g/4L), натријум бикарбонат (NaHCO₃, 8.36g/4L), глукоза (C₆H₁₂O₆×H₂O, 8.8g/4L) и калијум хлорид (CaCl_{2(anh)}, 1.117 g/4L).

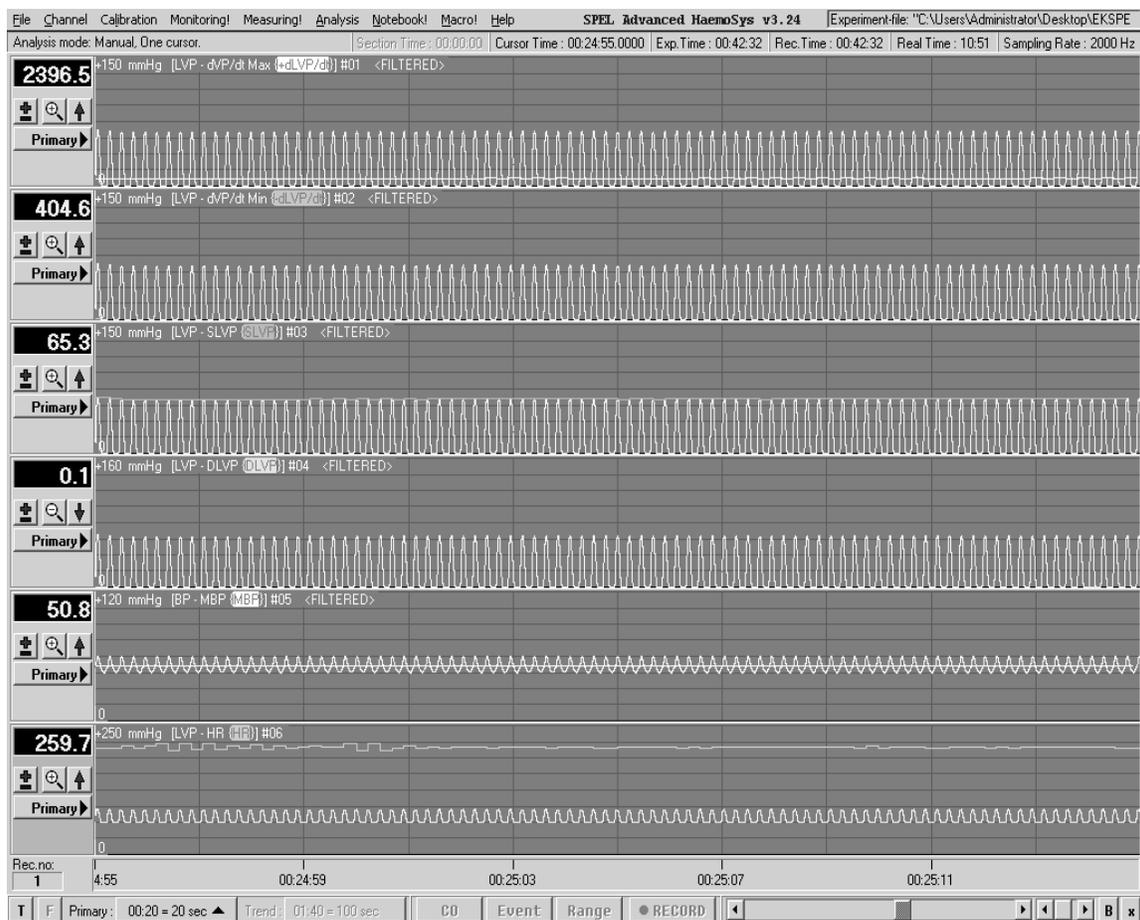
Табела 12. Састав *Krebs-Henseleit*-овог раствора.

Супстанца	Количина (mmol/L)
NaCl	118
KCl	4.7
MgSO ₄	1.66
KH ₂ PO ₄	1.18
NaHCO ₃	24.88
C ₆ H ₁₂ O ₆	5.55
CaCl ₂	2.52
*pH раствора износи 7.4	

- 3) боце са смешом гасова у односу O₂ : CO₂ = 95 % : 5 %, а која је спојена са резервоаром у коме се налази *Krebs-Henseleit*-ов раствор. Боца са смешом гасова има двоструки задатак: а) да постигне физиолошки парцијални притисак кисеоника и угљен диоксида какав егзистира у артеријској крви и б) да негативним притиском који ствара у резервоару убацује раствор у унутрашњу цев система цеви;
- 4) каниле, која спаја изводну цев система цеви и асцедентну аорту изолованог срца пацова;
- 5) воденог купатила које загрева воду у спољашњој цеви и на тај начин индиректно постиже температуру физиолошког раствора од 37 °C;
- 6) инфузионе пумпе, којом се жељени агенс адекватном брзином (у зависности од базалног коронарног протока) администрира непосредно на споју каниле и асцедентне аорте,
- 7) рачунара са одговарајућим софтвером (*Spel Advanced HaemoSys v3.24*) преко кога се континуирано прате кардиодинамски параметри срчаног рада. Рачунар је повезан са сензорима преко којих добија податке о раду срца.

8) Сензора (трансдјусера) који су са једне стране повезани са различитим структурама изолованог срца, а са друге стране са рачунаром. Улога сензора је у континуираном регистровању функције миокарда - леве коморе (промена притисака, систолног и дијастолног притиска, срчане фреквенце, притисака у аорти). Сензор путем ког се врши праћење кардиодинамских параметара (*transducer BS4 73-0184*) је повезан са лучно савијеном, танком металном цеви на чијем крају се налази балончић (пречника 5 mm, latex/најлон фолија) испуњен дестилованом водом. Овај балончић се након пресецања митралне валвуле убацује у леву комору, надува, и омогућава сензору директно регистровање притисака и срчане фреквенце из ове шупљине срца. Обзиром на морфолошку и функционалну доминантност леве коморе, праћењем ових параметара се може објективно и прецизно испитати функција читавог срца.

Слика 22. Оригинални графички запис једног од експеримената.



Проток крви кроз коронарне крвне судове (CF) се изражава у ml/min и мери се скупљањем капи перфузионог раствора који излазе из коронарних крвних судова и срца, флоуметријском методом.

За изучавање функције миокарда и коронарне циркулације определили смо се за модификовани Лангендорфов модел изолованог срца, у ком се перфузија изолованог срца врши при константном протоку кроз коронарно васкуларно корито, док је коронарни перфузиони притисак промењив. Коронарни перфузиони притисак, који се региструје на писачу посебним системом преносника (трансдјусера), је постепено повећаван (од 40 до 120 cmH₂O) ради успостављања коронарне ауторегулације. Вредности кардиодинамских параметара и коронарни проток бележени су током пет различитих вредности CPP-а: 40, 60, 80, 100, 120 cmH₂O.

3.5 ОКСИДАТИВНИ СТРЕС У КОРОНАРНОМ ЕФЛУЕНТУ

Током коронарне ауторегулације, односно сваког нивоа притиска коронарне перфузије (40, 60, 80, 100, 120 cmH₂O) сакупљан је коронарни венски ефлуент, који је коришћен за анализу нивоа реактивних кисеоничних и азотних врста.

У узорцима коронарног ефлуента спектрофотометријском методом (*Analytic Jena Specord S 600, UK*) одређивани су следећи параметри оксидативног стреса:

- 1) супероксид анјон радикал (O₂^{•-}),
- 2) водоник пероксид (H₂O₂),
- 3) азот моноксид ([•]NO),
- 4) индекс липидне пероксидације (TBARS).

За одређивање параметара оксидационог статуса, коришћени су комерцијални реагенси *pro analysis* квалитета произвођача *Sigma–Aldrich Chemie GmbH (Germany)*.

Табела 13. Комплет реагенаса за детерминацију прооксидативних врста у коронарном ефлуенту.

<p>Супероксид анјон радикал TRIS (Трис (хидроксиметил) аминоетан, $C_4H_{11}NO_3$), Мг 121.14; 37% хлороводонична киселина (HCl), $\rho=1,19 \text{ gcm}^{-3}$, Мг 36.5; Na_2EDTA, Мг 372.24; Нитро-тетразолијум плаво хлорид (NBT, $C_{40}H_{30}ClN_{10}O_6$), Мг 817.6; Желатин ($C_{15}H_{11}N_2 NaO_2$), Мг 61.5 kDa.</p>
<p>Водоник пероксид Калијум хидрогенфосфат дихидрат ($K_2HPO_4 \times 2H_2O$) Мг 214.23; калијум дихидрогенфосфат дихидрат ($KH_2PO_4 \times 2H_2O$) Мг 164.09; натријум хлорид (NaCl) Мг 58.44; водоник пероксид (H_2O_2), Мг 34.01; D(+)-глукоза монохидрат (декстроза), Мг 198.17; фенол црвено (phenol red, $C_{19}H_{14}O_5S$), Мг 354.4; пероксидаза из коњске ротквице (peroxidase from horse radish – HRPO EC 1.11.1.7), Мг 44 kDa.</p>
<p>Нитрити (азот моноксид) Сулфанилна киселина (4-амино бензенсулфонска киселина, $C_6H_7NO_3S$), Мг 173.19; N-(1-нафтил)-етилендиамин дихидрохидрат (NEDA, $C_{12}H_{15}C_{12}N$), Мг 259.18; амонијум хлорид (NH_4Cl), Мг 53.49; Боракс ($Na_2B_4O_7 \times 10H_2O$), Мг 381.4; 85% орто-фосфорна киселина (H_3PO_4), $\rho=1,685 \text{ gcm}^{-3}$; натријум нитрит ($NaNO_2$), Мг 69.00.</p>
<p>Индекс липидне пероксидације 2-тиобарбитурна киселина (ТВА, $C_4H_4N_2O_2S$), Мг 144.15; натријум хидроксид (NaOH) Мг 40.00.</p>

3.5.1 ОДРЕЂИВАЊЕ НИВОА СУПЕРОКСИД АНЈОН РАДИКАЛА

Одређивање концентрације супероксид анјон радикала ($O_2^{\bullet-}$) у коронарном ефлуенту заснива се на реакцији $O_2^{\bullet-}$ са нитро тетразолијум плавим (*Nitro Blue Tetrazolium* - NBT) до нитроформазан плавог (Auclair & Voisin, 1985). Мерење се врши на таласној дужини максималне апсорпције $\lambda_{\text{max}}=550 \text{ nm}$.

Есејна смеша садржи: 50 mM TRIS-HCl пуфера (pH = 8.6), 0.1 mM EDTA, 0.1 mg/ml желатина и 0.1 mM NBT. Пре употребе раствор се претходно гасира азотом под притиском у трајању од једног часа.

У епрувете (12 x 100) пипетира се 50 μl коронарног ефлуента и 950 μl есејне смеше, чиме реакција отпочиње. Као слепа проба уместо коронарног ефлуента користи се адекватна количина *Krebs-Hensenleit*-овог раствора. На самом почетку реакције измери се екстинкција смеше и нотира се као екстинкција E_1 . Сваких 60 секунди се врши мешање пластичним штапићем и нотира екстинкција након мешања до своје стабилизације, што подразумева две узастопне приближно исте екстинкције. Последња екстинкција се означава као E_2 . Исти поступак се примењује и за слепу пробу. Концентрација ослобођеног $O_2^{\bullet-}$ добија се на основу следећих једначина:

$$\begin{aligned}\Delta E_u &= E_{2u} - E_{1u} && \text{(за узорак)} \\ \Delta E_{sp} &= E_{2sp} - E_{1sp} && \text{(за слепу пробу)} \\ \Delta E &= \Delta E_u - \Delta E_{sp}\end{aligned}$$

$$\frac{\text{nmol O}_2}{\text{ml коронарног ефлуента}} = \frac{\Delta E}{0.015} \times \frac{1}{0.05}$$

Ниво O_2^{\bullet} у коронарном венском ефлуенту изражен је у *nmol*.

3.5.2 ОДРЕЂИВАЊЕ НИВОА ВОДНИК ПЕРОКСИДА

Детерминација количине водоник пероксида (H_2O_2) заснива се на оксидацији фенол-црвеног помоћу водоник пероксида, реакцијом која је катализована ензимом пероксидазом из коњске ротквице (*Horse Radish Peroxidase – HRPO*) (Pick & Keisari, 1980).

Ова реакција резултује формирањем једињења чији је максимум апсорпције на $\lambda_{\text{max}} = 610 \text{ nm}$. Линеарна зависност апсорбанце на 610 nm од концентрације H_2O_2 је постојана за $1 - 60 \text{ mM}$ опсег концентрација ($1 - 60 \text{ nmol/ml}$).

Ова метода омогућује детерминацију настајања и ослобађања H_2O_2 за временски интервал од $5 - 60$ минута. У епрувете (12×100) се пипетира 200 ml коронарног ефлуента и 800 ml свеже направљеног раствора фенол црвеног (*Phenol Red Solution – PRS*) који садржи 140 mM NaCl , 10 mM калијум фосфатног пуфера ($\text{pH} = 7$), $5.5 \text{ mM D(+)-глукозе}$ и 0.28 mM фенол-црвеног. Узорцима се затим дода 10 ml ($1 : 20$) *HRPO*, припремљен *ex tempore*. Узорци се остављају на собној температури 10 минута, а затим се подеси $\text{pH} \approx 12$, помоћу 1 M NaOH . Као слепа проба користи се адекватна количина *Krebs-Hensenleit*-овог раствора.

Концентрација ослобођеног H_2O_2 у коронарном ефлуенту израчунава се на основу калибрационог дијаграма (стандардне криве), који се одређује за сваки есеј. За конструкцију стандардне криве користи се стандардни (*Stock*) раствор H_2O_2 , уз претходну проверу концентрације (A_{230} за $10 \text{ mM H}_2\text{O}_2$ износи 0.810). У три епрувете пипетира се, уместо коронарног ефлуента, $5, 10$ и 20 ml 1 mM раствора

H₂O₂, 200 ml дестиловане воде, 800 ml раствора фенол-црвеног и 10 ml (1 : 20) HRPO. Након инкубације од 10 минута на собној температури, подеси се рН ≈ 12 , помоћу 1M NaOH (10ml). Тако је финална концентрација H₂O₂ у три узорка стандарда износила: 2.75, 5.49, и 10.99 nmol/ H₂O₂/ml.

Концентрација, а затим и количина ослобођеног H₂O₂ у коронарном ефлуенту израчунава се на основу фактора апсорбанце (F)/nmol H₂O₂:

$$F = \frac{\Delta A}{\text{nmol H}_2\text{O}_2/\text{cuv}}$$

На основу апсорбанце узорка (A_u) на λ_{маx} = 610 nm и њеног упоређивања са слепом пробом (A_{sp}), израчунава се финална апсорбанца (ΔA) (A = A_u - A_{sp}). Помоћу овако добијене апсорбанце, фактора F и количине коронарног ефлуента употребљеног у есеју (200 ml) израчунава се концентрација и количина H₂O₂ у коронарном ефлуенту по формули:

$$\frac{\text{nmol H}_2\text{O}_2}{\text{ml}} = \frac{\Delta A}{F}$$

коронарног
ефлуента

Ниво H₂O₂ у коронарном венском ефлуенту изражен је у *nmol*.

3.5.3 ОДРЕЂИВАЊЕ КОНЦЕНТРАЦИЈЕ АЗОТ МОНОКСИДА

Одређивање количине ослобођених нитрита у коронарном венском ефлуенту представљало је за нас најдоступнију индиректну методу за одређивање функционалности ендотелног L-аргинин/•NO система у коронарној циркулацији. С обзиром да су методе за директно одређивање азотног монооксида (•NO) нама за сада недоступне, спектрофотометријска метода одређивања количине ослобођених нитрита представља доступну и довољно поуздану методу за ову процену (Green et al., 1982). С обзиром да се у реакцији са молекуларним кисеоником ствара еквимоларна количина нитрита, можемо са веома великом сигурношћу тврдити да

количина ослобођених нитрита у коронарном венском ефлуенту представља количину ослобођеног •NO.



Биохемијски се ова метода заснива на употреби *Griess*-реагенса, који са нитритима гради диазо-комплекс, који даје љубичасту боју. *Griess*-ов реагенс се припрема ex tempore, непосредно пре аналитичког одређивања, мешањем једнаких запремина (v/v) 1 % сулфанилне киселине, растворене у 5 % орто-фосфорној киселини (може се чувати на собној температури) и 0.1 % воденог раствора: N-(1-нафтил)-етилендиамин дихидрохлорида (NEDA), који се чува у тамној бочици на 4 °C, због своје високе фотохемијске реактивности.

У епрувете (12 x 100) пипетира се 0.1 ml екстракта коронарног ефлуента, 250 µl свеже направљеног *Griess*-ов реагенса и 125 µl амонијачног пуфера (pH = 9.0), кога сачињавају амонијум хлорид (NH₄Cl) и натријум тетраборат (Na₂B₄O₇). Амонијачни пуфер, који се у току припреме мора загревати, због изузетно слабе растворљивости натријум тетрабората, има за сврху стабилизацију диазо-комплекса. Као слепа проба уместо коронарног венског ефлуента коришћено је 1 ml *Krebs-Hensenleit*-овог раствора.

Концентрација ослобођених нитрита у узорцима одређује се на основу калибрационе криве. Калибрациона крива конструише се на основу екстинкција узорака, који у себи садрже познату концентрацију нитрита, након њихове реакције са *Griess*-овим реагенсом у присуству пуфера. Добија се пипетирањем различитих количина воденог раствора 1 mM NaNO₂ у 1 ml *Krebs-Hensenleit*-овог раствора и то: 3, 6, 12, 24µl, чиме се добија концентрација нитрита од 2.18, 4.37, 8.73 и 17.34 nmol NO₂⁻/ml. Након стабилизације боје на собној температури 5 - 10 минута приступа се детерминисању концентрације ослобођених нитрита спектрофотометријски на таласној дужини од λ = 550 nm.

Концентрација, а затим количина ослобођених нитрита, добија се на основу одређивања стандардног фактора (F), за сваки појединачни стандард (F1-F4), а затим добијањем њихове аритметичке средине.

$$F = \frac{\text{Екстинкција стандарда – екстинкција слепе пробе}}{\text{Концентрација NaNO}_2 \text{ у стандарду}}$$

$$\frac{\text{nmol NO}_2}{\text{ml екстракта}} = \frac{\Delta E (E_u - E_{sp})}{F}$$

Ниво NO_2^- у коронарном венском ефлуенту изражен је у *nmol*.

3.5.4 ОДРЕЂИВАЊЕ ИНДЕКСА ЛИПИДНЕ ПЕРОКСИДАЦИЈЕ

Ниво липидне пероксидације одређиван је индиректно, преко продукта реакције липидне пероксидације са тиобарбитурном киселином, одакле и потиче скраћеница TBARS (*Thiobarbituric Acid Reactive Substances*). Метода се заснива на одређивању нивоа липидних пероксида на основу реакције једног од њих, малонилдиалдехида (MDA), са тиобарбитурном киселином (ТВА). Метода је описана од стране *Ohkawa*-е и сарадника (1979).

У епрувете (12x100) пипетирано је 800 μl коронарног венског ефлуента и 200 μl 1% ТВА у 0.05 М NaOH. Као слепа проба уместо коронарног венског ефлуента коришћена је еквивалентна количина *Krebs-Hensenleit*-овог раствора. Након пипетирања, узорци су инкубирани у воденом купатилу 15 минута на 100 °C. Након инкубације, узорци су прилагођени собној температури, па се приступа детерминисању концентрације ослобођених TBARS у коронарном венском ефлуенту, спектрофотометријски, на таласној дужини од $\lambda = 530 \text{ nm}$.

Концентрација ослобођених TBARS добија се на основу следеће једначине:

$$\frac{\text{nmol TBARS}}{\text{ml коронарног ефлуента}} = \frac{\Delta A (A_u - A_{sp})}{1.56 \times 1.25}$$

при чему је A_u арсорбанца узорка, док је A_{sp} арсорбанца слепе пробе, док су 1.56 и 1.25 корекциони фактори за овај есеј.

Ниво TBARS у коронарном венском ефлуенту изражен је у μM .

3.6 СТАТИСТИЧКА ОБРАДА ПОДАТАКА

Статистичка обрада података рађена је у статистичком пакету SPSS 20.0 for Windows.

За опис параметара од значаја, у зависности од њихове природе, коришћене су методе дескриптивне статистике, графичко и табеларно приказивање. Резултати у табелама и на графицима су приказани као средња вредност \pm стандардна грешка ($X \pm SE$).

Обзиром на мали број пацова у групама, коришћени су непараметријски тестови. Статистичка значајност разлике између више група тестирана је уз помоћ *Kruskall Wallis* теста, а између две групе *Mann Whitney* тестом. Статистичка значајност разлике између поновљених мерења у оквиру једне групе вршена је уз помоћ *Friedman* теста, а између два сукцесивна мерења уз помоћ *Wilcoxon* теста.

Статистичка значајност разлике била би постављена на нивоу од $p < 0.05$.

IV

РЕЗУЛТАТИ

На почетку студије, пацови су подељени у три групе, које су у зависности од тренутка жртвовања биле подељене у подгрупе:

1) **контроле** (n=21): група **K1** (n=7) жртвована у првој недељи, група **K9** (n=7) жртвована у деветој недељи и група **K12** (n=7) жртвована у 12. недељи студије,

2) **умерено тренирани пацови** (n=14): група **T9** (n=7) жртвована у деветој недељи и група **T12** (n=7) жртвована у 12. недељи студије,

3) **претерано често тренирани пацови** (n=7): група **P12** (n=7) жртвована у 12. недељи студије.

Анализа добијених података вршена је у оквиру три групе поређења:

- 1) **утицај старења**: K1 vs K9, K9 vs K12,
- 2) **утицај умереног тренинга**: K1 vs T9, T9 vs K9, T9 vs T12, T12 vs K12,
- 3) **утицај протокола усмереног ка изазивању претренираности**: K1 vs T9, T9 vs P12, P12 vs K12, P12 vs T12.

Резултати су приказани у оквиру три области:

1) **дијагностиковање претренираности**: резултати теста оптерећења (време постигнуто на тесту) и морфометријских карактеристика пацова (маса пацова, маса срца, однос масе срца и масе пацова),

2) **утицај тренажних протокола на кардиодинамске параметре и коронарни проток изолованог срца**: максимална и минимална стопа промене притиска у левој комори, систолни и дијастолни притисак леве коморе, срчана фреквенца и коронарни проток,

3) **утицај тренажних протокола на параметре оксидативног стреса у коронарном ефлуенту**: супероксид анјон радикал, водоник пероксид, азот моноксид и индекс липидне пероксидације.

4.1 ДИЈАГНОСТИКОВАЊЕ ПРЕТРЕНИРАНОСТИ ПАЦОВА

Као показатељи настанка претренираности у нашој студији коришћени су физички капацитет, телесна маса и индекс хипертрофије срца пацова.

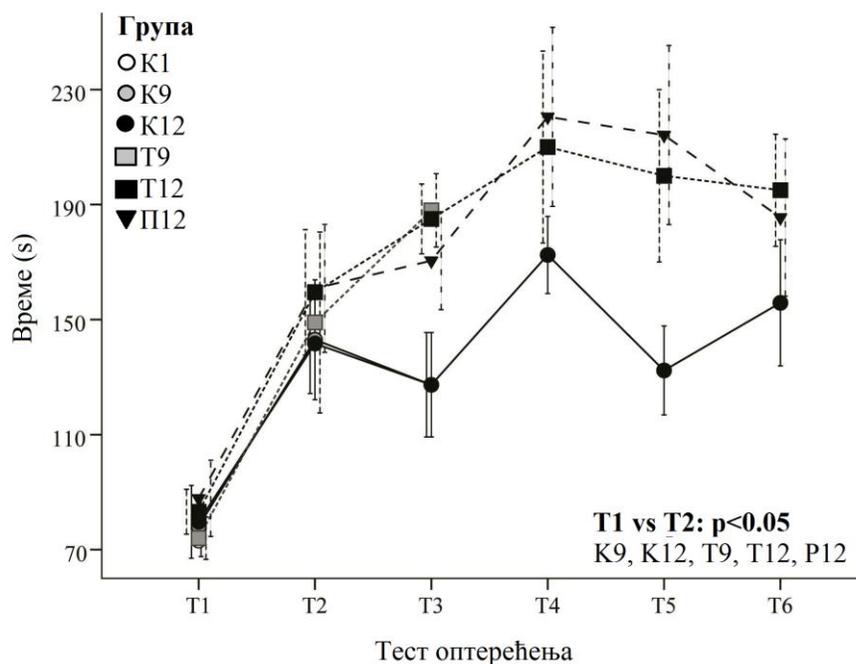
4.1.1 ФИЗИЧКИ КАПАЦИТЕТ ПАЦОВА

Резултати (време у секундама) које су пацови из различитих група постигли на тестовима оптерећења приказани су у табели 14 и на графикону 1.

Табела 14. Резултати које су пацови постигли на тестовима оптерећења ($X \pm SE$).

Група	Тест оптерећења					
	T1 (s)	T2 (s)	T3 (s)	T4 (s)	T5 (s)	T6 (s)
K1	73.16±5.51	/	/	/	/	/
K9	78.16±10.57	143.00±20.83	127.33±18.13	/	/	/
K12	79.66±12.65	141.66±17.35	127.33±18.13	172.50±13.40	132.33±15.45	155.83±21.92
T9	74.00±7.35	154.00±30.74	188.00±12.74	/	/	/
T12	83.16±7.80	159.50±21.8	185.00±12.13	210.66±33.36	200.00±29.95	195.50±19.49
П12	87.83±13.26	160.83±22.24	170.50±17.02	220.50±31.14	214.16±31.11	185.50±27.35

Графикон 1. Резултати постигнути на тестовима оптерећења ($X \pm SE$).



Посматрајући свих 6 поновљених мерења, постигнути резултат се ни у једној групи није статистички значајно мењао ($p > 0.05$; *Friedman*). Једина статистички значајна разлика у времену пливања до отказа са оптерећењем од 10 % од телесне масе пацова уочена је између првог и другог теста оптерећења, и то у свим групама (табела 15), док између било која друга два сукцесивна мерења ни у једној групи није запажена статистички значајна разлика у постигнутом резултату.

Табела 15. Значајност статистичке разлике (p , *Wilcoxon*) у временима постигнутим на различитим тестовима оптерећења у различитим групама пацова.

Група	Тест оптерећења				
	T1 vs T2	T2 vs T3	T3 vs T4	T4 vs T5	T5 vs T6
К1	/	/	/	/	/
К9	$p=0.046$	$p=0.753$	/	/	/
К12	$p=0.046$	$p=0.463$	$p=0.173$	$p=0.173$	$p=0.600$
Т9	$p=0.028$	$p=0.344$	/	/	/
Т12	$p=0.028$	$p=0.463$	$p=0.917$	$p=0.600$	$p=0.917$
П12	$p=0.043$	$p=0.893$	$p=0.075$	$p=0.917$	$p=0.463$

Ни у једном времену мерења није запажена статистички значајна разлика у постигнутим резултатима између група (табела 16).

4.1.1.1 Утицај старења на физички капацитет пацова

Контролне групе (К9, К12) су постигле статистички значајно бољи резултат на тесту оптерећења када су други пут били подвргнути тесту, док поређењем резултата постигнутих на било која два наредна сукцесивна теста није нађена статистички значајна разлика у времену пливања са оптерећењем ни у једној групи.

4.1.1.2 Утицај умереног тренинга на физички капацитет пацова

Умерено тренирани пацови (Т9, Т12) су постигли статистички значајно бољи резултат на тесту оптерећења када су други пут били подвргнути тесту, док поређењем резултата постигнутих на било која два наредна сукцесивна теста није нађена статистички значајна разлика у времену пливања са оптерећењем ни у једној групи.

4.1.1.3 Утицај протокола усмереног ка изазивању претренираности на физички капацитет пацова

Пацови подвргнути протоколу усмереном изазивању претренираности (П12) су постигли статистички значајно бољи резултат на тесту оптерећења када су други пут били подвргнути тесту, док поређењем резултата постигнутих на било која два наредна сукцесивна теста није нађена статистички значајна разлика у времену пливања са оптерећењем ни у једној групи.

Табела 16. Значајност статистичке разлике (p, Mann Whitney) у временима постигнутим на тестовима оптерећења између различитих група пацова.

Група	Тест оптерећења					
	T1	T2	T3	T4	T5	T6
K1 vs K9	p=0.688	/	/	/	/	/
K1 vs K12	p=0.872	/	/	/	/	/
K9 vs K12	p=0.936	p=0.936	p=0.936	/	/	/
K1 vs T9	p=0.936	/	/	/	/	/
K1 vs T12	p=0.335	/	/	/	/	/
K9 vs T9	p=0.936	p=0.688	p=0.055	/	/	/
K9 vs T12	p=0.749	p=0.810	p=0.055	/	/	/
K12 vs T9	p=0.873	p=0.630	p=0.055	/	/	/
K12 vs T12	p=0.573	p=0.873	p=0.055	p=0.809	p=0.078	p=0.092
K1 vs П12	p=0.520	/	/	/	/	/
K9 vs П12	p=0.688	p=0.810	p=0.262	/	/	/
K12 vs П12	p=0.470	p=0.748	p=0.262	p=0.337	p=0.055	p=0.125
T9 vs T12	p=0.423	p=0.423	p=0.748	/	/	/
T9 vs П12	p=0.688	p=0.810	p=0.262	/	/	/
T12 vs П12	p=0.936	p=0.936	p=0.200	p=0.747	p=0.810	p=0.422

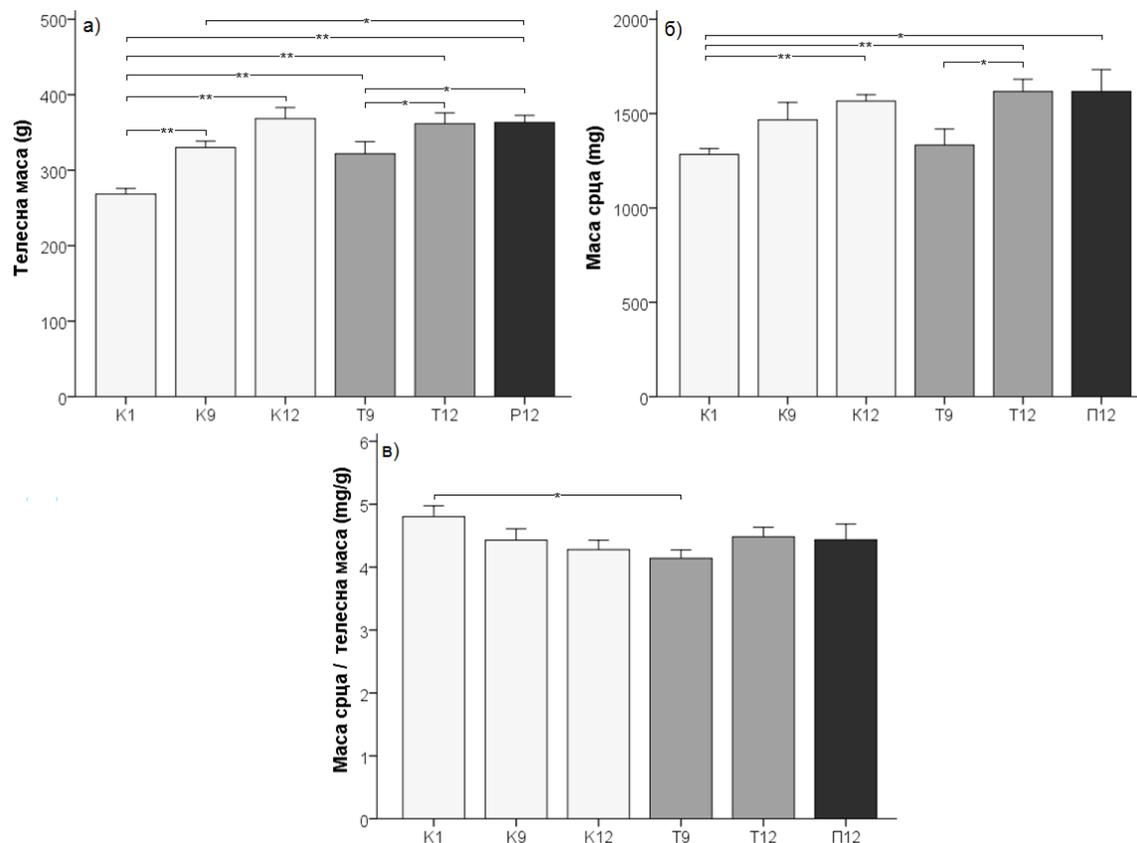
4.1.2 МОРФОМЕТРИЈСКЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ ПАЦОВА

Телесна маса у тренутку жртвовања, маса срца у тренутку жртвовања и индекс хипертрофије срца пацова приказани су у табели 17 и на графикону 2.

Табела 17. Морфометријске карактеристике пацова у тренутку жртвовања ($X \pm SE$; ТМ - телесна маса, МС – маса срца, МС/ТМ - однос масе срца и телесне масе пацова).

Група	Морфометријска карактеристика		
	ТМ (g)	МС (mg)	МС/ТМ (mg/g)
К1	268.33±7.49	1283.33±30.73	4.80±0.17
К9	330.00±8.56	1466.66±91.89	4.42±0.17
К12	368.33±14.70	1566.66±33.33	4.27±0.14
Т9	321.66±16.00	1333.33±84.32	4.13±0.13
Т12	361.66±14.24	1616.66±65.40	4.48±0.15
П12	363.33±9.18	1618.33±116.66	4.43±0.25

Графикон 2. Телесна маса (2а), маса срца (2б) и однос масе срца и телесне масе (2в) пацова у тренутку жртвовања ($X \pm SE$; * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$).



Групе су се статистички значајно разликовале по телесној маси ($p=0.001$; *Kruskal Wallis*) и маси срца ($p=0.007$; *Kruskal Wallis*), док између група није нађена статистички значајна разлика у односу масе срца и телесне масе ($p>0.05$; *Kruskal Wallis*). К1 група је имала статистички значајно нижу телесну масу у односу на све остале групе, као и мању масу срца у односу на групу К12, Т12 и П12 (табела 18). Група П12 је имала статистички значајно већу телесну масу у односу на групе К9 и Т9 (табела 18). Т9 група је такође имала статистички значајно мању телесну масу и масу срца од групе Т12, као и нижи однос масе срца и телесне масе у односу на К1 групу (табела 18).

Табела 18. Значајност статистичке разлике (p , *Mann Whitney*) морфометријских параметара у различитим групама пацова.

Група	Морфометријска карактеристика		
	ТМ	МС	МС/ТМ
К1 vs К9	$p=0.004$	$p=0.054$	$p=0.150$
К1 vs К12	$p=0.004$	$p=0.003$	$p=0.055$
К9 vs К12	$p=0.051$	$p=0.085$	$p=0.522$
К1 vs Т9	$p=0.004$	$p=0.801$	$p=0.025$
К1 vs Т12	$p=0.004$	$p=0.004$	$p=0.173$
К9 vs Т9	$p=0.217$	$p=0.189$	$p=0.183$
К9 vs Т12	$p=0.088$	$p=0.123$	$p=0.873$
К12 vs Т9	$p=0.055$	$p=0.053$	$p=0.470$
К12 vs Т12	$p=0.685$	$p=0.560$	$p=0.376$
К1 vs П12	$p=0.004$	$p=0.017$	$p=0.173$
К9 vs П12	$p=0.029$	$p=0.411$	$p=0.810$
К12 vs П12	$p=0.684$	$p=0.810$	$p=0.575$
Т9 vs Т12	$p=0.043$	$p=0.029$	$p=0.092$
Т9 vs П12	$p=0.043$	$p=0.051$	$p=0.470$
Т12 vs П12	$p=0.808$	$p=0.869$	$p=0.810$

4.1.2.1 Утицај старења на телесну масу, масу срца и однос масе срца и телесне масе пацова

Телесна маса иницијално жртвованих контрола (К1) била је статистички значајно нижа у односу на контролне групе жртвоване касније (К9 и К12).

Маса срца иницијално жртвованих пацова (К1) била је статистички значајно нижа од масе срца најкасније жртвованих контрола (К12).

Иако се просечна вредност МС/ТМ са старењем смањивала, групе К1, К9 и К12 се нису статистички значајно разликовале по овом параметру.

4.1.2.2 Утицај умереног тренинга на телесну масу, масу срца и однос масе срца и телесне масе пацова

Пацови умерено тренирани 12 недеља (Т12) имали су статистички значајно већу телесну масу од умерено тренираних пацова жртвованих три недеље раније (Т9), а обе групе умерено тренираних пацова (Т9 и Т12) су имале статистички значајно већу телесну масу од иницијално жртвованих контрола (К1).

Пацови који су умерено тренирани 12 недеља (Т12) су имали статистички значајно већу масу срца у односу на умерено трениране пацове жртвоване три недеље раније (Т9), као и иницијално жртвоване контроле (К1).

Девет недеља умереног тренинга (Т9) довело је до статистички значајног пада вредности МС/ТМ у односу на вредности забележене код иницијално жртвованих контрола (К1).

4.1.2.3 Утицај протокола усмереног ка изазивању претренираности на телесну масу, масу срца и однос масе срца и телесне масе пацова

Пацови тренирани по протоколу усмереном изазивању претренираности (П12) имали су статистички значајно већу телесну масу у односу на све пацове жртвоване раније у току експеримента (К1, К9 и Т9).

Пацови тренирани по протоколу усмереном изазивању претренираности (П12) имали су статистички значајно већу масу срца у односу на иницијално жртвоване контроле (К1).

Пацови подвргнути протоколу усмереном изазивању претренираности (П12) нису се статистички значајно разликовали по параметру МС/ТМ ни од једне друге групе пацова.

4.2 КАРДИОДИНАМИКА ИЗОЛОВАНОГ СРЦА ПАЦОВА

У нашој студији мерено је пет кардиодинамских параметара ($dp/dt \max$, $dp/dt/min$, SLVP, DLVP, HR) и коронарни проток (CF).

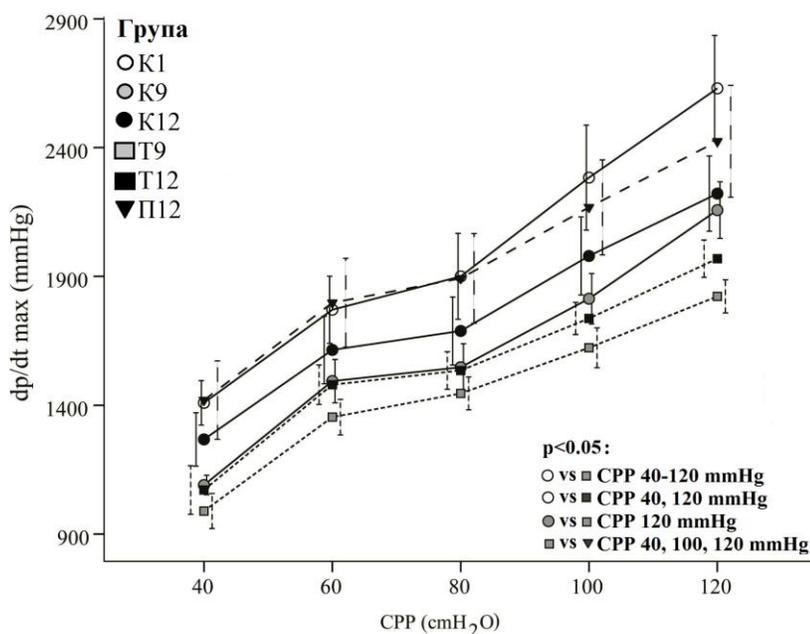
4.2.1 МАКСИМАЛНА СТОПА ПРОМЕНЕ ПРИТИСКА У ЛЕВОЈ КОМОРИ ИЗОЛОВАНОГ СРЦА ПАЦОВА

Просечне вредности максималне стопе промене притиска у левој комори изолованог срца пацова тренираних по различитом тренажном протоколу приказане су у табели 19 и на графикаону 3.

Табела 19. Максимална стопа промене притиска у левој комори изолованог срца ($X \pm SE$).

Група CPP	dp/dt max (mmHg)				
	40 cmH ₂ O	60 cmH ₂ O	80 cmH ₂ O	100 cmH ₂ O	120 cmH ₂ O
K1	1409.16±85.83	1770.43±130.17	1900.21±166.70	2283.11±203.6	2629.86±205.19
K9	1090.11±37.90	1493.51±84.10	1547.63±90.79	1813.16±97.77	2157.23±109.71
K12	1267.40±103.71	1614.53±131.07	1688.35±131.93	1979.45±151.68	2221.25±145.97
T9	989.50±67.96	1353.61±69.33	1445.85±63.56	1622.95±77.04	1822.40±64.55
T12	1070.95±94.33	1479.70±76.98	1534.63±72.63	1736.81±62.48	1968.80±72.67
П12	1419.81±151.94	1797.98±172.61	1892.11±174.26	2167.80±184.32	2424.26±216.84

Графикон 3. Максимална стопа промене притиска у левој комори изолованог срца ($X \pm SE$).



У свим групама, са порастом CPP статистички значајно су се повећавале и вредности dp/dt max (табела 20).

Табела 20. Значајност статистичке разлике (p , *Wilcoxon*) у вредностима параметра dp/dt max у различитим групама пацова при промени коронарног перфузионог притиска.

Група CPP	dp/dt max			
	40 vs 60 cmH ₂ O	60 vs 80 cmH ₂ O	80 vs 100 cmH ₂ O	100 vs 120 cmH ₂ O
K1	$p=0.028$	$p=0.028$	$p=0.028$	$p=0.028$
K9	$p=0.028$	$p=0.028$	$p=0.028$	$p=0.028$
K12	$p=0.028$	$p=0.046$	$p=0.028$	$p=0.028$
T9	$p=0.028$	$p=0.028$	$p=0.028$	$p=0.028$
T12	$p=0.027$	$p=0.028$	$p=0.028$	$p=0.027$
П12	$p=0.028$	$p=0.028$	$p=0.028$	$p=0.028$

Табела 21. Значајност статистичке разлике (p , *Mann Whitney*) у вредностима параметра dp/dt max између група пацова при различитим вредностима коронарног перфузионог притиска.

Група CPP	dp/dt max				
	40 mmHg	60 mmHg	80 mmHg	100 mmHg	120 mmHg
K1 vs K9	$p=0.055$	$p=0.240$	$p=0.180$	$p=0.132$	$p=0.132$
K1 vs K12	$p=0.310$	$p=0.394$	$p=0.485$	$p=0.240$	$p=0.180$
K9 vs K12	$p=0.180$	$p=0.699$	$p=0.485$	$p=0.485$	$p=0.818$
K1 vs T9	$p=0.009$	$p=0.041$	$p=0.041$	$p=0.041$	$p=0.041$
K1 vs T12	$p=0.026$	$p=0.180$	$p=0.093$	$p=0.065$	$p=0.041$
K9 vs T9	$p=0.310$	$p=0.310$	$p=0.394$	$p=0.310$	$p=0.041$
K9 vs T12	$p=0.394$	$p=1.000$	$p=0.818$	$p=0.818$	$p=0.132$
K12 vs T9	$p=0.065$	$p=0.180$	$p=0.240$	$p=0.065$	$p=0.015$
K12 vs T12	$p=0.310$	$p=0.818$	$p=0.485$	$p=0.132$	$p=0.240$
K1 vs П12	$p=0.937$	$p=0.937$	$p=0.937$	$p=0.485$	$p=0.699$
K9 vs П12	$p=0.065$	$p=0.240$	$p=0.132$	$p=0.132$	$p=0.485$
K12 vs П12	$p=0.589$	$p=0.394$	$p=0.485$	$p=0.485$	$p=0.485$
T9 vs T12	$p=0.818$	$p=0.394$	$p=0.485$	$p=0.240$	$p=0.310$
T9 vs П12	$p=0.041$	$p=0.065$	$p=0.065$	$p=0.041$	$p=0.041$
T12 vs П12	$p=0.240$	$p=0.240$	$p=0.180$	$p=0.093$	$p=0.093$

Група T9 је имала статистички значајно ниже нивое dp/dt max у односу на K1 групу при свим вредностима коронарног перфузионог притиска, док је при поређењу са K9 групом ова разлика била видљива само при највећем коронарном перфузионом притиску (табела 21). Три додатне недеље тренинга довеле су до

умереног пораста $dp/dt \max$, тако да је разлика у вредностима овог параметра између T12 и K1 групе била видљива само при најнижем и највишем коронарном перфузионом притиску (табела 21). Додатне три недеље претерано честог тренинга довеле су до већег повећања вредности $dp/dt \max$, тако да је П12 група имала статистички значајно више нивое овог параметра у односу на Т9 групу (при CPP = 40, 100 и 120 cmH₂O), док није запажена статистички значајна разлика у односу на T12 и K12 групу (табела 21).

4.2.1.1 Утицај старења на максималну стопу промене притиска у левој комори изолованог срца пацова

Контролне групе жртвоване у различитом тренутку (K1, K9 и K12) се нису статистички значајно разликовале по вредностима $dp/dt \max$.

4.2.1.2 Утицај умереног тренинга на максималну стопу промене притиска у левој комори изолованог срца пацова

Пацови умерено тренирани девет недеља (Т9) имали су статистички значајно ниже вредности $dp/dt \max$ у односу на иницијално жртвоване контроле (K1) при свим вредностима CPP, и контроле исте старости (K9) при CPP = 120 cmH₂O. Умерено тренирани пацови 12 недеља (T12) имали су статистички значајно ниже вредности $dp/dt \max$ у односу на иницијално жртвоване контроле (K1) при CPP = 40 и 120 cmH₂O.

4.2.1.3 Утицај протокола усмереног ка изазивању претренираности на максималну стопу промене притиска у левој комори изолованог срца пацова

Пацови подвргнути протоколу усмереном изазивању претренираности (П12) имали су статистички значајно више нивое $dp/dt \max$ (CPP = 40, 100 и 120 cmH₂O) у односу на пацове умерено трениране девет недеља (Т9).

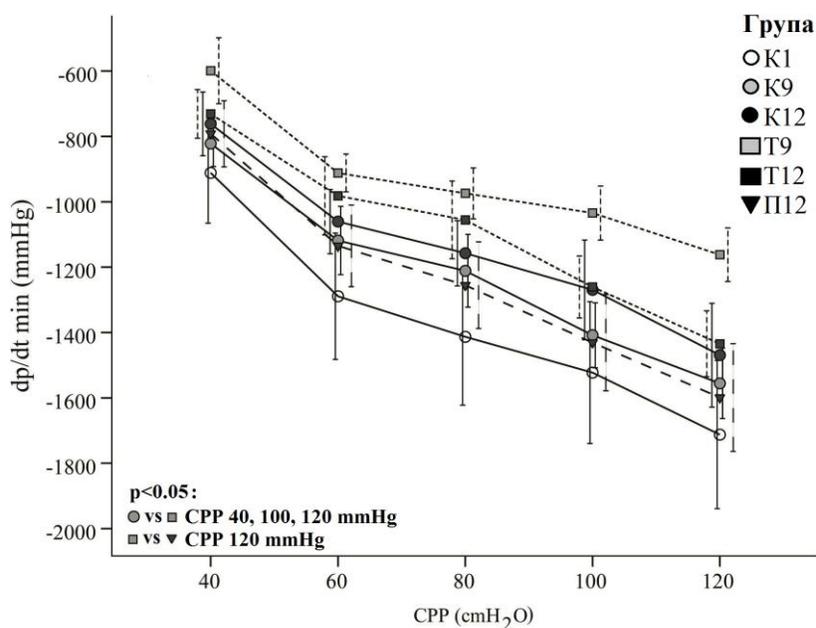
4.2.2 МИНИМАЛНА СТОПА ПРОМЕНЕ ПРИТИСКА У ЛЕВОЈ КОМОРИ ИЗОЛОВАНОГ СРЦА ПАЦОВА

Просечне вредности минималне стопе промене притиска у левој комори изолованог срца пацова тренираних по различитом тренажном протоколу приказане су у табели 22 и на графикону 4.

Табела 22. Минимална стопа промене притиска у левој комори изолованог срца ($X \pm SE$).

Група СРР	dp/dt min (mmHg)				
	40 cmH ₂ O	60 cmH ₂ O	80 cmH ₂ O	100 cmH ₂ O	120 cmH ₂ O
К1	-911.55±153.86	-1289.03±193.25	-1413.15±209.32	-1522.58±216.95	-1712.46±226.69
К9	-821.81±70.45	-1118.55±104.33	-1211.18±111.32	-1408.31±99.34	-1555.41±107.51
К12	-673.8±120.57	-1016.58±94.16	-1107.92±97.84	-1206.18±143.72	-1392.68±154.50
Т9	-598.96±100.86	-912.01±57.85	-974.23±78.00	-1034.43±82.49	-1162.06±81.90
Т12	-731.15±74.42	-981.93±119.57	-1055.66±118.81	-1260.73±94.72	-1434.58±100.95
П12	-791.85±101.07	-1134.96±125.05	-1255.30±132.52	-1430.75±147.38	-1598.75±164.67

Графикон 4. Минимална стопа промене притиска у левој комори изолованог срца пацова ($X \pm SE$).



У свим групама, са порастом СРР статистички значајно су се повећавале и вредности dp/dt min (табела x10).

Табела 23. Значајност статистичке разлике (p , *Wilcoxon*) у вредностима параметра dp/dt min у различитим групама пацова при промени коронарног перфузионог притиска.

Група CPP	dp/dt min			
	40 vs 60 cmH ₂ O	60 vs 80 cmH ₂ O	80 vs 100 cmH ₂ O	100 vs 120 cmH ₂ O
K1	$p=0.028$	$p=0.028$	$p=0.028$	$p=0.028$
K9	$p=0.028$	$p=0.028$	$p=0.028$	$p=0.046$
K12	$p=0.028$	$p=0.028$	$p=0.028$	$p=0.028$
T9	$p=0.028$	$p=0.028$	$p=0.028$	$p=0.028$
T12	$p=0.028$	$p=0.028$	$p=0.028$	$p=0.028$
П12	$p=0.028$	$p=0.028$	$p=0.028$	$p=0.028$

Табела 24. Значајност статистичке разлике (p , *Mann Whitney*) у вредностима параметра dp/dt min између група пацова при различитим вредностима коронарног перфузионог притиска.

Група CPP	dp/dt min				
	40 mmHg	60 mmHg	80 mmHg	100 mmHg	120 mmHg
K1 vs K9	$p=0.937$	$p=0.485$	$p=0.240$	$p=0.394$	$p=0.310$
K1 vs K12	$p=0.589$	$p=0.310$	$p=0.180$	$p=0.240$	$p=0.180$
K9 vs K12	$p=0.699$	$p=0.485$	$p=0.818$	$p=0.240$	$p=0.310$
K1 vs T9	$p=0.132$	$p=0.093$	$p=0.093$	$p=0.065$	$p=0.065$
K1 vs T12	$p=0.394$	$p=0.310$	$p=0.240$	$p=0.180$	$p=0.180$
K9 vs T9	$p=0.041$	$p=0.180$	$p=0.240$	$p=0.015$	$p=0.026$
K9 vs T12	$p=0.310$	$p=0.240$	$p=0.394$	$p=0.394$	$p=0.310$
K12 vs T9	$p=0.485$	$p=0.394$	$p=0.310$	$p=0.180$	$p=0.132$
K12 vs T12	$p=0.000$	$p=0.699$	$p=0.485$	$p=0.818$	$p=0.937$
K1 vs П12	$p=0.699$	$p=0.818$	$p=0.818$	$p=0.000$	$p=0.699$
K9 vs П12	$p=0.937$	$p=0.818$	$p=0.000$	$p=0.699$	$p=0.818$
K12 vs П12	$p=0.818$	$p=0.589$	$p=0.485$	$p=0.485$	$p=0.589$
T9 vs T12	$p=0.310$	$p=0.699$	$p=0.589$	$p=0.065$	$p=0.093$
T9 vs П12	$p=0.132$	$p=0.180$	$p=0.180$	$p=0.093$	$p=0.041$
T12 vs П12	$p=0.485$	$p=0.485$	$p=0.394$	$p=0.394$	$p=0.485$

Вредности dp/dt min биле су најниже у Т9 групи, која се од К9 групе статистички значајно разликовала при CPP = 40, 100 и 120 cmH₂O, док је претерано чест тренажни програм довео до побољшања вредности овог параметра, поготово при највишој вредности CPP-а (табела 24).

4.2.2.1 Утицај старења на минималну стопу промене притиска у левој комори изолованог срца пацова

Контролне групе жртвоване у различитом тренутку (К1, К9 и К12) се нису статистички значајно разликовале по вредностима $dp/dt \text{ min}$.

4.2.2.2 Утицај умереног тренинга на минималну стопу промене притиска у левој комори изолованог срца пацова

Пацови умерено тренирани девет недеља (Т9) имали су статистички значајно ниже вредности $dp/dt \text{ min}$ у односу на контроле исте старости (К9) при $CPP = 40, 100$ и $120 \text{ cmH}_2\text{O}$. Умерено тренирани пацови девет и 12 недеља (Т9 и Т12) се нису статистички значајно разликовали по овом параметру.

4.2.2.3 Утицај протокола усмереног ка изазивању претренираности на минималну стопу промене притиска у левој комори изолованог срца пацова

Пацови подвргнути протоколу усмереном изазивању претренираности (П12) имали су статистички значајно више нивое $dp/dt \text{ min}$ у односу на умерено трениране пацове девет недеља (Т9) при највишој вредности CPP-а.

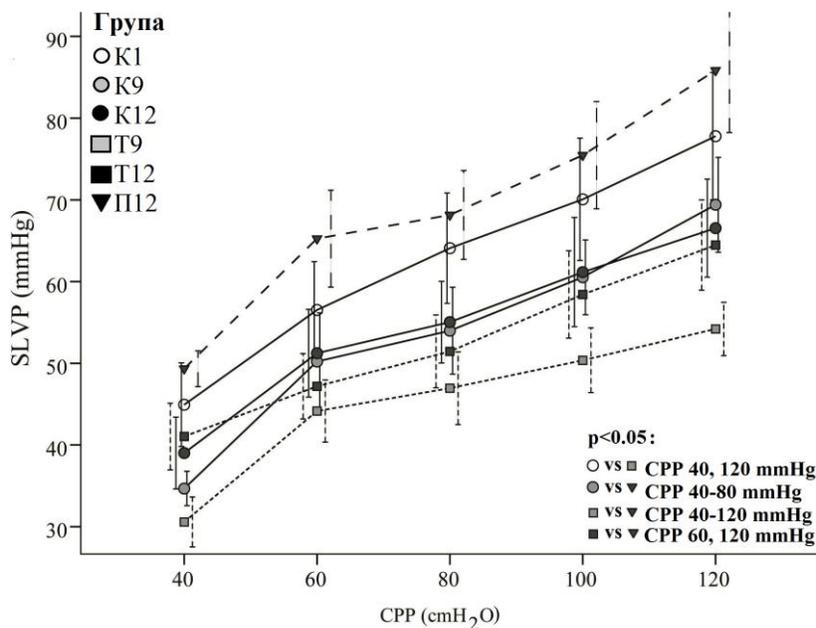
4.2.3 СИСТОЛНИ ПРИТИСАК ЛЕВЕ КОМОРЕ ИЗОЛОВАНОГ СРЦА ПАЦОВА

Просечне вредности систолног притиска у левој комори изолованог срца пацова тренираних по различитом тренажном протоколу приказане су у табели 25 и на графикану 5.

Табела 25. Систолни притисак леве коморе изолованог срца пацова ($X \pm SE$).

Група CPP	SLVP (mmHg)				
	40 cmH ₂ O	60 cmH ₂ O	80 cmH ₂ O	100 cmH ₂ O	120 cmH ₂ O
K1	44.93±5.11	56.51±5.92	64.08±6.75	70.06±7.48	77.78±7.79
K9	34.66±2.09	50.21±5.94	53.98±5.32	60.51±4.56	69.40±5.80
K12	39.01±4.39	51.23±5.36	55.03±4.99	61.15±6.67	66.53±5.98
T9	30.58±3.05	44.15±3.80	46.95±4.43	50.36±3.95	54.20±3.25
T12	41.03±4.07	47.18±4.00	51.45±4.45	58.41±5.34	64.46±5.52
П12	49.33±2.19	65.25±5.92	68.15±5.43	75.46±6.55	85.83±7.58

Графикон 5. Систолни притисак леве коморе изолованог срца пацова ($X \pm SE$).



У свим групама, са порастом CPP статистички значајно су се повећавале и вредности SLVP (табела 26).

Табела 26. Значајност статистичке разлике (p , Wilcoxon) у вредностима параметра SLVP у различитим групама пацова при промени коронарног перфузионог притиска.

Група CPP	SLVP			
	40 vs 60 cmH ₂ O	60 vs 80 cmH ₂ O	80 vs 100 cmH ₂ O	100 vs 120 cmH ₂ O
K1	$p=0.028$	$p=0.028$	$p=0.046$	$p=0.028$
K9	$p=0.028$	$p=0.028$	$p=0.028$	$p=0.028$
K12	$p=0.028$	$p=0.028$	$p=0.028$	$p=0.028$
T9	$p=0.028$	$p=0.028$	$p=0.046$	$p=0.028$
T12	$p=0.028$	$p=0.028$	$p=0.028$	$p=0.028$
П12	$p=0.028$	$p=0.028$	$p=0.028$	$p=0.028$

Табела 27. Значајност статистичке разлике (p , Mann Whitney) у вредностима параметра SLVP између група пацова при различитим вредностима коронарног перфузионог притиска.

Група CPP	SLVP				
	40 mmHg	60 mmHg	80 mmHg	100 mmHg	120 mmHg
K1 vs K9	$p=0.240$	$p=0.485$	$p=0.180$	$p=0.240$	$p=0.394$
K1 vs K12	$p=0.589$	$p=0.485$	$p=0.240$	$p=0.394$	$p=0.394$
K9 vs K12	$p=0.589$	$1p=0.000$	$1p=0.000$	$p=0.818$	$p=0.589$
K1 vs T9	$p=0.026$	$p=0.132$	$p=0.065$	$p=0.132$	$p=0.041$
K1 vs T12	$p=0.589$	$p=0.310$	$p=0.240$	$p=0.240$	$p=0.132$
K9 vs T9	$p=0.310$	$p=0.394$	$p=0.310$	$p=0.065$	$p=0.065$
K9 vs T12	$p=0.310$	$p=0.937$	$p=0.818$	$p=0.589$	$p=0.589$
K12 vs T9	$p=0.180$	$p=0.310$	$p=0.240$	$p=0.240$	$p=0.065$
K12 vs T12	$1p=0.000$	$p=0.394$	$p=0.699$	$p=0.818$	$p=0.937$
K1 vs П12	$p=0.589$	$p=0.394$	$p=0.937$	$p=0.699$	$p=0.818$
K9 vs П12	$p=0.002$	$p=0.132$	$p=0.041$	$p=0.132$	$p=0.180$
K12 vs П12	$p=0.065$	$p=0.132$	$p=0.093$	$p=0.093$	$p=0.065$
T9 vs T12	$p=0.065$	$p=0.589$	$p=0.485$	$p=0.394$	$p=0.240$
T9 vs П12	$p=0.004$	$p=0.009$	$p=0.015$	$p=0.015$	$p=0.002$
T12 vs П12	$p=0.180$	$p=0.041$	$p=0.093$	$p=0.065$	$p=0.041$

T9 група је имала ниже вредности SLVP у поређењу са K1 групом (при CPP = 40 и 120 cmH₂O), док је у односу на П12 групу имала ниже вредности SLVP током свих вредности CPP-а (табела 27). Група П12 је такође имала више нивое SLVP у односу на K9 групу (при CPP = 40 и 60 cmH₂O) и T12 групу (при CPP = 60 и 120 cmH₂O).

4.2.3.1 Утицај старења на систолни притисак леве коморе изолованог срца пацова

Контролне групе жртвоване у различитом тренутку (К1, К9 и К12) се нису статистички значајно разликовале по вредностима SLVP.

4.2.3.2 Утицај умереног тренинга на систолни притисак леве коморе изолованог срца пацова

Пацови умерено тренирани девет недеља (Т9) имали су статистички значајно ниже вредности SLVP у односу на иницијално жртвоване контроле (К1) при најнижем и највишем CPP-у.

4.2.3.3 Утицај протокола усмереног ка изазивању претренираности на систолни притисак леве коморе изолованог срца пацова

Пацови подвргнути протоколу усмереном изазивању претренираности (П12) имали су статистички значајно више нивое SLVP у односу на умерено трениране пацове девет недеља (Т9) током свих вредности CPP-а, као и у односу на умерено трениране пацове исте старости (Т12) при CPP = 60 и 120 cmH₂O. Група П12 је такође имала више нивое SLVP у односу на контроле жртвоване у деветој недељи (К9) при CPP = 40 и 60 cmH₂O.

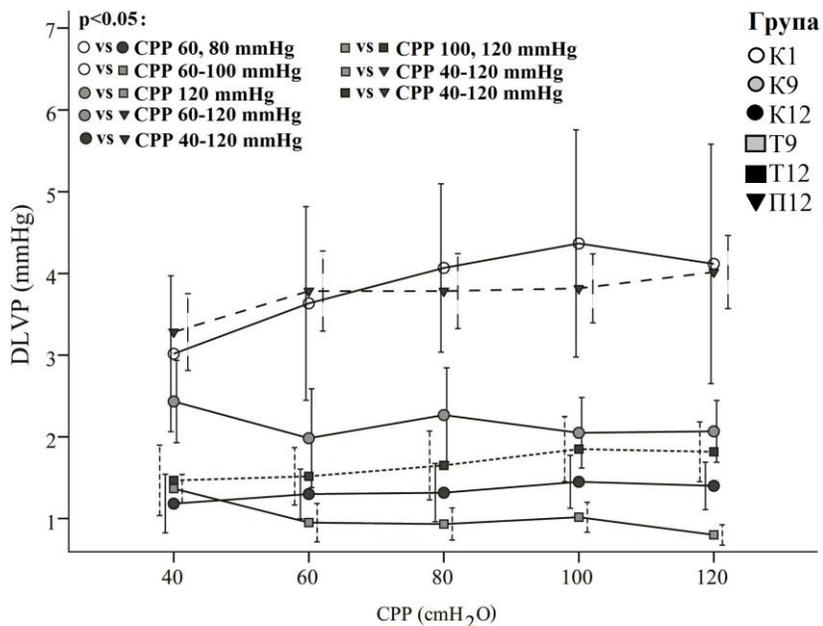
4.2.4 ДИЈАСТОЛНИ ПРИТИСАК ЛЕВЕ КОМОРЕ ИЗОЛОВАНОГ СРЦА ПАЦОВА

Просечне вредности дијастолног притиска у левој комори изолованог срца пацова тренираних по различитом тренажном протоколу приказане су у табели X15 и на графикону б.

Табела 28. Дијастолни притисак леве коморе изолованог срца пацова (X±SE).

Група CPP	DLVP (mmHg)				
	40 cmH ₂ O	60 cmH ₂ O	80 cmH ₂ O	100 cmH ₂ O	120 cmH ₂ O
K1	3.01±0.95	3.63±1.18	4.06±1.02	4.36±1.38	4.11±1.46
K9	2.43±0.50	1.98±0.60	2.26±0.57	2.05±0.43	2.06±0.37
K12	1.18±0.35	1.30±0.30	1.31±0.35	1.45±0.32	1.40±0.29
T9	1.36±0.17	0.95±0.23	0.93±0.19	1.01±0.18	0.80±0.12
T12	1.46±0.43	1.51±0.35	1.65±0.42	1.85±0.39	1.81±0.36
П12	3.28±0.46	3.78±0.48	3.78±0.45	3.81±0.42	4.01±0.44

Графикон б. Дијастолни притисак леве коморе изолованог срца пацова (X±SE).



DLVP се статистички значајно променио приликом повећања CPP са 40 на 60 cmH₂O: у T9 групи се повећао, а у П12 групи смањио (табела X16).

Табела 29. Значајност статистичке разлике (p , Wilcoxon) у вредностима параметра DLVP у различитим групама пацова при промени коронарног перфузног притиска.

Група CPP	DLVP			
	40 vs 60 cmH ₂ O	60 vs 80 cmH ₂ O	80 vs 100 cmH ₂ O	100 vs 120 cmH ₂ O
K1	$p=0.345$	$p=0.916$	$p=0.833$	$p=0.463$
K9	$p=0.138$	$p=0.416$	$p=0.917$	$p=0.786$
K12	$p=0.292$	$p=0.785$	$p=0.139$	$p=0.854$
T9	$p=0.046$	$p=0.892$	$p=0.236$	$p=0.248$
T12	$p=0.581$	$p=0.345$	$p=0.206$	$p=0.480$
П12	$p=0.027$	$p=0.000$	$p=0.916$	$p=0.068$

Табела 30. Значајност статистичке разлике (p , Mann Whitney) у вредностима параметра DLVP између група пацова при различитим вредностима коронарног перфузног притиска.

Група CPP	DLVP				
	40 mmHg	60 mmHg	80 mmHg	100 mmHg	120 mmHg
K1 vs K9	$p=0.937$	$p=0.132$	$p=0.394$	$p=0.310$	$p=0.818$
K1 vs K12	$p=0.065$	$p=0.015$	$p=0.041$	$p=0.093$	$p=0.589$
K9 vs K12	$p=0.065$	$p=0.394$	$p=0.180$	$p=0.394$	$p=0.180$
K1 vs T9	$p=0.180$	$p=0.009$	$p=0.026$	$p=0.015$	$p=0.065$
K1 vs T12	$p=0.132$	$p=0.093$	$p=0.093$	$p=0.180$	$p=0.699$
K9 vs T9	$p=0.065$	$p=0.093$	$p=0.132$	$p=0.065$	$p=0.041$
K9 vs T12	$p=0.180$	$p=0.485$	$p=0.394$	$p=0.937$	$p=0.485$
K12 vs T9	$p=0.699$	$p=0.310$	$p=0.310$	$p=0.240$	$p=0.180$
K12 vs T12	$p=0.485$	$p=0.000$	$p=0.818$	$p=0.818$	$p=0.818$
K1 vs П12	$p=0.485$	$p=0.394$	$p=0.818$	$p=0.937$	$p=1.000$
K9 vs П12	$p=0.310$	$p=0.041$	$p=0.132$	$p=0.026$	$p=0.004$
K12 vs П12	$p=0.009$	$p=0.002$	$p=0.002$	$p=0.002$	$p=0.002$
T9 vs T12	$p=0.937$	$p=0.240$	$p=0.310$	$p=0.041$	$p=0.015$
T9 vs П12	$p=0.004$	$p=0.002$	$p=0.002$	$p=0.002$	$p=0.002$
T12 vs П12	$p=0.015$	$p=0.009$	$p=0.009$	$p=0.015$	$p=0.009$

Контролне групе K1 и K12 су се статистички значајно разликовале по нивоу DLVP при CPP = 60 и 80 cmH₂O (табела 30). Група T9 је имала статистички значајно ниже нивое DLVP у односу на K1 групу (при CPP = 60 - 100 cmH₂O), као и у односу на K9 групу (при CPP = 120 cmH₂O). Група T12 је имала статистички значајно више нивое DLVP у односу на групу T9 (при CPP = 100 и 120 cmH₂O).

Група П12 је имала статистички значајно више нивое DLVP у односу на Т9 и Т2 групе при свим вредностима CPP-а, као и у односу на К9 (при CPP = 60, 100 и 120 cmH₂O) и К12 групу (при CPP = 40 - 120 cmH₂O).

4.2.4.1 Утицај старења на дијастолни притисак леве коморе изолованог срца пацова

Иницијално жртвоване контроле (К1) и најстарије контроле (К12) статистички су се разликовале по нивоима DLVP при CPP = 60 и 80 cmH₂O.

4.2.4.2 Утицај умереног тренинга на дијастолни притисак леве коморе изолованог срца пацова

Пацови умерено тренирани девет недеља (Т9) имали су статистички значајно ниже вредности DLVP у односу на иницијално жртвоване контроле (К1) при CPP = 60 - 100 cmH₂O, као и у односу на контроле исте старости (К9) при највишем нивоу CPP-а. Три додатне недеље умереног тренажног процеса (Т12) довело је до пораста вредности DLVP у односу на вредности забележене након девет недеља умереног тренажног процеса (Т9) при CPP = 100 и 120 cmH₂O.

4.2.4.3 Утицај протокола усмереног ка изазивању претренираности на дијастолни притисак леве коморе изолованог срца пацова

Протокол усмерен изазивању претренираности (П12) довео је до статистички значајно виших нивоа DLVP него умерени тренажни процес који је трајао девет (Т9) или 12 недеља (Т12) при свим вредностима CPP-а. Претерано често тренирани пацови су имали више нивое DLVP и у односу на контролне групе жртвоване у деветој (К9) CPP = 60, 100 и 120 cmH₂O и 12. недељи (К12) при CPP = 40 - 120 cmH₂O.

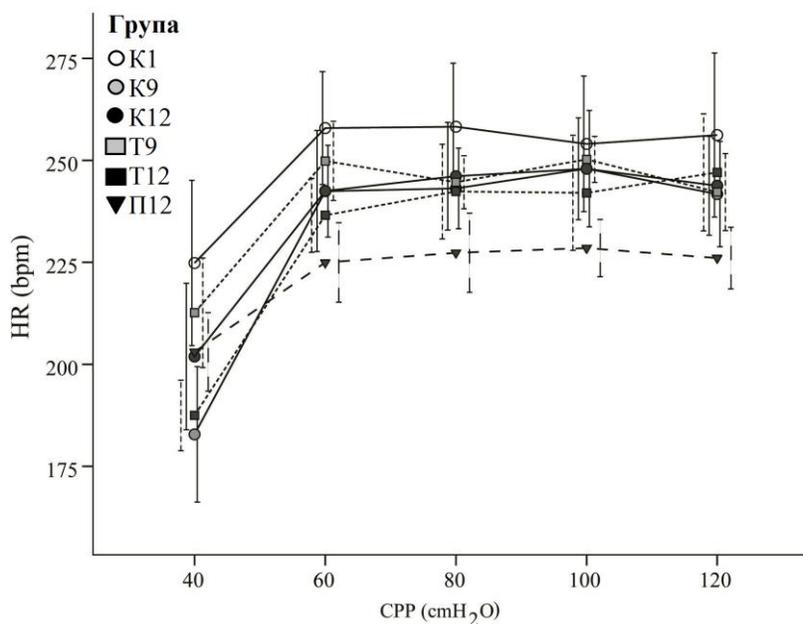
4.2.5 СРЧАНА ФРЕКВЕНЦА ИЗОЛОВАНОГ СРЦА ПАЦОВА

Просечне вредности срчане фреквенце изолованог срца пацова тренираних по различитом тренажном протоколу приказане су у табели 31 и на графикону 7.

Табела 31. Срчана фреквенца изолованог срца пацова (X±SE).

Група СРР	HR (bpm)				
	40 cmH ₂ O	60 cmH ₂ O	80 cmH ₂ O	100 cmH ₂ O	120 cmH ₂ O
К1	224.83±20.25	257.90±13.83	258.23±15.59	254.03±16.62	256.20±20.08
К9	182.83±16.58	242.43±11.25	243.11±9.88	247.95±14.26	241.73±12.92
К12	201.90±17.95	242.48±14.83	246.10±13.20	247.93±12.48	243.76±12.09
Т9	212.63±13.42	249.85±9.71	244.63±6.49	250.23±5.61	242.21±9.43
Т12	187.46±8.65	236.51±9.03	242.36±11.60	242.03±14.09	247.05±14.35
П12	203.06±9.62	224.96±9.74	227.35±9.69	228.50±7.01	226.05±7.55

Графикон 7. Срчана фреквенца изолованог срца пацова (X±SE).



У свим групама, HR се статистички значајно повећала приликом повећања СРР са 40 на 60 cmH₂O (табела 32). У П12 групи, HR се статистички значајно повећала и приликом повећања СРР са 60 на 80 cmH₂O, и 100 на 120 cmH₂O (табела 32).

Табела 32. Значајност статистичке разлике (p , *Wilcoxon*) у вредностима параметра HR у различитим групама пацова при промени коронарног перфузионог притиска.

Група CPP	HR			
	40 vs 60 cmH ₂ O	60 vs 80 cmH ₂ O	80 vs 100 cmH ₂ O	100 vs 120 cmH ₂ O
K1	$p=0.028$	$p=0.752$	$p=0.917$	$p=0.917$
K9	$p=0.028$	$p=0.917$	$p=0.600$	$p=0.600$
K12	$p=0.028$	$p=0.172$	$p=0.600$	$p=0.463$
T9	$p=0.045$	$p=0.600$	$p=0.115$	$p=0.249$
T12	$p=0.028$	$p=0.463$	$p=0.917$	$p=0.345$
П12	$p=0.028$	$p=0.028$	$p=0.917$	$p=0.028$

Табела 33. Значајност статистичке разлике (p , *Mann Whitney*) у вредностима параметра HR између група пацова при различитим вредностима коронарног перфузионог притиска.

Група CPP	HR				
	40 mmHg	60 mmHg	80 mmHg	100 mmHg	120 mmHg
K1 vs K9	$p=0.240$	$p=0.589$	$p=0.699$	$p=0.818$	$p=0.818$
K1 vs K12	$p=0.589$	$p=0.310$	$p=0.485$	$p=0.937$	$p=0.937$
K9 vs K12	$p=0.485$	$p=0.699$	$p=0.000$	$p=0.699$	$p=0.818$
K1 vs T9	$p=0.818$	$p=0.699$	$p=0.818$	$p=0.589$	$p=0.937$
K1 vs T12	$p=0.180$	$p=0.310$	$p=0.394$	$p=0.818$	$p=0.937$
K9 vs T9	$p=0.240$	$p=0.589$	$p=0.818$	$p=0.394$	$p=0.699$
K9 vs T12	$p=0.937$	$p=0.818$	$p=0.937$	$p=0.937$	$p=0.699$
K12 vs T9	$p=0.699$	$p=0.699$	$p=0.000$	$p=0.937$	$p=0.699$
K12 vs T12	$p=0.589$	$p=0.699$	$p=0.699$	$p=0.699$	$p=0.699$
K1 vs П12	$p=0.310$	$p=0.093$	$p=0.180$	$p=0.394$	$p=0.394$
K9 vs П12	$p=0.394$	$p=0.394$	$p=0.394$	$p=0.240$	$p=0.485$
K12 vs П12	$p=0.937$	$p=0.310$	$p=0.394$	$p=0.310$	$p=0.240$
T9 vs T12	$p=0.180$	$p=0.394$	$p=0.699$	$p=0.699$	$p=0.589$
T9 vs П12	$p=0.699$	$p=0.132$	$p=0.310$	$p=0.065$	$p=0.310$
T12 vs П12	$p=0.180$	$p=0.310$	$p=0.394$	$p=0.310$	$p=0.240$

Иако се на графикону 7 може видети да је K1 група имала највише, а П12 група најниже вредности HR, није било статистички значајне разлике између група у овом параметру (табела 33).

4.2.5.1 Утицај старења на срчану фреквенцу изолованог срца пацова

Контролне групе жртвоване у различитом тренутку (К1, К9, К12) се нису статистички значајно разликовале по вредностима HR.

4.2.5.2 Утицај умереног тренинга на срчану фреквенцу изолованог срца пацова

Није било статистички значајне разлике у вредностима параметра HR између умерено тренираних пацова девет (Т9) и 12 недеља (Т12), нити између умерено тренираних пацова (Т9 и Т12) и контролних пацова (К1, К9, К12).

4.2.5.3 Утицај протокола усмереног ка изазивању претренираности на срчану фреквенцу изолованог срца пацова

Није било статистички значајне разлике у вредностима параметра HR између претерано често тренираних пацова (П12) и умерено тренираних пацова (Т9 и Т12), нити између претерано често тренираних пацова (П12) и контролних пацова (К1, К9, К12).

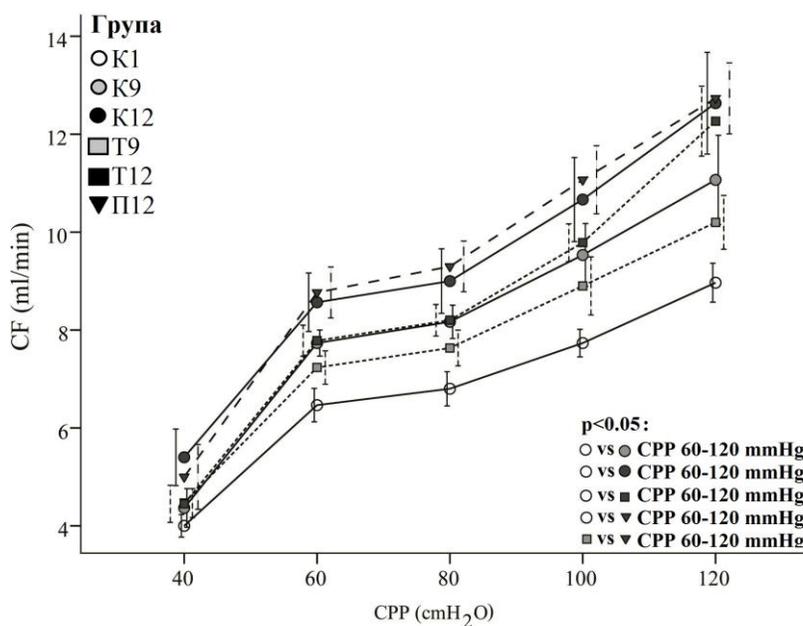
4.2.6 КОРОНАРНИ ПРОТОК ИЗОЛОВАНОГ СРЦА ПАЦОВА

Просечне вредности коронарног протока изолованог срца пацова тренираних по различитом тренажном протоколу приказане су у табели 34 и на графикону 8.

Табела 34. Коронарни проток изолованог срца пацова ($X \pm SE$).

Група CPP	CF (ml/min)				
	40 cmH ₂ O	60 cmH ₂ O	80 cmH ₂ O	100 cmH ₂ O	120 cmH ₂ O
K1	4.00±0.23	6.46±0.34	6.80±0.35	7.73±0.28	8.96±0.39
K9	4.36±0.39	7.73±0.26	8.16±0.34	9.53±0.64	11.06±0.91
K12	5.40±0.57	8.56±0.59	9.00±0.65	10.66±0.85	12.63±1.03
T9	4.46±0.29	7.23±0.34	7.63±0.36	8.90±0.59	10.20±0.54
T12	4.45±0.37	7.78±0.31	8.20±0.32	9.78±0.38	12.26±0.71
П12	5.00±0.66	8.76±0.52	9.30±0.51	11.06±0.69	12.73±0.72

Графикон 8. Коронарни проток изолованог срца пацова ($X \pm SE$).



У свим групама, са порастом CPP статистички значајно су се повећавале и вредности CF (табела 35).

Табела 35. Значајност статистичке разлике (p , Wilcoxon) у вредностима CF у различитим групама пацова при промени коронарног перфузионог притиска.

Група CPP	CF			
	40 vs 60 cmH ₂ O	60 vs 80 cmH ₂ O	80 vs 100 cmH ₂ O	100 vs 120 cmH ₂ O
K1	$p=0.027$	$p=0.023$	$p=0.027$	$p=0.027$
K9	$p=0.028$	$p=0.026$	$p=0.026$	$p=0.024$
K12	$p=0.027$	$p=0.024$	$p=0.027$	$p=0.028$
T9	$p=0.027$	$p=0.024$	$p=0.027$	$p=0.027$
T12	$p=0.027$	$p=0.020$	$p=0.028$	$p=0.027$
П12	$p=0.028$	$p=0.023$	$p=0.027$	$p=0.027$

Табела 36. Значајност статистичке разлике (p , Mann Whitney) у вредностима параметра CF између група пацова при различитим вредностима коронарног перфузионог притиска.

Група CPP	CF				
	40 mmHg	60 mmHg	80 mmHg	100 mmHg	120 mmHg
K1 vs K9	$p=0.310$	$p=0.026$	$p=0.015$	$p=0.004$	$p=0.015$
K1 vs K12	$p=0.093$	$p=0.041$	$p=0.041$	$p=0.041$	$p=0.015$
K9 vs K12	$p=0.132$	$p=0.132$	$p=0.180$	$p=0.240$	$p=0.310$
K1 vs T9	$p=0.394$	$p=0.180$	$p=0.132$	$p=0.093$	$p=0.132$
K1 vs T12	$p=0.485$	$p=0.026$	$p=0.026$	$p=0.002$	$p=0.002$
K9 vs T9	$p=0.937$	$p=0.394$	$p=0.485$	$p=0.589$	$p=0.485$
K9 vs T12	$p=0.699$	$p=0.937$	$p=0.937$	$p=0.485$	$p=0.180$
K12 vs T9	$p=0.240$	$p=0.132$	$p=0.132$	$p=0.180$	$p=0.132$
K12 vs T12	$p=0.180$	$p=0.180$	$p=0.180$	$p=0.240$	$p=0.937$
K1 vs П12	$p=0.240$	$p=0.009$	$p=0.004$	$p=0.002$	$p=0.002$
K9 vs П12	$p=0.485$	$p=0.132$	$p=0.180$	$p=0.093$	$p=0.093$
K12 vs П12	$p=0.589$	$p=0.937$	$p=0.000$	$p=0.937$	$p=0.937$
T9 vs T12	$p=0.937$	$p=0.240$	$p=0.310$	$p=0.240$	$p=0.093$
T9 vs П12	$p=0.589$	$p=0.015$	$p=0.015$	$p=0.065$	$p=0.026$
T12 vs П12	$p=0.699$	$p=0.180$	$p=0.132$	$p=0.180$	$p=0.699$

K1 група је имала ниже вредности CF (при CPP = 60 - 120 cmH₂O) у поређењу са друге две контролне групе (K9 и K12), као и у поређењу са T12 и П12 групама (табела 36). Група П12 је имала више нивое CF у поређењу са T9 групом (при CPP = 60, 80 и 120 cmH₂O).

4.2.1.1 Утицај старења на коронарни проток изолованог срца пацова

Иницијално жртвована контролна (К1) група је имала статистички значајно ниже вредности CF (при CPP = 60 - 120 cmH₂O) у поређењу са две старије контролне групе (К9 и К12).

4.2.1.2 Утицај умереног тренинга на коронарни проток изолованог срца пацова

Пацови умерено тренирани 12 недеља (Т12) имали су статистички значајно више вредности CF у односу на иницијално жртвовану контролну (К1) групу (при CPP = 60 - 120 cmH₂O).

4.2.1.3 Утицај протокола усмереног ка изазивању претренираности на коронарни проток изолованог срца пацова

Пацови подвргнути протоколу усмереном изазивању претренираности (П12) имали су статистички значајно више нивое CF у односу на иницијално жртвовану контролну (К1) групу (при CPP = 60 - 120 cmH₂O). Три додатне недеље претерано често тренинга резултовале су вишим вредностима CF у односу на девет недеља умереног тренинга (Т9 група) при CPP = 60, 80 и 120 cmH₂O.

4.3 ОКСИДАТИВНИ СТРЕС У КОРОНАРНОМ ЕФЛУЕНТУ ПАЦОВА

У нашој студији мерено је четири прооксидативна параметара ($O_2^{\bullet-}$, H_2O_2 , NO^{\bullet} , ТВАРС).

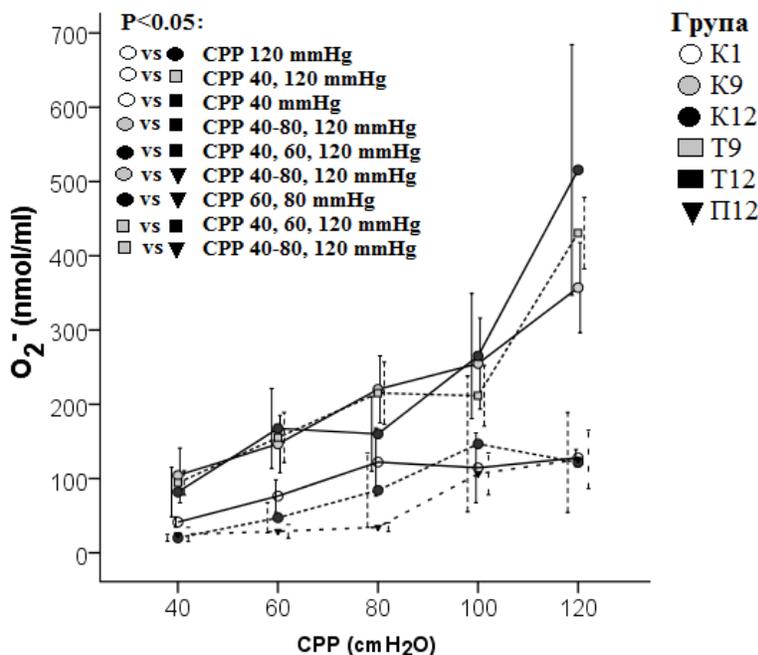
4.3.1 СУПЕРОКСИД АНЈОН РАДИКАЛ

Просечне вредности супероксид анјон радикала у коронарном ефлуенту изолованог срца пацова тренираних по различитом тренажном протоколу приказане су у табели 37 и на графикону 9.

Табела 37. Супероксид анјон радикал у коронарном ефлуенту изолованог срца ($X \pm SE$).

Група CPP	$O_2^{\bullet-}$ (nmol/ml)				
	40 cmH ₂ O	60 cmH ₂ O	80 cmH ₂ O	100 cmH ₂ O	120 cmH ₂ O
K1	41.68±5.42	67.26±19.31	106.83±38.56	102.00±38.50	120.39±11.52
K9	102.02±28.64	156.22±31.36	216.75±35.11	249.52±47.90	328.53±55.00
K12	73.52±27.11	156.01±43.15	151.10±40.01	242.02±69.18	457.58±143.05
T9	94.30±16.34	155.34±33.80	215.08±41.75	211.52±40.87	430.59±48.07
T12	19.96±3.46	45.54±16.40	72.02±40.69	123.88±74.47	105.39±54.64
П12	26.17±7.01	36.78±9.97	43.46±11.13	120.84±35.51	131.70±38.02

Графикон 9. Супероксид анјон радикал у коронарном ефлуенту изолованог срца ($X \pm SE$).



Са порастом CPP са 40 на 60 cmH₂O статистички значајно су се повећавали и нивои O₂^{*} у K9, K12, T12 и П12 групи, а у T12 и П12 групи статистички значајан пораст O₂^{*} запажен је и при промени CPP-а са 80 на 100 cmH₂O (табела 38).

Табела 38. Значајност статистичке разлике (p, Wilcoxon) у вредностима O₂^{*} у различитим групама пацова при промени коронарног перфузионог притиска.

Група CPP	O ₂ [*]			
	40 vs 60 cmH ₂ O	60 vs 80 cmH ₂ O	80 vs 100 cmH ₂ O	100 vs 120 cmH ₂ O
K1	p=0.225	p=0.345	p=0.500	p=0.500
K9	p=0.043	p=0.500	p=0.345	p=0.345
K12	p=0.043	p=0.500	p=0.138	p=0.080
T9	p=0.273	p=0.144	p=0.144	p=0.068
T12	p=0.043	p=0.225	p=0.043	p=0.686
П12	p=0.028	p=0.116	p=0.028	p=0.753

Табела 39. Значајност статистичке разлике (p, Mann Whitney) у вредностима параметра O₂^{*} између група пацова при различитим вредностима коронарног перфузионог притиска.

Група CPP	O ₂ [*]				
	40 mmHg	60 mmHg	80 mmHg	100 mmHg	120 mmHg
K1 vs K9	p=0.076	p=0.076	p=0.117	p=0.076	p=0.009
K1 vs K12	p=0.347	p=0.076	p=0.347	p=0.076	p=0.076
K9 vs K12	p=0.347	p=0.754	p=0.142	p=0.917	p=0.754
K1 vs T9	p=0.014	p=0.050	p=0.050	p=0.142	p=0.014
K1 vs T12	p=0.028	p=0.251	p=0.347	p=0.917	p=0.117
K9 vs T9	p=1.000	p=0.806	p=1.000	p=0.624	p=0.142
K9 vs T12	p=0.016	p=0.028	p=0.047	p=0.117	p=0.047
K12 vs T9	p=0.327	p=1.000	p=0.327	p=1.000	p=1.000
K12 vs T12	p=0.028	p=0.016	p=0.117	p=0.117	p=0.028
K1 vs П12	p=0.082	p=0.144	p=0.100	p=0.584	p=0.855
K9 vs П12	p=0.028	p=0.018	p=0.006	p=0.068	p=0.028
K12 vs П12	p=0.068	p=0.018	p=0.011	p=0.144	p=0.100
T9 vs T12	p=0.014	p=0.027	p=0.050	p=0.142	p=0.027
T9 vs П12	p=0.011	p=0.011	p=0.011	p=0.136	p=0.011
T12 vs П12	p=0.715	p=0.000	p=0.855	p=0.584	p=0.584

Група К1 статистички се значајно разликовала по вредностима $O_2^{\bullet-}$ у коронарном ефлуенту од група К9 (при CPP = 120 cmH₂O), Т9 (при CPP = 40, 120 cmH₂O) и Т12 (при CPP = 40 cmH₂O) (табела 39). Група К9 статистички се значајно разликовала по вредностима $O_2^{\bullet-}$ у коронарном ефлуенту од група Т12 и П12 (при CPP = 40-80, 120 cmH₂O). Група К12 статистички се значајно разликовала по вредностима $O_2^{\bullet-}$ у коронарном ефлуенту од група Т12 (при CPP = 40, 60, 120 cmH₂O) и П12 (при CPP = 60, 80 cmH₂O). Група Т9 се статистички значајно разликовала по овом параметру од група Т12 (при CPP = 40, 60, 120 cmH₂O) и П12 (при CPP = 40-80, 120 cmH₂O).

4.3.1.1 Утицај старења на ниво супероксид анјон радикала у коронарном ефлуенту изолованог срца пацова

Иницијално жртвована контролна (К1) група је имала статистички значајно ниже вредности $O_2^{\bullet-}$ у односу на девет недеља старије контроле (при CPP = 60 - 120 cmH₂O).

4.3.1.2 Утицај умереног тренинга на ниво супероксид анјон радикала у коронарном ефлуенту изолованог срца пацова

Пацови умерено тренирани 12 недеља (Т12) имали су статистички значајно ниже вредности $O_2^{\bullet-}$ у односу на пацове умерено трениране 3 недеље краће (Т9) при CPP = 40, 60, 120 cmH₂O. Група Т9 имала је статистички значајно више вредности $O_2^{\bullet-}$ у односу на групу К1 (при CPP = 40, 120 cmH₂O), а три додатне недеље умереног тренинга довеле су до пада вредности овог параметра па је група Т12 имала ниже вредности у односу на групу К1 (при CPP = 40 cmH₂O), К9 (при CPP = 40-80, 120 cmH₂O) и К12 (при CPP = 40, 60, 120 cmH₂O).

4.3.1.3 Утицај протокола усмереног ка изазивању претренираности на ниво супероксид анјон радикала у коронарном ефлуенту изолованог срца пацова

Пацови подвргнути протоколу усмереном изазивању претренираности (П12) имали су статистички значајно ниже нивое $O_2^{\bullet-}$ у односу на К9 (при CPP = 40-80, 120 cmH₂O) и К12 групу (при CPP = 60, 80 cmH₂O), као и Т9 групу (при CPP = 40-80, 120 cmH₂O).

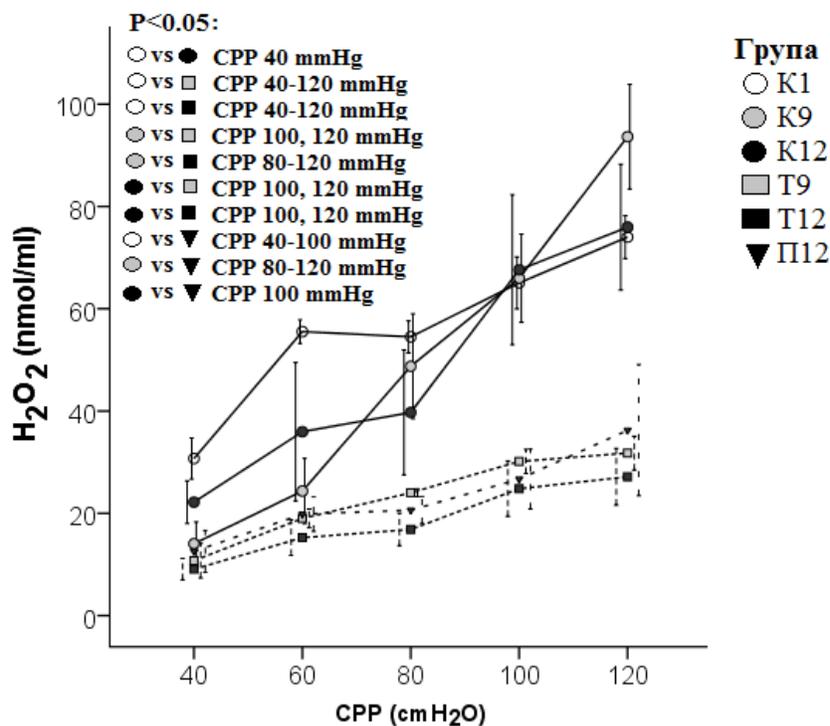
4.3.2 ВОДОНИК ПЕРОКСИД

Просечне вредности водоник пероксида у коронарном ефлуенту изолованог срца пацова тренираних по различитом тренажном протоколу приказане су у табели 40 и на графикону 10.

Табела 40. Водоник пероксид у коронарном ефлуенту изолованог срца (X±SE).

Група CPP	H ₂ O ₂ (nmol/ml)				
	40 cmH ₂ O	60 cmH ₂ O	80 cmH ₂ O	100 cmH ₂ O	120 cmH ₂ O
K1	31.36±3.35	54.70±2.05	54.42±2.56	65.79±4.22	75.29±3.66
K9	17.53±4.91	31.00±8.43	52.12±9.02	66.79±7.10	89.97±9.12
K12	20.16±3.96	33.67±11.29	36.04±10.62	62.27±13.11	71.79±10.86
T9	10.74±3.38	19.01±1.81	24.03±0.77	30.15±2.35	31.78±3.30
T12	9.07±1.70	16.37±3.04	17.20±2.62	26.35±4.68	25.12±4.96
П12	12.56±4.08	19.83±3.38	20.62±2.65	26.71±5.84	36.24±12.81

Графикон 10. Водоник пероксид у коронарном ефлуенту изолованог срца (X±SE).



Са порастом CPP-а у свим групама растао је и ниво H_2O_2 у коронарном ефлуенту. Пораст нивоа H_2O_2 био је статистички значајан (табела 41) при промени CPP-а са 40 на 60 cmH_2O (у групама K1, K9, T9, T12 и П12), 60 на 80 cmH_2O (у групама K9 и T9), 80 на 100 cmH_2O (у групама K1, K9, K12, T9 и T12) и 100 на 120 cmH_2O (у групи K9).

Табела 41. Значајност статистичке разлике (p , Wilcoxon) у вредностима параметра H_2O_2 у различитим групама пацова при промени коронарног перфузионог притиска.

Група CPP	H_2O_2			
	40 vs 60 cmH_2O	60 vs 80 cmH_2O	80 vs 100 cmH_2O	100 vs 120 cmH_2O
K1	$p=0.028$	$p=0.917$	$p=0.028$	$p=0.116$
K9	$p=0.046$	$p=0.046$	$p=0.028$	$p=0.028$
K12	$p=0.173$	$p=0.345$	$p=0.046$	$p=0.075$
T9	$p=0.043$	$p=0.043$	$p=0.043$	$p=0.500$
T12	$p=0.028$	$p=0.249$	$p=0.028$	$p=0.463$
П12	$p=0.043$	$p=0.893$	$p=0.138$	$p=0.686$

Табела 42. Значајност статистичке разлике (p , Mann Whitney) у вредностима параметра H_2O_2 између група пацова при различитим вредностима коронарног перфузионог притиска.

Група CPP	H_2O_2				
	40 mmHg	60 mmHg	80 mmHg	100 mmHg	120 mmHg
K1 vs K9	$p=0.055$	$p=0.055$	$p=0.873$	$p=0.423$	$p=0.200$
K1 vs K12	$p=0.025$	$p=0.078$	$p=0.150$	$p=0.423$	$p=0.262$
K9 vs K12	$p=0.631$	$p=0.873$	$p=0.423$	$p=0.749$	$p=0.078$
K1 vs T9	$p=0.011$	$p=0.006$	$p=0.006$	$p=0.006$	$p=0.006$
K1 vs T12	$p=0.004$	$p=0.004$	$p=0.004$	$p=0.004$	$p=0.004$
K9 vs T9	$p=0.465$	$p=0.465$	$p=0.068$	$p=0.011$	$p=0.006$
K9 vs T12	$p=0.337$	$p=0.200$	$p=0.037$	$p=0.006$	$p=0.004$
K12 vs T9	$p=0.201$	$p=0.465$	$p=1.000$	$p=0.011$	$p=0.006$
K12 vs T12	$p=0.078$	$p=0.262$	$p=0.200$	$p=0.006$	$p=0.004$
K1 vs П12	$p=0.011$	$p=0.006$	$p=0.006$	$p=0.006$	$p=0.100$
K9 vs П12	$p=0.715$	$p=0.465$	$p=0.045$	$p=0.018$	$p=0.028$
K12 vs П12	$p=0.201$	$p=0.361$	$p=0.361$	$p=0.028$	$p=0.068$
T9 vs T12	$p=0.715$	$p=0.715$	$p=0.068$	$p=0.465$	$p=0.361$
T9 vs П12	$p=0.754$	$p=0.917$	$p=0.465$	$p=0.465$	$p=0.465$
T12 vs П12	$p=0.855$	$p=0.584$	$p=0.465$	$p=0.855$	$p=0.584$

Група К1 је имала статистички значајно више нивое H_2O_2 у коронарном ефлуенту у односу на групу К12 (при СРР = 40 cmH_2O), Т9 (при свим вредностима СРР-а), Т12 (при свим вредностима СРР-а), П12 (при СРР = 40-100 cmH_2O) (табела 42). Група К9 је имала статистички значајно више нивое H_2O_2 у коронарном ефлуенту у односу на групу Т9 (при СРР = 100, 120 cmH_2O), Т12 (при СРР = 80-120 cmH_2O) и П12 (при СРР = 80-120 cmH_2O). Група К12 имала је статистички значајно више нивое H_2O_2 у коронарном ефлуенту у односу на групу Т9 (при СРР = 100, 120 cmH_2O), Т12 (при СРР = 100, 120 cmH_2O) и П12 (при СРР = 100 cmH_2O).

4.3.2.1 Утицај старења на ниво водоник пероксида у коронарном ефлуенту изолованог срца пацова

Иницијално жртвована контролна (К1) група је имала статистички значајно више вредности H_2O_2 у коронарном ефлуенту у односу на најстарију контролну групу (К12) при најнижем СРР-у.

4.3.2.2 Утицај умереног тренинга на ниво водоник пероксида у коронарном ефлуенту изолованог срца пацова

Умерено тренирани пацови (Т9 и Т12) се нису међусобно разликовали по нивоима H_2O_2 у коронарном ефлуенту, али су обе групе имале статистички значајно ниже вредности овог параметра у односу на контролне групе: К1 (при свим вредностима СРР-а), К9 и К12 (при највишим нивоима СРР-а).

4.3.2.3 Утицај протокола усмереног ка изазивању претренираности на ниво водоник пероксида у коронарном ефлуенту изолованог срца пацова

Пацови подвргнути протоколу усмереном изазивању претренираности (П12) нису се статистички значајно разликовали од умерено тренираних пацова, али су имали статистички значајно ниже вредности H_2O_2 у коронарном ефлуенту у односу на контролне групе: К1 (при СРР = 40-100 cmH_2O), К9 (при СРР = 80-120 cmH_2O) и К12 (при СРР = 100 cmH_2O).

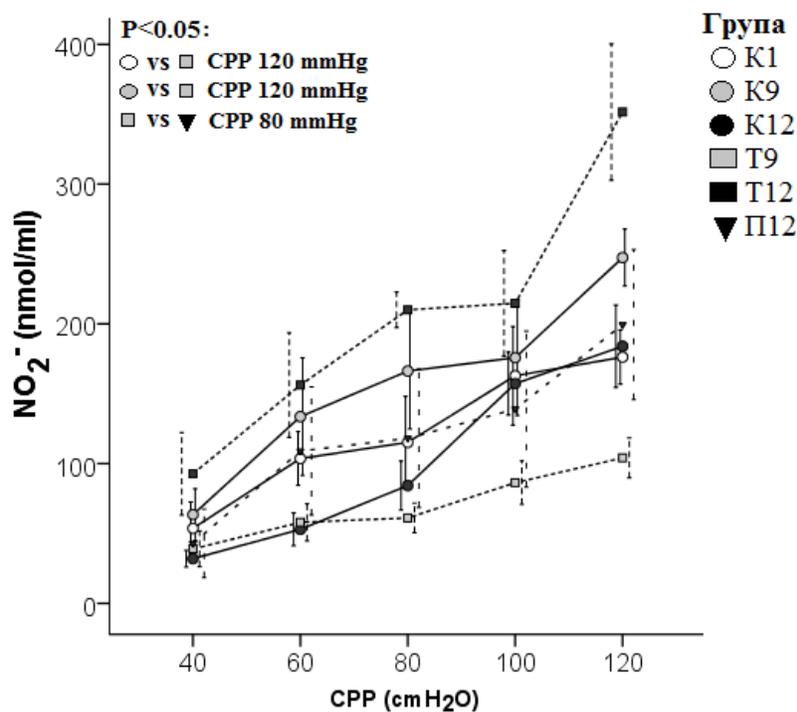
4.3.3 АЗОТ МОНОКСИД (НИТРИТИ)

Просечне вредности азот монооксида (нитрита) у коронарном ефлуенту изолованог срца пацова тренираних по различитом тренажном протоколу приказане су у табели 43 и на графикону 11.

Табела 43. Азот моноксид (нитрити) у коронарном ефлуенту изолованог срца ($X \pm SE$).

Група CPP	NO [•] (NO ₂ ⁻) (nmol/ml)				
	40 cmH ₂ O	60 cmH ₂ O	80 cmH ₂ O	100 cmH ₂ O	120 cmH ₂ O
K1	62.09±16.88	109.19±15.90	122.22±26.45	164.33±27.37	183.27±1.65
K9	61.18±14.54	119.61±35.36	145.96±37.94	161.02±35.25	243.51±16.26
K12	31.92±5.95	52.92±11.71	84.30±17.59	157.24±22.56	183.92±29.52
T9	38.94±12.76	57.99±13.30	61.10±10.63	86.32±15.50	104.11±14.28
T12	82.43±23.19	147.71±31.45	187.73±28.13	196.36±34.29	291.24±53.94
П12	45.76±19.19	103.69±35.94	113.73±38.54	136.34±43.29	189.70±42.71

Графикон 11. Азот моноксид (нитрити) у коронарном ефлуенту изолованог срца ($X \pm SE$).



Са порастом CPP-а у свим групама растао је и ниво NO[•] (NO₂⁻) у коронарном ефлуенту. Пораст нивоа NO[•] (NO₂⁻) био је статистички значајан (табела 44) при промени CPP-а са 40 на 60 cmH₂O (у групама K1, K9 и П12), 80 на 100 cmH₂O (у групама K1 и П12) и 100 на 120 cmH₂O (у групама K1 и K9).

Табела 44. Значајност статистичке разлике (p, Wilcoxon) у вредностима параметра NO[•] (NO₂⁻) у различитим групама пацова при промени коронарног перфузионог притиска.

Група CPP	NO [•] (NO ₂ ⁻)			
	40 vs 60 cmH ₂ O	60 vs 80 cmH ₂ O	80 vs 100 cmH ₂ O	100 vs 120 cmH ₂ O
K1	<i>p=0.043</i>	p=0.345	<i>p=0.043</i>	<i>p=0.500</i>
K9	<i>p=0.043</i>	p=0.138	p=0.080	<i>p=0.043</i>
K12	p=0.144	p=0.273	p=0.068	p=0.068
T9	p=0.068	p=0.715	p=0.068	p=0.068
T12	p=0.116	p=0.075	p=0.345	p=0.116
П12	<i>p=0.043</i>	p=0.138	<i>p=0.043</i>	p=0.138

Табела 45. Значајност статистичке разлике (p, Mann Whitney) у вредностима параметра NO[•] (NO₂⁻) између група при различитим вредностима коронарног перфузионог притиска.

Група CPP	NO [•] (NO ₂ ⁻)				
	40 mmHg	60 mmHg	80 mmHg	100 mmHg	120 mmHg
K1 vs K9	p=0.917	p=0.602	p=0.602	p=0.602	p=0.028
K1 vs K12	p=0.221	p=0.050	p=0.327	p=0.806	p=0.806
K9 vs K12	p=0.142	p=0.050	p=0.327	p=0.806	p=0.086
K1 vs T9	p=0.327	p=0.050	p=0.142	p=0.050	<i>p=0.027</i>
K1 vs T12	p=0.273	p=0.273	p=0.100	p=0.584	p=0.068
K9 vs T9	p=0.327	p=0.086	p=0.086	p=0.221	<i>p=0.014</i>
K9 vs T12	p=0.273	p=0.855	p=0.584	p=0.465	p=0.201
K12 vs T9	p=1.000	p=0.773	p=0.386	p=0.083	p=0.053
K12 vs T12	p=0.394	p=0.136	p=0.055	p=0.394	p=0.088
K1 vs П12	p=0.465	p=0.917	p=0.602	p=0.465	p=0.754
K9 vs П12	p=0.465	p=0.602	p=0.602	p=0.754	p=0.465
K12 vs П12	p=0.624	p=0.142	p=0.624	p=0.462	p=0.624
T9 vs T12	p=0.394	p=0.088	<i>p=0.033</i>	p=0.055	p=0.055
T9 vs П12	p=0.806	p=0.327	p=0.221	p=0.327	p=0.142
T12 vs П12	p=0.273	p=0.465	p=0.273	p=0.361	p=0.144

Група Т9 имала је статистички значајно ниже вредности NO^\bullet (NO_2^-) у односу на К1 и К9 групу (при $\text{CPP} = 120 \text{ cmH}_2\text{O}$) и Т12 групу (при $\text{CPP} = 80 \text{ cmH}_2\text{O}$) (табела 45).

4.3.3.1 Утицај старења на ниво азот монооксида у коронарном ефлуенту изолованог срца пацова

Контролне групе (К1, К9 и К12) се нису статистички значајно разликовале по нивоу NO^\bullet (NO_2^-) у коронарном венском ефлуенту.

4.3.3.2 Утицај умереног тренинга на ниво азот монооксида у коронарном ефлуенту изолованог срца пацова

Пацови умерено тренирани девет недеља (Т9) имали су статистички значајно ниже вредности NO^\bullet (NO_2^-) у коронарном ефлуенту у односу на иницијално жртвоване контролне и контролне пацове исте старости (К1 и К9) при највишем нивоу CPP-а. Додатне три недеље умереног тренинга (Т12) довеле су до пораста нивоа NO^\bullet (NO_2^-), те су се Т9 и Т12 групе статистички значајно разликовале (при $\text{CPP} = 80 \text{ cmH}_2\text{O}$).

4.3.3.3 Утицај протокола усмереног ка изазивању претренираности на ниво азот монооксида у коронарном ефлуенту изолованог срца пацова

Пацови подвргнути протоколу усмереном изазивању претренираности (П12) нису имали статистички значајно различите вредности NO^\bullet (NO_2^-) у коронарном ефлуенту у односу на друге групе пацова.

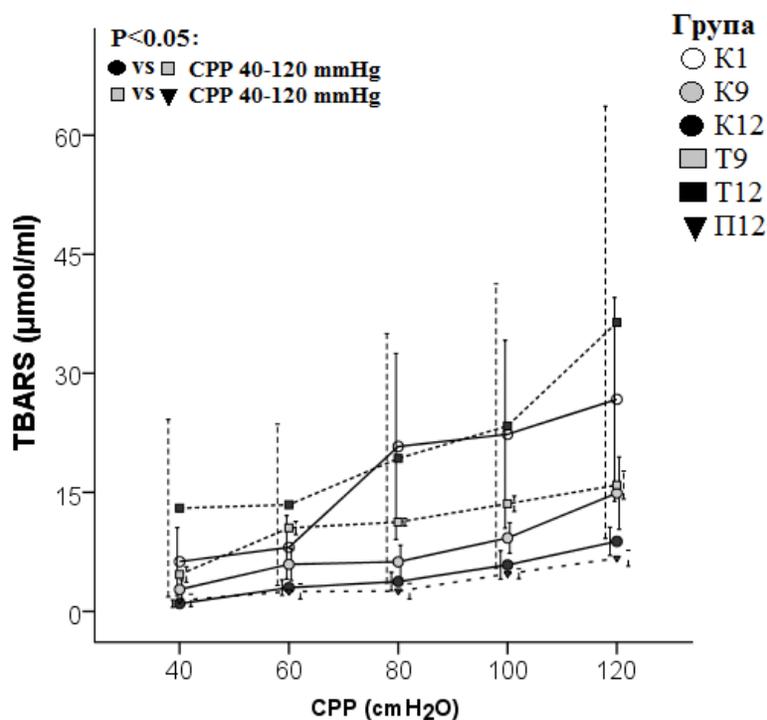
4.3.4 ИНДЕКС ЛИПИДНЕ ПЕРОКСИДАЦИЈЕ

Просечне вредности индекса липидне пероксидације у коронарном ефлуенту изолованог срца пацова тренираних по различитом тренажном протоколу приказане су у табели 46 и на графикону 12.

Табела 46. Индекс липидне пероксидације у коронарном ефлуенту изолованог срца ($X \pm SE$).

Група CPP	TBARS ($\mu\text{mol/ml}$)				
	40 cmH ₂ O	60 cmH ₂ O	80 cmH ₂ O	100 cmH ₂ O	120 cmH ₂ O
K1	6.26 \pm 4.27	8.06 \pm 3.99	20.77 \pm 11.71	22.31 \pm 11.84	26.72 \pm 12.82
K9	2.63 \pm 1.00	5.34 \pm 1.72	5.73 \pm 1.77	8.89 \pm 1.61	13.78 \pm 3.88
K12	1.45 \pm 0.60	3.33 \pm 0.86	4.19 \pm 1.05	6.15 \pm 1.49	9.62 \pm 1.66
T9	4.65 \pm 0.97	10.51 \pm 0.82	11.25 \pm 0.46	13.56 \pm 0.96	15.91 \pm 1.76
T12	11.17 \pm 9.31	11.78 \pm 8.45	16.76 \pm 13.08	21.63 \pm 14.73	33.34 \pm 22.45
П12	1.21 \pm 0.66	2.61 \pm 0.77	2.67 \pm 0.80	4.76 \pm 0.51	7.98 \pm 1.52

Графикон 12. Индекс липидне пероксидације у коронарном ефлуенту изолованог срца ($X \pm SE$).



Са порастом CPP-а у свим групама растао је и ниво TBARS у коронарном ефлуенту. Пораст нивоа TBARS био је статистички значајан (табела 47) при промени CPP-а са 40 на 60 cmH₂O (у групама K9, K12, T9 и П12), 60 на 80 cmH₂O (у

групама К12 и Т9), 80 на 100 cmH₂O (у свим групама) и 100 на 120 cmH₂O (у групама К1, К9, Т12 и П12).

Табела 47. Значајност статистичке разлике (p , *Wilcoxon*) у вредностима параметра TBARS у различитим групама пацова при промени коронарног перфузионог притиска.

Група CPP	TBARS			
	40 vs 60 cmH ₂ O	60 vs 80 cmH ₂ O	80 vs 100 cmH ₂ O	100 vs 120 cmH ₂ O
К1	$p=0.080$	$p=0.500$	$p=0.043$	$p=0.043$
К9	$p=0.028$	$p=0.116$	$p=0.028$	$p=0.046$
К12	$p=0.046$	$p=0.028$	$p=0.028$	$p=0.116$
Т9	$p=0.043$	$p=0.043$	$p=0.043$	$p=0.080$
Т12	$p=0.345$	$p=0.116$	$p=0.028$	$p=0.028$
П12	$p=0.028$	$p=0.345$	$p=0.028$	$p=0.028$

Табела 48. Значајност статистичке разлике (p , *Mann Whitney*) у вредностима TBARS између група пацова при различитим вредностима коронарног перфузионог притиска.

Група CPP	TBARS				
	40 mmHg	60 mmHg	80 mmHg	100 mmHg	120 mmHg
К1 vs К9	$p=0.715$	$p=1.000$	$p=0.855$	$p=0.715$	$p=0.715$
К1 vs К12	$p=0.314$	$p=0.583$	$p=0.855$	$p=0.855$	$p=0.715$
К9 vs К12	$p=0.423$	$p=0.199$	$p=0.630$	$p=0.150$	$p=0.873$
К1 vs Т9	$p=0.347$	$p=0.175$	$p=0.602$	$p=0.602$	$p=0.602$
К1 vs Т12	$p=0.855$	$p=1.000$	$p=1.000$	$p=0.715$	$p=0.855$
К9 vs Т9	$p=0.273$	$p=0.100$	$p=0.067$	$p=0.144$	$p=0.273$
К9 vs Т12	$p=0.936$	$p=0.873$	$p=0.521$	$p=0.688$	$p=1.000$
К12 vs Т9	$p=0.028$	$p=0.006$	$p=0.006$	$p=0.011$	$p=0.028$
К12 vs Т12	$p=0.337$	$p=0.336$	$p=0.522$	$p=0.423$	$p=0.522$
К1 vs П12	$p=0.273$	$p=0.465$	$p=0.465$	$p=0.715$	$p=0.361$
К9 vs П12	$p=0.262$	$p=0.109$	$p=0.109$	$p=0.057$	$p=0.109$
К12 vs П12	$p=0.688$	$p=0.521$	$p=0.200$	$p=0.522$	$p=0.423$
Т9 vs Т12	$p=0.273$	$p=0.068$	$p=0.068$	$p=0.201$	$p=0.465$
Т9 vs П12	$p=0.018$	$p=0.006$	$p=0.006$	$p=0.006$	$p=0.028$
Т12 vs П12	$p=0.173$	$p=0.078$	$p=0.055$	$p=0.423$	$p=0.337$

Група Т9 је при свим вредностима CPP-а имала статистички значајно виши ниво TBARS у коронарном ефлуенту од група К12 и П12 (табела 48).

4.3.4.1 Утицај старења на индекс липидне пероксидације у коронарном ефлуенту изолованог срца пацова

Контролне групе (К1, К9 и К12) се нису статистички значајно разликовале по нивоу TBARS у коронарном венском ефлуенту.

4.3.4.2 Утицај умереног тренинга на индекс липидне пероксидације у коронарном ефлуенту изолованог срца пацова

Пацови умерено тренирани девет недеља (Т9) имали су висок ниво TBARS у коронарном венском ефлуенту, те су се статистички значајно разликовали од контролних (К12) пацова, при свим вредностима CPP-а. Просечне вредности TBARS су биле високе и код пацова умерено тренираних три недеље дуже (Т12), али због велике стандардне грешке ова разлика није била статистички значајна.

4.3.4.3 Утицај протокола усмереног ка изазивању претренираности на индекс липидне пероксидације у коронарном ефлуенту изолованог срца пацова

Пацови подвргнути протоколу усмереном изазивању претренираности (П12) имали су статистички значајно ниже нивое TBARS у односу на пацове умерено трениране девет недеља (Т9) при свим вредностима CPP-а.

V

ДИСКУСИЈА

5.1 ДИЈАГНОСТИКОВАЊЕ ПРЕТРЕНИРАНОСТИ ПАЦОВА

Постављање дијагнозе претренираности је веома компликован задатак, обзиром да су клинички знаци бројни, варирају од индивидуе до индивидуе, неспецифични су и загонетни (Meeusen et al., 2013). Још пре више од две деценије предложено је преко 80 потенцијалних симптома овог синдрома (Fry et al., 1991), а године истраживања након тога само су проширивале ову листу. За дијагностиковање овог необјашњеног синдрома тренутно се користе различити хормони, биохемијски и имунолошки параметри, моторички и психолошки тестови, али ниједан од њих не испуњава све критеријуме како би био опште прихваћен као показатељ претренираности (Meeusen et al., 2013). Заправо, једини сигуран знак настанка нефункционалног преоптерећења је погоршање резултата које спортисти постижу у својој спортској дисциплини упркос озбиљном тренингу и примењеним методама опоравка (Meeusen et al., 2013). Губитак телесне масе је такође често запажена карактеристика претренираних спортиста, те смо у нашој студији за дијагностиковање настанка претренираности користили управо морфометријске карактеристике пацова и резултат постигнут на тесту оптерећења, односно ниво аеробне издржљивости пацова.

Као један од сигурних окидача за настанак синдрома претренираности наводи се грешка у тренажном оптерећењу, односно дисбаланс између тренажног оптерећења и опоравка (Stanojevic et al., 2013). Да би физичке способности и спортску форму довели до максимума, тренери и спортисти манипулишу тренажним оптерећењем кроз регулисање обима, интензитета и учесталости тренинга, или редукацијом регенеративних периода. Према досадашњим сазнањима, претренираност настаје након дуготрајног периода великог тренажног оптерећења, или када се тренажно оптерећење нагло повећа (Petibois et al., 2003). Сматра се да је обим тренинга, пре него интензитет, главни фактор који доприноси настанку синдрома претренираности (Hooper et al., 1995). Стога смо за изазивање претренираности код пацова у нашој студији користили протокол који се заснива на повећању учесталости тренинга и скраћењу времена за опоравак, а тиме и повећању укупног обима рада (Hohl et al., 2009). Према овом протоколу, након

адаптације на водену средину у првој недељи студије, пацови су осам недеља били подвргнути физичком оптерећењу (пливању) умереног интензитета. У анималним експериментима пливање у трајању од један час дневно, пет пута недељно, без оптерећења, сматра се умереним вежбањем (према *Kregel*-у и сарадницима (2006) интензитет овакве активности је 45–65% од $VO_2\text{max}$ пацова), а све дуже од тога напорним, исцрпљујућим вежбањем (Seo et al., 2014). У последње три недеље студије примењен је експериментални протокол за изазивање претренираности код пацова: сваке наредне недеље пацовима у експерименталној групи је додаван још један једночасовни тренинг дневно, тако да су током 10. недеље они пливали два пута по један час, у 11. недељи три пута по један час и последње недеље студије четири пута по један час дневно. Претпостављено је да ће значајно смањење времена за опоравак између тренинга (са 24 часа на четири, три и у последњој недељи два часа између два сукцесивна тренинга) и повећање укупног обима тренинга (са један час дневно, на два, три и четири часа дневно) довести до претренираности, обзиром да су претходне студије показале да је опоравак компромитован када животиње тренирају дуже од 10% од укупног дневног времена (Seene & Kaasik, 2013). Начин преоптерећења који смо ми применили у експерименталном протоколу идентичан је оном примењеном у неколико претходних студија које су имале за циљ да изазову и анализирају синдром претренираности (Lira et al., 2010; Dong et al., 2011; Hohl et al., 2012; Ferraresso et al., 2012; Gholamnezhad et al., 2013). Једина разлика између нашег протокола и протокола описаном у претходно поменутих студијама је у избору физичке активности којој су пацови подвргнути: ми смо пацове подвргли пливању, а аутори поменутих студија трчању на покретној траци. Интензитет физичке активности и у нашој и у поменутих студијама био је умерен, те обзиром да и пливање и трчање умереним интензитетом представљају аеробне активности које ангажују велику мишићну масу, физиолошки ефекти не би требало да се значајно разликују.

Статистичка анализа резултата постигнутих на тестовима оптерећења није показала да су наши пацови подвргнути експерименталном протоколу доживели статистички значајан пад спортских перформанси након три недеље претерано

честог тренинга, нити да се време које су они постизали на тестовима оптерећења значајно разликовало од времена које су постизали пацови из других група. Обзиром да се из табеле 14 и са графикона 1 може видети да су П12 пацови ипак доживели пад вредности резултата на последња два теста оптерећења и да је резултат који су они постигли на последњем тесту оптерећења мањи од оног који су постигли умерено тренирани пацови, може се претпоставити да примењени експериментални протокол јесте довео до акумулације замора код претерано често тренираних пацова, али обзиром на велике варијације у резултатима (услед несавршености и субјективности самог теста оптерећења) разлика између група и између сукцесивних тестова није била статистички значајна. Обзиром на изостанак потврде настанка претренираности статистичким методама, може се сматрати да примењени експериментални протокол није био успешан у изазивању синдрома претренираности. Међутим, обзиром на пад уместо пораста аеробног капацитета код П12 пацова, као и обзиром на знаке замора које су истраживачи на овом пројекту аудитивно и визуелно могли да запазе код ових пацова, могло би се претпоставити да су П12 пацови услед примењеног протокола доспели у стање функционалног преоптерећења (*overreaching*), и да би даљи наставак таквог тренажног протокола без адекватног опоравка вероватно довео до ступња нефункционалног оптерећења (*overtraining*). Овакви резултати наше студије дају важне смернице у будућем планирању и програмирању пливачких тренажних протокола за пацове.

Анализа морфометријских карактеристика пацова показала је да се претерано често тренирани пацови нису статистички значајно разликовали од осталих група пацова исте старости (К12 и Т12) по телесној маси, маси срца, нити индексу хипертрофије срца. У студији сличној нашој, *Ferrareso* и сарадници (2012) су након примене истог протокола за изазивање претренираности код пацова вршили исте морфометријске анализе, и показали да се контролна група и група претренираних пацова нису разликовале по маси срца, али да су претренирани пацови имали већи однос масе срца и телесне масе, односно да је дошло до хипертрофије срца код ових пацова. Обзиром на изостанак дијагнозе

претренираности код наших пацова, није неочекивано непостојање разлике између П12 и Т12 пацова у нивоу хипертрофије срца, али јесте непостојање разлике у овом параметру између К12, Т12 и П12 пацова. Претходне студије су показале да је умерено пливање пет пута недељно по један час, без додатног оптерећења, ефикасно у изазивању хипертрофије срца пацова (Wang et al., 2010), па је посебно неочекивано да се П12 група не разликује од К12 групе по овом параметру. Објашњење оваквих резултата захтева детаљнију морфохистолошку анализу срца, која у овој студији није изведена. С друге стране, објашњење за разлике у физичком капацитету и морфометријским карактеристикама између наше студије и студија које су користиле исти тренажни протокол може бити у полним разликама, обзиром да су остале студије користиле пацове мушког, а ми женског рода. У већини студија на животињама показано је да се одговор животиња различитог пола на вежбање разликује, те се исходи примењених протокола вежбања не могу генерализовати за оба пола (Foryst-Ludwig & Kintscher 2013).

5.2 КАРДИОДИНАМИКА ИЗОЛОВАНОГ СРЦА ПАЦОВА

Главни циљ нашег истраживања био је да испита ефекте неадекватно дозирањег тренажног оптерећења (експерименталног протокола за изазивање претренираности) на кардиодинамске параметре и коронарни проток изолованог срца пацова. Као физичка активност одабрано је пливање, обзиром да оно ангажује велике мишићне групе и значајно оптерећује кардиореспираторни систем (Kregel et al., 2006). Пливање као аеробна активност доказано доводи до физиолошке хипертрофије миокарда (Wang et al., 2010), која је, у поређењу са патолошком хипертрофијом, у вези са мањом фиброзом и бољом систолном и дијастолном функцијом миокарда (McMullen & Jennings, 2007). Структурално, тренинг издржљивости доводи до повећања дебљине зида леве коморе, унутрашњег дијаметра леве коморе и масе леве коморе (Douglas et al. 1997), што се огледа у функционалним побољшањима, посебно дијастолној функцији леве коморе и динамици протока крви кроз митрални залистак (Claessens et al., 2001). Резултати наше студије потврђују овакве функционалне промене, наглашавајући значај тренажног оптерећења у настанку ових адаптација. Као што ће касније у овом поглављу бити дискутовано, позитивне промене у кардиодинамици изолованог срца пацова запажене у нашој студији посебно су биле видљиве код пацова који су били подвргнути претерано честом тренажном протоколу односно великом обиму рада. Познавање горњих граница физиолошке адаптације миокарда је витално за разликовање спортског срца од патолошких промена које могу бити предиспозиција за изненадну срчану смрт (George et al., 2012). Студије спроведене на спортистима који се баве спортовима ултра-издржљивости (попут маратона, триатлона, итд.) су указале на одређене срчане ризике, попут пролазног губитка вентрикуларне функције (George et al., 2008; Scott & Warburton, 2008; Gaudreault et al., 2013; Rokan et al., 2014), те је процена кардиодинамике код особа које су подвргнуте великим обимима аеробног тренинга важна у превенцији нежељених догађаја.

Обзиром да је обим тренинга, пре него интензитет тренинга, фактор који се сматра главним у етиологији синдрома претренираности (Hooper et al. 1995), ми

смо поставили хипотезу да ће пацови подвргнути претерано честом пливању, односно великом обиму тренинга, доживети последице негативне по срчану функцију. Ипак, обзиром на чињеницу да примењени експериментални протокол није довео до настанка синдрома претренираности у нашој студији, нисмо увидели негативне последице претерано честог пливања на кардиодинамику изолованог срца пацова. Штавише, претерано често пливање довело је до позитивних промена у кардиодинамици изолованих срца пацова, у већој мери од умереног тренажног протокола. Генерално, резултати наше студије показују да је девет недеља умереног тренажног протокола индуковало благу депресију коронарне функције, док су три додатне недеље умереног тренинга довеле до побољшања срчане функције, али не онолико колико је претерано чест протокол тренинга то учинио. Побољшање коронарног ендотелног одговора у T12 групи, у поређењу са T9 групом, може бити резултат дужег излагања ендотела повећаним потребама за кисеоником током физичког оптерећења (током три додатне недеље). Срца претерано често тренираних пацова су се од срца пацова умерено тренираних девет недеља статистички значајно разликовала по свим мереним кардиодинамским параметрима, изузев HR у чијем случају није нађена статистичка значајност разлике, али се на графикону 7 може видети да је током коронарне ауторегулације P12 група имала најниже нивое HR. Ова брадикардија је вероватно последица адаптација на тренинг издржљивости, и само велике варијације у резултатима су разлог изостанка статистичке значајности разлике у овом параметру између група. Смањена HR (синусна брадикардија) у P12 групи може бити физиолошки одговор срчаног мишића на напорно обимно вежбање у поређењу са контролним условима, што су недавно показали и други аутори у студији на мишевима (D'Souza et al. 2014). Детаљније анализирано, наши претерано често тренирани пацови су имали статистички значајно више нивое SLVP у односу на умерено трениране и контролне пацове, као и више dp/dt max вредности у поређењу са пацовима умерено тренираним девет недеља. Ова два кардиодинамска параметра описују систолну функцију, док су параметри dp/dt min и DLVP повезани са дијастолном функцијом срца. С друге стране, иако су dp/dt min вредности код претерано често

тренираних пацова биле веће (боље) у односу на умерено трениране пацове, DLVP претерано често тренираних пацова је био виши (лошији) од оног забележеног у другим групама. Ово не значи да је претерано чест тренажни програм индуковао погоршање дијастолне функције срца, већ су више вредности овог параметра код П12 пацова последица већих вредности SLVP (SLVP у П12 групи је био ~10–20 mmHg виши од оног забележеног у другим групама, док су DLVP нивои били ~1–2 mmHg виши). Коначно, побољшање функције срца код претерано често тренираних пацова потврђују и вредности CF, који је код ових пацова био највиши. Већи CF може бити последица већих захтева за кисеоником, а тиме и бољом перфузијом код П12 групе. Највиши нивои коронарне перфузије код П12 пацова прилично су логични, обзиром да напорније вежбање може стимулисати отпуштање још једног потентног вазодилататора – аденозина, услед нижих нивоа АТФ-а у ћелијама (ефекат познат као вежбањем-изазвана коронарна вазодилатација) (Duncker et al., 1998).

Анализирањем кардиодинамских резултата наше студије може се запазити да су срца изолована из Т9 групе пацова функционисала најлошије. Анализирањем морфометријских мерења може се запазити да су пацови из Т9 групе имали најнижу ТМ, МС и МС/ТМ, па тиме делимично објаснити разлике у кардиодинамским параметрима. Повишен енд-дијастолни притисак леве коморе може, али не мора, бити повезан са систолном дисфункцијом, а може сугерисати дијастолну дисфункцију у одсуству смањене ејекционе фракције (Salem et al. 2006). У нашем експерименталном моделу, срца су ретроградно перфундована кроз аорту, тако да нормалан минутни волумен срца и ејекциона фракција не постоје. У том светлу, ниже вредности DLVP у Т9 групи у односу на К9 групу могу се посматрати и као корисни и као штетни ефекти умерене физичке активности, у зависности од других параметара. Такође, објашњење ових ефеката може се наћи у смањеним вредностима $dp/dt \min$ у овој групи. Наиме, мање негативне вредности $dp/dt \min$ потврђују погоршање дијастолне функције срца. То значи да су смањене вредности DLVP у комбинацији са позитивнијим вредностима $dp/dt \min$ (као индиректног показатеља лузитропних ефеката на леве коморе) штетна последица умереног

вежбања. Ипак, треба нагласити да су ови штетни ефекти запажени само при екстремним условима (при највишим нивоима коронарног перфузионог притиска).

Поређење резултата наше студије са резултатима других студија не може бити изведено обзиром да не постоје студије које су анализирале кардиодинамику након сличних тренажних протокола. *Bocalini* и сарадници (2010) су истраживали срчану механику услед тренинга пливања и детренинга (парцијални или комплетни губитак тренингом изазваних анатомских и физиолошких адаптација, као последица редукције или престанка вежбања), и показали да су максимални степен развоја ($+dT/dt$) и опадања напетости ($-dT/dt$) изолованих папиларних мишића били виши код тренираних пацова него код контрола и пацова који су прекинули са тренингом. Генерално, студије спроведене на заморчићима показују да тренинг издржљивости доводи до побољшања функције леве коморе, дијастолне и систолне функције, ударног и минутног волумена срца (Davis et al. 2013), а ове промене су наглашеније приликом примене аеробног тренинга високог интензитета (Kemi et al. 2005).

Резултати наше студије потврђују позитивне ефекте редовног аеробног тренинга на срце, и показују да често вежбање, уколико је интензитет вежбања умерен, нема штетне ефекте на кардиодинамику. Обзиром на изостанак дијагнозе претренираности у нашој студији, неопходна су даља истраживања која би открила елементе тренажног оптерећења (при коришћењу пливања у популацији пацова) који би довели до претренираности, а потом разјаснила везу између структуре и функције срца у овом необјашњеном синдрому.

5.3 ОКСИДАТИВНИ СТРЕС У КОРОНАРНОМ ЕФЛУЕНТУ

Опште је познато да редовни аеробни тренинг има низ корисних ефеката на здравље (Garber et al., 2011), укључујући побољшање функције скелетне и срчане мускулатуре, како у здрављу, тако и у болести (Ascensão et al., 2007). Механизми одговорни за побољшање мишићне функције леже у повећаној синтези протеина што води хипертрофији, промењеном изоензимском профилу контрактилних протеина и стимулацији биогенезе и функционалних параметара митохондрија (Ascensão et al., 2005). Међутим, вежбање није увек повољно; оно такође може оштетити мишићне ћелије. Озбиљни тренинг издржљивости може такође довести до повећане продукције реактивних кисеоничних и азотних врста у срчаном мишићу (Ferrareso et al., 2012). Студије ултраиздржљивих активности су истакле постојање срчаних ризика, као што је пролазни губитак вентрикуларне функције, повећање оштећења срчаног ткива и последично појављивање биомаркера оштећења срца у крви (George et al., 2008; Scot & Warburton, 2008). На улогу радикалских врста у настанку и прогресији претренираности указано је пре више од деценије (Tiidus, 1998), међутим у расветљавању ове везе, посебно у срчаном мишићу, није се далеко одмакло.

Многе студије су истраживале утицај вежбања на антиоксидативни капацитет у срчаном ткиву, и иако постоји одређена неконзистентност резултата истраживања, из доступне литературе може се закључити да вежбање доводи до повећања активности антиоксидативних ензима у срцу (Powers et al., 2014). Разлика између наше студије и бројних других студија које су испитивале редокс статус у срцу код тренираних пацова лежи у месту где су параметри редокс статуса анализирани. Наиме, већина студија мерила је нивое про- и антиоксидативних параметара у целокупном срчаном ткиву, док смо ми мерили нивое прооксиданата ($O_2^{\bullet-}$, H_2O_2 , NO_2^- и TBARS) у коронарном ефлуенту (нисмо мерили нивое антиоксиданата обзиром да њихова детекција захтева постојање еритроцита). Оксидативни стрес детектован на овај начин представља оксидативни стрес у ендокарду леве коморе, мада порекло прооксидативних врста може бити и из ендотела коронарне циркулације. Наша анализа прооксидативних параметара у

коронарном ефлуенту током коронарне ауторегулације изолованог срца на Лангендорф апарату је показала да, у поређењу са контролама, срца умерено тренираних и претерано често тренираних пацова продукују мање нивое O_2^{\bullet} и H_2O_2 . Ово је важно, обзиром да O_2^{\bullet} и H_2O_2 индукују апоптозу (Jackson et al., 2002) повећавајући пермеабилност транзиционих пора и активирајући ослобађање проапоптичних протеина у левој комори (Chabi et al., 2008). Обзиром на повећане нивое коронарне перфузије код П12 групе пацова, могло би се претпоставити да ће и ниво NO^{\bullet} код ових пацова бити већи у односу на пацове из других група. Међутим, у нашој студији пацови подвргнути протоколу усмереном изазивању претренираности нису имали статистички значајно различите вредности $NO^{\bullet}(NO_2^-)$ у коронарном ефлуенту у односу на друге групе пацова. Значајно виша биодоступност NO^{\bullet} код спортиста у односу на неспортисте једна је од адаптација индукованих редовним вежбањем, којом се бар делимично објашњавају позитивни ефекти физичког фитнеса на кардиоваскуларно здравље (Jungersten et al., 1997). Значајно виши нивои NO^{\bullet} код спортиста у односу на неспортисте с једне стране могу бити последица дејства антиоксидативног заштитног система који ефикасно елиминише O_2^{\bullet} и тиме снижава количину доступног O_2^{\bullet} који би могао реаговати са NO^{\bullet} , створити пероксинитрит и довести до последичних оксидативних оштећења. У нашој студији, пацови умерено тренирани девет недеља, који су имали најниже нивое NO^{\bullet} у коронарном ефлуенту, као и значајно више нивое O_2^{\bullet} у односу на нивое забележене код претерано често тренираних пацова, имали су и статистички значајно више нивое TBARS у односу на П12 пацове. Иако у нашој студији није мерен антиоксидативни капацитет у срцу пацова, могуће је да су овакви резултати управо последица ефикасности антиоксидативног система код П12 пацова. Наиме, претходне студије су показале да се маркери оксидативног стреса мењају у истом правцу у крви и другим ткивима, па се сматра да се мерењем комбинације параметара редокс статуса у крви може стећи увид у редокс стање у скелетним мишићима, срцу и јетри (Veskoukis et al., 2009). У другом делу пројекта из ког је настала ова студија анализирани су и прооксидативни и антиоксидативни параметри редокс статуса у крви пацова, и показано је да су П12 пацови имали

статистички значајно више нивое редукованог глутатиона у односу на T9 пацове (Stanojevic et al., 2015). Овакви резултати указују на то да примењени експериментални протокол тренинга није довео до поремећаја ни системске, ни локалне редокс равнотеже пацова, већ насупрот, у одређеној мери је индуковао усходну регулацију ADS-а.

Услед различите методологије, резултати наше студије не могу бити директно поређени са резултатима других студија које су испитивале оксидативни стрес у срчаном ткиву, али се може закључити да наши резултати потврђују хипотезу да умерено вежбање испољава протективне ефекте на срчани мишић. На основу података презентованих у овом раду, да се закључити да је протокол дизајниран да изазове претренираност довео до пожељних промена у функцији срца и редокс статусу пацова у већој мери него уобичајени, нормални, умерени тренажни протокол. Резултати наше студије, као и студије спроведене од стране *Burneiko*-а и колега (2004), која је показала да је у поређењу са пливањем без оптерећења, пливање са 2 % телесне масе пацова довело до оксидативног стреса и у срцу и у плазми пацова, указују на потребу за повећањем интензитета пливања, а не само обима односно учесталости, уколико је циљ протокола индукција синдрома претренираности.

VI

ЗАКЉУЧЦИ

- 1) Обзиром на резултате тестова оптерећења и морфометријске карактеристике пацова, као параметре на основу којих је у нашој студији вршена дијагноза синдрома претренираности, може се закључити да примењени експериментални протокол тренинга, базиран на повећању учесталости тренинга и смањењу времена за опоравак, а тиме и повећању укупног обима рада, није био успешан у изазивању претренираности код пацова. Обзиром на изостанак дијагнозе претренираности у нашој студији, неопходна су даља истраживања која би открила елементе тренажног оптерећења (при коришћењу пливања у популацији пацова) који би довели до претренираности, а потом разјаснила везу између структуре и функције срца у овом необјашњеном синдрому. Наша студија доприноси сазнањима о ефектима различитих тренажних протокола на кардиодинамске параметре и редокс статус вежбача.
- 2) Обзиром на чињеницу да примењени експериментални протокол није довео до настанка синдрома претренираности у нашој студији, нисмо увидели негативне последице претерано честог пливања на кардиодинамику изолованог срца пацова. Штавише, претерано често пливање довело је до позитивних промена у кардиодинамици и коронарном протоку изолованих срца пацова, у већој мери од умереног тренажног протокола. Резултати наше студије потврђују позитивне ефекте редовног аеробног тренинга на срце, и показују да често вежбање, уколико је интензитет вежбања умерен, нема штетне ефекте на кардиодинамику.
- 3) Анализа нивоа прооксидативних параметара у коронарном ефлуенту током коронарне ауторегулације изолованог срца на Лангендорф апарату је показала да, у поређењу са контролама, срца умерено тренираних, а посебно често тренираних пацова, продукују ниже нивое прооксиданата. Овакви резултати вероватно су последица боље срчане функције, као и активности антиоксидативног система код често тренираних пацова.

VII

ЛИТЕРАТУРА

- 1) Abel FL (1981). Maximal negative dP/dt as an indicator of end of systole. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 240(4): H676-9.
- 2) Achten J, Jeukendrup AE (2003). Heart rate monitoring: applications and limitations. *Sports Med* 33: 517–38.
- 3) Aksakal E, Kurt M, Oztürk ME, et al. (2013). The effect of incremental endurance exercise training on left ventricular mechanics: a prospective observational deformation imaging study. *Anadolu Kardiyol Derg* 13(5): 432-8.
- 4) Angeli A, Minetto M, Dovio A, et al (2004). The overtraining syndrome in athletes: a stress-related disorder. *J Endocrinol Invest* 27: 603-12.
- 5) Armstrong LE, VanHeest JL (2002). The unknown mechanism of the overtraining syndrome: clues from depression and psychoneuroimmunology. *Sports Med* 32: 185-209.
- 6) Ascensão A, Ferreira R, Magalhães J (2007). Exercise-induced cardioprotection--biochemical, morphological and functional evidence in whole tissue and isolated mitochondria. *Int J Cardiol* 117(1): 16-30.
- 7) Ascensão A, Magalhães J, Soares J, Oliveira J, Duarte J (2003). Exercise and cardiac oxidative stress. *Rev Port Cardiol* 22 (5): 651-78.
- 8) 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.
- 9) Atalay M, Sen CK (1999). Physical exercise and antioxidant defenses in the heart. *Ann N Y Acad Sci* 874: 169-77.
- 10) Auclair C, Voisin E (1985). Nitroblue tetrazolium reduction. In: Greenvald RA, (ed). *Handbook of methods for oxygen radical research*. In: Boca Raton, CRC Press; p. 123-32.
- 11) Baggish AL, Yared K, Wang F, et al. (2008). The impact of endurance exercise training on left ventricular systolic mechanics. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 295: H1109-16.
- 12) Berne RM, Levy MN, Koeppen BM, Stanton BA (2003). *Physiology*. St. Louis: Mosby.
- 13) Bird S (2013). Sleep, recovery, and athletic performance: A brief review and recommendations. *Strength Cond J* 35: 43-7.
- 14) Bjornstedt M, Xue J, Huang W, Akesson B, Holmgren A (1994). The thioredoxin and glutaredoxin systems are efficient electron donors to human plasma glutathione peroxidase. *J Biol Chem* 269: 29382–84.
- 15) Bloomer RJ, Goldfarb AH (2004). Anaerobic exercise and oxidative stress: a review. *Can J Appl Physiol* 29(3): 245-63.
- 16) 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.
- 17) 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.
- 18) Bosquet L, Gamelin FX, Berthoin S (2008). Reliability of postexercise heart rate recovery. *Int J Sports Med* 29 (3): 238-43.
- 19) Bosquet L, Papelier Y, Léger L, Legros P (2003). Night heart rate variability during overtraining in male endurance athletes. *J Sports Med Phys Fitness* 43(4): 506-12.
- 20) Braunwald E, Ross J JR, Sonnenblick EH (1967). Mechanisms of contraction of the normal and failing heart. *New Eng J Med* 277(19): 1012-22.

- 21) Brigelius-Flohe R (2006). Glutathione peroxidases and redox-regulated transcription factors. *Biol Chem* 387: 1329–35.
- 22) Brooks K, Carter J (2013). Overtraining, exercise, and adrenal insufficiency. *J Nov Physiother* 3 (125): 11717.
- 23) Brown MD (2003). Exercise and coronary vascular remodelling in the healthy heart. *Exp Physiol* 8: 645-58.
- 24) Budgett R, Hiscock N, Arida R, et al. (2010). The effects of the 5-HT 2C agonist m-chlorophenylpiperazine on elite athletes with unexplained underperformance syndrome (overtraining). *Br J Sports Med* 44: 280–3.
- 25) Budgett R, Newsholme E, Lehmann M, et al. (2000). Redefining the overtraining syndrome as the unexplained underperformance syndrome. *Br J Sports Med* 34(1): 67-8.
- 26) Burneiko RC, Diniz YS, Faine LA, et al. (2004). Impact of the training program on lipid profile and cardiac health. *Biol Res* 37(1): 53-9.
- 27) Buttrick PM, Scheuer J (1987). Physiologic, biochemical, and coronary adaptation to exercise conditioning. *Cardiol Clin* 5: 259–270.
- 28) Carabello BA (2006). Understanding coronary blood flow. The wave of the future *Circulation* 113: 1721-2.
- 29) Carfagno DG, Hendrix JC 3rd (2014). Overtraining syndrome in the athlete: current clinical practice. *Curr Sports Med Rep* 13(1): 45-51.
- 30) Carter JB, Banister EW, Blaber AP (2003). Effect of endurance exercise on autonomic control of heart rate. *Sports Med* 33(1): 33-46.
- 31) Carter JG, Potter AW Brooks KA (2014). Overtraining syndrome: Causes, consequences, and methods for prevention. *J Sport Human Perf* 2(1): 1-14.
- 32) Caselli S, Di Pietro R, Di Paolo FM, et al. (2011). Left ventricular systolic performance is improved in elite athletes. *Eur J Echocardiogr* 12(7): 514-9.
- 33) Chabi B, Ljubic V, Menzies KJ, Huang JH, Saleem A, Hood DA (2008). Mitochondrial function and apoptotic susceptibility in aging skeletal muscle. *Aging Cell* 7(1): 2–12.
- 34) Chen C, DiCarlo SE (1997). Endurance exercise training-induces resting bradycardia: a brief review. *Res Sports Med Int J* 8(1): 37-77.
- 35) Claessens PJ, Claessens CW, Claessens MM, Claessens MC, Claessens JE (2001). Supernormal left ventricular diastolic function in triathletes. *Tex Heart Inst J* 28: 102–110.
- 36) Costill DL, Flynn M, Kirwan JP, et al. (1988). Effects of repeated days of intensified training on muscle glycogen and swimming performance. *Med Sci Sports Exerc* 20: 249-54.
- 37) Culotta VC, Yang M, O'Halloran TV (2006). Activation of superoxide dismutases: putting the metal to the pedal. *Biochim Biophys Acta* 1763: 747–58.
- 38) Davis B, Moriguchi T, Sumpio B (2013). Optimizing cardiovascular benefits of exercise: a review of rodent models. *Int J Angiol* 22: 13-22.
- 39) Dillard CJ, Litov RE, Savin WM (1978). Effects of exercise, vitamin E, and ozone on pulmonary function and lipid peroxidation. *J Appl Physiol* 45: 927-32.
- 40) Djukanovic N, Jakovljevic V, Mujovic MV (2009). Evaluation of relaxation of myocardium in conditions of cardiac remodelling. *Med Pregl* LXII(11-12): 555-68.

- 41) Dong J, Chen P, Wang R, Yu D, Zhang Y, Xiao W (2011). NADPH oxidase: a target for the modulation of the excessive oxidase damage induced by overtraining in rat neutrophils. *Int J Biol Sci* 7(6): 881-91.
- 42) Douglas P, O'Toole M, Katz S, Ginsburg G, Hiller D, Laird R (1997). Left ventricular hypertrophy in athletes. *Am J Cardiol* 80: 1384-8.
- 43) Dressendorfer RH, Wade CE, Scaff JH (1985). Increased morning heart rate in runners : a valid sign of overtraining? *Phys Sportsmed* 13: 77-86.
- 44) Duncker DJ, Stubenitsky R, Verdouw PD (1998). Role of adenosine in the regulation of coronary blood flow in swine at rest and during treadmill exercise. *Am J Physiol* 275: H1663-72.
- 45) Duncker DJ, Van Zon NS, Crampton M, Herrlinger S, Homans DC, Bache RJ (1994). Coronary pressure-flow relationship and exercise: contributions of heart rate, contractility, and alpha 1-adrenergic tone. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 266: H795-810.
- 46) Eiserich JP, Patel RP, O'Donnell VB (1998). Pathophysiology of nitric oxide and related species: free radical reactions and modification of biomolecules. *Mol Aspects Med* 19(4-5): 221-357.
- 47) Erlacher D, Ehrlenspiel F, Adegbesan OA, Galal El-Din H (2011). Sleep habits in German athletes before important competitions or games. *J Sports Sci* 29: 859-66.
- 48) Fagard R (2003). Athlete's heart. *Br Heart J* 89: 1455-61.
- 49) Fallon K (2007). Blood tests in tired elite athletes: Expectations of athletes, coaches, and sport science/sports medicine staff. *Br J Sports Med* 41: 41-4.
- 50) Faul F, Erdfelder E, Lang AG, Buchner A (2007). Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral and biomedical sciences. *Beh Res Methods* 39: 175-91.
- 51) Fenning A, Harrison G, Dwyer D, Rose-Meyer R, Brown L (2003). Cardiac adaptation to endurance exercise in rats. *Mol Cell Biochem* 251: 51-9.
- 52) Ferrarresso RL, de Oliveira R, Macedo DV (2012). Interaction between overtraining and the interindividual variability may (not) trigger muscle oxidative stress and cardiomyocyte apoptosis in rats. *Oxid Med Cell Longev* 2012: 935483.
- 53) Finaud J, Lac G, Filaire E (2006). Oxidative stress: relationship with exercise and training. *Sports Med* 36(4): 327-58.
- 54) Fisher-Wellman K, Bloomer RJ (2009). Acute exercise and oxidative stress: a 30 year history. *Dyn Med* 8: 1-25.
- 55) Foryst-Ludwig A, Kintscher U (2013). Sex differences in exercise-induced cardiac hypertrophy. *Pflugers Arch* 465: 731-7.
- 56) 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.
- 57) Frasier CR, Moore RL, Brown DA (2011). Exercise-induced cardiac preconditioning: how exercise protects your achy-breaky heart. *J Appl Physiol* 111(3): 905-15.
- 58) Frasier CR, Moukdar F, Patel HD, et al. (2013). Redox-dependent increases in glutathione reductase and exercise preconditioning: role of NADPH oxidase and mitochondria. *Cardiovasc Res* 98(1): 47-55.

- 59) Fry AC, Steinacker JM, Meeusen R (2005). Endocrinology of overtraining. In: Kraemer WJ, Rogol A (eds). The endocrine system in sports and exercise. Massachusetts: Blackwell Publishing; p. 578-99.
- 60) Fry RW, Morton AR, Keast D (1991). Overtraining in athletes: an update. *Sports Med* 12: 32–65.
- 61) Gambetta V (2007). Athletic development: the art and science of functional sports conditioning. Champaign: Human Kinetics.
- 62) Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR (2011). American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Med Sci Sports Exerc* 43(7): 1334-59.
- 63) Gaudreault V, Tizon-Marcos H, Poirier P, et al. (2013). Transient myocardial tissue and function changes during a marathon in less fit marathon runners. *Can J Cardiol* 29: 1269-76.
- 64) George K, Shave R, Warburton D, Scharhag J, Whyte G (2008). Exercise and the heart: can you have too much of a good thing? *Med Sci Sports Exerc* 40(8): 1390–2.
- 65) George K, Spence A, Naylor LH, et al. (2011). Cardiac adaptation to acute and chronic participation in endurance sports. *Heart* 97: 1999–2004.
- 66) 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.
- 67) Gholamnezhad Z, Boskabady MH, Hosseini M, Sankian M, Khajavi Rad A (2014). Evaluation of immune response after moderate and overtraining exercise in wistar rat. *Iran J Basic Med Sci* 17(1): 1-8.
- 68) Girotti AW (1985). Mechanisms of lipid peroxidation. *J Free Radic Biol Med* 1: 87–95.
- 69) Gleeson M (2002). Biochemical and immunological markers of overtraining. *J Sports Sci Med* 1: 31-41.
- 70) Gleeson M, Robson-Ansley P (2006). Immune responses to intensified training and overtraining. In: Gleeson M (ed). *Immune function in sport and exercise*. Philadelphia: Elsevier; p. 115-38.
- 71) Goldsmith RL, Bloomfield DM, Rosenwinkel ET (2000). Exercise and autonomic function. *Coron Artery Dis* 11: 129-35.
- 72) Green LC, Wagner, DA, Glogowski J, Skipper PL, Wishnok JS, Tannenbaum SR (1982). Analysis of nitrate, nitrite and [15N] nitrate in biological fluids. *Anal Biochem* 126:131-8.
- 73) Gregoire J, Tuck S, Yamamoto Y, Hughson RL (1996). Heart rate variability at rest and exercise: influence of age, gender, and physical training. *Can J Appl Physiol* 21(6): 455-70.
- 74) Gremion G, Kuntzer T (2014). Fatigue and reduction in motor performance in sportspeople or overtraining syndrome. *Rev Med Suisse* 10(428): 962, 964-5.
- 75) Guyton AC, Hall JE (2006). *Medical physiology*. Philadelphia: Elsevier Saunders.
- 76) Hackney AC (1991). Hormonal changes at rest in overtrained endurance athletes. *Bio Sport* 2: 49–56.
- 77) Hackney AC, Koltun KJ (2012). The immune system and overtraining in athletes: clinical implications. *Acta Clin Croat* 51(4): 633-41.
- 78) Halliwell B (1991). Reactive oxygen species in living systems: source, biochemistry, and role in human disease. *Am J Med* 91(3C suppl): 14S-22S.

- 79) Halliwell B (1995). How to characterize an antioxidant: an update. *Biochem Soc Symp* 61: 73–101.
- 80) Halliwell B, Gutteridge JM (1999). *Free radicals in biology and medicine*. 3rd ed. New York: Oxford University Press.
- 81) Halliwell B, Chirico S (1993). Lipid peroxidation: its mechanism , measurement, significance. *Am J Clin Nutr* 57: 715S–25S.
- 82) Halliwell B, Gutteridge J (2007). *Free radicals in biology and medicine*. Oxford, UK: Oxford University Press.
- 83) Halson SL, Bridge MW, Meeusen R, et al. (2002). Time course of performance changes and fatigue markers during intensified training in trained cyclists. *J Appl Physiol* 93(3): 947-56.
- 84) Hardman AE, Stensel DJ (2009). *Physical activity and health: the evidence explained*. London: Routledge, Taylor and Francis Group.
- 85) Hedelin R, Wiklund U, Bjerle P, Henriksson-Larsén K (2000). Cardiac autonomic imbalance in an overtrained athlete. *Med Sci Sports Exerc* 32(9): 1531-3.
- 86) Henderson LM, Chappel JB (1996). NADPH oxidase of neutrophils. *Biochim Biophys Acta* 1273(2): 87-107.
- 87) Herron TJ, McDonald KS (2002). Small amounts of alpha-myosin heavy chain isoform expression significantly increase power output of rat cardiac myocyte fragments. *Circ Res* 90: 1150–2.
- 88) Hill JA, Olson EN (2008). Cardiac plasticity. *N Engl J Med* 358: 1370–80.
- 89) Hiscock N, Pedersen BK (2002). Exercise-induced immunosuppression: plasma glutamine is not the link. *J Appl Physiol* 93: 813-22.
- 90) Hohl R, Ferraresso RL, De Oliveira RB, et al. (2009). Development and characterization of an overtraining animal model. *Med Sci Sports Exerc* 41(5): 1155-63.
- 91) Hohl R, Nunes LAS, Reis RA, et al. (2012). Glutamine and glutamate reference intervals as a clinical tool to detect training intolerance during training and overtraining. In: Zaslav K (ed). *An international perspective on topics in sports medicine and sports injury*, p. 41-64.
- 92) Hooper S, Mackinnon L, Howard A, Gordon RD, Bachmann AW (1995). Markers for monitoring overtraining and recovery. *Med Sci Sports Exerc* 27: 106-12.
- 93) Hurd TR, Murphy MP (2009). Biological systems relevant for redox signaling and control. In: Jacob C, Winyard PG (eds). *Redox signaling and regulation in biology and medicine*. Weinheim: WILEY-VCH Verlag GmbH&Co; p. 13-40.
- 94) Ignarro LJ, Byrns R, Buga GM, Wood RS, Chaudhuri G (1987). Pharmacological evidence that endothelium-derived relaxing factor is nitric oxide: use of pyrogallol and superoxide dismutase to study the endotheliumthase dependent and nitric oxide elicited vascular smooth muscle relaxation. *J Pharmacol Exp Ther* 244: 181–9.
- 95) Jackson MJ, Papa S, Bolanos J, et al. (2002). Antioxidants, reactive oxygen and nitrogen species, gene induction and mitochondrial function. *Mol Aspects Med* 23(1-2): 209–85.
- 96) Jacob C, Winyard PG (2009). *Redox signaling and regulation in biology and medicine*. Weinheim: WILEY-VCH Verlag GmbH&Co; p. 13-40.
- 97) Ji LL (1999). Antioxidants and oxidative stress in exercise. *Proc Soc Exp Biol Med* 222: 283-92.

- 98) Ji LL (2000). Exercise-induced oxidative stress in the heart. In: CK Sen, L Packer, O Hanninen, (eds). Handbook of oxidants and antioxidants in exercise. Basel: Elsevier Science, p. 689-712.
- 99) Jungersten L, Ambring A, Wall B, Wennmalm A (1997). Both physical fitness and acute exercise regulate nitric oxide formation in healthy humans. *J Appl Physiol* 82: 760-4.
- 100) Kavazis AN (2009). Exercise preconditioning of the myocardium. *Sports Med* 39(11): 923-35.
- 101) Kemi OJ, Ellingsen O, Smith GL, Wisloff U (2008). Exercise-induced changes in calcium handling in left ventricular cardiomyocytes. *Front Biosci* 13: 356–68.
- 102) Kemi OJ, Haram PM, Loennechen JP, et al. (2005). Moderate vs. high exercise intensity: differential effects on aerobic fitness, cardiomyocyte contractility, and endothelial function. *Cardiovasc Res* 67: 161–72.
- 103) Kenttä G, Hassmén P (1998). Overtraining and recovery: A conceptual model. *Sports Med* 26: 1-16.
- 104) 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.
- 105) Kregel KC, Allen DL, Booth FW, et al. (2006). Resource book for the design of animal exercise protocols. American Physiological Society Bethesda.
- 106) Kreher JB, Schwartz JB (2012). Overtraining syndrome: a practical guide. *Sports Health* 4(2): 128-38.
- 107) Kreider R (1998). Central fatigue hypothesis and overtraining. In: Kreider R, Fry AC, O'Toole ML (eds). *Overtraining in sport*. Champaign, IL: Human Kinetics; p. 309-34.
- 108) Kuipers H (1998). Training and overtraining: An introduction. *Med Sci Sports Exerc* 30(7): 1137 -9.
- 109) Kutz M, Secrest M (2009). Contributing factors to overtraining in the adolescent multi-season/sport athlete. *Strength Cond J* 31: 37-42.
- 110) Laughlin MH (1985). Effects of exercise training on coronary transport capacity. *J Appl Physiol* 58: 468–476.
- 111) Laughlin MH, Bowles DK, Duncker DJ (2012). The coronary circulation in exercise training. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 302(1): H10-23.
- 112) Lehmann M, Baumgartl P, Wiesenack C, et al. (1992). Training-overtraining: influence of a defined increase in training volume vs training intensity on performance, catecholamines and some metabolic parameters in experienced middle- and long-distance runners. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 64(2): 169-77.
- 113) Lehmann M, Foster C, Dickhuth HH, Gastmann U (1998). Autonomic imbalance hypothesis and overtraining syndrome. *Med Sci Sports Exerc* 30(7): 1140–5.
- 114) Lira FS, Rosa JC, Pimentel GD, et al. (2010). Inflammation and adipose tissue: effects of progressive load training in rats. *Lipids Health Dis* 9:109.
- 115) Mackinnon L (2000). Overtraining effects on immunity and performance in athletes. *Immunol Cell Biol* 78: 502-9.
- 116) Makivić B, Djordjević Nikić M, Willis MS (2013). Heart rate variability (HRV) as a tool for diagnostic and monitoring performance in sport and physical activities. *J Exerc Physiol online* 16(3): 103-31.

- 117) Mantziari A, Vassilikos VP, Giannakoulas G, et al. (2010). Left ventricular function in elite rowers in relation to training-induced structural myocardial adaptation. *Scand J Med Sci Sports* 20: 428-33.
- 118) Margonis K, Fatouros IG, Jamurtas AZ, et al. (2007). Oxidative stress biomarkers responses to physical overtraining: implications for diagnosis. *Free Radic Biol Med* 43(6): 901-10.
- 119) Mason DT (1969). Usefulness and limitations of the rate of rise of intraventricular pressure (dp/dt) in the evaluation of myocardial contractility in man. *Amer J Cardiol* 23: 516-27.
- 120) Mason DT, Braunwald E, Covell JW, Sonnenblick EH, Ross J Jr. (1971). Assessment of cardiac contractility. The relation between the rate of pressure rise and ventricular pressure during isovolumic systole. *Circulation* 44(1): 47-58.
- 121) Matelot D, Schnell F, Kervio G, Thillaye du Boullay N, Carré F (2013). Athlete's bradycardia may be a multifactorial mechanism. *J Appl Physiol* 114(12): 1755-6.
- 122) Mattson MP (2008). Hormesis defined. *Ageing Res Rev* 7(1): 1–7.
- 123) Mayer B, Hemmens B (1997). Biosynthesis and action of nitric oxide in mammalian cells. *Trends Biochem Sci* 22(12): 477-81.
- 124) McCord JM, Fridovich I (1969). Superoxid dismutase an enzymatic function for erythrocyte (hemocuprein). *J Bio Chem* 244: 6049-55.
- 125) McKenzie DC (1999). Markers of excessive exercise. *Can J Appl Physiol* 24(1): 66-73.
- 126) McMullen JR, Jennings GL (2007). Differences between pathological and physiological cardiac hypertrophy: novel therapeutic strategies to treat heart failure. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 34: 255– 62.
- 127) Meeusen R, Duclos M, Foster C, et al. (2013). Prevention, diagnosis, and treatment of the overtraining syndrome: joint consensus statement of the European College of Sport Science and the American College of Sports Medicine. *Med Sci Sports Exerc* 45(1): 186-205.
- 128) Moncada S (1999). Nitric oxide: discovery and impact on clinical medicine. *J R Soc Med* 92(4): 164–9.
- 129) Morgan WP, Brown DR, Raglin JS, O'Connor PJ, Ellickson KA (1987). Psychological monitoring of overtraining and staleness. *Br J Sports Med* 21: 107-14.
- 130) Morganroth J, Maron BJ, Henry WL, et al. (1975). Comparative left ventricular dimensions in trained athletes. *Ann Intern Med* 82: 521–4.
- 131) Mujika I, Padilla S (2001). Cardiorespiratory and metabolic characteristics of detraining in humans. *Med Sci Sports Exerc* 33: 413–21.
- 132) Murphy MP (2012). Mitochondrial thiols in antioxidant protection and redox signaling: distinct roles for glutathionylation and other thiol modifications. *Antioxid Redox Signal* 16(6): 476-95.
- 133) Naylor LH, George K, O'Driscoll G, et al. (2008). The athlete's heart: a contemporary appraisal of the 'Morganroth hypothesis'. *Sports Med* 38: 69–90.
- 134) Nigam AK (2010). Resting heart rate and overtraining in athletes. *Int Referred Res J* 2(21): 38-40.
- 135) Nikolić Z (1995). *Fiziologija fizičke aktivnosti*. Beograd: Fakultet fizičke kulture.
- 136) Nottin S, Doucende G, Schuster-Beck I, Dauzat M, Obert P (2008). Alteration in left ventricular normal and shear strains evaluated by 2D-strain echocardiography in the athlete's heart. *J Physiol* 586: 4721–33.

- 137) Oakley D (2001). General cardiology: the athlete's heart. *Heart* 86(6): 722-6.
- 138) Ogonovszky H, Berkes I, Kumagai S, et al. (2005a). The effects of moderate-, strenuous- and over-training on oxidative stress markers, DNA repair, and memory, in rat brain. *Neurochem Int* 46(8): 635-40.
- 139) Ogonovszky H, Sasvári M, Dosek A, et al. (2005b). The effects of moderate, strenuous, and overtraining on oxidative stress markers and DNA repair in rat liver. *Can J Appl Physiol* 30: 186-95.
- 140) Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K (1979). Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem* 95: 351-8.
- 141) Percival M (1996). Antioxidants. *Clinical Nutrition Insights*; Advanced Nutrition Publications Inc.
- 142) Petibois C, Cazorla G, Poortmans JR, et al. (2002). Biochemical aspects of overtraining in endurance sports. *Sports Med* 32 (13): 867-78.
- 143) Pichot V, Busso T, Roche F, et al. (2002). Autonomic adaptations to intensive and overload training periods: a laboratory study. *Med Sci Sports Exerc* 34(10): 1660-6.
- 144) Pick E, Keisari Y (1980). A simple colorimetric method for the measurement of hydrogen peroxide produced by cells in culture. *J Immunol Methods* 38: 161-70.
- 145) Pina IL, Apstein CS, Balady GJ, et al. (2003). Exercise and Heart failure: a statement from the American Heart Association Committee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention. *Circulation* 107:1210–25.
- 146) Pluim BM, Zwinderman AH, van der Laarse A, van derWall EE (2000). The athlete's heart. A meta-analysis of cardiac structure and function. *Circulation* 101: 336–44.
- 147) Pokan R, Ocenasek H, Hochgatterer R, et al. (2014). Myocardial dimensions and hemodynamics during 24-h ultraendurance ergometry. *Med Sci Sports Exerc* 46: 268-75.
- 148) Poulsen SH, Hjortshøj S, Korup E, et al. (2007). Strain rate and tissue tracking imaging in quantitation of left ventricular systolic function in endurance and strength athletes. *Scand J Med Sci Sports* 17: 148-55.
- 149) Powers SK, Jackson MJ (2008). Exercise-induced oxidative stress: cellular mechanisms and impact on muscle force production. *Physiol Rev* 88(4): 1243-76.
- 150) Powers SK, Quindry JC, Kavazis AN (2008). Exercise-induced cardioprotection against myocardial ischemia-reperfusion injury. *Free Radic Biol Med* 44(2): 193-201.
- 151) Powers SK, Sollanek KJ, Wiggs MP, Demirel HA, Smuder AJ (2014). Exercise-induced improvements in myocardial antioxidant capacity: the antioxidant players and cardioprotection. *Free Radic Res* 48(1): 43-51.
- 152) Purvis D, Gonsalves S, Deuster PA (2010). Physiological and psychological fatigue in extreme conditions: overtraining and elite athletes. *PM R*. 2(5): 442-50.
- 153) Radak Z, Chung HY, Goto S (2008). Systemic adaptation to oxidative challenge induced by regular exercise. *Free Radic Bio Med* 44: 153-59.
- 154) Radak Z, Chung HY, Koltai E, Taylor AW, Goto S (2008). Exercise, oxidative stress and hormesis. *Ageing Res Rev* 7: 34-42.
- 155) Radak Z, Taylor AW, Ohno H, Goto S (2001). Adaptation to exercise-induced oxidative stress: from muscle to brain. *Exerc Immunol Rev* 7: 90-107.
- 156) Raha S, Robinson BH (2000). Mitochondria, oxygen free radicals, disease and ageing. *Trends Biochem Sci* 25(10): 502-8.

- 157) Ramanathan T, Skinner H (2005). Coronary blood flow. *Cont Educ Anaest Crit Care Pain* 5(2): 61-4.
- 158) Robson PJ (2003). Elucidating the unexplained underperformance syndrome in endurance athletes: the interleukin-6 hypothesis. *Sports Med* 33(10): 771-81.
- 159) Rogero MM, Mendes RR, Tirapegui J (2005). Neuroendocrine and nutritional aspects of overtraining. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 49(3): 359-68.
- 160) Rooke TW, Sparks HV (2004). Cardiac pump. In: Rhoades RA, Tanner GA (eds.) *Medical physiology*. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins.
- 161) Ross J Jr (1983). Cardiac function and myocardial contractility: a perspective. *J Am Coll Cardiol* 1: 52-62
- 162) Rowbottom D, Keast D, Goodman C, Morton A (1995). The haematological, biochemical and immunological profile of athletes suffering from the overtraining syndrome. *Eur J Appl Physiol* 70: 502-9.
- 163) Rowland T, Unnithan V (2013). Myocardial inotropic response to progressive exercise in healthy subjects: a review. *Curr Sports Med Rep* 12(2): 93-100.
- 164) Salem R, Denault AY, Couture P, et al. (2006). Left ventricular end-diastolic pressure is a predictor of mortality in cardiac surgery independently of left ventricular ejection fraction. *Br J Anaesth* 97: 292-7.
- 165) Samuels C (2008). Sleep, recovery, and performance: The new frontier in highperformance athletics. *Neurol Clin* 26: 169-80.
- 166) Schmikli SL, de Vries WR, Brink MS, Backx FJ (2012). Monitoring performance, pituitary-adrenal hormones and mood profiles: how to diagnose non-functional overreaching in male elite junior soccer players. *Br J Sports Med* 46(14): 1019-23.
- 167) Scott JM, Warburton DER (2008). Mechanisms underpinning exercise-induced changes in left ventricular function? *Med Sci Sports Exerc* 40: 1400-7.
- 168) Seene T, Kaasik P (2013). Muscle damage and regeneration: response to exercise training. *Health* 5: 136.
- 169) 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: 438-45.
- 170) Seene T, Umnova M, Kaasik P (1999). The exercise myopathy. In: Lehman M, et al. (eds). *Overload, performance incompetence, and regeneration in sport*. New York: Kluwer Academic Plenum; p. 119-30.
- 171) Seene T, Umnova M, Kaasik P (1999). The exercise myopathy. In: Lehman M, et al. (eds). *Overload, performance incompetence, and regeneration in sport*. New York: Kluwer Academic Plenum; p. 119-30.
- 172) Selye H (1936). A syndrome produced by diverse noxious agents. *Nature* 138: 32.
- 173) Seo DY, Lee SR, Kim N, Ko KS, Rhee BD, Han J (2014). Humanized animal exercise model for clinical implication. *Pflugers Arch* 466(9): 1673-87.
- 174) Shephard RJ (2005). Chronic fatigue syndrome. A brief review of functional disturbances and potential therapy. *J Sports Med Phys Fitness* 45(3): 381-92.
- 175) Sies H (1985). *Oxidative Stress*. London: Academic.
- 176) Sies H, Jones DP (2007). *Oxidative Stress*. Amsterdam: Elsevier.
- 177) Sims S (2001). The overtraining syndrome and endurance athletes. *Strength Cond J* 23: 45-6.

- 178) Smith DJ (2003). A framework for understanding the training process leading to elite performance. *Sports Med* 33(15): 1103-26.
- 179) Smith L (2000). Cytokine hypothesis of overtraining: A physiological adaptation to excessive stress? *Med Sci Sports Exerc* 32: 317-31.
- 180) Smith L (2004). Tissue trauma: The underlying cause of overtraining syndrome? *J Strength Cond Res* 18: 185-93.
- 181) Smith LL (2003). Overtraining, excessive exercise, and altered immunity. Is this a T Helper-1 versus T Helper-2 lymphocyte response? *Sports Med* 33(5): 347-64.
- 182) Snyder A (1998). Overtraining and glycogen depletion hypothesis. *Med Sci Sports Exerc* 30: 1146-50.
- 183) Snyder AC, Hackney AC (2013). The endocrine system in overtraining. In: Constantini NW, Hackney AC (eds). *Endocrinology of physical activity and sport*. New York: Humana Press; p. 523-34.
- 184) Spence AL, Naylor LH, Carter HH, et al. (2011). A prospective randomised longitudinal MRI study of left ventricular adaptation to endurance and resistance exercise training in humans. *J Physiol* 589(Pt 22): 5443-52.
- 185) Stanojevic D, Jakovljevic V, Barudzic N, et al. (2015). Overtraining training does not induce oxidative stress and inflammation in blood and heart of rats. *Phys Res* 2016. 65: 81-90.
- 186) Stanojevic D, Stojanovic Tomic J, Djordjevic D (2013). Heart rate modulations in overtraining syndrome. *Ser J Exp Clin Res* 14(3): 125-33.
- 187) Steinacker J, Lormes W, Reissnecker S, Liu Y (2004). New aspects of the hormone and cytokine response to training. *Eur J Appl Physiol* 91: 382-93.
- 188) Stöhr EJ, McDonnell B, Thompson J, et al. (2012) Left ventricular mechanics in humans with high aerobic fitness: adaptation independent of structural remodelling, arterial haemodynamics and heart rate. *J Physiol* 590(Pt 9): 2107-19.
- 189) Stojanovic Tomic J, Jakovljevic V, Zivkovic V, et al. (2015). Biphasic response of cardiodynamic adaptations to swimming exercise in rats. *Gen Physiol Biophys* 3(34). doi: 10.4149/gpb_2015001
- 190) Storz G, Tartaglia LA, Ames BN (1990). Transcriptional regulator of oxidative stress-inducible genes: direct activation by oxidation. *Science* 248(4952): 189-94.
- 191) 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.
- 192) Tiidus PM (1998). Radical species in inflammation and overtraining. *Can J Physiol Pharmacol* 76: 533-8.
- 193) Urhausen A, Gabriel H, Kindermann W (1995). Blood hormones as markers of training stress and overtraining. *Sports Med* 20: 251-76.
- 194) Urhausen A, Gabriel HH, Weiler B, Kindermann W (1998). Ergometric and psychological findings during overtraining. A long-term follow-up study in endurance athletes. *Int J Sports Med* 19: 114-20.

- 195) Urhausen A, Kindermann W (2002). Diagnosis of overtraining: what tools do we have? *Sports Med* 32: 95-102.
- 196) Urhausen A, Kindermann W (2002). Diagnosis of overtraining: what tools do we have? *Sports Med* 32: 95–102.
- 197) Uusitalo AL, Uusitalo AJ, Rusko HK (1998). Endurance training, overtraining and baroreflex sensitivity in female athletes. *Clin Physiol* 18(6): 510-20.
- 198) Valenzuela A (1991). The biological significance of malondialdehyde determination in the assessment of tissue oxidative stress. *Life Sci* 48: 301–9.
- 199) Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J (2007). Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol* 39(1): 44-84.
- 200) Varlet-Marie E, Maso F, Lac G, Brun JF (2004). Hemorheological disturbances in the overtraining syndrome. *Clin Hemorheol Microcirc* 30(3-4): 211-8.
- 201) Veskokoukis AS, Nikolaidis MG, Kyparos A, Kouretas D (2009). Blood reflects tissue oxidative stress depending on biomarker and tissue studied. *Free Radic Biol Med* 47(10): 1371-4.
- 202) Vollaard NB, Shearman JP, Cooper CE (2005). Exercise-induced oxidative stress: myths, realities and physiological relevance. *Sports Med* 35(12): 1045-62.
- 203) Wallace L, Slattery KM, Coutts AJ (2009). The ecological validity and application of the session-RPE method for quantifying training loads in swimming. *J Strength Cond Res* 23: 33-8.
- 204) Walsh NP, Blannin AK, Robson PJ, Gleeson M (1998). Glutamine, exercise and immune function. *Sports Med* 26: 177-91.
- 205) Walters P (2002). Sleep, the athlete, and performance. *Strength Cond J* 24: 17-24.
- 206) Wang S, Ma JZ, Zhu SS, Xu DJ, Zou JG, Cao KJ (2008). Swimming training can affect intrinsic calcium current characteristics in rat myocardium. *Eur J Appl Physiol* 104: 549–55.
- 207) Wang Y, Wisloff U, Kemi OJ (2010). Animal models in the study of exercise-induced cardiac hypertrophy. *Physiol Res* 59(5): 633-44.
- 208) Ward JPT, Linden RWA (2013). *Physiology at a glance*. UK: John Wiley & Sons.
- 209) Wathen D, Baechle TR, Earle RW (2000). Training variation: periodization. *Essentials of strength training and conditioning*. 2nd ed. Champaign (IL): Human Kinetics, 513-27.
- 210) Weiner RB, Hutter AM Jr, Wang F, et al. (2010). The impact of endurance exercise training on left ventricular torsion. *JACC Cardiovasc Imaging* 3: 1001–9.
- 211) White FC, McKirnan MD, Breisch EA, Guth BD, Liu YM, Bloor CM (1987). Adaptation of the left ventricle to exercise-induced hypertrophy. *J Appl Physiol* 62: 1097–110.
- 212) Wolf W (1957). A contribution to the questions of overtraining. *Sportmed* 2: 35.
- 213) Xu W, Charles IG, Moncada S (2005). Nitric oxide: orchestrating hypoxia regulation through mitochondrial respiration and the endoplasmic reticulum stress response. *Cell Res* 15(1): 63-5.
- 214) Zelko IN, Mariani TJ, Folz RJ (2002). Superoxide dismutase multigene family: a comparison of the CuZn-SOD (SOD1), Mn-SOD (SOD2), and EC-SOD (SOD3) gene structures, evolution, and expression. *Free Radic Biol Med* 33(3): 337-49.

- 215) Zocalo Y, Bia D, Armentano RL, Arias L, Lopez C, Etchart C, Guevara E (2007). Assessment of training-dependent changes in the left ventricle torsion dynamics of professional soccer players using speckle-tracking echocardiography. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2007: 2709–12.
- 216) Бомпа Т (2001). Периодизација: теорија и методологија тренинга. Загреб: Хрватски кошаркашки савез.
- 217) Ђорђевић Д (20011). Утицај тренажног статуса на морфофункционалне карактеристике и редокс равнотежу код младих рукометаша. Докторска дисертација. Медицински факултет, Србија: Универзитет у Крагујевцу.
- 218) Жељасков Ц (2004). Кондициони тренинг врхунских спортиста. Београд: Спортска академија.
- 219) Живковић В (2014). Ефекти хомоцистеина и супстанци сродних хомоцистеину на кардиодинамику и коронарни проток изолованог срца пацова: улога гасних трансмитера и оксидационог стреса. Докторска дисертација, Универзитет у Крагујевцу: Факултет медицинских наука.
- 220) Исурин В (2009). Блок периодизација: прекретница у спортском тренингу. Београд: Дата статус.
- 221) Јевтић Б (2009). Тренинг пливача на вишој надморској висини – прилог теорији спорта. *Физичка култура* 60(1): 1-17.
- 222) Јошко О (2012). Оксидативни стрес. *Здрав Вестн* 81: 393–406.
- 223) Копривица ВЈ (2002). Основе спортског тренинга. Београд: издање аутора.
- 224) Мујовић В (2012). Медицинска физиологија. Београд: Фондација солидарност Србије.
- 225) Стефановић Ђ, Јаковљевић С (2004). Технологија спортског тренинга. Београд: Гносис.
- 226) Чубрило Д (2009). Системски ефекти поремећаја редокс равнотеже изазваног интензивним тренингом младих фудбалера. Докторска дисертација. Медицински факултет, Србија: Универзитет у Крагујевцу.

VIII

СПИСАК

СКРАЋЕНИЦА

- NO – азот моноксид
- NO₂ - азот диоксид
- ¹O₂ - синглет кисеоник
- ADS - систем антиоксидационе заштите (*Antioxidant Defense System*)
- АТФ – аденозин три фосфат
- САТ – каталаза
- cGMP – циклични гуанозин монофосфат
- DTN - 5,5–дитио-бис-6,2-нитробензевом киселина
- EDTA - *Ethylenediaminetetraacetic Acid*
- GPx – глутатион пероксидаза
- GR - глутатион-редуктаза
- GSH – редуковани глутатион
- GSHPx - глутатион пероксидаза
- GSSG – оксидовани глутатион (глутатион дисулфид)
- GST - глутатион-S-трансфераза
- H₂O₂ - водоник пероксид
- HNO₂ - азотна киселина
- HO[•] - хидроксилни јон
- HO[•] - хидроксил радикал
- HO₂[•] - хидропероксил радикали
- HOCl - хипохлорна киселина
- HO[•] - хидропероксил радикал
- HRPO - пероксидаза из коњске ротквице (*Horse Radish Peroxidase*)
- IL-6 – интерлеукин 6
- L[•] - липидни радикал
- LOO[•] - пероксил радикал
- LOOH - липидни пероксиди
- MDA - малонил-диалдехид
- N₂O₃ - диазот триоксида
- N₂O₄ - диазот тетроксида
- NADH - никотин амид аденин динуклеотид
- NADPH – никотин амид аденин динуклеотид фосфат
- NBT - *Nitro Blue Tetrazolium*
- NEDA - N-(1-нафтил)-етилендиамин дихидрохлорид
- NO₂[•] - азот диоксид
- NO₂⁺ - нитронијум јон
- NOS - синтаза азот монооксида
- NO[•] - нитроксил ањон
- NO⁺ - нитрозил катјон
- NO₂⁺ - нитронијум јон
- O₂ - молекулски кисеоник
- O₂[•] - супероксид ањон радикал
- O₃ – озон

ONOO⁻ – пероксинитрит
 PCA – перхлорна киселина (*Perchloride acid*)
 PH GSH-Px - фосфолипид-хидропероксид глутатион-пероксидаза
 PRS - раствор фенол црвеног (*Phenol Red Solution*)
 PUFA - полинезасићене масне киселине (*Polyunsaturated Fatty Acids*)
 RONS - реактивне врсте кисеоника и азота (*Reactive Oxygen and Nitrogen Species*)
 RNS - реактивне врсте азота (*Reactive Nitrogen Species*)
 RO[•] - алкоксил радикали
 RO₂[•] - пероксил радикали
 RONOО - алкил пероксинитрити
 ROOH – хидропероксиди
 ROS - реактивне врсте кисеоника (*Reactive Oxygen Species*)
 Se GSH-Px - селен-зависна глутатион пероксидаза
 sGC – солубилна гуанилил циклаза
 SOD – супероксид дисмутаза
 TBA - тиобарбитура киселина (*Thiobarbituric Acid*)
 TBARS – индекс липидне пероксидације (*thiobarbituric acid reactive substances*)
 TRIS-HCl - *Trichloro Acetic Acid*
 VO₂max - максимални утрошак кисеоника
 ADP - аденозин ди фосфат
 AMP - аденозин моно фосфат
 Asp - апсорбанца слепе пробе
 Au - апсорбанца узорка
 ДНК – дезоксирибонуклеинска киселина
 dp/dt max - максимална стопа промене притиска у левој комори
 dp/dt min - минимална стопа промене притиска у левој комори
 SLVP - систолни притисак леве коморе
 DLVP - дијастолни притисак леве коморе
 HR - срчана фреквенца
 CF - коронарни проток
 ИП - исхемија-реперфузија
 АВ - атриовентрикуларни
 АНС - аутономни нервни систем
 cGMP - циклични гуанозин монофосфат
 TNF-α – фактор некрозе тумора алфа

ПРИЛОЗИ И ОБРАСЦИ

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА У КРАГУЈЕВЦУ

КЉУЧНА ДОКУМЕНТАЦИЈСКА ИНФОРМАТИКА

Редни број: РБ	
Идентификациони број: ИБР	
Тип документације: ТД	Монографска публикација
Тип записа: ТЗ	Текстуални штампани материјал
Врста рада: ВР	Докторска дисертација
Аутор: АУ	Јелица Стојановић Тошић
Ментор/коментор: МН	Доц. др Душица Ђорђевић
Наслов рада: НР	Утицај претренираности на кардиодинамику и параметре оксидативног стреса у изолованом срцу пацова
Језик публикације: ЈП	Српски (ћирилица)
Језик извода: ЈИ	Српски/Енглески
Земља публиковања: ЗП	Србија
Уже географско подручје: УГП	Шумадија
Година: ГО	2016
Издавач: ИЗ	Ауторски репринт
Место и адреса: МС	34 000 Крагујевац Светозара Марковића 69
Физички опис рада: ФО	132/9/22/48/12/226
Научна област: НО	Медицина
Научна дисциплина: ДИ	Физиологија са биохемијом спорта
Предметна одредница/ кључне речи ПО	Оксидативни стрес, кардиодинамика, изоловано срце, пливање, пацови, претренираност

УДК Чува се: ЧУ	У библиотеци Факултета медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу, Србија
Важна напомена: МН	
Извод: ИД	<p>Циљ истраживања био је да испита ефекте протокола усмереног изазивању претренираности на кардиодинамику, коронарни проток и оксидативни стрес у коронарном ефленту изолованог срца пацова. Пацови су подељени у три групе (контроле, умерено тренирани, претерано често тренирани пацови) и подвргнути различитом тренажном протоколу током 9-12 недеља. Након жртвовања животиња, срце је изоловано и перфундовано на Лангендорф апарату, а током коронарне ауторегулације (коронарни перфузиони притисак 40-120 mmHg) праћени су следећи кардиодинамски параметри леве коморе: максимална и минимална стопа промене притиска, систолни и дијастолни притисак, срчана фреквенца. Коронарни проток мерен је флоуметријски, а у коронарном ефленту одређени су нивои параметара оксидационог стреса (супероксид анјон радикал, водоник пероксид, нитрити, липидни пероксиди). Примењени експериментални протокол пливања није индуковао претренираност код пацова. Претерано често пливање довело је до позитивних промена у кардиодинамици и коронарном протоку изолованих срца пацова, у већој мери од умереног тренажног протокола. Резултати наше студије потврђују позитивне ефекте редовног аеробног тренинга на срце, и показују да често вежбање, уколико је интензитет вежбања умерен, нема штетне ефекте на кардиодинамику. У поређењу са контролама, срца умерено тренираних, а посебно често тренираних пацова, продуковала су ниже нивое прооксиданата. Овакви резултати вероватно су последица боље срчане функције, као и активности антиоксидативног система код често тренираних пацова. Обзиром на изостанак дијагнозе претренираности, наша студија не доприноси значајно расветљавању везе између овог феномена, функције срца и улоге оксидативног стреса у овом синдрому, међутим, она даје важне смернице за дизајнирање будућих пливачких тренажних протокола, посебно оних који за циљ имају индуковање претренираности. Такође, наша студија доприноси сазнањима о ефектима различитих тренажних протокола на кардиодинамику и редокс статус у срцу.</p>
Датум прихватања теме од стране ИНВ: ДП	10.07.2013.
Датум одбране: ДО	
Чланови комисије: КО	<p>Проф. др Владимир Јаковљевић, председник, редовни професор Факултета медицинских наука у Крагујевцу Доц.др Владимир Живковић, члан, доцент Факултета медицинских наука у Крагујевцу Проф. др Драган Радовановић, члан, редовни професор Факултета за спорт и физичко васпитање у Нишу</p>

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

KEY WORDS DOCUMENTATION

Accession number: ANO	
Identification number: INO	
Documentation type: DT	Monographic publication
Type of record: TR	Textual material, printed
Contents code: CC	PhD thesis
Author: AU	Jelica Stojanovic Tomic
Menthor/co-mentor MN	Dusica Djordjevic
Title: TI	The effects of overtraining on cardiodynamics and parameters of oxidative stress in isolated rat heart
Language of text: LT	Serbian (cyrilic)
Language of abstract: LA	Serbian/English
Country of publication: CP	Serbia
Locality of publication: LP	Sumadia municipality
Publication year: PY	2016
Publisher: PU	Author's reprint
Publication place: PP	34 000 Kragujevac Svetozara Markovica 69
Physical description: PD	132/9/22/48/12/226
Scientific field:	Medicine
Scientific discipline: SD	Exercise physiology and biochemistry
Subject/key words: SKW	Oxidative stress, cardiodynamics, isolated heart, swimming, rats, overtraining
UDC Holding data:	Library of Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Serbia
Note:	

N	
Abstract: A	<p>The aim of the research was to explore the effects of the training protocol designed for overtraining induction on cardiodynamics, coronary flow and oxidative stress in coronary effluent from an isolated rat heart. The rats were divided into three groups (control, moderately trained, overfrequently trained rats) and subjected to different training protocol during 9-12 weeks. After sacrificing animals, hearts were excised, isolated and perfused on a Langendorf apparatus, and following cardiodynamic parameters of the left ventricle were measured during coronary autoregulation (coronary perfusion pressure 40-120 mmHg): maximal and minimal rate of pressure change, systolic and diastolic pressure, heart rate. Coronary flow was measured flowmetrically, and in coronary effluent following parameters of oxidative stress were measured: superoxide anion radical, hydrogen peroxide, nitric oxide, lipid peroxides. Applied experimental protocol did not induce overtraining in rats. Overfrequent swimming lead to positive changes in cardiodynamics and coronary flow, in a greater rate than moderate training. The results of our study confirm positive effects of regular aerobic exercise training on the heart, and show that frequent exercise, if the intensity of exercise is moderate, it is not harmful for the heart. In comparison with controls, hearts of rats trained moderately, and especially hearts of overfrequently trained rats, produced lower levels of prooxidants. Those results are probably a consequence of better cardiac function, as well as activity of antioxidative system in overfrequently trained rats. Given the lack of diagnosis of overtraining, our study does not contribute significantly to shed light on the relationship between this phenomenon, function of the heart and the role of oxidative stress in this syndrome, however, it provides important guidance for designing future swimming training protocols, especially those that aim to induce overtraining. Also, our study contributes to knowledge about the effects of different protocols of training on cardiodynamics and redox status of the heart.</p>
Accepted y the Scientic board on AS	10.07.2013.
Defended on: DE	
Thesis defended board (Degree/name/surname/title/faculty) D	<p>Vladimir Jakovljevic, president, full professor on Faculty of Medical Sciences in Kragujevac Vladimir Zivkovic, member, assistant professor on Faculty of Medical Sciences in Kragujevac Dragan Radovanovic, member, full professor on Faculty of Sport and Physical Education</p>

БИОГРАФИЈА АУТОРА

мр Јелица Стојановић Тошић

Рођена 18. 02. 1981. године у Крагујевцу, Србија. Основну школу „21. октобар“ завршила је 1996. године у Крагујевцу као носилац Вукове дипломе. Средњу школу „Прва техничка школа“ завршила је 2000. године, такође у Крагујевцу. На Факултету физичке културе, Универзитет у Нишу, дипломирала је као студент генерације 2005. године и награђена повељом Универзитета у Нишу. Исте године је уписала последипломске (магистарске) студије на Факултету спорта и физичког васпитања, Универзитет у Нишу, а магистарску тезу одбранила априла 2010. године.

Од 2005. године је радила као инструктор пливања у ПК „Делфин“ из Крагујевца, а од 2008. године и у ПК „Пират“ из Крагујевца. Као сарадник плесног програма за предшколски узраст „Играти, певати, стварати плесом“ радила је 2006. године, у Установи за децу „Нада Наумовић“ у Крагујевцу. Од 2005. године ради као инструктор аеробика и фитнеса. Волонтерским радом се бави од 2005. године у Дому за децу без родитељског старања „Младост“ из Крагујевца. 2007. је постала члан Волонтерског центра Крагујевац, са учешћем на пројектима: „Корак ближе породици“, „Старији брат – сестра“ и „Инклузија деце ометене у развоју – предшколски узраст“. Као професор физичког васпитања, радила је на замени у средњој школи „Прва техничка школа“ из Крагујевца од октобра 2008. до краја 2012. Као волонтер сарадник у настави физичког васпитања на Факултету медицинских наука у Крагујевцу, спроводила тренинге пливања и аеробика за школску 2012/2013. Била је запослена у ПК „Академија Милорад Чавић“ на пословима инструктора пливања. Тренутно је запослена на Високој школи струковних студија, Спортска академија Београд.

Током магистарских студија, 2007. године, била је стипендиста студентске мреже SEEPUS на Факултету спортских студија, Масариков Универзитет у Брну, Чешка, похађајући сертификовани, једносеместрални програм адаптивних физичких активности.

Говори енглески језик.

БИБЛИОГРАФИЈА

1. **Stojanovic Totic J**, Jakovljevic V, Zivkovic V, Srejovic I, Valdevit Z, Radovanovic D, Djuric D, Ahmetovic Z, Peric , Cankovic M, Jovanovic M, Djordjevic D. iphasic response of cardiodynamic adaptations to swimming exercise in rats. *Gen Physiol iophys* 2015; 3(34). doi: 10.4149/gp_2015001
2. Djordjevic D, **Stojanovic Totic J**, Stefanovic Dj, arudzic N, Vuletic M, Zivkovic V, Jakovljevic V. The effects of two fitness programs with different metaolic demands on oxidative stress in lood of young females. *Ser J Exp Clin Res* 2015; 16 (2): 101-107.
3. Stanojevic D, **Stojanovic Totic J**, Djordjevic D. Heart rate modulations in overtraining syndrome. *Ser J Exp Clin Res* 2013; 14(3): 125-133.
4. **Stojanovic-Totic J**, Djordjevic D, Stefanovic Dj, Jakovljevic V. Cardiovascular risk factors in persons with mental retardation: focus on exercise. *PONS Med J* 2011; 8 (4): 130-134.
5. **Stojanovic-Totic J**, Kostic R and Djordjevic D. Effects of kick aeroic on fitness ailities of female high school students. *Facta Univ Phys Educ Sport* 2011, 9(2): 113-120.
6. Uzunovic S, Veselinovic N and **Stojanovic J**. Effect of children's dance program "Dance, sing, create through dance" on moility capailities of preschool oys in Niš. *Res Kinesiol* 2011, 39(1): 103-106.

ОБРАЗАЦ 1.

ИЗЈАВА О АУТОРСТВУ

Потписник

Јелица Стојановић Тошић

Број одлуке и датум прихватања:
01-6596/3-12, 10.07.2013.

ИЗЈАВЉУЈЕМ да је докторска дисертација под називом "Утицај претренираности на кардиодинамику и параметре оксидативног стреса у изолованом срцу пацова":

- резултат сопственог истраживачког рада,
- да предложена дисертација ни у целини, ни у деловима, није била предложена за добијање било које дипломе према студијским програмима других високошколских установа,
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршила ауторска права, нити користила интелектуалну својину других лица.

У Крагујевцу,
23. 03. 2016. године

Потпис аутора

Јелица Стојановић Тошић

ОБРАЗАЦ 2.

ИЗЈАВА О ИСТОВЕТНОСТИ ШТАМПАНЕ И ЕЛЕКТРОНСКЕ ВЕРЗИЈЕ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Потписник
Јелица Стојановић Тошић

Број одлуке и датум прихватања:
01-6596/3-12, 10.07.2013.

Студијски програм:
Докторске академске студије

Наслов рада:
Утицај претренираности на кардиодинамику и параметре оксидативног стреса у
изолованом срцу пацова

Ментор:
Доц. др Душица Ђорђевић

ИЗЈАВЉУЈЕМ да је штампана верзија докторске дисертације истоветна
електронској верзији коју сам предала за објављивање на порталу ДИГИТАЛНОГ
РЕПОЗИТОРИЈУМА УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ.

ДОЗВОЉАВАМ да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског
звања доктора наука, као што су: име и презиме, година и место рођења, датум
одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити мрежним станицама дигиталне библиотеке, у
електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Крагујевцу.

У Крагујевцу,
23. 03. 2016. године

Потпис аутора

Јелица Стојановић Тошић

ОБРАЗАЦ 3.

ИЗЈАВА О КОРИШЋЕЊУ

ОВЛАШЋУЈЕМ Универзитетску библиотеку да у дигитални репозиторијум Универзитета у Крагујевцу унесе моју докторску дисертацију под насловом "Утицај претренираности на кардиодинамику и параметре оксидативног стреса у изолованом срцу пацова", која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предала сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигитални репозиторијум Универзитета у Крагујевцу могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative commons), за коју сам се одлучила:

1. Ауторство
2. Ауторство-некомерцијално
3. Ауторство-некомерцијално-без прераде
- 4. Ауторство-некомерцијално-делити под истим условима**
5. Ауторство-без прераде
6. Ауторство-делити под истим условима

У Крагујевцу,
23. 03. 2016. године

Потпис аутора

Јелица Стојановић Тошић
