



**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА**

Саша Плећевић

**Улога физичке активности у регулацији
кардиоваскуларне хомеостазе пацова**

Докторска дисертација

Ментор: др сци. мед. Владимир Јаковљевић, редовни професор

Крагујевац, 2018. године

ИДЕНТИФИКАЦИОНА СТРАНИЦА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

<i>I Аутор</i>
Име и презиме: Саша Плећевић
Датум и место рођења: 19.05.1970. године, Пожаревац, Република Србија
Садашње запослење: Спортска академија и Виша школа за спортске тренере у Београду
<i>II Докторска дисертација</i>
Наслов: Улога физичке активности у регулацији кардиоваскуларне хомеостазе пацова
Број страница: 227
Број слика: 16 табела, 90 графикана
Број библиографских података: 186
Установа и место где је рад израђен: Институт за физиологију, ФМН Крагујевац
Научна област (УДК): Медицина
Ментор: проф. др Владимир Јаковљевић
<i>III Оцена и одбрана</i>
Датум пријаве теме: 27.10.2015. године
Број одлуке и датум прихватања докторске дисертације: IV-03-103/7; 01.03.2016. г.
Комисија за оцену научне заснованости теме и испуњености услова кандидата: 1. Доц. др Владимир Живковић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, ужа научна област Физиологија, председник; 2. Доц. др Душица Ђорђевић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, ужа научна област Методологија антропометрије, члан; 3. Доц. др Небојша Тасић, доцент Медицинског факултета Универзитета у Београду, ужа научна област Интерна медицина, члан.
Комисија за оцену и одбрану докторске/уметничке дисертације: 1. Доц. др Владимир Живковић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, ужа научна област Физиологија, председник; 2. Доц. др Иван Срејовић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, ужа научна област Физиологија, члан; 3. Проф. др Ненад Стојиљковић, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Нишу, ужа научна област Физиологија, члан.
Датум одбране дисертације:

САЖЕТАК

Увод: Тип физичке активности (аеробна/анаеробна) битно детерминише одговор кардиоваскуларног система како у физиолошким тако и у патофизиолошким условима. Досадашње експерименталне студије које су проучавале ову проблематику су добиле контроверзне резултате. Наиме, док поједина истраживања показују позитиван ефекат, друга пак истичу да физички напор било којих карактеристика не мења вредности крвног притиска. Поред тога, утицај физичке активности на кардиоваскуларну хомеостазу у одсуству било каквог патофизиолошког субстрата су такође мало познати. У том смислу, Испитивање утицаја физичке активности на кардиоваскуларни систем пацова у условима хипертензије и нормотензије је од несумњивог интереса.

Циљ: Циљ ове студије је био да испита утицај физичке активности на вредност крвног притиска, функцију миокарда, коронарну циркулацију и редокс равнотежу нормотензивних и хипертензивних пацова.

Материјал и методе: Истраживање је дизајнирано као експериментална студија спроведена *in vivo* и *ex vivo*. У студији су коришћени пацови *Wistar* албино соја, мушког пола, старости 6 недеља и телесне масе 180-200 g. Животиње су груписане у 4. експерименталне групе (свака група се састојала из 3. подгрупе): контролна група нормотензивних пацова, контролна група хипертензивних пацова, експериментална група нормотензивних пацова који пливају, експериментална група хипертензивних пацова који пливају. У циљу изазивања клинички најближег облика хипертензије коришћена је исхрана са високим садржајем соли - 8% NaCl у води за пиће током 4. недеље. Тренинг пливања је спроведен у стакленом базену за експерименталне животиње и трајао је 9. недеља. Након 3., 6. и 9. недеље животиње су жртвоване ради узимања узорака крви (за одређивање маркера оксидационог стреса) и испитивања изолованог срца методом по Langendorff-у.

Резултати: Умерена и дугорочна физичка активност може да редукује вредности крвног притиска хипертензивних пацова, док га не мења битније код нормотензивних пацова. Краткорочно вежбање умереног интензитета може да појача снагу контракције и коронарну реактивност миокарда изолованог срца нормотензивних пацова и побољша функцију и перфузију миокарда хипертензивних пацова, док умерена и дугорочна физичка активност доводи до адаптације кардиоваскуларног система на физичку активност и враћања вредности кардиодинамских параметара на почетне вредности и код хипертензивних и код нормотензивних пацова. Дугорочна физичка активност узрокује смањену производњу слободних радикала али доводи и до смањене активности антиоксидационих ензима заштите, и код хипертензивних и код нормотензивних пацова.

Закључак: Добијени резултати истраживања дају оригиналан и веома важан допринос разумевању физичке активности као терапијске процедуре за редуковање крвног притиска, као и улоге оксидационог стреса у наведеним променама.

Кључне речи: крвни притисак, физичка активност, оксидациони стрес, срце, пацов

ABSTRACT

Introduction: The type of physical activity (aerobic / anaerobic) significantly determines the response of the cardiovascular system both in physiological and pathophysiological conditions. Previous experimental studies that investigated this issue have received controversial results. Namely, while some studies show a positive effect, others point out that the physical effort of any of the characteristics does not change the blood pressure values. In addition, the effect of physical activity on cardiovascular homeostasis in the absence of any pathophysiological substrate is also poorly known. In that sense, the examination of the impact of physical activity on the cardiovascular system of rats under conditions of hypertension and normotension is of undoubted interest.

Aim: The aim of this study was to examine the effect of physical activity on blood pressure value, myocardial function, coronary circulation, and the redox balance of normotensive and hypertensive rats.

Material and methods: The study was designed as an experimental study conducted *in vivo* and *ex vivo*. Wistar albino rats were used, male sex, 6 weeks of age and body weight of 180-200 g. Animals were grouped into 4 experimental groups (each group consisted of 3 subgroups): control group of normotensive rats, control group of hypertensive rats, experimental group of normotensive rats that swam, experimental group of hypertensive rats that swam. In order to induce the clinically closest form of hypertension, high salt content - 8% NaCl in drinking water for 4 weeks. Swimming training was conducted in a glass pool for experimental animals and lasted for 9 weeks. After the 3., 6., and 9. weeks, animals were sacrificed for taking blood samples (to determine oxidation stress markers) and isolate heart tests using the Langendorff method.

Results: Moderate and chronic physical activity can reduce blood pressure values of hypertensive rats, without significant changes in normotensive rats. Short-term exercise of moderate intensity may affect the contraction and coronary reactivity of myocardium of the isolated heart of normotensive rats and improve function and perfusion of myocardium of hypertensive rats, while moderate and chronic physical activity leads to the cardiovascular adaptation on physical activity and the return of cardiovascular parameters to the initial values both hypertensive and normotensive rats. Long-term physical activity reduced the production of free radicals and also decreased activity of antioxidant enzymes in both hypertensive and normotensive rats.

Conclusions: The obtained results give an original and very important contribution to the understanding of physical activity as a therapeutic procedure for reducing blood pressure, as well as the role of oxidative stress in these changes.

Key words: blood pressure, physical activity, oxidative stress, heart, rat

САДРЖАЈ

1. УВОД	9
1.1. ОСНОВИ ФИЗИОЛОГИЈЕ СПОРТА	10
1.1.1. Мишићни систем	11
1.1.2. Кардиоваскуларни систем	12
1.1.3. Респираторни систем	14
1.2. КАРДИДИНАМИКА	15
1.2.1. Инотропна (контрактилна) својства срца	16
1.2.2. Лузитропна (релаксатна) својства срца	17
1.2.3. Коронарни проток	18
1.2.4. Вежбањем изазване промене кардиодинамике	19
1.3. ОКСИДАЦИОНИ СТРЕС	20
1.3.1. Настанак и особине појединих реактивних врста кисеоника (ROS)	23
1.3.1.1. Порекло	23
1.3.2. Супероксид анјон радикал (O_2^{\bullet})	24
1.3.3. Водоник пероксид (H_2O_2)	26
1.3.4. Липидна пероксидација	27
1.3.5. Реактивне врсте азота (RNS)	28
1.3.5.1. Азот моноксид (NO)	29
1.3.6. Антиоксидациони заштитни систем	30
1.3.6.1. Ензимске компоненте антиоксидационе одбране	32
1.3.6.2. Неензимске компоненте антиоксидационе одбране	33
1.4. ВЕЖБАЊЕМ ИЗАЗВАН ОКСИДАЦИОНИ СТРЕС	34
1.4.1. Вежбањем изазван оксидативни стрес у срцу	35
1.5. РАВНОТЕЖА ВОДЕ И СОЛИ У ТЕЛУ	36
1.5.1. Улога ренин-ангиотензин каскаде у одржавању равнотеже соли у телу	37
1.6. ХИПЕРТЕНЗИЈА И УНОС СОЛИ	38
1.6.1. Осетљивост крвног притиска на со	41
1.7. УТИЦАЈ АЕРОБНОГ ВЕЖБАЊА НА КРВНИ ПРИТИСАК	42
2. ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ	44
2.1. ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ СТУДИЈЕ	45

3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ	46
3.1. ЕТИЧКИ АСПЕКТИ	47
3.2. ИСПИТАНИЦИ	47
3.3. ПРОТОКОЛ ИЗВОЂЕЊА СТУДИЈЕ	48
3.3.1. Индукција хипертензије	48
3.3.2. Тренажни протокол	48
3.3.3. Мерење крвног притиска	49
3.3.4. Жртвовање животиња	49
3.4. КАРДИОДИНАМСКА МЕРЕЊА	50
3.4.1. Изоловање срца пацова	50
3.4.2. Ретроградна перфузија срца по Лангендорфу	51
3.5. ОДРЕЂИВАЊЕ ПАРАМЕТАРА ОКСИДАЦИОНОГ СТРЕСА	53
3.5.1. Одређивање супероксид анион радикала (O_2^-)	54
3.5.2. Одређивање водоник пероксида (H_2O_2)	55
3.5.3. Одређивање концентрације азот монооксида (NO)	56
3.5.4. Одређивање индекса липидне пероксидације (TBARS)	58
3.5.5. Одређивање активности супероксид дисмутазе (SOD)	60
3.5.6. Одређивање активности каталазе (CAT)	61
3.5.7. Одређивање активности глутатиона (GSH)	62
3.6. СТАТИСТИЧКА ОБРАДА ПОДАТАКА	63
4. РЕЗУЛТАТИ	64
4.1. МОРФОМЕТРИЈСКЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ ПАЦОВА	65
4.1.1. Утицај различитих тренажних протокола на телесну масу хипертензивних и нормотензивних пацова	67
4.2. УТИЦАЈ РАЗЛИЧИТИХ ТРЕНАЖНИХ ПРОТОКОЛА НА ДИНАМИКУ ХЕМОДИНАМСКИХ ПАРАМЕТАРА ХИПЕРТЕНЗИВНИХ И НОРМОТЕНЗИВНИХ ПАЦОВА	73
4.3. УТИЦАЈ РАЗЛИЧИТИХ ТРЕНАЖНИХ ПРОТОКОЛА НА ДИНАМИКУ КАРДИОДИНАМИКСКИХ ПАРАМЕТАРА ИЗОЛОВАНОГ СРЦА ХИПЕРТЕНЗИВНИХ И НОРМОТЕНЗИВНИХ ПАЦОВА	80
4.3.1. Максимална стопа промене притиска у левој комори изолованог срца пацова	80
4.3.2. Минимална стопа промене притиска у левој комори изолованог срца пацова	86
4.3.3. Систолни притисак леве коморе изолованог срца пацова	92

4.3.4. Дијастолни притисак леве коморе изолованог срца пацова	98
4.3.5. Срчана фреквенца изолованог срца пацова	104
4.3.6. Коронарни проток изолованог срца пацова	110
4.4. УТИЦАЈ РАЗЛИЧИТИХ ТРЕНАЖНИХ ПРОТОКОЛА НА ДИНАМИКУ ПАРАМЕТАРА ОКСИДАЦИОНОГ СТРЕСА У КОРОНАРНОМ ВЕНСКОМ ЕФЛУЕНТУ ХИПЕРТЕНЗИВНИХ И НОРМОТЕНЗИВНИХ ПАЦОВА	116
4.4.1. Супероксид анјон радикал (O_2^-)	116
4.4.2. Азот моноксид (NO)	122
4.4.3. Водоник пероксид (H_2O_2)	128
4.4.4. Индекс липидне пероксидације (TBARS)	134
4.5. УТИЦАЈ РАЗЛИЧИТИХ ТРЕНАЖНИХ ПРОТОКОЛА НА ДИНАМИКУ ПАРАМЕТАРА ОКСИДАЦИОНОГ СТРЕСА У УЗОРЦИМА ПЛАЗМЕ И МАРКЕРА АНТИОКСИДАЦИОНЕ ЗАШТИТЕ У ЛИЗАТУ ЕРИТРОЦИТА ХИПЕРТЕНЗИВНИХ И НОРМОТЕНЗИВНИХ ПАЦОВА	140
4.5.1. Супероксид анјон радикал (O_2^-)	141
4.5.2. Азот моноксид (NO)	146
4.5.3. Водоник пероксид (H_2O_2)	151
4.5.4. Индекс липидне пероксидације (TBARS)	156
4.5.5. Каталаза (CAT)	161
4.5.6. Супероксид дисмутаза (SOD)	166
4.5.7. Глутатион (GSH)	171
5. ДИСКУСИЈА	176
5.1. МОРФОМЕТРИЈСКЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ ХИПЕРТЕНЗИВНИХ И НОРМОТЕНЗИВНИХ ПАЦОВА	177
5.2. УТИЦАЈ РАЗЛИЧИТИХ ТРЕНАЖНИХ ПРОТОКОЛА НА ДИНАМИКУ ХЕМОДИНАМСКИХ ПАРАМЕТАРА ХИПЕРТЕНЗИВНИХ И НОРМОТЕНЗИВНИХ ПАЦОВА	178
5.3. УТИЦАЈ РАЗЛИЧИТИХ ТРЕНАЖНИХ ПРОТОКОЛА НА ДИНАМИКУ КАРДИОДИНАМИКСКИХ ПАРАМЕТАРА ИЗОЛОВАНОГ СРЦА ХИПЕРТЕНЗИВНИХ И НОРМОТЕНЗИВНИХ ПАЦОВА	180
5.4. УТИЦАЈ РАЗЛИЧИТИХ ТРЕНАЖНИХ ПРОТОКОЛА НА ДИНАМИКУ ПАРАМЕТАРА ОКСИДАЦИОНОГ СТРЕСА У КОРОНАРНОМ ВЕНСКОМ ЕФЛУЕНТУ И ПЛАЗМИ И МАРКЕРА АНТИОКСИДАЦИОНЕ ЗАШТИТЕ У ЛИЗАТУ ЕРИТРОЦИТА ХИПЕРТЕНЗИВНИХ И НОРМОТЕНЗИВНИХ ПАЦОВА	183

6. ЗАКЉУЧЦИ	186
7. ЛИТЕРАТУРА	188

I

УВОД

1.1. ОСНОВИ ФИЗИОЛОГИЈЕ СПОРТА

Физиологија спорта представља део медицине спорта која проучава функцију појединачних органских система и организма у целини као одговор на различите врсте физичких активности. Физичка активност подразумева синхронизовани рад и повећану активност локомоторног, кардиоваскуларног и респираторног система. Значајне физиолошке промене се региструју и у производњи и ослобађању телесне температуре, и поготово у промету телесних течности и електролита (1).

Све је више података да особе које одржавају редовну физичку активност умереног интензитета имају дужи животни век, односно смањен ризик за настанак инфаркта миокарда, цереброваскуларних и болести бубрега. Такође је утврђено да се особе са бољом кондицијом брже опорављају током рековалесцентног периода од различитих (пре свега кардиоваскуларних болести) (2). Редовно вежбање редукује инциденцу хроничних метаболичких незаразних болести које произлазе из повећане телесне масе као што су хипертензија и дијабетес тип 2. Важно је напоменути да физичка активност може да буде корисна у смањењу ризика за настанак појединих малигних тумора (дојке, дебелог црева и простате) (2, 3). Иако готово сви органски системи дају свој допринос у одвијању несметане физичке активности, доминантна је улога мишићног, кардиоваскуларног и респираторног система. Спрега ова три система представља кључну осовину која омогућава како покрет појединачног мишића тако и организма у целини. Наиме, мишићно влакно током контракције троши кисеоник, који у организам доспева дисањем, а до мишићне ћелије се допрема крвотоком. Поред тога, мишићна контракција представља метаболички сложен процес приликом којег се троше метаболити, ослобађа топлотна енергија и настају нуспродукти, те је одржавање ацидобазне раавнотеже, волумена и састава телесних течности такође нужно за физиолошку функцију организма у физичком напору (4).

1.1.1. МИШИЋНИ СИСТЕМ

Успешност физичке активности зависи од карактеристика самих мишићних влакана, односно од снаге и силе коју могу постићи и од способности мишића да одрже контрактилни процес током дужег временског интервала. За све поменуте процесе неопходно је изванредно избалансирано функционисање аеробног и анаеробног система производње енергије. И док је сама морфологија мишићних влакана и њихова адаптација на тренажни процес готово до детаља позната, последњих деценија се највећа пажња лекара спортске медицине поклања откривању енергетике мишићне контракције и њеном унапређењу које неминовно представља молекулску базу за постизање бољих спортских перформанси (5).

Главни извор енергије за извођење мишићног рада је она која се ослобађа разградњом молекула аденозин-три-фосфата (АТР). Хидролизом једног мола АТР-а настаје аденозин-ди-фосфат (АДР) и фосфатна група (Р), након тога аденозин-монофосфат (АМР) и Р при чему се ослобађа 30,5 кЈ енергије. АТР је на тај начин основна "ћелијска енергетска монета" која се непрестано троши и обнавља (5).

Други готово моментално искористљиви енергетски извор представља систем фосфокреатин. Креатин-фосфат је једињење чијом се разградњом ослобађа 43 кЈ и њега у мишићној ћелији има 3 пута више него АТР-а. Овај систем се осим за брзо ослобађање енергије потребне за мишићни рад користи и за обнову АТР донацијом Р (фосфатане групе) АМР-у и АДР-у да би се опет конвертовали у АТР.

Трећи енергетски систем за добијање енергије чини систем гликоген – млечна киселина. Овај систем мајоритетно функционише у условима у којима је потребно брзо ослобађање енергије, што значи да метаболички систем нема времена за трошење кисеоника, тако да гликоген разграђује до млечне киселине приликом чега се добија 2,5 пута веће количине АТР-а него у оксидацијским механизмима (5).

Претходно поменути енергетски системи (АТР, креатин-фосфат и гликоген – млечна киселина) су основни метаболички системи који учествују у механизмима брзе производње енергије без присуства кисеоника. Ти механизми се активирају када је потребна мишићна контракција кратког трајања, а велике снаге. Мишићна

vlakna koja koriste pretežno ovakve mehanizme za izvor energije se nazivaju brza (bela) vlakna. Telsne aktivnosti koje zahtevaju dominantnu aktivaciju brzih mišićnih vlakana spadaju u vežbe snage i ulaze u sastav anaerobnog trenajnog procesa (5).

Energiya potrebna za dugotrajni mišićni rad se dobija metabolizmom glukoze, masti i aminokiselina uz utrošak kiseonika u mitohondrijima - aerobni sistem produkcije energije. Tokom odvijanja ovih procesa za dobijanje energije mišićna vlakna se sporiye kontrahuju, ali njihova kontrakcija duže traje i mišićni rad je teoretски moguće izvoditi dokle god ima dotoка hranljivih materija. U početku se energiya dobija razgradnjom glukoze i glikogena, ali te rezerve se brzo iscrpe pa se prelazi na razgradnju masti i aminokiselina. Mišićna vlakna koja koriste pretežno ovaj mehanizam za izvor energije se nazivaju spora (crvena) vlakna. Telsne aktivnosti u kojima se najviše koriste ovi tipovi mišića ulaze u sastav aerobnog trenajnog procesa (vežbe izdržljivosti) (5).

1.1.2. КАРДИОВАСКУЛАРНИ СИСТЕМ

Osnovna funkcija kardiovaskularnog sistema u službi mišićne kontrakcije je dopremaње potrebne količine kiseonika i hranljivih materija odnosno odvođenje otpadnih nusprodukata metabolizma mišića. Protok krvi kroz mišiće i minutni volumen srca tokom mišićnog rada su glavni parametri koji odreђuju tu funkciju (5, 6).

Protok krvi kroz mišiće za vreme mišićne kontrakcije se poveћаva pod uticajem dvaју parametara: poveћањem sistemskog krvnog pritiska i lokalno metaboličkom vazodilatacijom (5, 6).

Kiseonik se pojačano troši pri mišićnom radu, a његов недостатак узрокује немогућност контракције глатких мишића у артериолама што резултира њиховом vazodilatacijom. Poveћање промера артериоле узрокује двоструко повећање крвног протока (5, 6).

Za vreme same kontrakcije, protok krvi kroz mišić je смањен, dok se za

време релаксације повећава. То је управо једно до објашњења зашто се људи који обављају послове статичког карактера или статичке врсте вежби више и брже умарају од оних који обављају динамички тип поменутих активности.

Артеријски крвни притисак се током физичке активности повећава за 30%. Симпатички део нервног система је активиран за време одвијања мишићног напора. Изузев активних мишића, вазоконстрикција под утицајем симпатикуса се јавља у већини мишића и ткива у организму. Контракцијом мишића компримују се крвни судови што узрокује потискивање крви из венских депоа према срцу и повећава се *preload* (5). Повећани венски прилив директно утиче на повећање срчане фреквенције и ударног волумена срца што последично узрокује повишење артеријског притиска. Пораст артеријског притиска доводи до јачег потискивања крви кроз крвне судове и тако додатно побољшава проток (7).

Срчани волумен за време мишићног рада се повећава. Степен повећања минутног волумена корелира са утренираношћу особе. Минутни волумен здраве нетрениране особе се може повећати за 4 пута, а у добро тренираног спортисте за 6 пута (у неких маратонаца и до 7 до 8 пута већи него у мировању) (8).

Приликом хроничног тренажног процеса долази до хипертрофије мишића, како скелетних тако и срчаног. Хипертрофија срчаног мишића узрокована тренингом је праћена и повећањем волумена срчаних комора код спортова издржљивости (маратонци). То повећање волумена срчаних комора узрокује повећан ударни волумен срца. Међутим, у мировању трениране и нетрениране особе имају једнак минутни волумен, што се код тренираних особа постиже смањењем срчане фреквенце (9). Дакле, трениране особе у мировању имају мању срчану фреквенце, а једнак минутни волумен као и нетрениране захваљујући већем ударном волумену. То значи да у напору постижу веће износе минутног волумена уз мање оптерећивање срца повећањем фреквенце (срчана резерва) (9).

Повећање минутног волумена узрокује повећан проток крви кроз мишиће, тј. бољу снабдевеност мишића кисеоником и за рад мишића подједнако је важан како и снага мишића. Истраживања су показала да спортисти који имају веће повећање минутног волумена у напору показују боље резултате (10).

1.1.3. РЕСПИРАТОРНИ СИСТЕМ

Функција респираторног система се остварује синхронизованим деловањем процеса вентилације плућа, размене гасова на алвеоло-капиларној мембрани и адекватном перфузијом плућних крвних судова. Вентилациона функција плућа се описује плућним волуменима и капацитетима који зависе од еластичности плућа и проходности дисајних путева и ти параметри су најбољи показатељи функционалне способности овог система (5).

Физички напор је праћен пропорционалним повећањем плућне вентилације које се постиже повећањем фреквенце и дубине дисања. Код спортиста у доброј кондицији се у максималном напору потрошња кисеоника и вентилација плућа могу повећати и до 20 пута у односу на стање у мировању. Поред тога, физички утренирани људи имају мању фреквенцију дисања у мировању него неутренирани (6-8).

Дифузиони капацитет кисеоника је параметар који показује величину дифузије кисеоника из плућних алвеола у крв. Изражава се количином кисеоника који за време једног минута дифундује између алвеола и крви при разлици парцијалних притисака од 1 kPa. У мировању износи око 20 ml O₂/мин, а у физичком напору се може повећати и на 60-80 ml O₂/мин. У мировању нису сви делови плућа активирани подједнако. При напору се повећава број активних плућних јединица. То се постиже повећањем протока кроз капиларе које су до тада били затворени и дилатацијом већ активних капилара, а отварају се и алвеоле које су при мировању биле затворене, нарочито оне у горњим режњевима плућа (5).

Још једна од важних детерминанти кардио-респираторне утренираности особе односно аеробног капацитета је максимална потрошња кисеоника (VO₂max) или величина потрошње кисеоника при максималном аеробном метаболизму (5-8). Тренинг може утицати на VO₂max и код нетренираних особа се може повећати за 10% док се у маратонаца може измерити и до 45% већи него у нетрениране особе (11).

1.2. КАРДИОДИНАМИКА

Појам кардиодинамике означава динамичке догађаје који су повезани са контракцијом и релаксацијом срца. У том смислу, кардиодинамска дешавања у срцу се најбоље могу представити кроз срчани циклус (12). Срчани циклус подразумева период од почетка једне до почетка друге (следеће) контракције срца. Иако срчани циклус обухвата све срчане шупљине, ради лакшег објашњења, уобичајено је да се описује у `левом` срцу, као доминантном делу срца. 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.

Срчани циклус се састоји из два раздобља: 1) контракција (систола) и релаксација комора (дијастола). Систола се састоји из следећих подфаза: фаза изоволуметријске контракције, фаза брзог избацивања крви (ејекција) и фаза спорог избацивања крви. Дијастола се састоји из: протодијастоличне фазе, фазе изоволуметријске релаксације, ране фазе брзог пуњења, фазе лаганог пуњења (дијастазе), и пресистоличне фазе (касна фаза брзог пуњења) (12).

Контрактилност миокарда представља способност срчаног мишића да ради при константној енд-дијастолној дужини мишићних влакана, а основа у контроли контрактилности је *Starling*-ова сила (13). Промене у контрактилности миокарда померају *Starling*-ову криву, тако да било која од физиолошких, фармаколошких или патолошких интервенција које утичу на ову особеност срца (дужину мишићних влакана), ствара своју нову *Starling*-ову криву. Дакле, постоји "фамилија *Starling*-ових кривуља", а свака од њих представља различити степен контрактилности (13).

Лекови са позитивним инотропним дејством повећавају радни капацитет срца при било ком енд-дијастолном волумену, односно при било којој почетној дужини мишићних влакана, али се срчани мишић и даље понаша по *Frank-Starling*-овом закону. Исто тако, лекови са негативним инотропним дејством доводе до редукције радног капацитета срца и померају *Starling*-ову криву надесно и надоле.

Концепт *preload*-а и *afterload*-а је од посебног практичног интереса у испитивању и вођењу пацијената са обољењима срца, с обзиром 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. *Preload* (претходно оптерећење) подразумева растезање мишића у мировању, пре започињања контракције, и остварује се у последње три фазе дијатолне комора. *Afterload* (накнадно оптерећење) подразумева период од започињања мишићне контракције, а одиграва се током прве фазе систоле комора. У овој фази се развија снажан систолни притисак довољан да се отворе семилунарни залисци и савлада притисак у аорти, у складу са *Laplace*-овим законом. Према овом закону тензија у зиду миокарда се повећањем радијуса кривине вентрикула, и обрнуто при датом интравентрикуларном притиску (14). Енд-дијатолни стрес зида је аналоган *preload*-у и представља силу која доводи до дистензије мишићних влакана. Примена *Laplace*-овог закона и повезивање *preload*-а као детерминанте волумена коморе и масе њеног зида као и енд-дијатолоног притиска има свој практични значај.

1.2.1. ИНОТРОПНА (КОНТРАКТИЛНА) СВОЈСТВА СРЦА

Регулација срчаног рада може да се посматра кроз три потпунио различита угла контроле: 1) на нивоу физиологије органа, 2) на ћелијском нивоу биохемије и биофизике кардиомиоцита, 3) на нивоу молекуларне биологије и експресије гена. Прва парадигма контроле на нивоу органа је приказана кроз *Frank-Starling*-ов закон срца. Друга парадигма контроле подразумева биохемијска и биофизичка својства ћелија миокарда, која се могу мењати и прилагођавати на различите услове. Нова сазнања да промена у флуксу калцијума има круцијалну улогу у сталној регулацији повезаности контракције и релаксације миокарда, су изузетно значајна у стратешко-терапијском приступу. Све више информација о трећој парадигми контроле да до алтерације експресије гена и ремоделовања долази при прилагођавању функције срца и дужем трајању различитих поремећаја (митрална стеноза, аортна инсуфицијенција, миокардиопатије), су од есенцијалног значаја у

савременој кардиологији.

Постоји много нових научних података о хомеостатским механизмима контрактилности миокарда и адаптационим одговорима на нивоу све три поменуте парадигме (15, 16).

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* (17), односно да промене у вентрикуларном енд-дијастолном притиску и артеријском дијастолном притиску могу променити $dp/dt \max$ када је инотропно стање срца константно (18). 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 (18).

1.2.2. ЛУЗИТРОПНА (РЕЛАКСАНТНА) СВОЈСТВА СРЦА

Стање коморе на крају систоле одражава њена инотропна својства, а на крају дијастоле (енд-дијатолни притисак-волумен) одражава њена лузитропна својства. *Preload* (венски прилив) и лузитропно стање релаксиране коморе детерминишу интравентрикуларни притисак и волумен на крају дијастоле. Она се могу описати величинама попут дијастолног притиска и максималне стопе смањења притиска у левој комори ($dp/dt \min$). Што је боља релаксатна 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. 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 релаксиране коморе у дијастоли (19).

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.

Промене или интервенције које доводе до смањене способности пуњења коморе, померају енд-дијастолну криву улево и нагоре, чиме се манифестује негативни лузитропни ефекат. Хемодинамске промене или интервенције лековима, које фацилитирају пуњење коморе, померају енд-дијастолну криву удесно и надоле, и доводе до пада притиска у дилатирној дијастоли чиме се манифестује позитивни лузитропни ефекат (19).

1.2.3. КОРОНАРНИ ПРОТОК

Како је миокард биолошка пумпа која непрестано ради, од велике је важности да буде стално снабдевена довољном количином крви. Крв која испуњава срчане шупљине припада функционалном крвотоку и не може исхраћивати зидове срца. Зато мишићни систем срца поседује посебан нутритивни крвоток или срчану (коронарну) циркулацију која се састоји од артерија, артериола, капилара, венула и вена. На срчану циркулацију отпада око 5 до 10 посто минутног волумена срца, што резултира протоком кроз срчане крвне судове од 250 до 350 см³ крви у минути, за време мировања. Ова количина (волумен) крви се назива *коронарни проток*, који у току напораног мишићног рада може да се увећа за 4 до 5 пута (12, 20, 21). Физиолошка функција коронарне циркулације је главни предуслов за правилан и несметан рад срца. Срчану (коронарну) циркулацију чини артеријски и венски систем крвних судова. Ово је тим важније, јер је функционалност коронарне

циркулације од великог значаја за функционисање срца као пумпе. 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 % (22). 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 (23).

1.2.4. ВЕЖБАЊЕМ ИЗАЗВАНЕ ПРОМЕНЕ КАРДИОДИНАМИКЕ

Опште је познато да редовни тренинг има низ корисних ефеката на здравље (24), укључујући побољшање функције скелетне и срчане мускулатуре (25). 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 (26, 27). 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 (28).

Физички напор индукује хемодинамске промене и мења услове оптерећења срца, што представља физиолошки и метаболички стимулус за срчане адаптације (29, 30). 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 (30-32). Ове промене, уз задржану ејекциону фракцију, сматрају се главним физиолошким карактеристикама „спортског срца“ (33). Описане структуралне промене доводе до функционалних побољшања, посебно побољшања дијастолне функције леве коморе и динамике протока крви кроз митрални залистак (34-37). Трајање систоле код спортиста је краће него код седентарних особа, а брзина пражњења леве коморе већа (38). 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 (38-40). 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 (41-43).

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 (44). Срчана фреквенца и њене модулације примарно зависе од инотропних и хронотропних ефеката обе гране АНС-а на срце и синусни чвор (45). Симпатичка стимулација доводи до повишења срчане фреквенце, контрактилности срца и брзине провођења, а парасимпатичка обрнуто (46). Адаптивни одговор кардиоваскуларног система на редовну аеробну физичку активност подразумева снижење симпатичке, односно повишење парасимпатичке активације (47-49). Ове тренингом изазване промене доводе до снижења срчане фреквенце у миру и повећање варијабилности срчане фреквенце код спортиста (50, 51).

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 (52, 53). С друге стране, вежбањем изазвана брадикардија и смањење трајања систоле повећава капацитет коронарног протока услед смањења систолне компресије интрамуралних коронарних крвних судова (54).

1.3. ОКСИДАЦИОНИ СТРЕС

Баланс редокс потенцијала у живој ћелији представља императив одржавања здравог фенотипа, као и самог преживљавања ћелије. Оксидативно окружење ћелије наметнуло је аеробним организмима потребу за развијањем механизма за одржавање постојећег редокс стања у ћелији, а потом и за одбрану од оксидационог оштећења. Оксидациони стрес изазван реактивним кисеоничним врстама - ROS (*Reactive oxygen species-ROS*) може озбиљно да наруши ћелијску хомеостазу и утиче на ћелијску пролиферацију и диференцијацију. У ћелијама аеробних организама

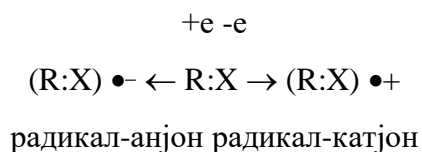
током нормалног метаболизма, највећи део кисеоника се потпуно редукује до воде у респираторном ланцу или као супстрат у ензимским реакцијама (55). Од преосталих 2-5% молекулског кисеоника настају делимично редуковани облици од којих су неки веома реактивни. У реакцији са биомолекулима они изазивају њихова оштећења што је познато као оксидациони стрес. Читав низ механизма у ћелији је укључен да спречи или умањи штетне последице оксидационог стреса (56).

Слободни радикали (СР) су молекули, јони или атоми који имају неспарене електроне у својој структури, односно налазе се између оксидованог и редукованог стања (57). Добијају се из нерадикала који су по својој природи слабо реактивни јер у својим орбиталама имају паран број електрона – имају спарене електроне супротног спина. У хемијској терминологији је прихваћено да се слободни радикали обележавају великим латиничним словом R са тачком поред, која симболизује неспарени електрон R \cdot .

Слободни радикали настају у низу биолошких реакција, те су у организму присутни у ниским концентрацијама (10^{-5} – 10^{-9} mol). Настају у:

1. оксидативној фосфорилацији у митохондријама,
2. фагоцитози,
3. биотрансформацијама егзогених и ендогених супстанци на мембранама ендоплазмског ретикулума – у процесима аутооксидације и у редокс циклусима,
4. метаболизму етанола,
5. ензимским реакцијама у којима учествују оксигеназе,
6. синтези еикозаноида – биосинтези простагландина, леукотриена,
7. оксидо – редукцијама метала са променљивом валенцом,
8. липидној пероксидацији.

Слободни радикали могу бити неутрални, али и позитивно (радикал-катјон) или негативно наелектрисани (радикал-анјон):



Током свог функционисања слободни радикали пролазе кроз три фазе: фаза

иницијације, фаза пропагације и фаза терминације.

1. У фази **иницијације**, нерадикали губе или примају један електрон, чиме им се мењају физичке и хемијске особине.
2. У фази **пропагације**, новонастали слободни радикал активира циљни молекул, одузимајући му један електрон. На тај начин се он стабилизује, а циљни молекул постаје слободног радикала. С обзиром на то да су веома реактивни, настали слободни радикали делују даље и за кратко време вишеструко се умножи број слободних радикала. На тај начин, добија се низ ланчаних реакција, чиме је омогућена брза и интензивна пропагација ових хемијских облика.
3. **Фаза терминације**, је период заустављања-неутрализације слободних радикала и њихове пропагације. За ове реакције заслужни су: неензимски оксиданси, ензимски оксиданси и судар два слободна радикала.

Слободни радикали су у организму присутни у ниским концентрацијама (10^{-5} – 10^{-9} mol). У физиолошким процесима, СР учествују у производњи енергије, важни су за антимикуробну активност фагоцитних ћелија, учествују у процесима преношења сигнала и регулацији ћелијског циклуса, неопходни су за механизам деловања неких ензима. Поред тога, СР су и мутагени, убрзавају старење и стимулишу раст ћелија (58).

Слободни радикали су, као део нормалне метаболичке активности ћелије, укључени у многе функције ћелије *in vivo*, али уколико измакну контроли они постају веома реактивни и штетни за ћелију јер могу оштетити бројне функционалне путеве у њој. Оштећењем ДНК могу довести до малигне трансформације ћелије (59).

1.3.1. НАСТАНАК И ОСОБИНЕ ПОЈЕДИНИХ РЕАКТИВНИХ ВРСТА КИСЕОНИКА (ROS)

Реактивне врсте кисеоника, слободни радикали кисеоника, (*Reactive oxygen species*) (ROS), су слободне радикалске честице кисеоника. Састоје се од атома, молекула или јона и ове честице имају један или више неспарених електрона у својој структури. Настају као међупроизвод у току метаболизма кисеоника, јако су нестабилне и веома реактивне, због чега могу изазивати ланчане реакције у организму (60).

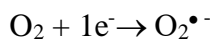
У нормалном молекулу, језгро је окружено паром негативно наелектрисаних електрона. Уклањањем једног електрон из пара, процесом који се зове оксидација, молекул постаје нестабилан. Име овако насталог новог молекула је „радикал“ молекул.

1.3.1.1. ПОРЕКЛО

Порекло реактивних врста кисеоника у организму, може бити *ендогено* (у току физиолошких процеса, нпр. ћелијског дисања) и *егзогено* (када је њихова продукција изазвана уносом ксенобиотика и других материја у организам).

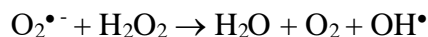
ROS се у организму непрекидно стварају у току ћелијске респирације у телу, углавном током процеса преноса електрона у процесу дисања у митохондријама, и најчешће настају као непожељни производи непотпуног ћелијског дисања. У активним митохондријама се око 0,1% до 4% удахнутог кисеоника претвара у реактивна једињења кисеоника.

ROS настају углавном у току преношења електрона из убихинон (QH₂) из комплекса III до комплекса I на убихинону. Пренос укључује семихинонске радикале (QH[•]), којима може бити придодат електрон кисеоника (O₂): (61).

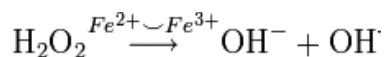


Настали супероксид делују на аконитазу која ослобађа катјон гвожђа у феро облику (Fe²⁺). Супероксид и хидроген-пероксид могу да реагују по Haber-Weiss-

овој, реакцији при чему су јони гвожђа катализатори реакције. У овој реакцији настаје вода, кисеоник и хидроксил радикал, који је још увек реактивнији од супероксида (61).



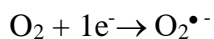
Водоник-пероксид се у Fenton-овој реакцији разлаже на хидроксил анион и хидроксил радикал, а катализатори ове реакције су јони (Fe^{2+}) (61).



Многобројни радикали могу настати у организму и након уноса различитих супстанци или страних материја (ксенобиотици). Неки од најчешћих ксенобиотика су; пестициди, катрани, вештачке боје, дувански дим, конзерванси, лекови или радикали настају као последица изложености микроталасном, јонизујућем и другим врстама зрачења, па чак и јачег физичког напрезања (62).

1.3.2. СУПЕРОКСИД АНИОН РАДИКАЛ ($\text{O}_2^{\bullet-}$)

Супероксид анион радикал ($\text{O}_2^{\bullet-}$), настаје једноелектронском редукцијом молекулског кисеоника у електронском транспортном ланцу (63):



Начини настанка супероксид анион радикала су следећи:

1. при респирацији, фотосинтези и фотореспирацији, непотпуном редукцијом молекулског кисеоника на мембранама митохондрија, хлоропласта и ендоплазматског ретикулума (64);
2. Аутооксидацијом високореактивних хемијских једињења-првенствено једињења са кондензованим хетероцикличним једињењима у структури: флавина и леукофлавина, хинона и хидрохинона, тиола и катехоламина (65);
3. Оксидацијом миоглобина (Mb) и хемоглобина (Hb) (66)

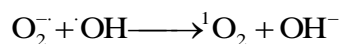
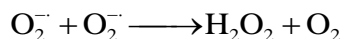
$$\text{Hb}(\text{Fe}^{2+}) + \text{O}_2 \rightarrow \text{met}(\text{Fe}^{3+}) \text{Hb} + \text{O}_2^{\bullet-}$$
4. Оксидоредукционим процесима, у којима учествују ензими са никотин-аденинским нуклеотидима као кофакторима-NADH, NADPH, алдехид оксидазе, ксантин оксидазе, триптофан оксидазе (67);
5. Дејством зрачења (68);

6. Дејством цитостатика (69).

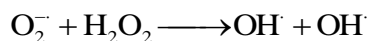
Супероксид анјон радикал, мада сам релативно нетоксичан, може реаговати са разним биолошким молекулима и учествовати у регулацији раста и преношењу интрацелуларних сигнала (69, 70). Као слободни радикал, $O_2^{\bullet-}$ лако ступа у интеракцију са другим слободним радикалима, на пример, азот моноксид радикалом (NO^{\bullet}), а настали пероксинитрит ($OONO^{\bullet}$) је такође реактивна кисеонична честица (71).

Штетно дејство супероксид анјон радикала може се увидети у следећим реакцијама:

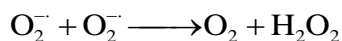
- Формирање других врста ROS (72)



- Може изазвати деполимеризацију полисахарида; оштећење ћелијских мембрана индукцијом липидне пероксидације; оштећење ДНК и РНК приликом процеса репликације и транскрипције (73);
- Учествује у Haber-Weiss-овој/Fenton-овој реакцији са водоник пероксидом



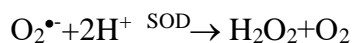
Реакцијом два супероксид анјон радикала долази до разградње $O_2^{\bullet-}$ и настанка водоник пероксида (H_2O_2). У киселој средини ово је спонтана реакција, а на физиолошком *pH* реакција дисмутације је вођена ензимом супероксид дисмутаза (SOD).



$O_2^{\bullet-}$ који избегне дисмутацију или реагује са $^{\bullet}NO$ формирајући пероксинитрит, или реагује на различите начине са транзиционим металима, учествује у Fenton-овој реакцији са водоник пероксидом при чему настаје хидроксил радикал, или бива протонизован у хидропероксил радикал. Иако је количина протонизованог $O_2^{\bullet-}$ *in vivo* мала, HO_2^{\bullet} може да се инкорпорира у фосфолипидни двослој и иницира липидну пероксидацију (74).

1.3.3. ВОДОНИК ПЕРОКСИД (H₂O₂)

Водоник пероксид нема неспарених електрона и није слободни радикал. Најстабилнији је облик ROS. Огроман део продукованог водоник пероксида настаје путем дисмутације супероксид анјон радикала, створеног од стране митохондрија или дејством NADPH оксидаза (75).



Најчешће место на коме настаје водоник пероксид јесу пероксизоми, митохондрије, микрозоме и мембране ендоплазматског ретикулума (76). Низак ниво концентрације ADP у строми митохондрија исто може бити узрок настанка H₂O₂ (74).

H₂O₂ по новим истраживањима има изузетно важну улогу код процеса преношења сигнала у ћелији, првенствено после везивања скоро свих лигананда специфичних за рецепторе тирозин киназе (77).

H₂O₂ делује као редокс сигнал или реагујући директно са тиолима цистеинских остатака протеина чиме доводи до промене самог протеина или индиректно преко тиоредоксина или глутатиона (75).

Штетни ефекти H₂O₂ су дозно зависни. Низак ниво водоник пероксида делује пре пролиферативно него антипролиферативно (78).

Дозно зависни штетни ефекти H₂O₂ су (79):

- У ниским концентрацијама оштећује протеине ћелијских мембрана и ремети њихову функцију
- У већим концентрацијама оштећује ДНК у многим типовима ћелија
- Високе концентрације су леталне за скоро све живе организме (због тога се користи и као дезинфекционо средство)

Водоник пероксид је опаснији када делује индиректно у реакцији са супероксид анјон радикалом или јонима метала (Fe²⁺) када доводи до стварања изузетно реактивног хидроксил радикала (•HO) који је најснажнији активатор пероксидације мембранских липида (79).

1.3.4. ЛИПИДНА ПЕРОКСИДАЦИЈА

Липидна пероксидација је термин који описује уградњу молекуларног кисеоника у структуру полинезасићених масних киселина PUFA (*Polyunsaturated Fatty Acids*) у биолошким мембранама (56).

Услед пероксидације липида плазна мембана су:

- Поремећај флуидности ћелијске мембране-могуће цурење садржаја цитосола у ванћелијску средину.
- Појачана пропустљивост за једновалентне и двовалентне јоне. Услед овакве пропустљивости може да дође и до промене осмотског притиска у ћелији, а и ван ње.
- Оштећење система преноса информација са рецептора на мембрани на унутарћелијске системе, с обзиром на то да су неки липиди категоризовани као секундарни гласници.
- Инактивација ензима.

На пероксидацију липида осетљивост су показали и неурони ЦНС-а и ћелије глије због високог садржаја PUFA у липидима мозга–сфингомијелина, цереброзида и ганглиозида (80).

Овај процес може тећи на два начина:

1. Ензимским путем – дејством липоксигеназе и циклооксигеназе. Ови ензими катализују оксидацију арахидоната, до простагландина и леукотриена, док оксидацију холестерола до хидроксихолестерола катализује цитохром P-450 (81).
2. Неензимским путем – Посредовањем ROS – а на полинезасићене масне киселине из липидног двослоја мембране доводи до појаве изопростана (82). Радикали који учествују у одузимању водониковог атома полинезасићеним масним киселинама су алкоксил радикали ($RO\bullet$), пероксил радикали ($RO_2\bullet$), хидропероксил радикали ($HO_2\bullet$), неколико гвожђе-кисеоник комплекса и хидроксил радикал ($\bullet HO$) (83).

Као финални продукт липидне пероксидације PUFA настаје малонилдиалдехид (MDA). У киселој средини он кондензује са 2 молекула ТБА (тиобарбитурна киселина), дајући производ који апсорбује у видљивом делу спектра, са апсорпционим максимумом на 532 nm. Ово представља и доказну реакцију за липидну пероксидацију у неком биолошком систему и квантитативна мера присуства липидних пероксида у систему.

Продукти липидне пероксидације аквирају путеве ћелијског сигнализирања на више начина, као што су:

- формирање ковалентних веза са протеинима, или
- нековалентно везивање за протеинске рецепторе.

На тај начин липидни пероксиди испољавају низ ефеката у ћелији, од цитотоксичних до стимулаторних. Излагањем великим концентрацијама продуката липидне пероксидације може изазвати низ ћелијских одговора, од акутних токсичних ефеката до инхибиције ћелијске пролиферације (75).

У ниским концентрацијама продукти липидне пероксидације могу стимулирати неколико процеса као што је активност неколико ензима или транскрипциона регулација антиоксидативних гена (84).

1.3.5. РЕАКТИВНЕ ВРСТЕ АЗОТА (RNS)

Поред ROS, висок оксидациони потенцијал поседују и реактивне врсте азота (RNS).

Главни представник RNS је азот моноксид ($\bullet\text{NO}$). Метаболизам $\bullet\text{NO}$ и његова реактивност, доводе до постанка много других RNS, пре свега пероксинитрита (ONOO^-), а онда и азот диоксида (NO_2), диазот триоксида (N_2O_3) и диазот тетоксида (N_2O_4).

Све ове врсте, а међу њима и реактивне врсте кисеоника, имају велики број функција које нису увек лоше по живу ћелију, али поседују велику биореактивност и потенцијал за нарушавање физиолошке функције протеина, липида, угљених хидрата и нуклеинских киселина (85).

1.3.5.1. АЗОТ МОНОКСИД (\bullet NO)

Азот моноксид има многобројне улоге у редокс сигнализацији као слободни радикал. Његов настанак је везан за ћелије под дејством ензима који се називају азот моноксид синтазе-NOS (*Nitric Oxide Synthases* – NOSs) (86).

Продукција \bullet NO може бити посредована и молекулима азот монооксида који у ствари представљају врсте које су настале у току ендогеног метаболизма \bullet NO и из којих \bullet NO може бити рециклиран на местима удаљеним од места првобитне продукције (73).

\bullet NO има кратак полуживот у ћелијама, око 0,1-2 секунде, али захваљујући својој липофилности слободно дифундује кроз ћелијску мембрану и испољава своје паракрино деловање у радијусу од 100-200 μ m од његовог извора (87).

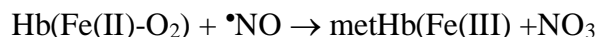
\bullet NO делује као сигнални молекул и то тако што се реверзибилно везује за одређене транзитне металне јоне као што су протеини који садрже хем као простетичну групу (88).

Други начин деловања \bullet NO као сигналног молекула, је модификацијом протеинских тиола. Азот моноксид је сам по себи генерално нереактиван са већином нерадикала у физиолошким концентрацијама (89), али у одређеним условима може нитрозовати тиоле и на тај начин формира S-нитрозотиоле (90).

Азот моноксид учествује директно у сигнализацији, али метаболизам азот монооксида може да доведе до стварања других врста, које исто тако могу учествовати у редокс сигнализацији.

Азот моноксид реагује са многим биомолекулима. \bullet NO може да изазове инхибицију активности многих ензима, да изазове липидну пероксидацију, може и да измени структуру ДНК, али може да делује и као антиоксиданс у смислу заштите ћелије од оксидационог стреса (85), што је директно пропорционално продукцији \bullet NO. Азот моноксид на овај начин утиче на регулацију многих биолошких одговора, као што су индукција и активација гена, инхибицију агрегације тромбоцита, цитостаза, апоптоза, неуротрансмисија, стимулација имуног одговора, релаксација васкуларне глатке мускулатуре (91).

У ниским концентрацијама, може да реагује са хемоглобином, а ова реакција представља примарни механизам уклањања и детоксификације $\bullet\text{NO}$ in vivo (92).



$\bullet\text{NO}$ је слободан радикал, и као такав је реактиван према осталим слободним радикалима, у циљу упаривања неспареног електрона. У биологији се за реакцију азот монооксида са супероксид анјон радикалом ($\text{O}_2^{\bullet-}$) сматра за једну од најбржих, док су сличне брзине и реакције са алкоксил/пероксил радикалима ($\text{RO}\bullet$ и $\text{ROO}\bullet$) (75).

Оксидациони стрес представља један од битних фактора са утицајем на ендотелну функцију и биорасположивост $\bullet\text{NO}$ -а. $\text{O}_2^{\bullet-}$ умањује функцију eNOS на тај начин што скраћује полуживот азот монооксида и умањујући његову расположивост. При том долази до настајања високотоксичног ONOO^- (73). Ова реакција је повезана са мноштвом патофизиолошких стања, док у нормалним условима $\text{O}_2^{\bullet-}$ бива елиминисана од стране SOD. Реактивне кисеоничне врсте такође регулишу васкуларну функцију модулишући ћелијски раст, апоптозу, миграцију, инфламацију, секрецију и продукцију екстрацелуларног протеинског матрикса (93). Оксидациони стрес и оштећења изазвана њиме представљају медијаторе васкуларних оштећења и инфламације у многим кардиоваскуларним болестима, поготову уколико постоје компликације у виду хипертензије, хиперлипидемије, дијабетеса (58, 62).

1.3.6. АНТИОКСИДАЦИОНИ ЗАШТИТНИ СИСТЕМ

Антиоксидациони заштитни систем (AOS) (AOS - *Antioxidant Defence System*), настао је током еволуције код свих аеробних организама, како би се спречила, ограничила или "поправила" оштећења настала деловањем реактивних врста кисеоника ($\text{O}_2^{\bullet-}$, H_2O_2 , $\bullet\text{OH}$ и $^1\text{O}_2$) (94).

За систем заштите од оксидационих оштећења изазваних дејством ROS, у овом тексту, ће се као термин користити предлог *Cotgpejev*-а (94) и то као AOS-антиоксидациони заштитни систем.

Антиоксиданс је супстанца која својим присуством у малим

концентрацијама, у односу на оксидабилни супстрат, утиче на смањење, или на спречавање оксидације тог супстрата (62). "Оксидабилни супстрат" је супстанца која може да се нађе у храни, ткивима, код животиња и људи. Ту спадају и протеини, липиди, угљени хидрати и ДНК.

Антиоксиданси су молекули, који могу деловати пре или током реакције СР, у фазама иницијације, пропагације, терминације и декомпозиције СР или током следствених реакција оксидованих продуката са осетљивим циљним молекулима (95). Деловање антиоксиданаса представља способност хватања (*scavengers*) СР, давања електрона, разграђивања хидропероксида липида, који су настали у фази пропагације, затим неутрализацију деловања синглетних облика кисеоника као и способност инхибиције неких ензима (96).

AOS чине ензими и једињења мале молекулске масе. Овај систем омогућава заштиту од токсичног дејства ROS. Оштећења, која настају деловањем ROS, тумаче се као последица оксидационог стреса (385). Оксидациони стрес настаје када дође до поремећаја равнотеже између ROS и RNS-а, с једне стране, и заштитног система с друге стране (62). У том случају вишак одбеглих ROS регује с липидима, протеинима, нуклеинским киселинама и полисахаридима изазивајући значајна оштећења. Сматра се да оксидациони стрес представља важан фактор у патогенези старења, у дегенеративним обољењима као што су: атеросклероза, кардиоваскуларна обољења, дијабетес мелитус тип 2 и у развоју тумора (62, 97).

Како би се спречила, оштећења која настају услед деловања слободних радикала кисеоника (O_2^- , H_2O_2 , $\cdot OH$, 1O_2), развио се антиоксидациони заштитни систем, који представља заштиту биолошких система.

AOS обухвата примарну и секундарну антиоксидациону заштиту. Примарна антиоксидациона заштита обухвата *ензимске* и *неензимске* компоненте (98). Осим претходне поделе, антиоксиданси могу бити сврстани и у ензимске, неензимске и ванћелијске. Будући да се поменуте поделе преклапају ми ћемо се трудити да у наставку опишемо најважније одлике сваке од њих.

1.3.6.1. ЕНЗИМСКЕ КОМПОНЕНТЕ АНТИОКСИДАЦИОНЕ ОДБРАНЕ

Ензимским компонентама примарне антиоксидационе заштите припадају антиоксидациони молекули који неутралишу слободне радикале. То су: супероксид-дисмутаза (SOD), каталаза (CAT), ензими глутатион редокс циклуса (глутатион пероксидаза, глутатион-S-трансфераза, глутатион-редуктаза и сл.), затим цитохром-оксидазе, као и тиоредоксин и фамилија пероксиредоксин протеина – функционишу као сакупљачи супероксид-анјон радикала ($O_2^{\cdot-}$) и водоник-пероксида (99). Наведени антиоксиданси делују тако што блокирају започињање ланчане реакције слободних радикала и, самим тим, онемогућавају пратећу пероксидацију липида (100), јер сваки од њих инактивира неког припадника ROS.

Супероксид-дисмутаза је металоензим. Код људи су за сада идентификоване њене три изоензимске форме (101): цитосолна (Cu, Zn-SOD), митохондријална (Mn-SOD) и екстрацелуларна (EC-SOD). Све учествују у дисмутацији супероксид-анјон радикала ($O_2^{\cdot-}$) до O_2 и H_2O_2 (каталитички уклањају $O_2^{\cdot-}$). На њихово деловање се наставља активност ензима каталазе и глутатион-пероксидазе.

Каталаза (CAT) разлаже водоник-пероксид до воде (H_2O) и молекулског кисеоника (O_2), док га *глутатион-пероксидазе (GSH-Px; GPx)*, са изузетком хепатоцитне глутатион- S-трансферазе, преводе у H_2O и оксидовани глутатион (глутатион дисулфид, GSSG) (99, 102). Осим тога, глутатион-пероксидазе уклањају и органске хидропероксиде и липидне пероксиде, уз оксидацију глутатиона као косупстрата ($2GSH + ROOH \rightarrow GSSG + ROH + H_2O$).

Цитохром-оксидазе спречавају ослобађање активних кисеоничних врста током редукције O_2 у H_2O_2 .

1.3.6.2. НЕЕНЗИМСКЕ КОМПОНЕНТЕ АНТИОКСИДАЦИОНЕ ОДБРАНЕ

Неензимске компоненте антиоксидационог заштитног система деле се на супстанце растворљиве у мастима - липосолубилне и на супстанце растворљиве у води - хидросолубилне. Липосолубилне супстанце које учествују у антиоксидационој заштити су: витамин Е (токоферол), провитамин А (каротен) и коензим Q (убихинон).

Хидросолубилни учесници антиоксидативне заштити су: витамин Ц (аскорбинска киселина), редуковани глутатион (GSH), мокраћна киселина, албумин, трансферин, церулоплазмин, феритин, билирубин, биливердин, цистеин, хистидин и лактоферин. Осим њих, у неензимске антиоксидансе спадају још и: мелатонин, пируват, кетоглутарат, естрогени, липонска киселина, дихидролипонска киселина, карнозин, хомакарнозин, ансерин и меланин (99, 103).

Витамин Е (токоферол) уклања слободне радикале и учествује у прекидању ланчаних реакција пероксидације мембранских липида зато што реагује са пероксилним радикалима брже него што они успеју да реагују са незасићеним масним киселинама и мембранским протеинима (62, 79).

Провитамин А (β -каротен) је антиоксиданс због тога што везује синглетни кисеоник (62, 79), спречава ланчане реакције радикала и инхибира липооксигеназне активности.

Витамин Ц директно реагује са супероксид-анјон радикалом, хидроксилним радикалом и хипохлорастом киселином, прекидајући ланчане реакције радикала. Он је и снажан редукујући агенс који прекида ланчане реакције пероксидације липида и сакупља хидрофилне пероксил-радикале (62, 79), регенерише витамин Е (токоферол) и одржава интегритет LDL молекула.

Редуковани глутатион (GSH) је важан у заштити ћелија од водоник-пероксида и хидропероксида, хидроксил-радикала, органских-радикала и пероксил-радикала. Он је и кофактор глутатион-пероксидаза (GSH-Px) и глутатион-S-трансфераза. Осим тога, глутатион реагује и са токоферил радикалом, како би регенерисао α -токоферол (62, 104).

Коензим Q (CoQ) спречава пероксидацију липида (62) и реагује са супероксид-анјон радикалима, продукујући водоник-пероксид.

1.4. ОКСИДАЦИОНИ СТРЕС ИЗАЗВАН ВЕЖБАЊЕМ

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 (105).

Повећани аеробни метаболизам током физичке активности потенцијални је извор оксидативног стреса. С обзиром да су здравствене погодности редовне физичке активности познате, испитана је могућност смањења оксидативног стреса услед адаптације на физичку активност. Ово подразумева повећање антиоксидантне одбране, смањење базалне продукције оксиданата и смањени губитак радикала током оксидативне фосфорилације.

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 (106). 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 (106).

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 (107). 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 (108).

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 (107).

1.4.1. ОКСИДАЦИОНИ СТРЕС ИЗАЗВАН ВЕЖБАЊЕМ У СРЦУ

Постнеонатално срце има низак степен ћелијског раста и спор обрт протеина (62). Ове функционалне карактеристике наводе на то да миокард има смањену способност адаптације на акутно или хронично вежбање (109). С 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 (109). Чак и у миру, потрошња кисеоника по граму срчаног мишића је већа него потрошња од стране скелетних мишића током интензивног вежбања (110). Током вежбања, коронарни проток крви се повећава и до четири пута, а миокард има велики капацитет да екстрахује кисеоник из крви (111). Овако велики степен срчаног оксидативног метаболизма може бити предиспонирајући фактор за повећану продукцију редукованих форми кисеоника и његових реактивних деривата (109). Стога се може сматрати да је срце екстремно подложно оксидативном стресу (111).

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 (111). Одбрана срчаних миоцита од токсичних ефеката ROS врши се путем неколико антиоксидативних стратегија (112). Главни антиоксидативни ензими у срцу јесу SOD, CAT И GPx, али и додатни ензими попут тиоредоксина, глутаредоксина и пероксиредоксина имају своју улогу (113). 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. 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 (111, 114). 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.

1.5. РАВНОТЕЖА ВОДЕ И СОЛИ У ТЕЛУ

Стабилност волумена и састава телесних течност есенцијална је за преживљавање виших живих врста. Концентрација сваког појединог електролита и њихов збир (ефективна осмолалност) морају се одржавати у задатим физиолошким границама, промена концентрације појединог електролита узрокује нарушавање укупног збира и равнотеже. Волумен телесних течност одржава притисак укупне циркулације. Промена ванћелојског волумена ван физиолошких граница узрокује циркулаторна дисфункцију. Широки распони дневних варијација уноса воде и појединих електролита потпуно су независни. Вода и електролити излучују се из тела физиолошки урином. Губитак столицом, знојењем и издахнутим ваздухом, иако мерљив, неважан је у регулацији одржавања равнотеже у физиолошким условима.

Промене уноса поједних електролита и воде до одређене тачке повезани су, пораст уноса натријума повезан је с повећаним уносом осталих електролита и воде и обрнуто. Бубрежно излучивање појединих електролита и воде је повезано: повећана натриуреза је праћена повећаним излучивањем воде, калијума, калцијума, магнезијума и обратно.

Повећан унос соли храном доводи до пролазног пораста садржаја натријума, повећања волумена ванћелијске течности и супресије бубрежне реапсорпције натријума. У физиолошким условима волумен ванћелијске течности је контролни механизам бубрежног излучивања соли, зависан од уносу соли храном (115). *Ludwig* је 1869. године (116) закључио да телесни садржај соли није трајан, већ зависи од дневног уноса соли храном. Према његовој хипотези повећање уноса соли храном не прати повећање натриурезе током три дана, а резултат је повећање садржаја натријума у телу. Након три дана натриуреза постаје једнака дневном

уносу соли, укупан садржај натријума у телу остаје на вишем нивоу. Уз смањење уноса соли храном повећана натриуреза је непромењена током следећа три дана, а повећана укупна количина натријума у телу се смањује.

Уз смањен унос соли храном смањење натриурезе није одраз активирања механизма задржавања натријума, већ су ти механизми супримиран смањењем укупног садржаја соли у телу, односно прогресивним смањењем јачине сигнала за натриурезу. Уз повећан унос соли исти механизам активира и повећану натриурезу. Пораст уноса натријума за 15 mEq дневно (то је мање од 1% укупног садржаја натријума у телу) доводи до моменталног пораста натриурезе (117). *Bonventre* и *Leafy* 111 са својом су хипотезом одбацили идеју фиксне граничне вредности равнотеже соли у телу.

1.5.1. УЛОГА РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛДОСТЕРОН СИСТЕМА У ОДРЖАВАЊУ РАВНОТЕЖЕ СОЛИ У ТЕЛУ

Ангиотензин II, снажан вазоконстриктор и основни стимулус за лучење алдостерона кључни је чиниоц ренин-ангиотензин- алдостерон система која има кључну улогу у регулацији крвног притиска и одржавања равнотеже соли у телу (118). Ренин, први ензим РАА система реакцијом специфичне хидролизе у циркулацији хидролизације ангиотензиноген стварајући декапептид ангиотензин I који ангиотензин конвертирајући ензим (АСЕ) у плућима, бубрегу и свим васкуларним просторима хидролизације на октапептид ангиотензин II. Даљом хидролизом настаје хептапептид ангиотензин III, а деловањем ангиотензиназа низ разградних пептида без биолошке активности. Ренин је протеолитички ензим који се синтетише и складишти у јукстагломеруларном апарату бубрега који чине: аферентна и еферентна артериола гломерула и део дисталног каналића бубрега, макула денса. Настаје из биолошки инактивне форме, проренина, у гранулама јукстагломеруларних ћелија. Обе форме се ослобађају у аферентним артериолама и интерстицијални простор бубрежног паренхима, одакле перитубуларним капиларима улазе у системски крвоток. Лучење ренина стимулишу: активност циркулишућих катехоламина (претежно адреналин) симпатичког нервног система,

катехоламини ослобођеним на нервним завршецима у бубрежном паренхиму (претежно норадреналин) и директном стимулацијом β -адренергичких рецептора јукстагломеруларних ћелија и ћелија макуле денсе; пад перфузионог притиска бубрежне циркулације (унутарбубрежни барорецептори); смањење садржаја натријума у филтрат у дисталном каналићу (натријум рецептори макуле денсе) и простагландини, а инхибирају ANP, ангиотензин II, антидиуретски хормон (ADH), азот-монооксид, аденозин и серумска концентрација калијума и калцијума (119). Ослобађање норадреналина на завршецима симпатичких нервних влакана у мишићном слоју аферентне артериоле најважнији је подстицај за лучење ренина у циркулацију као одговор на усправљање из лежећег положаја тела, пад крвног притиска или смањење укупног садржаја соли у телу. Јукстагломеруларне ћелије (модификоване артериоларне глатке мишићне ћелије) имају улогу Барорецептора, реагују на промене трансмуралног притиска у аферентној артериоли и ослобађају ренин (120). Овим механизмом повратне спреге контролише се секреција алдостерона која зависи од системског крвног притиска и / или запремине ванћелијске течности (121).

1.6. ХИПЕРТЕНЗИЈА И УНОС СОЛИ

Значајну улогу у настанку хипертензије има савремени начин живота, физичка неактивност, гојазност и неправилна исхрана, укључујући и превелики унос соли (122, 123). Сматра се да унос соли има значајан утицај на вредности крвног притиска и свеукупни кардиоваскуларни ризик (124). Постоје докази о повезаности уноса соли и појаве хипертензије. Врло је вероватно да је повећани унос соли неопходан, али не и једини довољан разлог за појаву хипертензије. Већ је описан сложени механизам хомеостазе натријума и течности у организму, али тачан молекуларни основ за надвладавање регулаторних механизма и појаву хипертензије повезане са дуготрајним превеликим уносом соли, још није у потпуности расветљен. Прекомерни унос соли доводи до повећања минутног волумена (повећања волумена циркулишуће течности и „*preload*-а“), повећања васкуларне резистенције и промена у функцији бубрега. Тек су скорије

експерименталне студије, ревијално приказане у чланку Такахашија и сарадника (125), указале на кључну улогу централног нервног система у регулисању система крвотока. Још су пре више од 20 година пронађени ендогени срчани гликозиди, као што је дигоксину и оубаину слично једињење у хипоталамусу, за које се показало да имају утицаја на равнотежу електролита и крвни притисак. Са повећањем уноса соли, повећава се промет ових једињења. Показало се да оубаину слично једињење повећава крвни притисак активацијом симпатикуса и система ренин-ангиотензин-алдостерон II (126), а да ендогени, дигиталису сличан фактор (EDLF - *endogenous digitalis-like factor*) регулише мождане функције повезане са кардиоваскуларним системом, нарочито након уноса натријума (125). Ретенција натријума стимулише производњу ендогених гликозида, који подижу васкуларни тонус и срчани рад, повећавајући крвни притисак и директно инхибишући бубрежну тубуларну Na/K-АТразу у глатким мишићним ћелијама крвних судова. Последица деловања ендогених гликозида је смањење бубрежне реапсорпције натријума и натриуреза услед притиска, што са развојем хипертензије, поново успоставља баланс натријума (125). Скорије студије на експерименталним животињама указале су на кључни значај мутација ренин гена и других гена одговорних за кодирање РААС (ренин-ангитотензин-алдостерон систем) у хипертензијама изазваним прекомерним уносом соли (127). Студије на експерименталним животињама су показале јасну повезаност између уноса соли и вредности крвног притиска: што је већи унос соли, већа је и вредност крвног притиска. Једна студија на шимпанзама показала је да поступно повећање уноса соли са 0,5 g/дневно, што одговара уносу наших предака, на 10-15 g/дневно, што је слично садашњем просечном уносу соли, узрокује прогресиван пораст вредности крвног притиска (128). Бројне епидемиолошке, опсервационе, миграционе, интервентне, генетске, клиничке и студије на животињама, показују значајну повезаност уноса соли са висином крвног притиска, како код хипертензивних, тако и код нормотензивних особа. (129).

Једна од најцитиранијих опсервационих студија, INTERSALT студија, спроведена у 52 центра (из 32 земље) на укупно 10079 испитаника, такође је показала значајну позитивну повезаност 24-часовне уринарне екскреције натријума са систолним и дијастолним крвним притиском. Студија је показала како унос

кухињске соли одређује висину крвног притиска у нормотоничара и још изразије у хипертоничара. Разлика у уносу од 100 mmol натријум хлорида (око 6 грама), доводи до пораста крвног притиска од 10/6 mmHg током 30 година. (130, 131). Један од водећих закључака до којих су дошли истраживачи окупљени око INTERSALT студије је да упоредо са старењем, долази до пораста вредности крвног притиска, али само у популацијама са високим уносом соли (130).

У европским оквирима посебно се издвајају резултати проспективне финске студије која је показала позитивну корелацију између уноса соли и коронарне болести (132), као и резултати метаанализе *Strazzulla* и сарадника објављене у престижном часопису *British medical journal*. Студија је анализирао резултате 19 независних кохорти из 13 студија са укупно 177025 испитаника и 11000 васкуларних догађаја (133). Анализа је показала да је висок унос соли повезан са повишеним ризиком за развој можданог удара и КВБ.

Најновије систематско прегледно истраживање рандомизираних контролисаних студија које су пратиле морталитет од КВБ и рестрикцију уноса соли током периода од најмање 6 месеци, показало је конзистентност са ранијим истраживањима у погледу смањења систолног крвног притиска од 1-4 mmHg након смањења уринарне екскреције натријума од 27-39 mmol/24 h. Међутим, *Taylor* и сарадници су показали да редукција уноса соли нема утицаја на укупни морталитет, како код нормотензивних, тако и код хипертензивних испитаника, а да се код особа са срчаном инсуфицијенцијом региструје повећан укупни морталитет. (134).

СЗО је направила глобалне, на науци засноване препоруке за општу популацију старију од 16 година о уносу натријума у количини мањој од 2 g дневно (мање од 5 g соли) са циљем редукције вредности крвног притиска, ризика за КВБ, мождани удар и коронарну болест. За популацију деце узраста до 16 година, дате су препоруке о смањеном уносу соли са циљем контроле крвног притиска. За ту популацију се унос соли одређује у односу на унос препоручен одраслој популацији, пропорционално енергетским потребама деце одговарајућег узраста (135).

1.6.1. ОСЕТЉИВОСТ КРВНОГ ПРИТИСКА НА СО

Повећан унос соли је веома значајан чинилац који доприноси висини крвног притиска. Међутим, осетљивост крвног притиска на со (у даљем тексту осетљивост на со) се разликује од особе до особе (136). Осетљивост на со („*salt sensitivity*“) се дефинише као мера промене крвног притиска у односу на промене концентрације соли и воде у организму (137). Уколико се након рестрикције уноса соли региструје пад вредности средњег артеријског крвног притиска већи од 10%, сматра се да постоји осетљивост крвног притиска на со, а уколико је та разлика мања, идентификује се со резистентни крвни притисак (138). Подаци америчких истраживања о преваленцији осетљивости на со указују на то да је 26% Американаца са нормалним вредностима крвног притиска осетљиво на со, а међу особама са хипертензијом, преваленција је далеко већа и креће се око 58% (139). Иако недовољно поткрепљено доказима, *Weinberger* наводи да нормотензивне особе осетљиве на со имају више изгледа да временом развију хипертензију у односу на особе резистентне на со (136). Иако је патофизиолошки механизам осетљивости на со сложен (136), углавном се грубо објашњава неадекватном способношћу бубрега да излуче натријум. Године старости, промене у телесној маси, функција бубрега (ниво креатинина) и раса (Афроамериканци), као и сам крвни притисак имају утицаја на осетљивост на со (136, 138, 140). Крвни притисак је резултанта срчаног *output*-а и периферног васкуларног отпора. Код осетљивости на со, ексцесивни унос соли доводи до задржавања натријума, што последично води порасту крвног притиска услед повећања срчаног *output*-а. Ове акутне хемодинамске промене могу бити хронично измењене општом ауторегулацијом у организму која води повећању периферне резистенције, уз кључну улогу првобитне ретенције натријума као окидача читавог механизма. Гојазне особе са метаболичким синдромом често придружено развију уз со осетљив крвни притисак и микроалбуминурију, поремећаје срчаног рада, повећану концентрацију алдостерона. Како превелик унос соли, тако и гојазност, активирају *Rac1* и минералокортикоидне (алдостеронске) рецепторе који имају кључну улогу у

развоју осетљивости крвног притиска на со и реналног оштећења (141). Како у свакодневној пракси не постоје једноставни тестови за утврђивање осетљивости крвног притиска на со, отежано је издвајање особа под посебним ризиком за развој хипертензије условљене осетљивошћу на со. С обзиром на чињеницу да популациона истраживања недвосмислено указују да се са малим смањењем уноса соли постиже статистички значајно смањење вредности крвног притиска (142), на популационом и индивидуалном нивоу се препоручује одржавање уноса соли у границама популационог нутритивног циља, без обзира да ли постоји хипертензија осетљива на со или не.

1.7. УТИЦАЈ АЕРОБНОГ ВЕЖБАЊА НА КРВНИ ПРИТИСАК

Хипертензија је прогресивна и озбиљна болест која погађа посебно стару популацију. Поред фармаколошке терапије, редовна физичка активност је приступ за лечење хипертензије. Код људи са есенцијалном хипертензијом, документовано је снижење КП услед вежбања. Код спонтано хипертензивних пацова, вежбање смањује КП, као што је случај са Dahl пацовима соли осетљивим на со, код пацова са хипертензијом индукованом деоксикортикостерон ацетатом (DOCA), или манипулацијом бубрежних артерија (*Goldblatt* модел). У већини студија са хипертензивним пацовима, показало се да редовно вежбање ниског до умереног интензитета смањује повишени артеријски КП. Вежба такође може одложити пораст КП код пацова са спонтаном хипертензијом.

Иако је очигледно да би вежбање требало да смањи хипертензију, механизам који је у основи овог ефекта остаје контроверзан. Предложено је да је у питању смањење отпора периферних судова (143). Познато је да барорецепторни рефлекс срчаног мишића представља први механизам за контролу крвног притиска. Реагујући на промене крвног притиска које се детектују рецепторима осетљивим на истезање у луку аорте и каротидном синусу, овај рефлекс модулира вагални и симпатетички утицај на синоатријални чвор и контролу срчаног ритма. Дифункција аутономне срчане контроле појављује се код више од половине особа које пате од масовних незаразних болести (дијабетес, хипертензија, хиперхолестеролемија) и

представља независни фактор превремене смрти. Показано је да смањења барорефлексна сензитивност удвостручује инциденцу смртности код ове популације становништва. Иако су постојале индикације да би одређени начин вежбања могао да има позитивне ефекте на барорефлексну сензитивност, тек је недавно објављено истраживање по први пут у проспективној студији испитивало ефикасност аеробног тренинга на барорефлексну сензитивност.

Група истраживача са Универзитета Британска Колумбија (Канада), је на узорку од 45 особа изнад 65 година старости и са израженим кардиоваскуларним ризицима, утврђивала ефекте дванаестонедељног тренинга аеробног типа на барорефлексну сензитивност. Резултати истраживања су показали да аеробни тренинг доводи до значајног побољшања барорефлексне сензитивности на овом узорку испитаника, и то без пораста осталих параметара физичке форме (144).

Други могући механизми укључују измене у симпатичној активности, смањење нивоа адренергичних хормона (промене у одговору барорецептора), слабљење инсулинске резистенције и измене у ренин-ангиотензин систему. Вежбање може такође да доведе до дилатација посредоване протоком, што олакшава смањење отпорности крвних судова. Као одговор на вежбање, повећана продукција азот-моноксида (NO) узрокована стресом услед напора, изазива ендотелну продукција азот-моноксида (NO), што би могло смањити укупну периферну отпорност крвних судова. Тако, повећање стреса путем редовног вежбања индукује генетску експресију ензима NO синтетазе (143).

II

ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ

2.1 ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ СТУДИЈЕ

Циљеви студије:

- 1) Први циљ истраживања је да се испитају ефекти различитих тренажних протокола на вредности крвног притиска нормотензивних и хипертензивних пацова.
- 2) Други циљ истраживања је да се испитају ефекти различитих тренажних протокола на функцију миокарда и коронарну циркулацију нормотензивних и хипертензивних пацова,
- 3) Трећи циљ истраживања је да се испитају ефекти различитих тренажних протокола на динамику редокс равнотеже у условима нормотензије и хипертензије.

Хипотезе студије:

- 1) Пажљиво програмирана физичка активност може да редукује вредности крвног притиска хипертензивних пацова, док га не мења битније код нормотензивних пацова.
- 2) Континуирано вежбање умереног интензитета може да појача снагу контракције и коронарну реактивност миокарда изолованог срца нормотензивних пацова и побољша функцију и перфузију миокарда хипертензивних пацова.
- 3) Пажљиво програмирана физичка активност не узрокује претерану производњу слободних радикала и повећава активности антиоксидационих ензима заштите, код хипертензивних и нормотензивних пацова.

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 ($n=96$), мушког пола, старости 6 недеља и телесне масе 180-200 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 (4 пацова у једном кавезу) у просторији у којој је температура одржавана на 25 °C, 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 укупног узорка је заснован на резултатима претходно објављене студије у којој је праћен утицај пливања на вредности крвног притиска и оксидациони статус хипертензивних пацова. За прорачун је коришћен Т-тест за везани узорак, двоструко, уз претпоставку алфа грешке од 0,05 и снаге студије 0,8 (бета грешка 0,2) и уз коришћење одговарајућег рачунарског програма. Узимањем у обзир резултата наведене студије, укупан број експерименталних животиња је прорачунат на 96 (четири групе, свака подељена на три подгрупе, по 8 у животиња у свакој подгрупи).

3.3. ПРОТОКОЛ ИЗВОЂЕЊА СТУДИЈЕ

Студија је трајала 9 недеља. На почетку студије, пацови су методом случајног избора подељени у дванаест (12) група (по 8 животиња у свакој подгрупи): експериментална група нормотензивних пацова који пливају у трајању од 3 недеља, експериментална група хипертензивних пацова који пливају у трајању од 3 недеља и њихове контролне групе нормотензивних и хипертензивних пацова које не пливају; експериментална група нормотензивних пацова који пливају у трајању од 6 недеља, експериментална група хипертензивних пацова који пливају у трајању од 6 недеља и њихове контролне групе нормотензивних и хипертензивних пацова које не пливају; експериментална група нормотензивних пацова који пливају у трајању од 9 недеља, експериментална група хипертензивних пацова који пливају у трајању од 9 недеља и њихове контролне групе нормотензивних и хипертензивних пацова које не пливају.

3.3.1. ИНДУКЦИЈА ХИПЕРТЕНЗИЈЕ

У циљу изазивања клинички најближег облика хипертензије животиње одговарајућих група су биле подвргнуте исхрани богатој сољу према раније утврђеном протоколу - 8% NaCl у води за пиће током четири недеље (хипертензивне животиње нису пиле обичну воду током експерименталног периода). Након четврте недеље индукције, хипертензија је потврђена помоћу репне плетизмографије. Ефекти примењених тренажних протокола на крви притисак, морфометријске карактеристике пацова, функцију срца, системски оксидативни стрес и оксидативни стрес у срцу евалуирани су након жртвовања животиња.

3.3.2. ТРЕНАЖНИ ПРОТОКОЛ

Тренинг пливања је спроведен у стакленом базену за експерименталне животиње (димензије базена: 80 x 60 x 100cm). Температура воде у базену је одржавана на 37 C° уз помоћ електричног грејача. Групе које пливају су биле

подвргнуте периоду адаптације (20 минута првог дана) да би се трајање пливања постепено повећавало за 10 минута сваког дана док се не достигне трајање од 60 минута (петог дана). Целокупан протокол пливања је трајао 9 недеља и задовољава критеријуме аеробног тренинга издржљивости ниског интензитета, (животиње су пливале без додатног терета), што одговара интензитету физичке активности испод анаеробног прага код пацова. Групе животиња које нису пливале су потапане у воду исте температуре (током 1 минута) у истом периоду трајања протокола како би се искључио фактор стреса изазван пливањем експерименталних животиња. Током пливања, пумпа уграђена у базен је константно правила таласе, како би се пацовима онемогућило плутање. Пацови су током пливања непрестано надзирани. Пацовима је једном недељно мерена тлесна маса.

3.3.3. МЕРЕЊЕ КРВНОГ ПРИТИСКА

Помоћу репне плетизмографије (постављењем манжетне на реп пацова) мерени су систолни, дијастолни, средњи артеријски притисаци и срчана фреквенција (ИТС Life Science, Inc., USA). Наведени параметри су одређивани пацовима у свесном стању, два пута током сваке недеље до краја експерименталног периода (након девете недеље). Животиње су пре читавања вредности крвног притиска постављене у рестреинер одговарајуће величине у коме су остављене 5-10 минута ради адаптације на нове услове (скучено, мрачно и топло – 36 °C). Узимана је просечна вредност три стабилна измерена крвна притиска.

3.3.4. ЖРТВОВАЊЕ ЖИВОТИЊА

Жртвовање пацова је вршено три пута у току трајања експерименталног периода, након треће, шесте и девете недеље пливања. Жртвовање животиња вршено је 24 сата након последњег пливања. Жртвовање је вршено након мерења притиска, методом декапитације, након наркозе (кетамин 10 mg/kg и ксилазин 5 mg/kg). Након жртвовања извршена је торакотомија и срце је изоловано.

3.4. КАРДИОДИНАМСКА 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 асцендентне 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. 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 залисци, 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 Experimentria 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, састав: натријум хлорид (NaCl , 27,216 g/4L), калијум хлорид (KCl , 1,4 g/4L), магнезијум сулфат ($\text{MgSO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O}$, 1,636 g/4L), калијум дихидроген фосфат ($\text{KH}_2\text{PO}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$, 0,0644 g/4L), натријум бикарбонат (NaHCO_3 , 8,36g/4L), глукоза ($\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6 \times \text{H}_2\text{O}$, 8,8g/4L) и калцијум хлорид ($\text{CaCl}_2(\text{anh.})$, 1,117 g/4L)), 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 O_2/CO_2 ;

- 3) боце са смешом гасова у односу $O_2 : CO_2 = 95 \% : 5 \%$, 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 $37\text{ }^\circ\text{C}$;
- 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.

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 притиска коронарне перфузије: 40, 60, 80, 100, 120 cmH₂O.

3.5. ОДРЕЂИВАЊЕ ПАРАМЕТАРА ОКСИДАЦИОНОГ СТРЕСА

Приликом жртвовања, животињама је узета крв у епрувете са цитратом, а основна обрада узорака се састојала се од одвајања еритроцита од плазме центрифугирањем (10 min на 5000 rpm, 4 °C). Исталожени еритроцити су ресуспендовани и три пута испрани физиолошким раствором уз центрифугирање 10минута на 5000 rpm, а затим замрзнути на -20 °C до анализе.

Параметри оксидационог стреса из плазме и коронарног венског ефлуента:

- 1) супероксид анјон радикал (O₂⁻),
- 2) водоник пероксид (H₂O₂),
- 3) азот моноксид (NO),
- 4) индекс липидне пероксидације (TBARS).

Лизат еритроцита је коришћен за одређивање ензимских и неензимских маркера антиоксидативне заштите:

- 1) супероксид дисмутаза (SOD),
- 2) каталаза (CAT) и
- 3) глутатион (GSH).

су одрађени у Лабораторији за кардиоваскуларну физиологију на Факултету Медицинских Наука у Крагујевцу. Мерење је вршено на спектрофотометру (UV-1800 Shimadzu UV spectrophotometer, Japan). За одређивање параметара

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

3.5.1. ОДРЕЂИВАЊЕ СУПЕРОКСИД АНИОН РАДИКАЛА (O_2^-)

Одређивање количине супероксид анион радикала (O_2^-) у коронарном венском ефлуенту (плазми) заснива се на реакцији O_2^- са нитро тетразолијум плавим (*Nitro Blue Tetrazolium* - NBT) до нитроформазан плавог (145). Мерење се врши на таласној дужини максималне апсорпције $\lambda_{max}=550nm$. Есејна смеша (“*assay mixture*”) 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 (12x100) је пипетирано 50 μ l коронарног венског ефлуента и 950 μ l есејне смеше, чиме реакција отпочиње. Као слепа проба уместо коронарног венског ефлуента коришћена је адекватна количина *Krebs-Hensenleitov*-ог 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 приближн о исте екстинкције. Последња екстинксија се означава као E_2 . Исти поступак се примењује и за слепу пробу.

1. Концентрација ослобођеног O_2^- добијена је на основу следећих једначина

$$\Delta E_u = E_{2u} - E_{1u} \text{ (за узорак)}$$

$$\Delta E_{sp} = E_{2sp} - E_{1sp} \text{ (за слепу пробу)}$$

$$\Delta E = \Delta E_u - \Delta E_{sp}$$

$$nmol O_2^-/ml \text{ ефлуента} = \Delta E / 0,015 \times 1/0,05$$

2. Након тога, количина ослобођеног O_2^- по граму срчаног ткива се одређивала на следећи начин

$$nmol O_2^-/минут/g = \Delta E / 0,015 \times 1/0,05 \times CF/m_{срца}$$

3.5.2. ОДРЕЂИВАЊЕ ВОДНИК ПЕРОКСИДА (H₂O₂)

Детерминација количине водоник пероксида (H₂O₂) заснива се на оксидацији фенол црвеног помоћу водоник пероксид реакције која је катализована ензимом пероксидазом из коњске ротквице (*HorseradishPeroxidase* - HRPO). Ова реакција резултује формирањем једињења чији је максимум апсорпције $\lambda_{\max}=610\text{nm}$ (146). Линеарна зависност апсорбанце 610nm од концентрациј H₂O₂ је постојана за 1-60 μM опсег концентрација (1-60 nmol/ml). Ова метода омогућује детерминацију настајања и ослобађања H₂O₂ за временски интервал од 5-60 минута. У епрувете (12x100) пипетирано је 200 μl коронарног венског ефлуента и 800 μl свеже направљеног раствора фенол црвеног (*Phenol Red Solution*-PRS) који садржи 140 mM NaCl, 10 mM калијум фосфатног пуфера ($pH=7$), 5,5 mM D(+)-глукозе и 0,28 mM фенол црвеног. Узорцима се затим дода 10 μl (1:20) HRPO, припремљен *ex tempore*. Узорци су отављани на собној температури 10 минута, а затим се подеси $pH \approx 12$, помоћу 1 M NaOH. Као слепа проба уместо коронарног венског ефлуента коришћена је адекватна количина *Krebs-Hensenleitov*-ог раствора, а као слепа проба екстракта плазме користи се дестилована вода. Концентрација ослобођеног H₂O₂ у коронарном венском ефлуенту израчунавана је на основу калибрационог дијаграма (стандардне криве), одређиваног за сваки есеј. За конструкцију стандардне криве, користи се стандардни (*Stock*) раствор H₂O₂, уз претходну проверу концентрације (A_{230} за 10 mM H₂O₂ износи 0,810). У 3 епрувете је пипетирано: (уместо коронарног венског ефлуента) 5, 10 и 20 μl , 1 mM раствора H₂O₂, 200 μl дестиловане, 800 μl раствора фенол црвеног и 10 μl (1:20) HRPO. Након инкубације од 10 минута на собној температури, подешена је $pH \approx 12$ помоћу 1 M NaOH (10 μl). Тако је финална концентрација H₂O₂ у 3 узорка стандарда износила: 2,75; 5,49; и 10,99 nmol/H₂O₂/ml. Мерење апсорбанце (A) спровођене су на таласној дужини максималне апсорпције $\lambda_{\max}=610\text{nm}$, у стакленим киветама, запремина 1 ml на спектрофотометру. Од добијених апсорбанци одузима се вредност апсорбанце следеће пробе (B), чиме се добија коначна апсорбанца (ΔA). Концентрација, а затим и количина ослобођеног H₂O₂ у коронарном венском ефлуенту израчунавана је на основу:

1. Фактор апсорбанце (F) по једном nmol-у водоник пероксида:

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

2. На основу апсорбанце узорка на $\lambda_{\text{max}}=610\text{nm}$ (A_u) и њеног упоређивања са слепом пробом (A_{sp}) израчунава се финална апсорбанца (ΔA) ($A = A_u - A_{sp}$). Помоћу овако добивене апсорбанце, фактора F и количине коронарног венског ефлуента употребљеног опотребљеног у есеју (200 ml) и израчунавана је концентрација и количина H_2O_2 у коронарном венском ефлуенту по формули:

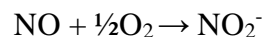
$$\text{nmol H}_2\text{O}_2 / \text{ml ефлуента} = \Delta A / F$$

3. Након тога, количина ослобођеног H_2O_2 по граму срчаног ткива се одређивала на следећи начин:

$$\text{nmol H}_2\text{O}_2 / \text{ml /минут/g wt} = \Delta A / F \times CF / m_{\text{срца}}$$

3.5.3. ОДРЕЂИВАЊЕ КОНЦЕНТРАЦИЈЕ АЗОТ МОНОКСИДА (NO•)

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 (147) представља доступну и довољно поуздану методу за ову процену. За одређивање концентрације нитрита (NO_2^-) у плазми врши се специфична екстракција по следећем протоколу: у *Eppendorf* епрувете пипетира се 0,1 ml 3 M PCA, 0,4 ml 20 mM EDTA и 0,2 ml плазме. Тако добијени узорци инкубирају се у леденом куратилу (-4°C) 10 минута. Након инкубације узорци се центрифугурају 4 минута на 15000 rpm, супернатант се одлива, а преципитат ресуспендује у 2 M K_2CO_3 до $pH = 7,4$. У тако добијеним узорцима екстракта плазме одређује се концентрација ослобођених нитрита спектрофотометријском реакцијом уз употребу *Griess*-овог реагенса. 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-а. Ова наша хипотеза је до сада потврђена радовима многих аутора (148), иако је наша истраживачка група изнела у претходним годинама једно потпуно ново тумачење, а то је да нитрити могу бити и индикатор разградње азотног монооксида (55). У сваком случају, за овај аспект нашег истраживања, спектрофотометријско одређивање је технички и научно потпуно прихватљиво.

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)-етиленамина дихидрохлорида (NEDA), који се чува у тамној бочици на 4 °C, због своје високе фотохемијске реактивности.

У епрувете (12 x 100) је пипетирано 1 ml коронарног венског ефлуента (0,1 ml екстракта плазме), 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 припеме мора загревати, због изузетно слабе растворљивост натријум тетрабората, има за сврху стабилизацију диазо-комплекса. Као слепа проба уместо коронарног венског ефлуента коришћено је 1 ml *Krebs-Hensenleitov*-ог раствора, а као слепа проба екстракта плазме користи се дестилована вода.

Концентрација ослобођених нитрита у узорцима одређивана је на основу калибрационе криве. Калибрациона крива је конструисана на основу екстинкција узорака, који су у себи садржале познату концентрацију нитрита, након њихове реакције са *Griess*-овим реагенсом у присуству пуфера. Добијана је пипетирањем различитих количина воденог раствора 1 mM NaNO₂ у 1 ml *Krebs-Hensenleitov*-ог раствора и то: 3, 6, 12, 24 µl, чиме је добијена 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 $\lambda=550$ nm. Концентрација, а затим количина ослобођених нитрита добијана је на основу:

1. Одређивања стандардног фактора (F), који се добијао из следеће једначине:

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

за сваки појединачни стандард (F1-F4), а затим добијањем њихове аритметичке средине.

2. Дељењем разлике екстинкција узорка и слепе пробе са стандардом F:

$$\text{nmol NO}_2/\text{ml ефлуента} = \Delta E (E_u - E_{sp})/F.$$

3. Након тога, количина ослобођених нитрита по граму срчаног ткива се одређивала на следећи начин:

$$\text{nmol NO}_2/\text{минут/g wt} = \Delta E/F \times CF \text{ (коронарни проток)}/m_{\text{срца}}$$

3.5.4. ОДРЕЂИВАЊЕ ИНДЕКСА ЛИПИДНЕ ПЕРОКСИДАЦИЈЕ (TBARS)

Индекс липидне пероксидације, као један од параметара оксидационог стреса, је одређиван индиректно преко продуката реакције липидне пероксидације са тиобарбитурном киселином, одакле и потиче скраћеница TBARS (*Thiobarbituric Acid Reactive Substances*). У нашим истраживањима ниво TBARS-а у коронарном венском ефлуенту смо одређивали спектрофотометријски. А за одређивање концентрације TBARS у плазми врши се специфична екстракција по следећем протоколу: у *Eppendorf* епрувете пиретира се 0,4 ml 28 % TCA и 0,8 ml плазме. Тако добијени узорци се инкубирају у леденом куратилу (-4 °C) 10 минута. Након инкубације узорци се центрифугурају 4 минута на 15000 rpm, а у добијеном супернатанту одређује се концентрација TBARS спектрофотометријски (149). Метода се заснива на одређивању нивоа липидних пероксида на основу реакције једног од њих, малонилдиалдехида (MDA) са тиобарбитурном киселином (TBA).

У епрувете (12x100) пипетирано је 800 μl коронарног венског ефлуента (плазме) и 200 μl 1% ТВА у 0.05 М NaOH. Као слепа проба уместо коронарног венског ефлуента коришћена је еквивалентна количина *Krebs-Hensenleitov*-ог раствора, а као слепа проба уместо плазме коришћена је еквивалентна количина дестиловане воде. Након пипетирања, узорци су инкубирани у воденом купатилу 15 минута на 100 $^{\circ}\text{C}$. Након инкубације, узорци су прилагођени собној температури, па се приступа детерминисању концентрације ослобођених TBARS у коронарни венски ефлуент (плазму) спектрофотометријски на таласној дужини од $\lambda=530\text{nm}$.

1. Концентрација ослобођених TBARS добијана је на основу следеће једначине:

$$\text{nmol TBARS/ml ефлуента} = \Delta A (A_u - A_{sp}) / 1,56 \times 1,25,$$

при чему је A_u апсорбанца узорка, док је A_{sp} апсорбанца слепе пробе, док су 1,56 и 1,25 корекциони фактор за овај есеј.

2. Након тога, *количина* ослобођених TBARS по граму срчаног ткива се одређивала на следећи начин:

$$\text{nmol TBARS/минутоу/g wt} = \Delta A / 1,56 \times 1,25 \times \text{CF/m}_{\text{срца}}$$

Важно је напоменути да се, за разлику од свих осталих биохемијских параметара, ниво TBARS изражава у μM , док је количина осталих молекула изражавана у nM . Разлог је у количини TBARS, која је за један ранг величина већа од свих осталих параметара. Овакав наш резултат је последица неспецифичности TBARS, као теста, јер он представља сумацију целог једног начина деловања реактивних кисеоничних и азотних врста, док сви остали параметри везани за појединачне молекуле, имају различите механизме дејства, као појединачне кисеоничне врсте.

3.5.5. ОДРЕЂИВАЊЕ АКТИВНОСТИ СУПЕРОКСИД ДИСМУТАЗЕ (SOD)

Одређивање активности SOD врши се адреналинском методом. Ова метода припада групи метода "негативног" типа, јер се прати смањење брзине аутооксидације адреналина у алкалној средини, која је зависна од $O_2^{\cdot-}$ (150). Присутна SOD уклања $O_2^{\cdot-}$ и при томе инхибира реакцију аутооксидације адреналина. Брзина аутооксидације адреналина прати се спектрофотометријски преко промене апсорбанце на 480 nm. Пораст апсорбанце на 480 nm потиче од акумулације адренохрома. Брзина аутооксидације адреналина једнака је нагибу линеарног дела пораста апсорпције. Процент инхибиције користи се као мера каталитичке активности ензима. Брзина аутооксидације адреналина у одсуству ензима узима се као референтна (контролна), а брзина аутооксидације у присуству SOD, односно протеина у цитосолу представља део референтне вредности. У 3,2 ml реакционе смеше коју чине: 3 ml карбонатног руфера, $pH = 10,2$ и 0,1 ml раствора адреналина, додаје се 0,01 ml раније припремљеног супернатанта. Аутооксидација адреналина прати се у току 4 минута на 480 nm. Реакција је стабилна у температурном опсегу од 26 - 30° C. Упоредо се ради и контролна реакција. Процент инхибиције аутооксидације адреналина у присуству SOD из узорка, у односу на контролну реакцију аутооксидације адреналина користи се за израчунавање SOD активности. Количина SOD изражена је у јединицама SOD активности по граму Hb (јед/gHb). Јединица SOD активности дефинисана је као запремина, односно количина протеина која узрокује 50 % инхибиције брзине аутооксидације адреналина у линеарном делу пораста апсорпције.

Израчунавање се врши по следећој једначини:

$$SOD - 1 = \frac{2(\Delta K - \Delta A) \times R}{V \times Hb \times \Delta k}$$

ΔK - промена апсорпције контролне реакције у минути

ΔA - промена апсорпције реакције са узорком у минути

V - запремина узорка која се сипа у реакциону смешу (ml)

Hb - количина хемоглобина (g/100ml лизата)

R – разблажење

3.5.6. ОДРЕЂИВАЊЕ АКТИВНОСТИ КАТАЛАЗЕ (CAT)

Активност каталазе у сонификату одређује се по методи *Beutler*-а (151). Метода се састоји у спектрофотометријском праћењу брзине разградње водоник-пероксида у присуству каталазе на 230 nm. На тој таласној дужини водоник пероксид апсорбује светлост. Тачна концентрација водоник-пероксида одређује се на следећи начин: у односу на апсорпцију разблаженог раствора руфера (1 : 10), као нула, читава се апсорпција раствора састављеног од 0,9 ml разблаженог пуфера и 0,1 ml разблаженог 30 % раствора H₂O₂ (1 : 100). Концентрација водоник пероксида израчунава се на основу екстинкционог коефицијента, који је за H₂O₂, на 230 nm, 0,071, по формули:

$$C = A \Delta / 0,071$$

Добијена концентрација затим се разблажује до 10 mM.

Реакциона смеша: у кварцну кивету у којој се налази 50 µl пуфера додаје се између 5 и 50 µl узорка (зависно од активности каталазе). Реакција почиње додатком 1 ml 10 mM раствора водоник-пероксида. Пад апсорбанце прати се на 230 nm у току 3 минута. Активност се изражава у јед/mg протеина, а јединица је дефинисана као количина редукованог H₂O₂, изражена у µM, у минути. Израчунавање се врши према следећој једначини:

$$CAT = \frac{\Delta A \times R}{0,071 \times Low \times V}$$

ΔA – промена апсорбанце у минути

R – разблажење

V – запремина узорка (ml)

Low – количина протеина (mg/ml сонификата).

3.5.7. ОДРЕЂИВАЊЕ АКТИВНОСТИ ГЛУТАТИОНА (GSH)

Ниво редукованог глутатиона (GSH) у плазми одређује се спектрофотометријски по методи *Beutler*-а (151), а заснива се на оксидацији глутатиона GSH помоћу 5,5–дитио-бис-6,2-нитробензевом киселином (DTNB). GSH се екстрахује тако што се у 0,1 ml 0,1% EDTA дода 0,4 ml плазме и 0,75 ml раствора за преципитацију (1,67 g метафосфорне киселине, 0,2 g EDTA, 30 g NaCl, допунити до 100 ml дестилованом водом; раствор је стабилан 3 недеље на +4 °C). После мешања на Vortex-мешалици, смеша се екстрахује 15 минута на леду и центрифугира 10 минута на 4000 rpm. Мерење се врши у кварцим киветама запремине 1 ml. У епрувете (12 x 100) пипетира се 300 µl венског ефлуента, 750 µl Na₂HPO₄ и 100 µl DTNB (1 mg DTNB/ml 1 % натријум цитрата). Као слепа проба користи се дестилована вода. Концентрација, а затим и количина редукованог глутатиона у венском ефлуенту одређује се на основу калибрационог дијаграма (стандардне криве), који се одређује за сваки есеј. За конструкцију стандардне криве користи се стандардни Stock-раствор редукованог глутатиона концентрације 1,5 mmol/l. У 4 епрувете се пипетира (уместо венског ефлуента) 10, 20, 30 и 40 µl 1 mM раствора GSH, 300 µl хладног перфузионог *Krebs-Hensenleit*-овог раствора. Тако се одреди концентрација нитрита у узорцима стандарда (nmol/GSH/ml). Мерење апсорбанце (A) врши се на таласној дужини максималне апсорпције $\lambda_{\max} = 420 \text{ nm}$. Од добијених апсорбанци одузима се вредност апсорбанце слепе пробе (B), чиме се добија коначна апсорбанца (ΔA). Помоћу овако добијене апсорбанце, стандардног фактора (F), и количине венског ефлуента употребљеног у есеју израчунава се концентрација глутатиона у венском ефлуенту по формули:

$$\text{nmol GSH/ml ефлуента} = \Delta A/F$$

$$F = \Delta A/\text{nmol GSH/cuv}$$

3.6. СТАТИСТИЧКА ОБРАДА ПОДАТАКА

Статистичка обрада експерименталних података је спроведена на следећи начин:

- 1) За опис параметара од значаја, у зависности од њихове природе, користила се: фреквенција, проценти, узорачка средња вредност, узорачка медијана, узорачка стандардна девијација, ранг и 95% интервали поверења.
- 2) За испитивање нормалности расподеле употребљени су тестови *Kolmogorov Smirnov* и *Shapiro Wilk*, и графици: хистограм и *normal QQ plot*.
- 3) За тестирање разлика између параметара, у зависности од њихове природе, користио се Студентов т-тест, *Mann-Whitney* тест, Фишеров тест апсолутне вероватноће, једнофакторска или двофакторска анализа варијансе. Приликом тестирања разлика између параметара, у случају постојања више подгрупа, употребљавао се *Bonferroni* тест.
- 4) Статистичка обрада података је рађена у статистичком пакету *SPSS 19.0 for Windows*.

IV

РЕЗУЛТАТИ

4.1. МОРФОМЕТРИЈСКЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ ПАЦОВА

Телесна маса у тренутку жртвовања, маса срца у тренутку жртвовања и индекс хипертрофије срца пацова приказани су у табели.

Табела 1. Морфометријске карактеристике пацова у тренутку жртвовања ($X \pm \text{СД}$).

Група	ТМ (g)	МС (mg)	МС/ТМ (mg/g)
П-ХТА-3	425,71 \pm 47,28	1728,57 \pm 169,03	4,04 \pm 0,41
К-ХТА-3	460,28 \pm 56,14	1621,42 \pm 178,63	3,57 \pm 0,29
П-НТА-3	207,05 \pm 24,71	984,41 \pm 118,24	4,75 \pm 0,42
К-НТА-3	225,65 \pm 26,78	1001,51 \pm 135,25	4,43 \pm 0,39
П-ХТА-6	401,62 \pm 44,01	1483,32 \pm 116,90	3,70 \pm 0,24
К-ХТА-6	516,64 \pm 44,12	1716,66 \pm 172,24	3,32 \pm 0,28
П-НТА-6	205,27 \pm 30,43	1003,41 \pm 124,12	4,88 \pm 0,46
К-НТА-6	280,57 \pm 38,21	1287,64 \pm 124,25	4,58 \pm 0,37
П-ХТА-9	386,66 \pm 47,31	1511,21 \pm 125,35	3,85 \pm 0,42
К-ХТА-9	463,33 \pm 58,54	1466,67 \pm 142,18	3,17 \pm 0,29
П-НТА-9	183,49 \pm 21,32	1187,31 \pm 131,23	5,92 \pm 0,48
К-НТА-9	243,35 \pm 28,27	1125,65 \pm 129,32	4,62 \pm 0,37

ТМ - телесна маса, МС – маса срца, МС/ТМ - однос масе срца и телесне масе пацова ($X \pm \text{СД}$; X – средња вредност, СД – стандардна девијација)

Телесна маса у тренутку жртвовања хипертензивних пацова који су пливали три недеље се није статистички значајно разликовала од њихових контрола, док после шест и девет недеља пливања та разлика постаје значајна, односно долази до израженог снижења телесне масе код пливача али и до значајне разлике у маси срца. Телесна маса свих хипертензивних пацова је била виша у поређењу са нормотензивним пацовима, као и хипертензивних контрола у поређењу са нормотензивним контролама (Табела 1 и 2).

Табела 2. Значајност статистичке разлике (*p*, *Mann Whitney*) у вредностима морфометријских карактеристика између група пацова

Група	ТМ (g)	МС (mg)	МС/ТМ (mg/g)
П-ХТА-3 vs К-ХТА-3	p>0,050	p>0,050	p>0,050
П-НТА-3 vs К-НТА-3	p>0,050	p>0,050	p>0,050
П-ХТА-3 vs П-НТА-3	p=0,011	p>0,050	p>0,050
К-ХТА-3 vs К-НТА-3	p=0,008	p>0,050	p>0,050
П-ХТА-6 vs К-ХТА-6	p=0,028	p=0,039	p=0,020
П-НТА-6 vs К-НТА-6	p=0,009	p=0,007	p=0,032
П-ХТА-6 vs П-НТА-6	p=0,003	p=0,002	p=0,001
К-ХТА-6 vs К-НТА-6	p=0,007	p=0,012	p>0,050
П-ХТА-9 vs К-ХТА-9	p=0,043	p>0,050	p=0,016
П-НТА-9 vs К-НТА-9	p=0,028	p>0,050	p=0,003
П-ХТА-9 vs П-НТА-9	p=0,003	p=0,009	p>0,050
К-ХТА-9 vs К-НТА-9	p=0,003	p=0,000	p=0,001
П-ХТА-3 vs П-ХТА-6	p>0,050	p=0,002	p>0,050
П-ХТА-3 vs П-ХТА-9	p>0,050	p=0,003	p>0,050
П-ХТА-6 vs П-ХТА-9	p>0,050	p>0,050	p>0,050
П-НТА-3 vs П-НТА-6	p>0,050	p>0,050	p>0,050
П-НТА-3 vs П-НТА-9	p>0,050	p>0,050	p>0,050
П-НТА-6 vs П-НТА-9	p>0,050	p>0,050	p>0,050
К-ХТА-3 vs К-ХТА-6	p>0,050	p>0,050	p>0,050
К-ХТА-3 vs К-ХТА-9	p>0,050	p>0,050	p>0,050
К-ХТА-6 vs К-ХТА-9	p>0,050	p>0,050	p>0,050
К-НТА-3 vs К-НТА-6	p>0,050	p>0,050	p>0,050
К-НТА-3 vs К-НТА-9	p>0,050	p>0,050	p>0,050
К-НТА-6 vs К-НТА-9	p>0,050	p>0,050	p>0,050

ТМ - телесна маса, МС – маса срца, МС/ТМ - однос масе срца и телесне масе пацова

4.1.1. УТИЦАЈ РАЗЛИЧИТИХ ТРЕНАЖНИХ ПРОТОКОЛА НА ТЕЛЕСНУ МАСУ ХИПЕРТЕНЗИВНИХ И НОРМОТЕНЗИВНИХ ПАЦОВА

Просечне вредности телесне масе хипертензивних и нормотензивних пацова који су пливали 3 недеље и њихових контрола приказане су на графику 1.

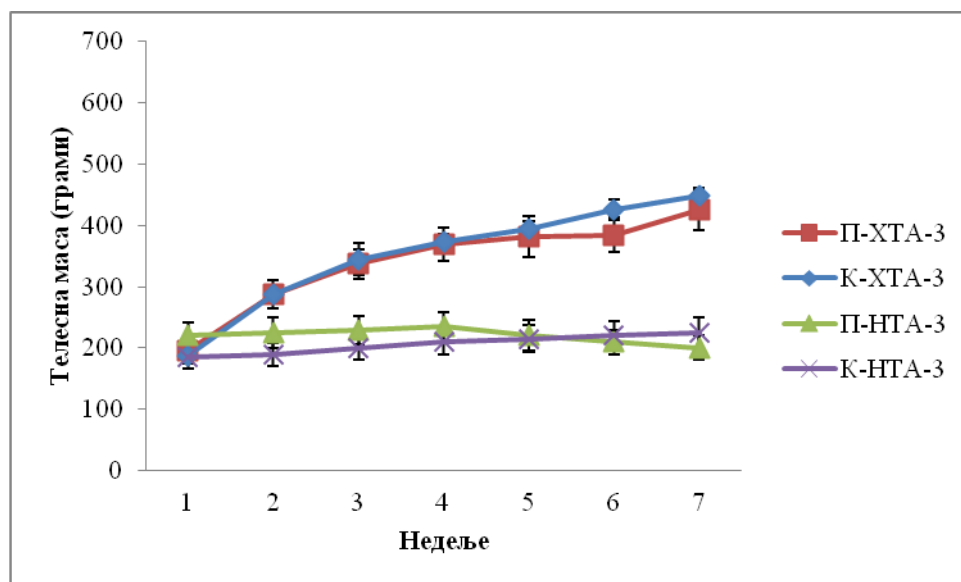


График 1. Приказ средњих вредности телесне масе хипертензивних и нормотензивних пацова кроз три недеље истраживања

Средње вредности телесних маса хипертензивних и нормотензивних пацова који су пливали три недеље и њихових контрола се нису статистички значајно разликовале кроз недеље истраживања, док су вредности телесних маса хипертензивних у поређењу са нормотензивним пацовима биле статистички значајно више од друге недеље до краја истраживања (II недеља - $p=0,043$; III недеља - $p=0,033$; IV недеља - $p=0,028$; V недеља - $p=0,028$; VI недеља - $p=0,028$; VII недеља - $p=0,011$; *Mann Whitney*). Средње вредности телесних маса хипертензивних контрола у поређењу са нормотензивним контролама су биле статистички значајно више од друге недеље до краја истраживања (II недеља -

$p=0,033$; III недеља - $p=0,023$; IV недеља - $p=0,018$; V недеља - $p=0,018$; VI недеља - $p=0,008$; VII недеља - $p=0,008$; *Mann Whitney*), (График 1).

Просечне вредности телесне масе хипертензивних и нормотензивних пацова који су пливали 6 недеље и њихових контрола приказане су на графику 2.

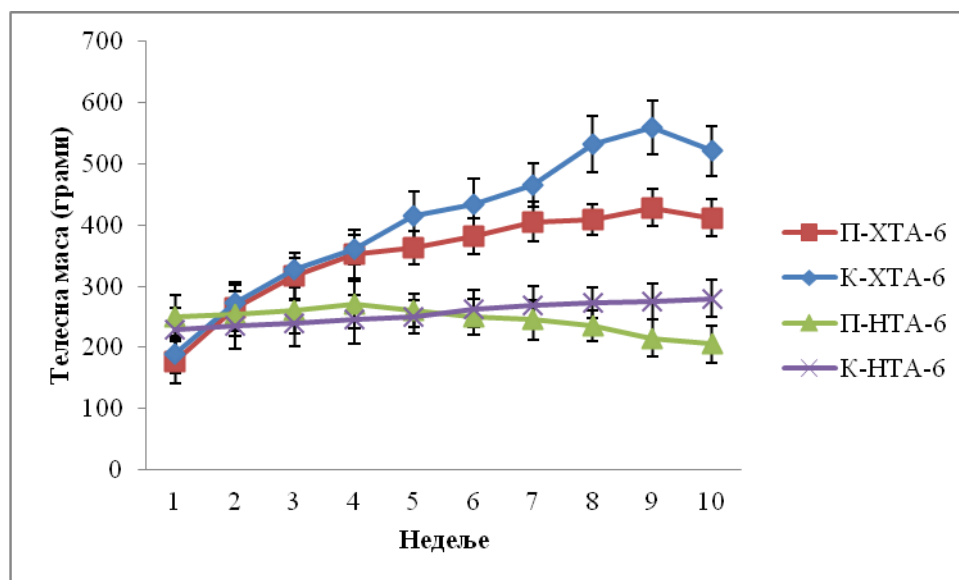


График 2. Приказ средњих вредности телесне масе хипертензивних и нормотензивних пацова кроз шест недеља истраживања

Средње вредности телесних маса хипертензивних пацова који су пливали шест недеља и њихових контрола су се статистички значајно разликовале од пете недеље истраживања, што одговара првој недељи тренинга, па све до краја истраживања (V недеља - $p=0,043$; VI недеља - $p=0,043$; VII недеља - $p=0,043$; VIII недеља - $p=0,028$; IX недеља - $p=0,028$; X недеља - $p=0,028$; *Mann Whitney*), док су вредности телесних маса хипертензивних пацова који су пливали шест недеља биле статистички значајно више у поређењу са нормотензивним пацовим који су пливали шест недеља од треће недеље истраживања (III недеља - $p=0,043$; IV недеља - $p=0,033$; V недеља - $p=0,028$; VI недеља - $p=0,018$; VII недеља - $p=0,011$; VIII недеља - $p=0,009$; IX недеља - $p=0,001$; X недеља - $p=0,003$; *Mann Whitney*).

Средње вредности телесних маса нормотентивних пацова који су пливали шест недеља и њихових контрола су се статистички значајно разликовале последње две недеље истраживања (IX недеља - $p=0,033$; X недеља - $p=0,028$). Средње вредности телесних маса хипертензивних контрола у поређењу са нормотентивним контролама су биле статистички значајно више од треће недеље до краја истраживања (III недеља - $p=0,023$; IV недеља - $p=0,012$; V недеља - $p=0,012$; VI недеља - $p=0,006$; VII недеља - $p=0,006$; VIII недеља - $p=0,003$; IX недеља - $p=0,001$; X недеља - $p=0,003$; *Mann Whitney*), (График 2).

Просечне вредности телесне масе хипертензивних и нормотензивних пацова који су пливали 9 недеље и њихових контрола приказане су на графику 3.

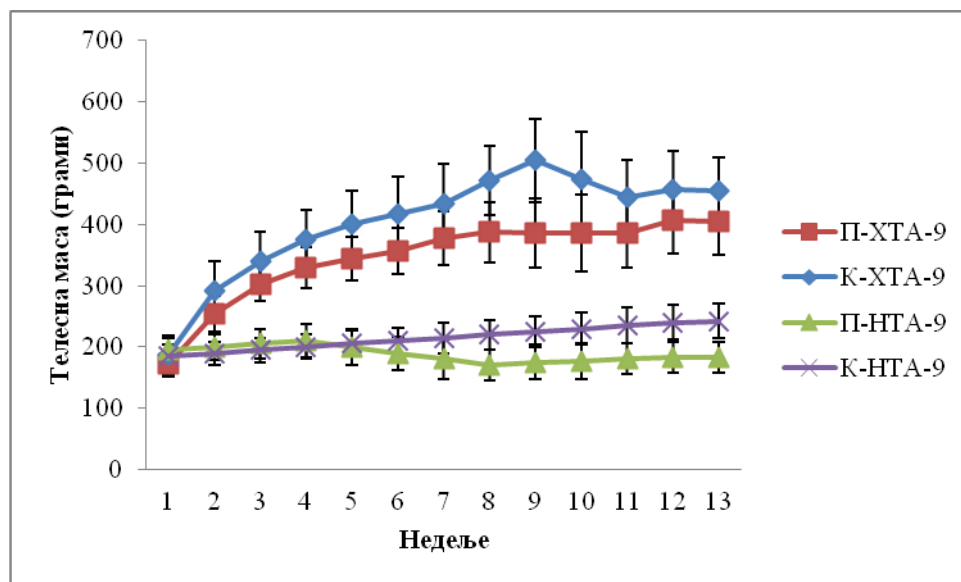


График 3. Приказ средњих вредности телесне масе хипертензивних и нормотензивних пацова кроз девет недеља истраживања

Средње вредности телесних маса хипертензивних пацова који су пливали девет недеља и њихових контрола су се статистички значајно разликовале од шесте недеље истраживања, што одговара другој недељи тренинга, па све до краја истраживања (VI недеља - $p=0,043$; VII недеља - $p=0,043$; VIII недеља - $p=0,033$; IX

недеља - $p=0,018$; X недеља - $p=0,028$; XI недеља - $p=0,099$; XII недеља - $p=0,043$, XIII недеља - $p=0,043$, *Mann Whitney*), док је у поређењу са вредностима телесних маса нормотензивних пацова постојала статистички значајна разлика од друге недеље истраживања (II недеља - $p=0,043$; III недеља - $p=0,018$; IV недеља - $p=0,014$; V недеља - $p=0,011$; VI недеља - $p=0,009$; VII недеља - $p=0,006$; VIII недеља - $p=0,003$; IX недеља - $p=0,006$; X недеља - $p=0,006$; XI недеља - $p=0,006$; XII недеља - $p=0,003$, XIII недеља - $p=0,003$, *Mann Whitney*). Средње вредности телесних маса нормотензивних пацова који су пливали девет недеља и њихових контрола су се статистички значајно разликовале од седме недеље истраживања, тј од треће недеље тренинга (VII недеља - $p=0,043$; VIII недеља - $p=0,033$; IX недеља - $p=0,033$; X недеља - $p=0,033$; XI недеља - $p=0,033$; XII недеља - $p=0,028$, *Mann Whitney*). Средње вредности телесних маса хипертензивних контрола у поређењу са нормотензивним контролама су биле статистички значајно више од друге недеље до краја истраживања истраживања (II недеља - $p=0,023$; III недеља - $p=0,018$; IV недеља - $p=0,014$; V недеља - $p=0,011$; VI недеља - $p=0,009$; VII недеља - $p=0,006$; VIII недеља - $p=0,003$; IX недеља - $p=0,001$; X недеља - $p=0,006$; XI недеља - $p=0,006$; XII недеља - $p=0,003$, *Mann Whitney*), (График 3).

Просечне вредности телесне масе хипертензивних пацова тренираних по различитом тренажном протоколу приказане су на графику 4.

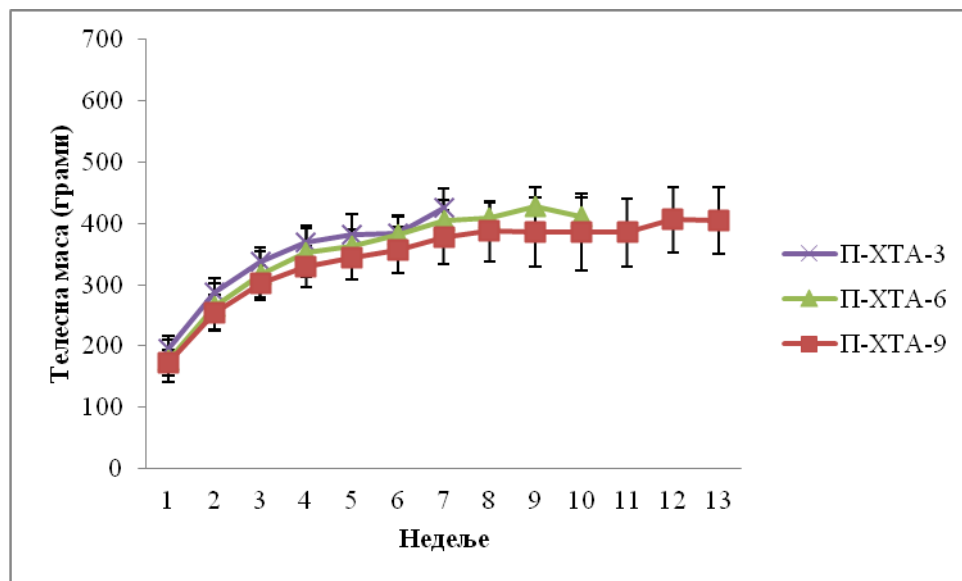


График 4. Приказ средњих вредности телесне масе хипертензивних пацова током различитих тренажних протокола

Просечне вредности телесних маса хипертензивних пацова тренираних по различитом тренажном протоколу се нису статистички значајно разликовале током истраживања, (График 4).

Просечне вредности телесне масе нормотензивних пацова тренираних по различитом тренажном протоколу приказане су на графику 5.

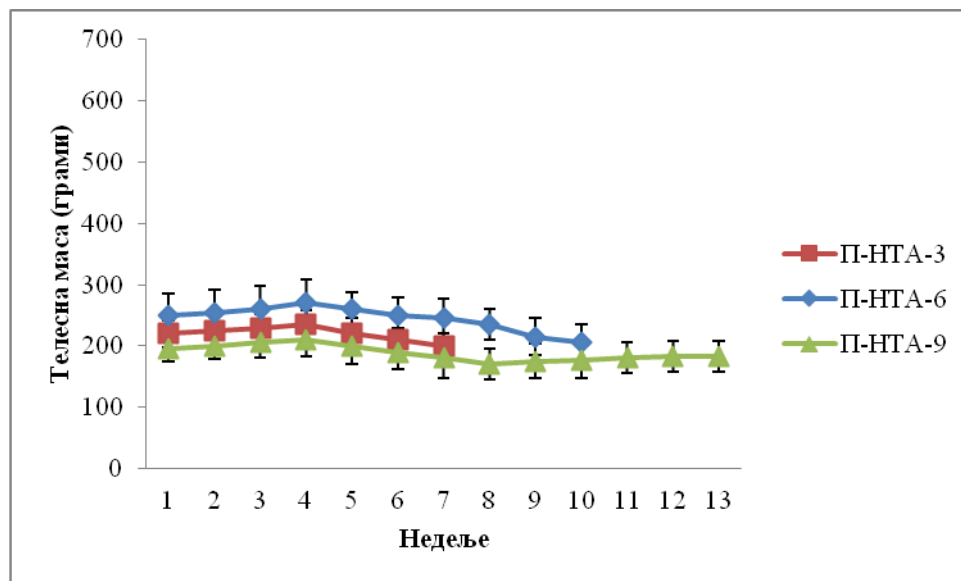


График 5. Приказ средњих вредности телесне масе нормотензивних пацова током различитих тренажних протокола

Просечне вредности телесних маса нормотензивних пацова тренираних по различитом тренажном протоколу се нису статистички значајно разликовале током истраживања (График 5).

4.2. УТИЦАЈ РАЗЛИЧИТИХ ТРЕНАЖНИХ ПРОТОКОЛА НА ДИНАМИКУ ХЕМОДИНАМСКИХ ПАРАМЕТАРА ХИПЕРТЕНЗИВНИХ И НОРМОТЕНЗИВНИХ ПАЦОВА

У нашој студији мерено је четири хемодинамска параметара (систоли, дијастолни и средњи артеријски притисак и срчана фреквенца).

Код животиња које су пиле слану воду (8% раствор NaCl) за изазивање хипертензије, вредности притисака су постепено расле и до четврте недеље индукције хипертензије код свих животиња које су биле подвргнуте овом режиму је дијагностикована хипертензија (Табеле 3-5), са статистички значајним разликама приказаним у Табели 6. После четири недеље пливања долази до благог пада у вредностима притисака, које са наредним недељама постаје све израженије код хипертензивних пацова који су пливали, док притисци настављају да расту код њихових контрола, (Табеле 4-6). Код нормотензивних пливача не долази до значајног пада притисака. Дугорочно пливање у трајању од 9 недеља успело је да снизи вредности крвног притиска са иницијалних вредности СКП $198,71 \pm 5,31$, ДКП $121,73 \pm 6,46$, САП $136,52 \pm 11,07$ на СКП $140,45 \pm 6,37$, ДКП $95,45 \pm 4,32$ и САП $110,14 \pm 9,17$, (Табеле 5 и 6).

Табела 3. Просечне недељне вредности хемодинамских параметара хипертензивних и нормотензивних пацова који су пливали три недеље и њихових контрола ($X \pm СД$).

Недеље	Групе	Хемодинамски параметри			
		СП (mmHg)	ДП (mmHg)	САП (mmHg)	HR (bpm)
I	П-ХТА-3	122,25 ± 6,11	78,46 ± 4,31	96,36 ± 7,34	340,18 ± 16,71
	К-ХТА-3	124,38 ± 4,74	79,07 ± 6,15	97,03 ± 9,51	335,75 ± 13,45
	П-НТА-3	119,45 ± 7,12	77,87 ± 8,47	94,74 ± 4,15	331,18 ± 28,95
	К-НТА-3	118,99 ± 5,77	76,89 ± 4,49	95,31 ± 6,17	337,13 ± 17,61
II	П-ХТА-3	147,25 ± 4,12	92,79 ± 4,94	113,57 ± 4,31	332,14 ± 15,55
	К-ХТА-3	146,98 ± 3,71	93,19 ± 5,19	113,57 ± 4,74	333,12 ± 18,45
	П-НТА-3	121,18 ± 5,15	79,07 ± 7,43	95,71 ± 5,15	340,18 ± 16,22
	К-НТА-3	122,98 ± 7,75	80,14 ± 5,41	96,01 ± 8,25	329,21 ± 12,75
III	П-ХТА-3	172,35 ± 4,43	107,79 ± 7,41	136,57 ± 5,15	337,18 ± 16,21
	К-ХТА-3	169,75 ± 6,78	105,97 ± 8,47	124,84 ± 6,26	327,95 ± 15,23
	П-НТА-3	122,14 ± 4,17	83,01 ± 5,98	94,78 ± 8,45	341,14 ± 14,75
	К-НТА-3	119,97 ± 6,78	79,07 ± 7,43	96,78 ± 7,25	337,32 ± 13,87
IV	П-ХТА-3	198,81 ± 4,33	121,63 ± 6,47	137,54 ± 8,04	329,18 ± 11,71
	К-ХТА-3	197,24 ± 3,86	107,54 ± 6,18	141,74 ± 10,87	327,98 ± 12,37
	П-НТА-3	123,18 ± 6,15	82,01 ± 4,94	95,73 ± 8,65	327,75 ± 13,51
	К-НТА-3	121,94 ± 6,48	80,91 ± 7,98	96,98 ± 6,85	333,48 ± 14,27
V	П-ХТА-3	198,01 ± 5,37	115,67 ± 4,47	142,34 ± 9,81	343,14 ± 11,76
	К-ХТА-3	199,28 ± 5,81	110,14 ± 5,48	140,37 ± 6,54	339,18 ± 17,27
	П-НТА-3	121,74 ± 5,97	81,05 ± 6,01	95,71 ± 9,05	324,31 ± 17,24
	К-НТА-3	122,14 ± 6,98	80,91 ± 5,95	91,08 ± 5,15	333,75 ± 14,91
VI	П-ХТА-3	197,09 ± 4,33	107,61 ± 7,41	139,74 ± 9,07	341,34 ± 13,45
	К-ХТА-3	202,54 ± 3,76	113,85 ± 9,73	141,97 ± 8,58	328,58 ± 14,71
	П-НТА-3	120,04 ± 6,17	81,07 ± 5,05	92,31 ± 6,05	327,78 ± 18,47
	К-НТА-3	123,04 ± 4,99	82,93 ± 6,65	95,18 ± 4,15	331,61 ± 17,21
VII	П-ХТА-3	196,37 ± 6,87	104,31 ± 7,12	137,68 ± 6,64	330,19 ± 19,27
	К-ХТА-3	205,69 ± 7,19	115,81 ± 8,73	142,23 ± 7,12	325,17 ± 14,37
	П-НТА-3	120,01 ± 4,27	80,18 ± 6,45	92,03 ± 6,75	339,28 ± 17,21
	К-НТА-3	123,98 ± 6,15	83,23 ± 7,65	96,13 ± 4,27	327,48 ± 16,57

Табела 4-а. Просечне недељне вредности хемодинамских параметара хипертензивних и нормотензивних пацова који су пивали шест недеља и њихових контрола ($X \pm СД$).

Недеље	Групе	Хемодинамски параметри			
		СП (mmHg)	ДП (mmHg)	САП (mmHg)	HR (bpm)
I	П-ХТА-6	122,85 ± 8,47	77,98 ± 5,37	95,37 ± 6,35	329,18 ± 14,54
	К-ХТА-6	125,38 ± 3,71	78,03 ± 4,15	96,43 ± 8,52	331,28 ± 13,57
	П-НТА-6	119,95 ± 7,92	76,07 ± 8,47	95,54 ± 4,11	331,21 ± 12,51
	К-НТА-6	118,09 ± 5,07	77,89 ± 5,41	94,32 ± 7,11	327,18 ± 19,52
II	П-ХТА-6	146,27 ± 5,19	92,29 ± 4,91	113,17 ± 4,37	336,27 ± 13,67
	К-ХТА-6	146,08 ± 3,70	93,89 ± 5,10	114,07 ± 4,71	329,48 ± 16,52
	П-НТА-6	122,18 ± 7,15	79,17 ± 7,03	96,71 ± 5,10	327,28 ± 16,57
	К-НТА-6	121,98 ± 5,75	81,04 ± 5,40	95,89 ± 8,29	329,46 ± 17,21
III	П-ХТА-6	172,99 ± 4,03	106,71 ± 7,01	136,07 ± 5,05	327,47 ± 17,17
	К-ХТА-6	169,95 ± 6,18	104,90 ± 8,47	123,44 ± 6,96	329,57 ± 21,53
	П-НТА-6	122,74 ± 4,67	82,91 ± 6,98	99,30 ± 5,45	327,48 ± 18,53
	К-НТА-6	120,07 ± 6,18	79,77 ± 8,43	95,18 ± 7,25	331,71 ± 22,53
IV	П-ХТА-6	198,51 ± 4,31	121,63 ± 6,41	136,54 ± 11,04	328,48 ± 11,57
	К-ХТА-6	197,14 ± 3,85	107,51 ± 6,13	140,74 ± 10,87	332,41 ± 18,33
	П-НТА-6	123,28 ± 6,14	82,07 ± 4,98	94,73 ± 8,65	329,48 ± 16,57
	К-НТА-6	121,84 ± 6,47	80,94 ± 7,97	95,98 ± 6,85	328,31 ± 17,34
V	П-ХТА-6	198,61 ± 5,36	115,67 ± 4,46	141,34 ± 9,81	331,18 ± 16,14
	К-ХТА-6	199,78 ± 5,80	110,15 ± 5,41	140,57 ± 6,54	327,18 ± 14,67
	П-НТА-6	121,44 ± 5,94	81,09 ± 6,00	95,01 ± 9,05	327,27 ± 18,37
	К-НТА-6	122,54 ± 6,97	80,96 ± 5,90	91,88 ± 5,15	329,34 ± 17,17
VI	П-ХТА-6	197,89 ± 4,31	107,67 ± 7,49	139,04 ± 10,07	332,54 ± 13,16
	К-ХТА-6	202,64 ± 3,70	113,81 ± 9,73	141,77 ± 8,58	327,43 ± 13,17
	П-НТА-6	120,14 ± 6,19	81,04 ± 5,07	95,98 ± 6,05	334,42 ± 16,57
	К-НТА-6	123,24 ± 4,90	82,96 ± 6,61	95,18 ± 4,15	327,51 ± 17,52
VII	П-ХТА-6	196,77 ± 9,81	104,37 ± 7,10	137,08 ± 7,34	327,15 ± 16,18
	К-ХТА-6	205,69 ± 8,10	115,81 ± 8,07	142,23 ± 9,12	330,48 ± 19,28
	П-НТА-6	120,21 ± 4,24	80,78 ± 6,48	95,43 ± 5,75	327,48 ± 16,41
	К-НТА-6	123,68 ± 6,11	83,43 ± 7,69	96,23 ± 6,27	321,48 ± 16,57

Табела 4-б. Просечне недељне вредности хемодинамских параметара хипертензивних и нормотензивних пацова који су пливали шест недеља и њихових контрола ($X \pm \text{СД}$).

Недеље	Групе	Хемодинамски параметри			
		СП (mmHg)	ДП (mmHg)	САП (mmHg)	HR (bpm)
VIII	П-ХТА-6	186,23 ± 3,71	99,14 ± 3,70	138,52 ± 3,85	323,37 ± 13,24
	К-ХТА-6	207,54 ± 6,98	117,51 ± 5,10	145,17 ± 5,45	330,74 ± 17,28
	П-НТА-6	118,41 ± 4,27	78,45 ± 6,45	93,43 ± 6,75	330,48 ± 14,98
	К-НТА-6	123,98 ± 6,15	83,23 ± 7,65	96,13 ± 4,27	329,34 ± 17,87
IX	П-ХТА-6	175,74 ± 4,37	94,50 ± 4,11	128,53 ± 5,10	318,48 ± 14,78
	К-ХТА-6	209,01 ± 8,47	120,34 ± 6,35	148,98 ± 6,54	328,14 ± 18,74
	П-НТА-6	116,89 ± 6,96	76,85 ± 5,10	91,84 ± 5,17	327,28 ± 20,28
	К-НТА-6	124,01 ± 6,15	84,23 ± 7,65	97,13 ± 4,27	330,48 ± 19,28
X	П-ХТА-6	164,18 ± 5,76	89,79 ± 5,67	124,17 ± 6,91	312,14 ± 13,69
	К-ХТА-6	213,45 ± 9,57	122,13 ± 5,74	151,51 ± 8,63	321,75 ± 15,67
	П-НТА-6	115,24 ± 6,85	75,27 ± 4,98	90,24 ± 5,15	330,45 ± 19,28
	К-НТА-6	124,91 ± 4,18	84,93 ± 6,61	97,97 ± 4,21	327,41 ± 21,74

Табела 5-а. Просечне недељне вредности хемодинамских параметара хипертензивних и нормотензивних пацова који су пливали девет недеља и њихових контрола ($X \pm СД$).

Недеље	Групе	Хемодинамски параметри			
		СП (mmHg)	ДП (mmHg)	САП (mmHg)	HR (bpm)
I	П-ХТА-9	123,85 ± 7,47	77,08 ± 5,31	95,27 ± 6,32	329,18 ± 14,54
	К-ХТА-9	124,38 ± 4,71	78,93 ± 4,12	96,93 ± 8,51	331,28 ± 13,57
	П-НТА-9	118,95 ± 6,92	76,27 ± 8,44	95,74 ± 4,10	331,21 ± 12,51
	К-НТА-9	120,09 ± 9,07	77,09 ± 5,40	94,22 ± 7,18	327,18 ± 19,52
II	П-ХТА-9	145,27 ± 4,19	92,99 ± 4,96	113,97 ± 4,39	343,14 ± 11,76
	К-ХТА-9	144,08 ± 5,70	93,49 ± 5,17	114,37 ± 4,74	339,18 ± 17,27
	П-НТА-9	121,18 ± 4,15	79,67 ± 7,01	96,61 ± 5,16	324,31 ± 17,24
	К-НТА-9	122,98 ± 7,75	81,74 ± 5,46	95,39 ± 8,24	333,75 ± 14,91
III	П-ХТА-9	171,99 ± 6,03	106,01 ± 7,02	136,52 ± 5,65	341,34 ± 13,45
	К-ХТА-9	170,95 ± 5,18	104,40 ± 8,40	123,55 ± 6,94	328,58 ± 14,71
	П-НТА-9	123,74 ± 6,67	82,11 ± 6,91	99,48 ± 5,42	327,78 ± 18,47
	К-НТА-9	121,07 ± 7,18	79,37 ± 8,47	95,98 ± 7,27	343,14 ± 11,76
IV	П-ХТА-9	198,71 ± 5,31	121,73 ± 6,46	136,52 ± 11,07	339,18 ± 17,27
	К-ХТА-9	197,14 ± 4,85	107,91 ± 6,12	140,28 ± 10,81	323,37 ± 13,24
	П-НТА-9	123,210 ± 5,14	82,67 ± 4,97	94,91 ± 8,63	330,74 ± 17,28
	К-НТА-9	121,54 ± 4,47	80,44 ± 7,96	95,36 ± 6,89	330,48 ± 14,98
V	П-ХТА-9	197,31 ± 6,36	115,37 ± 4,41	141,64 ± 9,86	329,34 ± 17,87
	К-ХТА-9	198,78 ± 4,80	110,25 ± 5,40	140,12 ± 6,50	318,48 ± 14,78
	П-НТА-9	120,44 ± 6,94	81,19 ± 6,01	95,35 ± 9,41	328,14 ± 18,74
	К-НТА-9	121,54 ± 7,97	80,86 ± 5,96	91,23 ± 5,18	327,28 ± 20,28
VI	П-ХТА-9	196,89 ± 5,31	107,57 ± 7,47	139,78 ± 10,12	330,48 ± 19,28
	К-ХТА-9	202,04 ± 4,70	113,71 ± 9,75	141,48 ± 8,48	329,18 ± 14,54
	П-НТА-9	121,14 ± 5,19	81,14 ± 5,00	91,12 ± 6,65	331,28 ± 13,57
	К-НТА-9	122,04 ± 5,90	82,16 ± 6,64	95,18 ± 4,74	331,21 ± 12,51
VII	П-ХТА-9	196,07 ± 9,81	104,27 ± 7,18	137,74 ± 7,34	327,18 ± 19,52
	К-ХТА-9	205,09 ± 7,10	115,61 ± 8,03	142,65 ± 9,92	336,27 ± 13,67
	П-НТА-9	121,21 ± 5,24	80,88 ± 6,44	94,97 ± 5,76	329,48 ± 16,52
	К-НТА-9	122,68 ± 7,11	83,23 ± 7,61	95,74 ± 6,22	327,28 ± 16,57

Табела 5-б. Просечне недељне вредности хемодинамских параметара хипертензивних и нормотензивних пацова који су пливали девет недеља и њихових контрола ($X \pm СД$).

Недеље	Групе	Хемодинамски параметри			
		СП (mmHg)	ДП (mmHg)	САП (mmHg)	HR (bpm)
VIII	П-ХТА-9	185,73 ± 4,72	99,94 ± 3,76	138,72 ± 5,85	340,18 ± 16,71
	К-ХТА-9	207,51 ± 6,91	118,01 ± 5,11	145,97 ± 6,47	330,89 ± 19,27
	П-НТА-9	118,26 ± 4,24	78,35 ± 7,46	93,63 ± 5,75	325,47 ± 14,37
	К-НТА-9	123,64 ± 6,16	83,73 ± 6,67	96,43 ± 5,29	339,28 ± 17,21
IX	П-ХТА-9	175,18 ± 4,38	94,60 ± 5,10	128,83 ± 6,11	332,14 ± 15,55
	К-ХТА-9	209,64 ± 8,49	120,84 ± 4,37	148,78 ± 7,54	333,12 ± 18,45
	П-НТА-9	116,46 ± 6,95	76,95 ± 6,19	91,74 ± 6,19	340,18 ± 16,22
	К-НТА-9	124,94 ± 6,13	84,43 ± 4,61	97,63 ± 5,26	330,19 ± 19,27
X	П-ХТА-9	164,47 ± 5,72	94,99 ± 4,62	124,87 ± 7,97	325,57 ± 14,37
	К-ХТА-9	213,79 ± 10,55	122,63 ± 6,77	151,41 ± 10,66	339,28 ± 17,21
	П-НТА-9	115,51 ± 6,85	75,77 ± 5,92	90,94 ± 6,17	335,75 ± 13,45
	К-НТА-9	124,03 ± 4,18	84,33 ± 5,63	97,07 ± 5,22	331,18 ± 28,95
XI	П-ХТА-9	156,78 ± 4,38	95,01 ± 5,74	120,83 ± 6,91	337,13 ± 17,61
	К-ХТА-9	211,78 ± 4,78	125,18 ± 5,39	153,75 ± 4,31	335,75 ± 13,45
	П-НТА-9	113,64 ± 6,85	73,60 ± 5,61	88,64 ± 4,98	330,09 ± 19,27
	К-НТА-9	124,93 ± 5,74	84,93 ± 6,61	97,97 ± 6,29	325,77 ± 14,37
XII	П-ХТА-9	148,32 ± 5,34	95,32 ± 6,75	115,32 ± 7,56	329,21 ± 12,75
	К-ХТА-9	212,35 ± 6,37	127,45 ± 7,15	156,16 ± 5,38	337,18 ± 16,21
	П-НТА-9	112,78 ± 5,71	72,01 ± 4,25	87,54 ± 4,75	327,95 ± 15,23
	К-НТА-9	125,93 ± 5,18	84,93 ± 6,61	97,97 ± 6,29	333,19 ± 19,20
XIII	П-ХТА-9	140,45 ± 6,37	95,45 ± 4,32	110,14 ± 9,17	325,57 ± 14,37
	К-ХТА-9	214,35 ± 16,74	130,45 ± 3,74	159,19 ± 5,41	339,28 ± 17,21
	П-НТА-9	110,75 ± 7,47	70,12 ± 3,12	85,17 ± 3,97	327,48 ± 16,57
	К-НТА-9	125,93 ± 6,72	86,03 ± 5,32	98,07 ± 5,98	327,98 ± 13,86

Табела 6. Значајност статистичке разлике (p , *Mann Whitney*) у вредностима хемодинамских параметра између група пацова

Група	СП (mmHg)	ДП (mmHg)	САП (mmHg)	HR (bpm)
П-ХТА-3 vs К-ХТА-3	p=0,038	p=0,042	p=0,045	p>0,050
П-НТА-3 vs К-НТА-3	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
П-ХТА-3 vs П-НТА-3	p=0,049	p=0,045	p=0,042	p>0,050
К-ХТА-3 vs К-НТА-3	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
П-ХТА-6 vs К-ХТА-6	p=0,028	p=0,039	p=0,039	p>0,050
П-НТА-6 vs К-НТА-6	p=0,042	p=0,045	p=0,037	p>0,050
П-ХТА-6 vs П-НТА-6	p=0,003	p=0,002	p=0,002	p>0,050
К-ХТА-6 vs К-НТА-6	p=0,007	p=0,012	p=0,009	p>0,050
П-ХТА-9 vs К-ХТА-9	p=0,018	p=0,028	p=0,027	p>0,050
П-НТА-9 vs К-НТА-9	p=0,038	p=0,039	p=0,040	p>0,050
П-ХТА-9 vs П-НТА-9	p=0,003	p=0,009	p=0,006	p>0,050
К-ХТА-9 vs К-НТА-9	p=0,003	p=0,000	p=0,003	p>0,050
П-ХТА-3 vs П-ХТА-6	p=0,042	p=0,039	p=0,037	p>0,050
П-ХТА-3 vs П-ХТА-9	p=0,002	p=0,003	p=0,002	p>0,050
П-ХТА-6 vs П-ХТА-9	p=0,038	p=0,027	p=0,033	p>0,050
П-НТА-3 vs П-НТА-6	p=0,048	p=0,039	p=0,045	p>0,050
П-НТА-3 vs П-НТА-9	p=0,027	p=0,021	p=0,023	p>0,050
П-НТА-6 vs П-НТА-9	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
К-ХТА-3 vs К-ХТА-6	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
К-ХТА-3 vs К-ХТА-9	p=0,048	p=0,048	p=0,048	p>0,050
К-ХТА-6 vs К-ХТА-9	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
К-НТА-3 vs К-НТА-6	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
К-НТА-3 vs К-НТА-9	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
К-НТА-6 vs К-НТА-9	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050

4.3. УТИЦАЈ РАЗЛИЧИТИХ ТРЕНАЖНИХ ПРОТОКОЛА НА ДИНАМИКУ КАРДИОДИНАМИКСКИХ ПАРАМЕТАРА ИЗОЛОВАНОГ СРЦА ХИПЕРТЕНЗИВНИХ И НОРМОТЕНЗИВНИХ ПАЦОВА

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

4.3.1 МАКСИМАЛНА СТОПА ПРОМЕНЕ ПРИТИСКА У ЛЕВОЈ КОМОРИ ИЗОЛОВАНОГ СРЦА ПАЦОВА

Просечне вредности максималне стопе промене притиска у левој комори изолованог срца хипертензивних и нормотензивних пацова који су пливали три недеље и њихових контрола приказане су на графику 6.

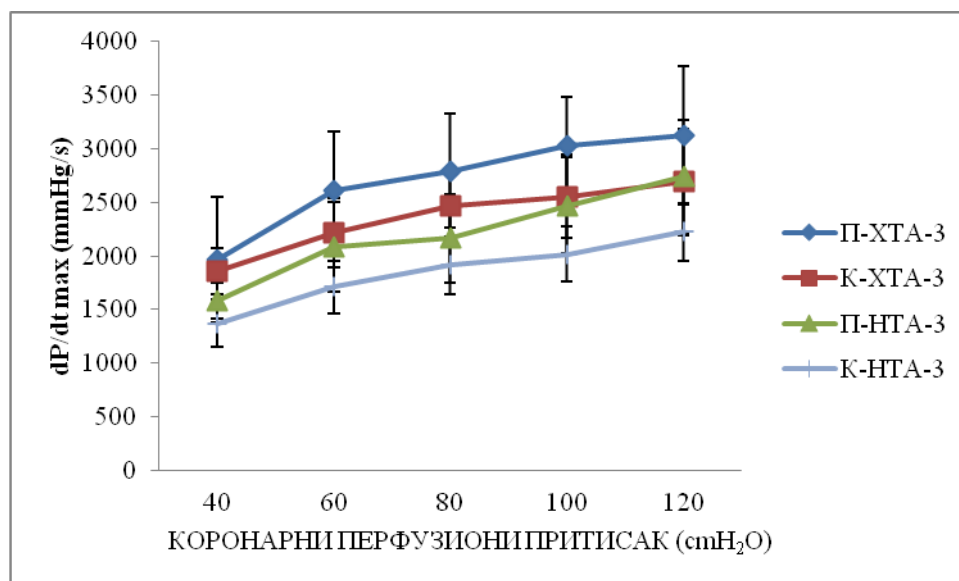


График 6. Приказ средњих вредности максималне стопе промене притиска у левој комори изолованог срца пацова након III недеље истраживања

Просечне вредности dp/dt max хипертензивних пацова који су пливали три недеље се нису статистички значајно разликовале од њихових контрола. Иста ситуација је и са вредностима dp/dt max нормотензивних пацова који су пливали три недеље и њихових контрола. Вредности dp/dt max хипертензивних пацова који су пливали три недеље су биле статистички значајно више на КПП 100 и 120 cmH_2O у поређењу са нормотензивним пацовима који су пливали три недеље. Просечне вредности dp/dt max хипертензивних контрола су биле статистички значајно више на свим КПП у поређењу са нормотензивним контролама (График 6, Табела 7).

Просечне вредности максималне стопе промене притиска у левој комори изолованог срца хипертензивних и нормотензивних пацова који су пливали 6 недеља и њихових контрола приказане су на графику 7.

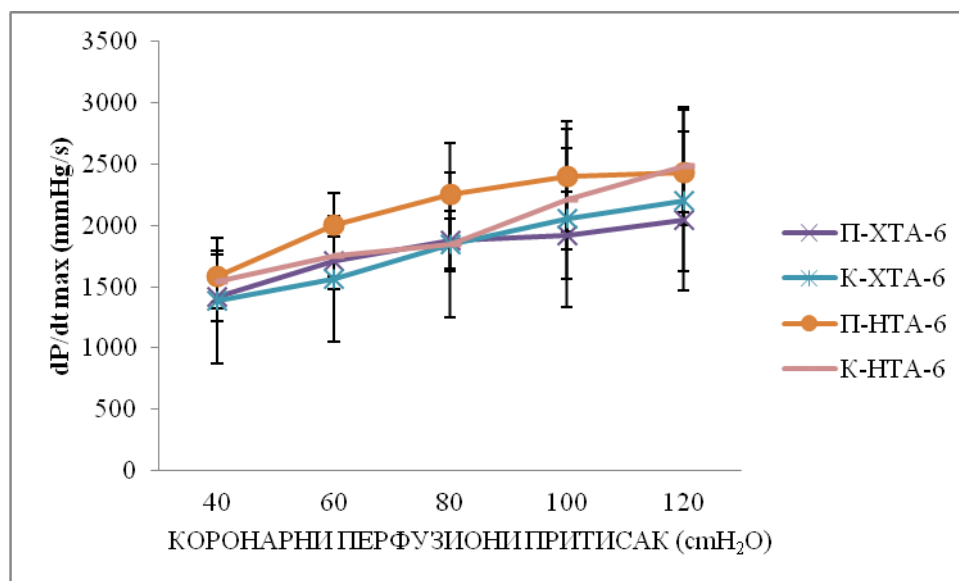


График 7. Приказ средњих вредности максималне стопе промене притиска у левој комори изолованог срца пацова након VI недеље истраживања

Просечне вредности dp/dt max хипертензивних и нормотензивних пацова који су пливали шест недеља и њихових контрола се нису статистички значајно разликовале, као ни међусобно (График 7, Табела 7).

Просечне вредности максималне стопе промене притиска у левој комори изолованог срца хипертензивних и нормотензивних пацова који су пливали 9 недеља и њихових контрола приказане су на графику 8.

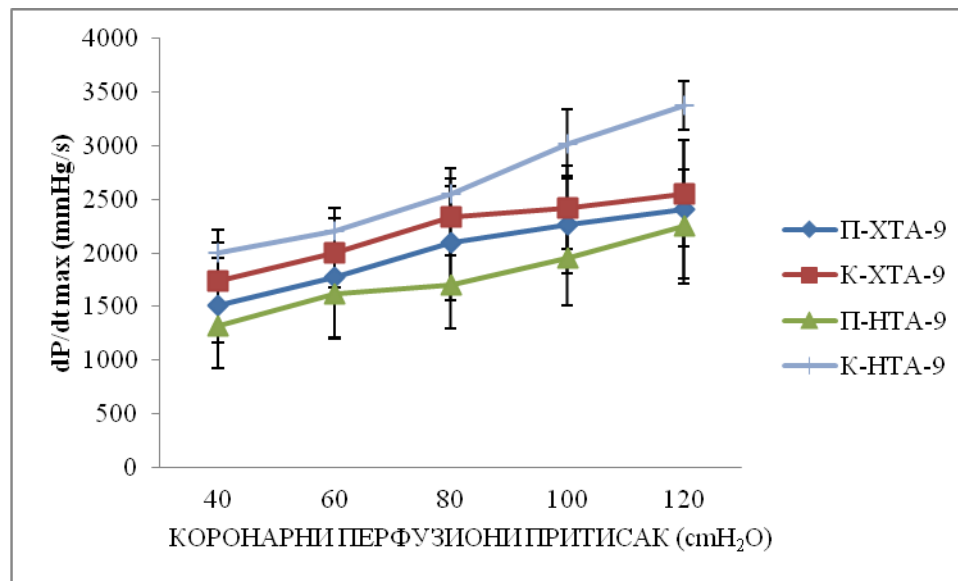


График 8. Приказ средњих вредности максималне стопе промене притиска у левој комори изолованог срца пацова након IX недеље истраживања

Просечне вредности dp/dt max хипертензивних пацова који су пливали девет недеља и њихових контрола се нису статистички значајно разликовале. Док су просечне вредности dp/dt max нормотензивних пацова који су пливали девет недеља биле статистички значајно ниже од њихових контрола на свим КПП. Вредности dp/dt max хипертензивних пацова који су пливали девет недеља се нису статистички значајно разликовале од нормотензивних пацова који су пливали девет недеља. Просечне вредности dp/dt max хипертензивних контрола су биле статистички значајно ниже од нормотензивних контрола на КПП 100 и 120 cmH₂O (График 8, Табела 7).

Просечне вредности максималне стопе промене притиска у левој комори изолованог срца хипертензивних пацова тренираних по различитом тренажном протоколу приказане су на графику 9.

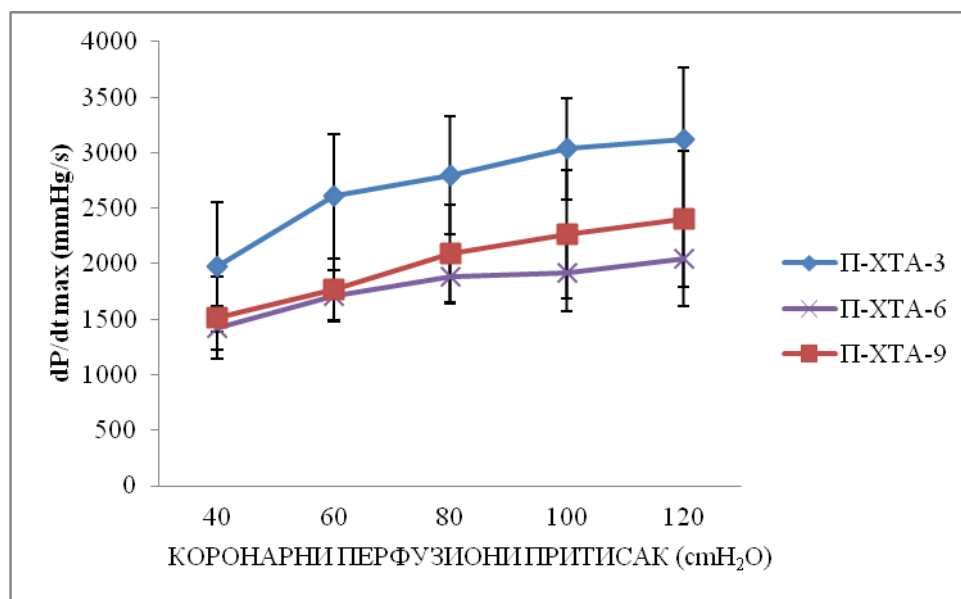


График 9. Приказ средњих вредности максималне стопе промене притиска у левој комори изолованог срца хипертензивних пацова након различитих тренажних протокола

Просечне вредности dp/dt max хипертензивних пацова који су пливали три недеље су биле статистички значајно више од хипертензивних пацова који су пливали и шест и девет недеља на свим КПП, док су се вредности dp/dt max хипертензивних пацова који су пливали шест недеља нису статистички значајно разликовале у поређењу са хипертензивним пацовима који су пливали девет недеља (График 9, Табела 7).

Просечне вредности максималне стопе промене притиска у левој комори изолованог срца нормотензивних пацова тренираних по различитом тренажном протоколу приказане су на графику 10.

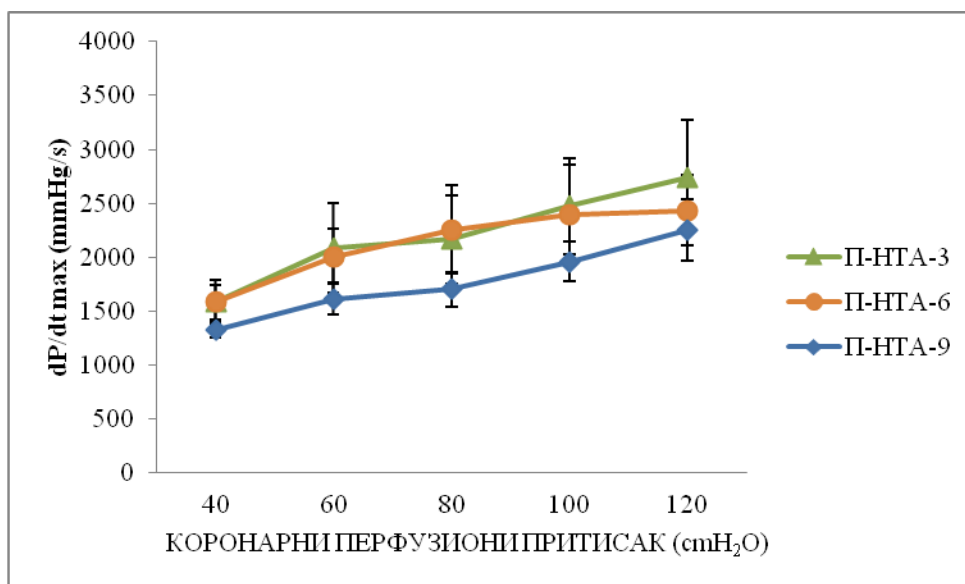


График 10. Приказ средњих вредности максималне стопе промене притиска у левој комори изолованог срца нормотензивних пацова након различитих тренажних протокола

Просечне вредности dp/dt max нормотензивних пацова који су пливали три недеље су биле статистички значајно више од нормотензивних пацова који су пливали девет недеља на свим КПП, док се нису статистички значајно разликовале од нормотензивних пацова који су пливали шест недеља. Просечне вредности dp/dt max нормотензивних пацова који су пливали шест недеља су биле статистички значајно више од нормотензивних пацова који су пливали девет недеља на КПП 80 и 100 cmH₂O (График 10, Табела 7).

Табела 7. Значајност статистичке разлике (p , *Mann Whitney*) у вредностима параметра dp/dt max између група пацова при различитим вредностима коронарног перфузионог притиска.

Група	КПП	dp/dt max				
		40 cmH ₂ O	60 cmH ₂ O	80 cmH ₂ O	100 cmH ₂ O	120 cmH ₂ O
П-ХТА-3 vs К-ХТА-3		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
П-НТА-3 vs К-НТА-3		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
П-ХТА-3 vs П-НТА-3		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p=0,043	p=0,033
К-ХТА-3 vs К-НТА-3		p=0,043	p=0,043	p=0,043	p=0,043	p=0,033
П-ХТА-6 vs К-ХТА-6		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
П-НТА-6 vs К-НТА-6		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
П-ХТА-6 vs П-НТА-6		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
К-ХТА-6 vs К-НТА-6		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
П-ХТА-9 vs К-ХТА-9		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
П-НТА-9 vs К-НТА-9		p=0,037	p=0,043	p=0,028	p=0,018	p=0,009
П-ХТА-9 vs П-НТА-9		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
К-ХТА-9 vs К-НТА-9		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p=0,033	p=0,028
П-ХТА-3 vs П-ХТА-6		p=0,049	p=0,007	p=0,004	p=0,004	p=0,015
П-ХТА-3 vs П-ХТА-9		p=0,049	p=0,010	p=0,032	p=0,022	p=0,046
П-ХТА-6 vs П-ХТА-9		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
П-НТА-3 vs П-НТА-6		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
П-НТА-3 vs П-НТА-9		p=0,049	p=0,038	p=0,038	p=0,038	p=0,038
П-НТА-6 vs П-НТА-9		p>0,050	p>0,050	p=0,028	p=0,033	p>0,050
К-ХТА-3 vs К-ХТА-6		p=0,046	p=0,022	p>0,050	p>0,050	p>0,050
К-ХТА-3 vs К-ХТА-9		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
К-ХТА-6 vs К-ХТА-9		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
К-НТА-3 vs К-НТА-6		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
К-НТА-3 vs К-НТА-9		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
К-НТА-6 vs К-НТА-9		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050

4.3.2. МИНИМАЛНА СТОПА ПРОМЕНЕ ПРИТИСКА У ЛЕВОЈ КОМОРИ ИЗОЛОВАНОГ СРЦА ПАЦОВА

Просечне вредности минималне стопе промене притиска у левој комори изолованог срца хипертензивних и нормотензивних пацова који су пливали 3 недеље и њихових контрола приказане су на графику 11.

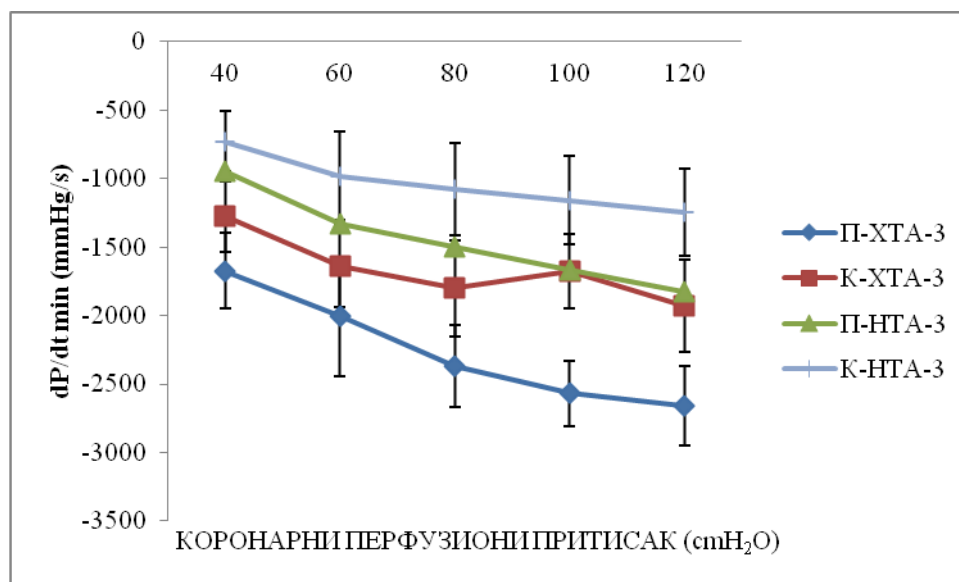


График 11. Приказ средњих вредности минималне стопе промене притиска у левој комори изолованог срца пацова након III недеље истраживања

Просечне вредности $dp/dt \min$ хипертензивних пацова који су пливали три недеље су статистички значајно ниже на свим КПП у поређењу са њиховим контролама. Док су вредности $dp/dt \min$ нормотензивних пацова који су пливали три недеље биле статистички значајно ниже на КПП 80, 100 и 120 cmH₂O у поређењу са њиховим контролама. Вредности $dp/dt \min$ хипертензивних пацова који су пливали три недеље су биле статистички значајно ниже на свим притисцима у поређењу са нормотензивним пацовима који су пливали три недеље. Вредности $dp/dt \min$ хипертензивних контрола су биле статистички значајно ниже

на свим КПП у поређењу са нормотензивним контролама (График 11, Табела 8).

Просечне вредности минималне стопе промене притиска у левој комори изолованог срца хипертензивних и нормотензивних пацова који су пливали 6 недеља и њихових контрола приказане су на графику 12.

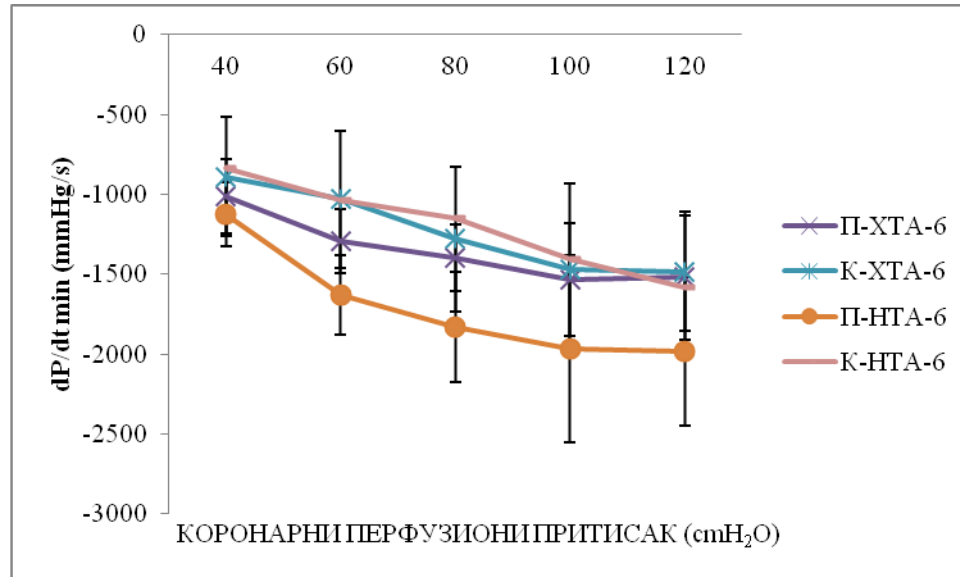


График 12. Приказ средњих вредности минималне стопе промене притиска у левој комори изолованог срца пацова након VI недеље истраживања

Просечне вредности $dp/dt \text{ min}$ хипертензивних пацова који су пливали шест недеља се нису статистички значајно разликовале од њихових контрола. Док су вредности $dp/dt \text{ min}$ нормотензивних пацова који су пливали шест недеља биле статистички значајно ниже на КПП 40-80 cmH₂O у поређењу са њиховим контролама. Вредности $dp/dt \text{ min}$ хипертензивних пацова који су пливали шест недеља су биле статистички значајно више на КПП 80 cmH₂O у поређењу са нормотензивним пацовима који су пливали шест недеља, док се вредности $dp/dt \text{ min}$ хипертензивних и нормотензивних контрола нису статистички значајно разликовале (График 12, Табела 8).

Просечне вредности минималне стопе промене притиска у левој комори изолованог срца хипертензивних и нормотензивних пацова који су пливали 9 недеља и њихових контрола приказане су на графику 13.

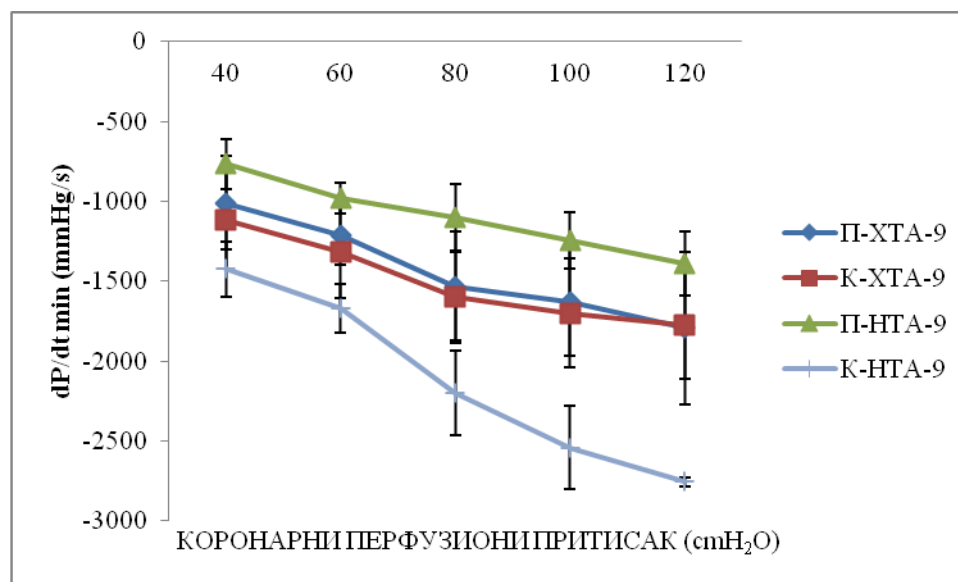


График 13. Приказ средњих вредности минималне стопе промене притиска у левој комори изолованог срца пацова након IX недеље истраживања

Просечне вредности $dp/dt \min$ хипертензивних пацова који су пливали девет недеља и њихових контрола се нису статистички значајно разликовале. Док су просечне вредности $dp/dt \min$ нормотензивних пацова који су пливали девет недеља биле статистички значајно више од њихових контрола на свим КПП. Вредности $dp/dt \min$ хипертензивних пацова који су пливали девет недеља се нису статистички значајно разликовале од нормотензивних пацова који су пливали девет недеља. Вредности $dp/dt \min$ хипертензивних контрола су биле статистички значајно више на КПП 80-120 cmH₂O у поређењу са нормотензивним контролама (График 13, Табела 8).

Просечне вредности минималне стопе промене притиска у левој комори изолованог срца хипертензивних пацова тренираних по различитом тренажном протоколу приказане су на графику 14.

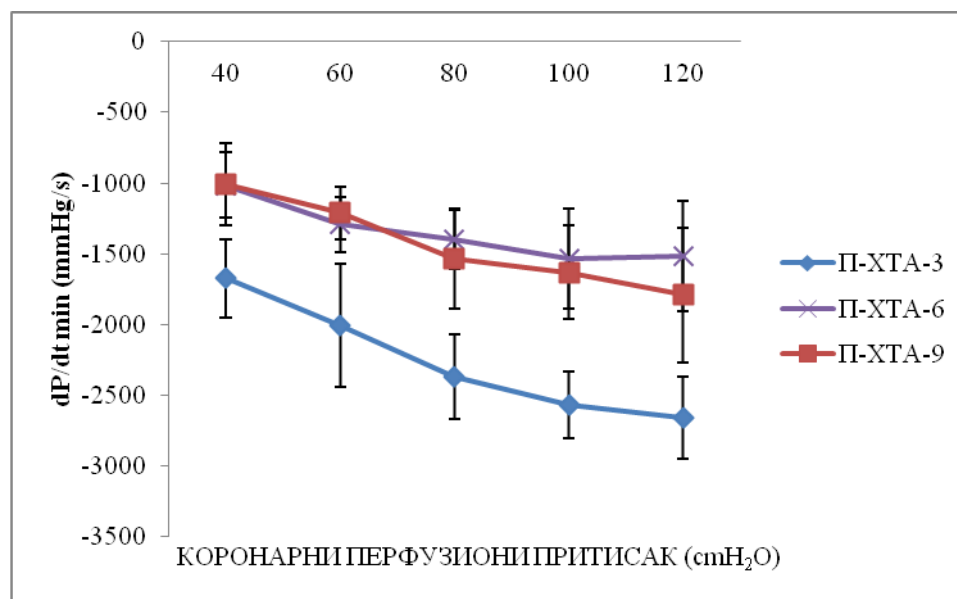


График 14. Приказ средњих вредности минималне стопе промене притиска у левој комори изолованог срца хипертензивних пацова након различитих тренажних протокола

Просечне вредности $dp/dt \min$ хипертензивних пацова који су пливали три недеље су биле статистички значајно ниже од хипертензивних пацова који су пливали и шест и девет недеља на свим КПП, док су се вредности $dp/dt \min$ хипертензивних пацова који су пливали шест недеља нису статистички значајно разликовале у поређењу са хипертензивним пацовима који су пливали девет недеља (График 14, Табела 8).

Просечне вредности минималне стопе промене притиска у левој комори изолованог срца нормотензивних пацова тренираних по различитом тренажном протоколу приказане су на графику 15.

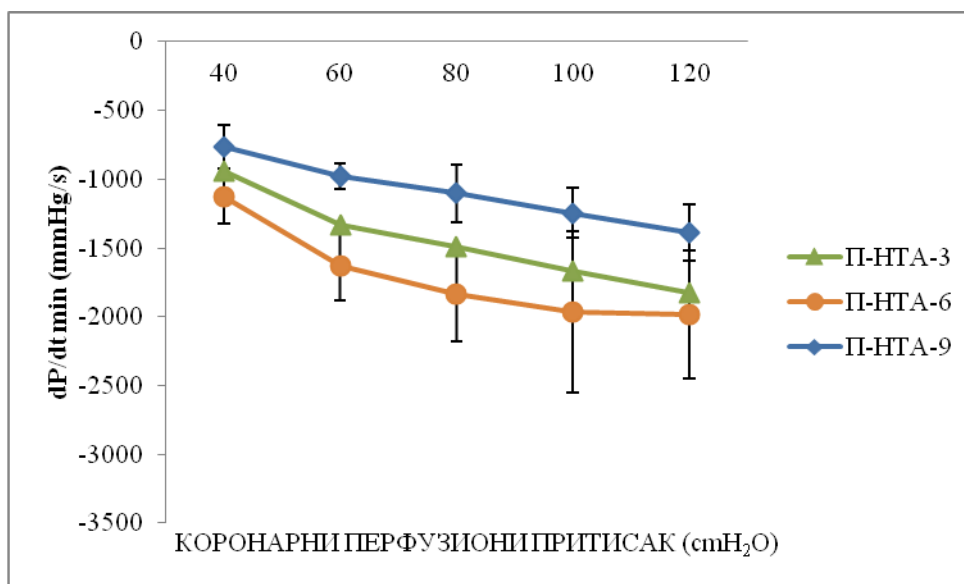


График 15. Приказ средњих вредности минималне стопе промене притиска у левој комори изолованог срца нормотензивних пацова након различитих тренажних протокола

Просечне вредности $dp/dt \min$ нормотензивних пацова који су пливали три недеље се нису статистички значајно разликовале од нормотензивних пацова који су пливали шест недеља, док су биле статистички значајно ниже од нормотензивних пацова који су пливали девет недеља на КПП 60-120 cmH₂O. Вредности $dp/dt \min$ нормотензивних пацова који су пливали шест недеља су биле статистички значајно ниже од нормотензивних пацова који су пливали девет недеља на КПП 60-120 cmH₂O (График 15, Табела 8).

Табела 8. Значајност статистичке разлике (p , *Mann Whitney*) у вредностима параметра $dp/dt \text{ min}$ између група пацова при различитим вредностима коронарног перфузионог притиска.

Група	$dp/dt \text{ min}$					
	КПП	40 cmH ₂ O	60 cmH ₂ O	80 cmH ₂ O	100 cmH ₂ O	120 cmH ₂ O
П-ХТА-3 vs К-ХТА-3		p=0,035	p=0,048	p=0,013	p=0,002	p=0,004
П-НТА-3 vs К-НТА-3		p>0,050	p>0,050	p=0,049	p=0,041	p=0,033
П-ХТА-3 vs П-НТА-3		p=0,011	p=0,012	p=0,009	p=0,008	p=0,008
К-ХТА-3 vs К-НТА-3		p=0,012	p=0,009	p=0,012	p=0,018	p=0,009
П-ХТА-6 vs К-ХТА-6		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
П-НТА-6 vs К-НТА-6		p=0,045	p=0,006	p=0,006	p>0,050	p>0,050
П-ХТА-6 vs П-НТА-6		p>0,050	p>0,050	p=0,028	p>0,050	p>0,050
К-ХТА-6 vs К-НТА-6		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
П-ХТА-9 vs К-ХТА-9		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
П-НТА-9 vs К-НТА-9		p=0,009	p=0,009	p=0,006	p=0,004	p=0,000
П-ХТА-9 vs П-НТА-9		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
К-ХТА-9 vs К-НТА-9		p>0,050	p>0,050	p=0,018	p=0,018	p=0,006
П-ХТА-3 vs П-ХТА-6		p=0,004	p=0,010	p=0,003	p=0,003	p=0,003
П-ХТА-3 vs П-ХТА-9		p=0,007	p=0,007	p=0,004	p=0,003	p=0,004
П-ХТА-6 vs П-ХТА-9		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
П-НТА-3 vs П-НТА-6		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
П-НТА-3 vs П-НТА-9		p>0,050	p=0,014	p=0,014	p=0,018	p=0,018
П-НТА-6 vs П-НТА-9		p>0,050	p=0,028	p=0,028	p=0,036	p=0,036
К-ХТА-3 vs К-ХТА-6		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
К-ХТА-3 vs К-ХТА-9		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
К-ХТА-6 vs К-ХТА-9		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
К-НТА-3 vs К-НТА-6		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
К-НТА-3 vs К-НТА-9		p>0,50	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
К-НТА-6 vs К-НТА-9		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050

4.3.3. СИСТОЛНИ ПРИТИСАК ЛЕВЕ КОМОРЕ ИЗОЛОВАНОГ СРЦА ПАЦОВА

Просечне вредности систолног притиска у левој комори изолованог срца хипертензивних и нормотензивних пацова који су пливали 3 недеље и њихових контрола приказане су на графику 16.

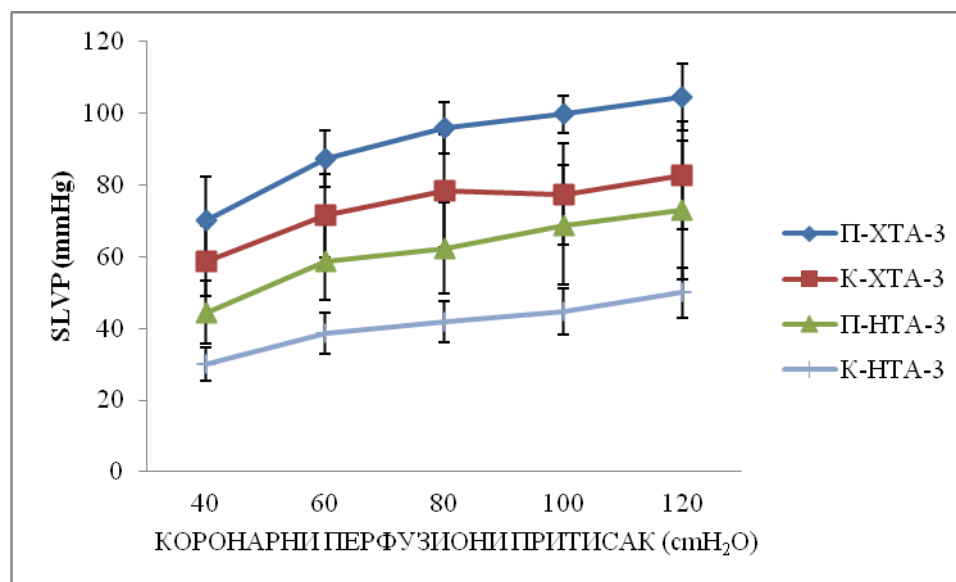


График 16. Приказ средњих вредности систолног притиска у левој комори изолованог срца пацова након III недеље истраживања

Просечне вредности SLVP хипертензивних пацова који су пливали три недеље су статистички значајно више на свим КПП у поређењу са њиховим контролама, исти тренд је забележен и код нормотензивних пацова. Вредности SLVP хипертензивних пацова који су пливали три недеље су биле статистички значајно више на свим притисцима у поређењу са нормотензивним пацовима који су пливали три недеље. Вредности SLVP хипертензивних контрола су биле статистички значајно више на свим притисцима у поређењу са нормотензивним контролама (График 16, Табела 9).

Просечне вредности систолног притиска у левој комори изолованог срца хипертензивних и нормотензивних пацова који су пливали 6 недеља и њихових контрола приказане су на графику 17.

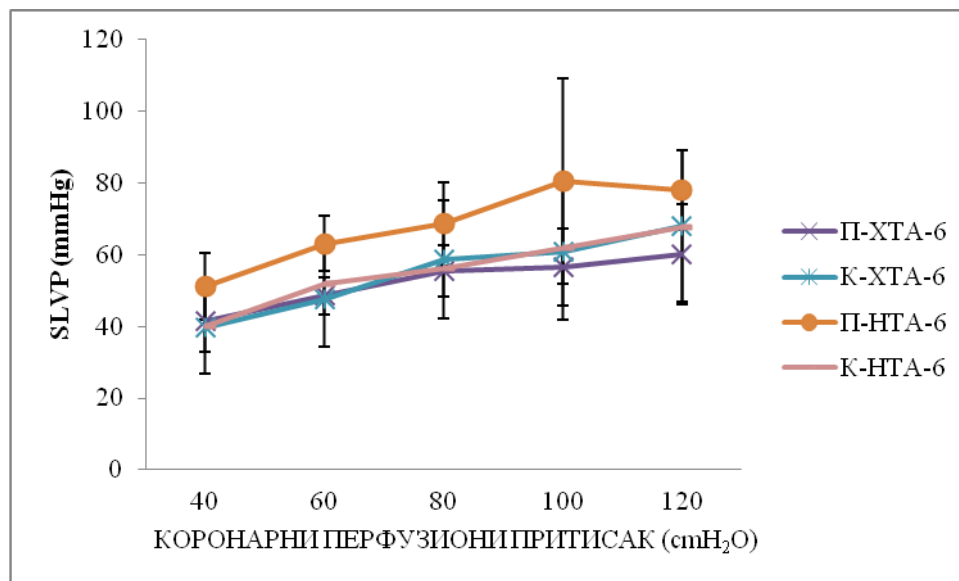


График 17. Приказ средњих вредности систолног притиска у левој комори изолованог срца пацова након VI недеље истраживања

Просечне вредности SLVP хипертензивних пацова који су пливали шест недеља се нису статистички значајно разликовале у поређењу њиховим контролама. Док су вредности SLVP нормотензивних пацова који су пливали шест недеља биле статистички значајно више на КПП 60 и 80 cmH₂O у поређењу са њиховим контролама. Вредности SLVP хипертензивних пацова који су пливали шест недеља су биле статистички значајно ниже на КПП 60-120 cmH₂O у поређењу са нормотензивним пацовима који су пливали шест недеља. Вредности SLVP контрола хипертензивних и нормотензивних пацова који су пливали шест недеља се нису статистички значајно разликовале (График 17, Табела 9).

Просечне вредности систолног притиска у левој комори изолованог срца хипертензивних и нормотензивних пацова који су пливали 9 недеља и њихових контрола приказане су на графику 18.

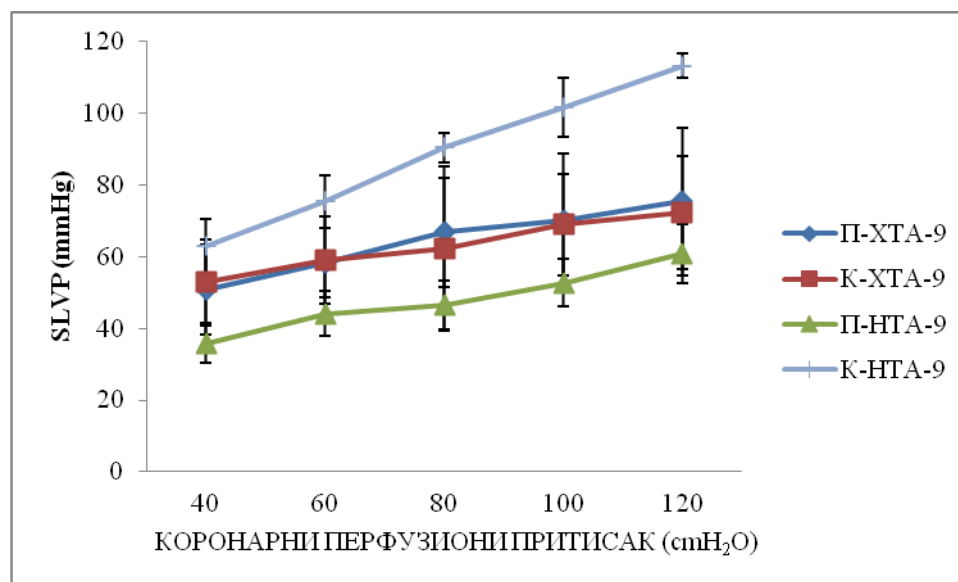


График 18. Приказ средњих вредности систолног притиска у левој комори изолованог срца пацова након IX недеље истраживања

Просечне вредности SLVP хипертензивних пацова који су пливали девет недеља се нису статистички значајно разликовале у поређењу њиховим контролама. Док су просечне вредности SLVP нормотензивних пацова који су пливали девет недеља биле статистички значајно ниже од њихових контрола на свим КПП. Вредности SLVP хипертензивних пацова који су пливали девет недеља се нису статистички значајно разликовале у поређењу са нормотензивним пацовима који су пливали девет недеља. Вредности SLVP хипертензивних контрола су биле статистички значајно ниже на КПП 80-120 cmH₂O у поређењу са нормотензивним контролама (График 18, Табела 9).

Просечне вредности систолног притиска у левој комори изолованог срца хипертензивних пацова тренираних по различитом тренажном протоколу приказане су на графику 19.

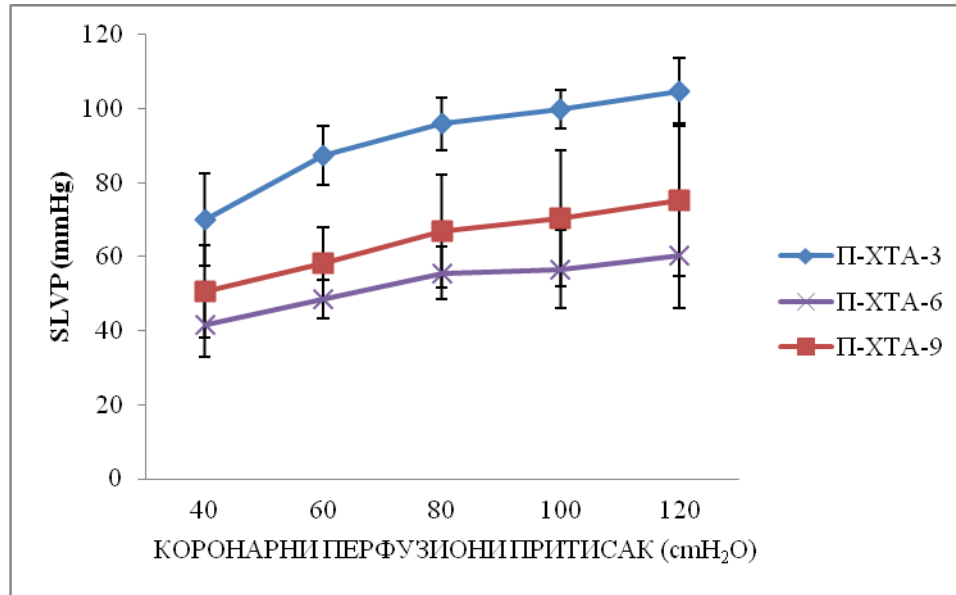


График 19. Приказ средњих вредности систолног притиска у левој комори изолованог срца хипертензивних пацова након различитих тренажних протокола

Просечне вредности SLVP хипертензивних пацова који су пливали три недеље су биле статистички значајно више од хипертензивних пацова који су пливали и шест и девет недеља на свим КПП, док су се вредности SLVP хипертензивних пацова који су пливали шест недеља нису статистички значајно разликовале у поређењу са хипертензивним пацовима који су пливали девет недеља (График 19, Табела 9).

Просечне вредности систолног притиска у левој комори изолованог срца нормотензивних пацова тренираних по различитом тренажном протоколу приказане су на графику 20.

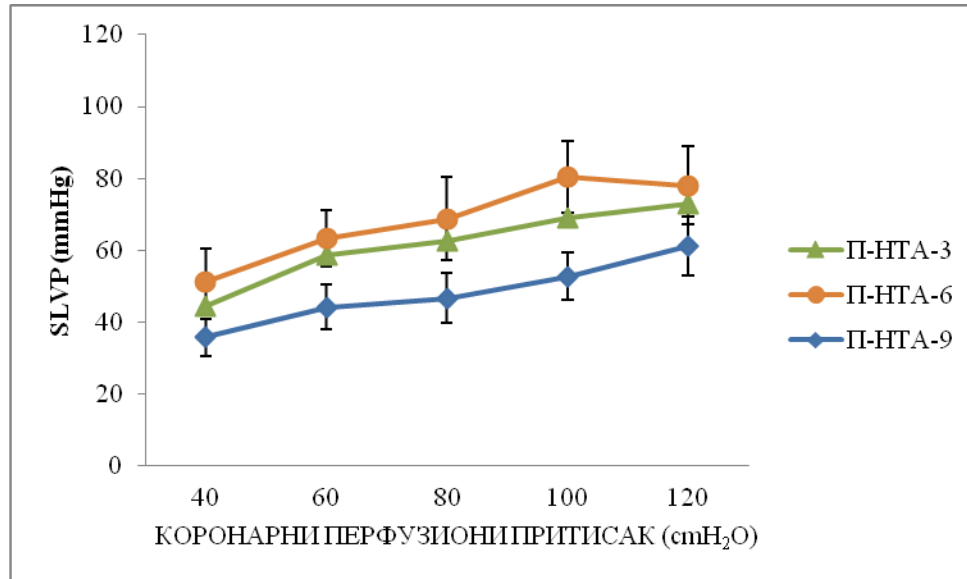


График 20. Приказ средњих вредности систолног притиска у левој комори изолованог срца нормотензивних пацова након различитих тренажних протокола

Просечне вредности SLVP нормотензивних пацова који су пливали три недеље се нису статистички значајно разликовале од нормотензивних пацова који су пливали шест недеља и статистички значајно више од нормотензивних пацова који су пливали девет недеља на свим КПП. Вредности SLVP нормотензивних пацова који су пливали шест недеља су биле статистички значајно више од нормотензивних пацова који су пливали девет недеља на свим КПП (График 20, Табела 9).

Табела 9. Значајност статистичке разлике (p , *Mann Whitney*) у вредностима параметра SLVP између група пацова при различитим вредностима коронарног перфузионог притиска.

Група	КПП	SLVP				
		40 cmH ₂ O	60 cmH ₂ O	80 cmH ₂ O	100 cmH ₂ O	120 cmH ₂ O
П-ХТА-3 vs К-ХТА-3		p=0,048	p=0,009	p=0,013	p=0,003	p=0,009
П-НТА-3 vs К-НТА-3		p=0,033	p=0,003	p=0,003	p=0,006	p=0,006
П-ХТА-3 vs П-НТА-3		p=0,003	p=0,003	p=0,003	p=0,003	p=0,003
К-ХТА-3 vs К-НТА-3		p=0,003	p=0,003	p=0,003	p=0,006	p=0,006
П-ХТА-6 vs К-ХТА-6		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
П-НТА-6 vs К-НТА-6		p>0,050	p=0,017	p=0,045	p>0,050	p>0,050
П-ХТА-6 vs П-НТА-6		p>0,050	p=0,010	p=0,049	p=0,044	p=0,045
К-ХТА-6 vs К-НТА-6		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
П-ХТА-9 vs К-ХТА-9		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
П-НТА-9 vs К-НТА-9		p=0,006	p=0,006	p=0,003	p=0,000	p=0,000
П-ХТА-9 vs П-НТА-9		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
К-ХТА-9 vs К-НТА-9		p>0,050	p>0,050	p=0,033	p=0,027	p=0,012
П-ХТА-3 vs П-ХТА-6		p=0,004	p=0,003	p=0,003	p=0,003	p=0,003
П-ХТА-3 vs П-ХТА-9		p=0,022	p=0,003	p=0,010	p=0,032	p=0,027
П-ХТА-6 vs П-ХТА-9		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
П-НТА-3 vs П-НТА-6		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
П-НТА-3 vs П-НТА-9		p=0,032	p=0,028	p=0,028	p=0,022	p=0,032
П-НТА-6 vs П-НТА-9		p=0,018	p=0,012	p=0,009	p=0,006	p=0,021
К-ХТА-3 vs К-ХТА-6		p=0,022	p=0,015	p>0,050	p>0,050	p>0,050
К-ХТА-3 vs К-ХТА-9		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
К-ХТА-6 vs К-ХТА-9		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
К-НТА-3 vs К-НТА-6		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
К-НТА-3 vs К-НТА-9		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
К-НТА-6 vs К-НТА-9		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050

4.3.4. ДИЈАСТОЛНИ ПРИТИСАК ЛЕВЕ КОМОРЕ ИЗОЛОВАНОГ СРЦА ПАЦОВА

Просечне вредности дијастолног притиска у левој комори изолованог срца хипертензивних и нормотензивних пацова који су пливали 3 недеље и њихових контрола приказане су на графику 21.

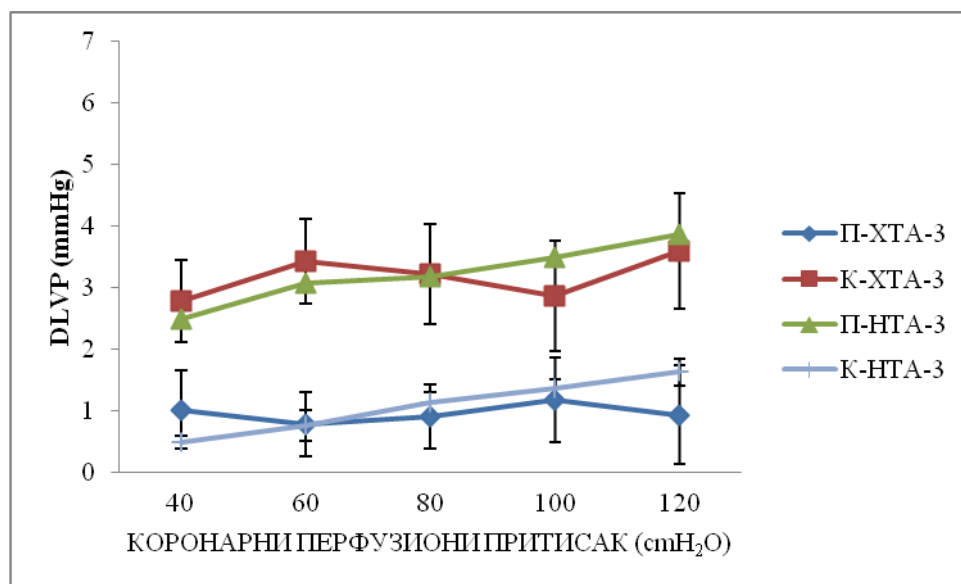


График 21. Приказ средњих вредности дијастолног притиска у левој комори изолованог срца пацова након III недеље истраживања

Просечне вредности DLVP хипертензивних пацова који су пливали три недеље су статистички значајно ниже на свим КПП у поређењу са њиховим контролама, док вредности DLVP нормотензивних пацова биле статистички значајно више на свим КПП. Вредности DLVP хипертензивних пацова који су пливали три недеље су биле статистички значајно ниже на свим притисцима у поређењу са нормотензивним пацовима који су пливали три недеље. Вредности DLVP хипертензивних контрола су биле статистички значајно више на свим КПП поређењу са нормотензивним контролама (График 21, Табела 10).

Просечне вредности дијастолног притиска у левој комори изолованог срца хипертензивних и нормотензивних пацова који су пливали 6 недеља и њихових контрола приказане су на графику 22.

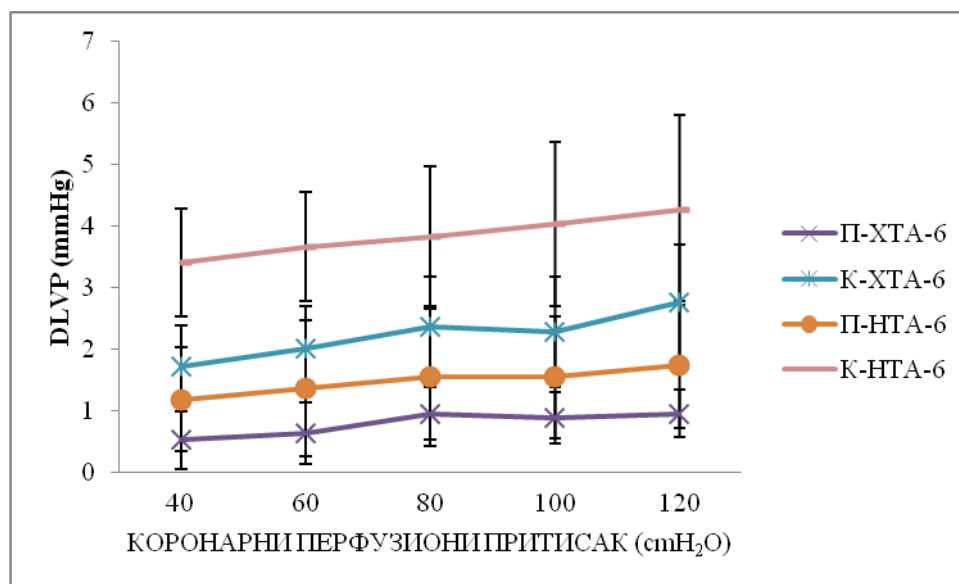


График 22. Приказ средњих вредности дијастолног притиска у левој комори изолованог срца пацова након VI недеље истраживања

Просечне вредности DLVP хипертензивних пацова који су пливали шест недеље су статистички значајно ниже на свим КПП у поређењу са њиховим контролама, исти случај је и са нормотензивним пацовима. Вредности DLVP хипертензивних пацова који су пливали шест недеља се статистички значајно разликовале од нормотензивних пацова који су пливали шест недеља. Вредности DLVP хипертензивних контрола су биле статистички значајно ниже на КПП 40 и 60 cmH₂O (График 22, Табела 10).

Просечне вредности дијастолног притиска у левој комори изолованог срца хипертензивних и нормотензивних пацова који су пливали 9 недеља и њихових контрола приказане су на графику 23.

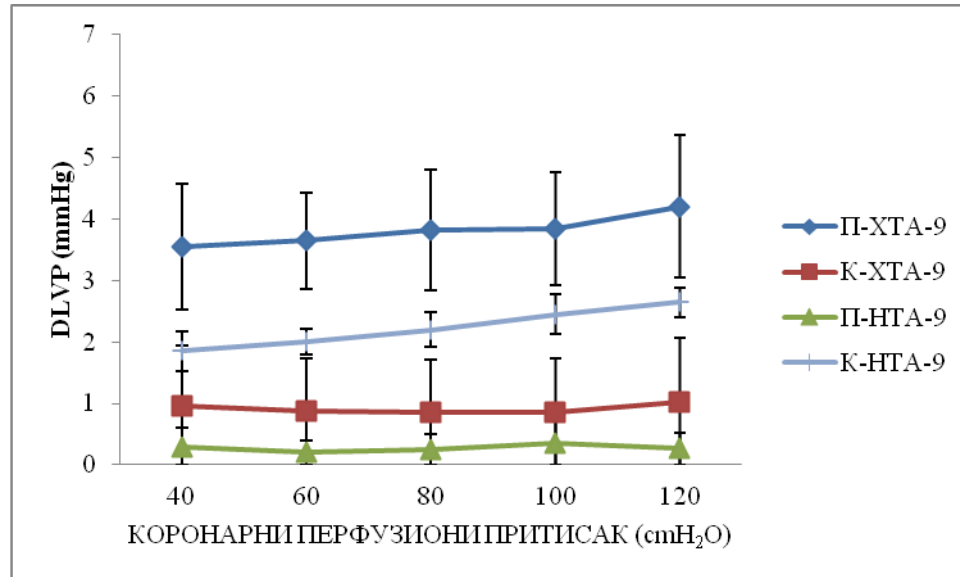


График 23. Приказ средњих вредности дијастолног притиска у левој комори изолованог срца пацова након IX недеље истраживања

Просечне вредности DLVP хипертензивних пацова који су пливали девет недеља су статистички значајно више на свим КПП у поређењу њиховим контролама. Док су просечне вредности DLVP нормотензивних пацова који су пливали девет недеља биле статистички значајно ниже од њихових контрола на свим КПП. Вредности DLVP хипертензивних пацова који су пливали девет недеља су биле статистички значајно више на свим КПП у поређењу са нормотензивним пацовима који су пливали девет недеља. Вредности DLVP хипертензивних контрола су биле статистички значајно ниже од нормотензивних контрола на КПП 60-120 cmH₂O (График 23, Табела 10).

Просечне вредности дијастолног притиска у левој комори изолованог срца хипертензивних пацова тренираних по различитом тренажном протоколу приказане су на графику 24.

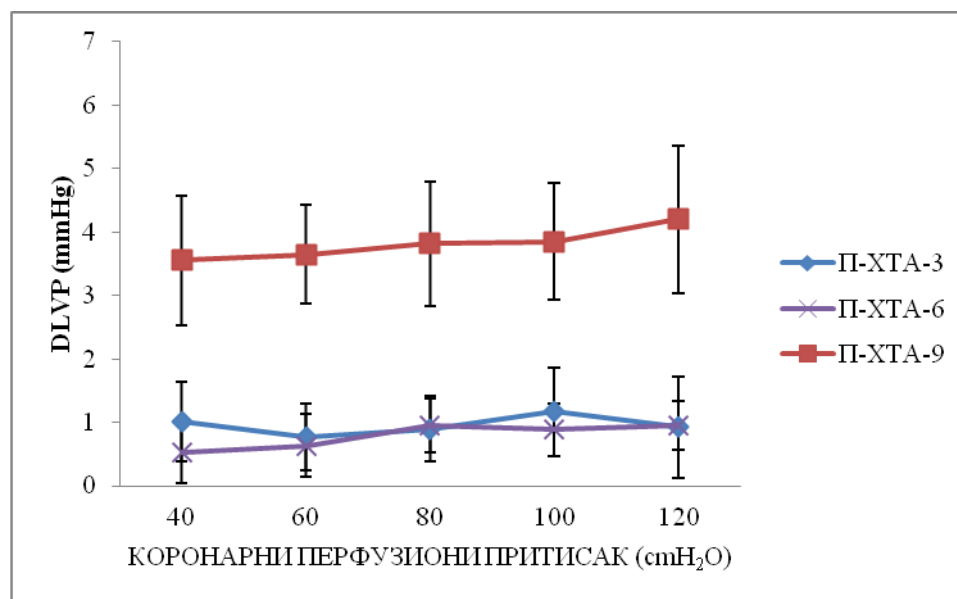


График 24. Приказ средњих вредности дијастолног притиска у левој комори изолованог срца хипертензивних пацова након различитих тренажних протокола

Просечне вредности DLVP хипертензивних пацова који су пливали девет недеља су биле статистички значајно више од хипертензивних пацова који су пливали и три и шест недеља на свим КПП, док се вредности DLVP хипертензивних пацова који су пливали шест недеља нису статистички значајно разликовале хипертензивних пацова који су пливали три недеље (График 24, Табела 10).

Просечне вредности дијастолног притиска у левој комори изолованог срца нормотензивних пацова тренираних по различитом тренажном протоколу приказане су на графику 25.

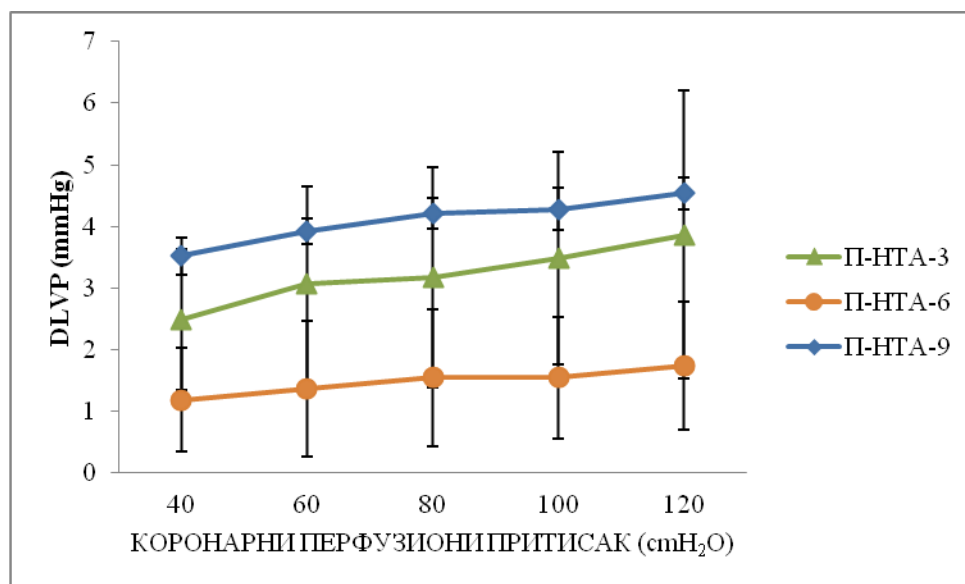


График 25. Приказ средњих вредности дијастолног притиска у левој комори изолованог срца нормотензивних пацова након различитих тренажних протокола

Просечне вредности DLVP нормотензивних пацова који су пливали три недеље су биле статистички значајно више од нормотензивних пацова који су пливали шест недеља на свим КПП, док се вредности DLVP нормотензивних пацова који су пливали три и девет недеља нису статистички значајно разликовале. Вредности DLVP нормотензивних пацова који су пливали шест недеља су биле статистички значајно ниже од нормотензивних пацова који су пливали девет недеља на свим КПП (График 25, Табела 10).

Табела 10. Значајност статистичке разлике (p , *Mann Whitney*) у вредностима параметра DLVP између група пацова при различитим вредностима коронарног перфузионог притиска.

Група	КПП	DLVP				
		40 cmH ₂ O	60 cmH ₂ O	80 cmH ₂ O	100 cmH ₂ O	120 cmH ₂ O
П-ХТА-3 vs К-ХТА-3		p=0,025	p=0,007	p=0,009	p=0,049	p=0,006
П-НТА-3 vs К-НТА-3		p=0,024	p=0,006	p=0,009	p=0,009	p=0,006
П-ХТА-3 vs П-НТА-3		p=0,037	p=0,024	p=0,018	p=0,012	p=0,009
К-ХТА-3 vs К-НТА-3		p=0,018	p=0,009	p=0,012	p=0,018	p=0,009
П-ХТА-6 vs К-ХТА-6		p=0,049	p=0,042	p=0,037	p=0,037	p=0,029
П-НТА-6 vs К-НТА-6		p=0,006	p=0,006	p=0,018	p=0,018	p=0,017
П-ХТА-6 vs П-НТА-6		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
К-ХТА-6 vs К-НТА-6		p=0,025	p=0,030	p>0,050	p>0,050	p>0,050
П-ХТА-9 vs К-ХТА-9		p=0,006	p=0,006	p=0,006	p=0,006	p=0,003
П-НТА-9 vs К-НТА-9		p=0,027	p=0,018	p=0,018	p=0,018	p=0,009
П-ХТА-9 vs П-НТА-9		p=0,003	p=0,003	p=0,001	p=0,003	p=0,000
К-ХТА-9 vs К-НТА-9		p>0,050	p=0,049	p=0,042	p=0,038	p=0,028
П-ХТА-3 vs П-ХТА-6		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
П-ХТА-3 vs П-ХТА-9		p=0,003	p=0,003	p=0,003	p=0,003	p=0,003
П-ХТА-6 vs П-ХТА-9		p=0,004	p=0,004	p=0,003	p=0,004	p=0,004
П-НТА-3 vs П-НТА-6		p=0,049	p=0,045	p=0,033	p=0,038	p=0,027
П-НТА-3 vs П-НТА-9		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
П-НТА-6 vs П-НТА-9		p=0,006	p=0,006	p=0,003	p=0,003	p=0,003
К-ХТА-3 vs К-ХТА-6		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
К-ХТА-3 vs К-ХТА-9		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
К-ХТА-6 vs К-ХТА-9		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
К-НТА-3 vs К-НТА-6		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
К-НТА-3 vs К-НТА-9		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
К-НТА-6 vs К-НТА-9		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050

4.3.5. СРЧАНА ФРЕКВЕНЦА ИЗОЛОВАНОГ СРЦА ПАЦОВА

Просечне вредности срчане фреквенце изолованог срца хипертензивних и нормотензивних пацова који су пливали 3 недеље и њихових контрола приказане су на графику 26.

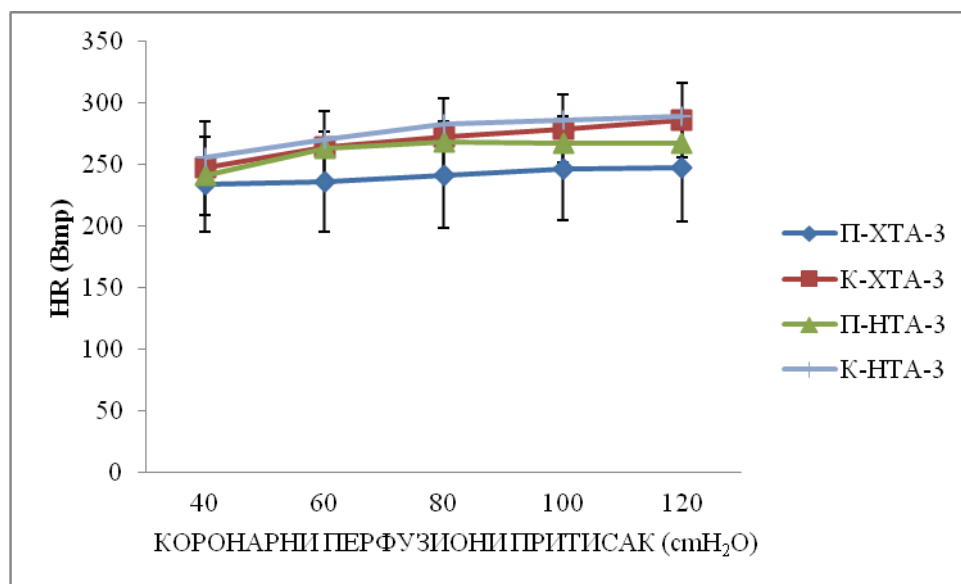


График 26. Приказ средњих вредности срчане фреквенце изолованог срца пацова након III недеље истраживања

Просечне вредности HR хипертензивних и нормотензивних пацова који су пливали три недеље се нису статистички значајно разликовале у поређењу са њиховим контролама, као ни међусобно (График 26, Табела 11).

Просечне вредности срчане фреквенце изолованог срца хипертензивних и нормотензивних пацова који су пливали 6 недеља и њихових контрола приказане су на графику 27.

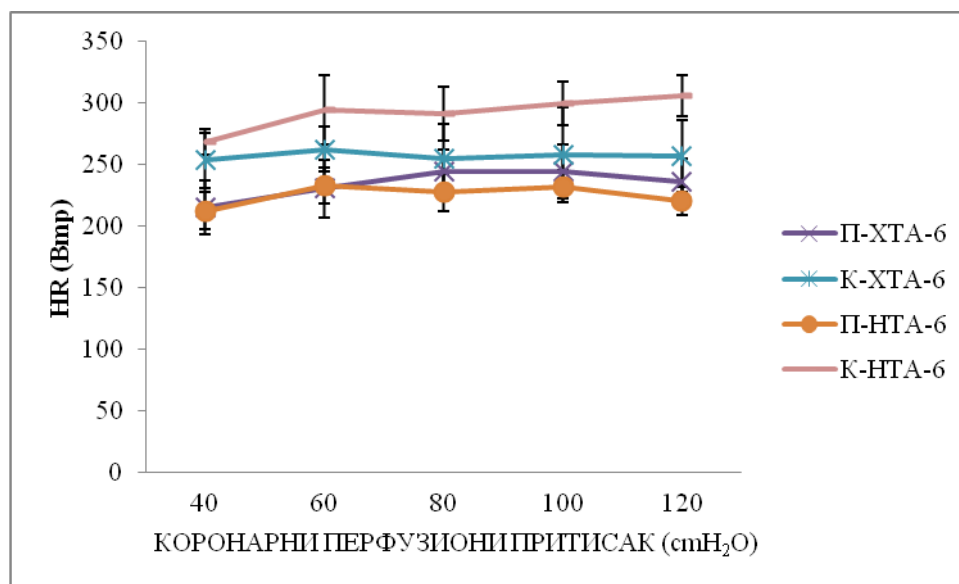


График 27. Приказ средњих вредности срчане фреквенце изолованог срца пацова након VI недеље истраживања

Просечне вредности HR хипертензивних пацова који су пливали шест недеље су статистички значајно ниже на КПП 40 и 60 cmH₂O у поређењу са њиховим контролама, док су вредности HR нормотензивних пацова који су пливали шест недеља биле ниже на свим КПП. Вредности HR хипертензивних пацова који су пливали шест недеља се нису статистички значајно разликовале од нормотензивних пацова који су пливали шест недеља. Вредности HR хипертензивних контрола су биле статистички значајно ниже у поређењу са нормотензивним контролама на КПП 60-120 cmH₂O (График 27, Табела 11).

Просечне вредности срчане фреквенце изолованог срца хипертензивних и нормотензивних пацова који су пливали 9 недеља и њихових контрола приказане су на графику 28.

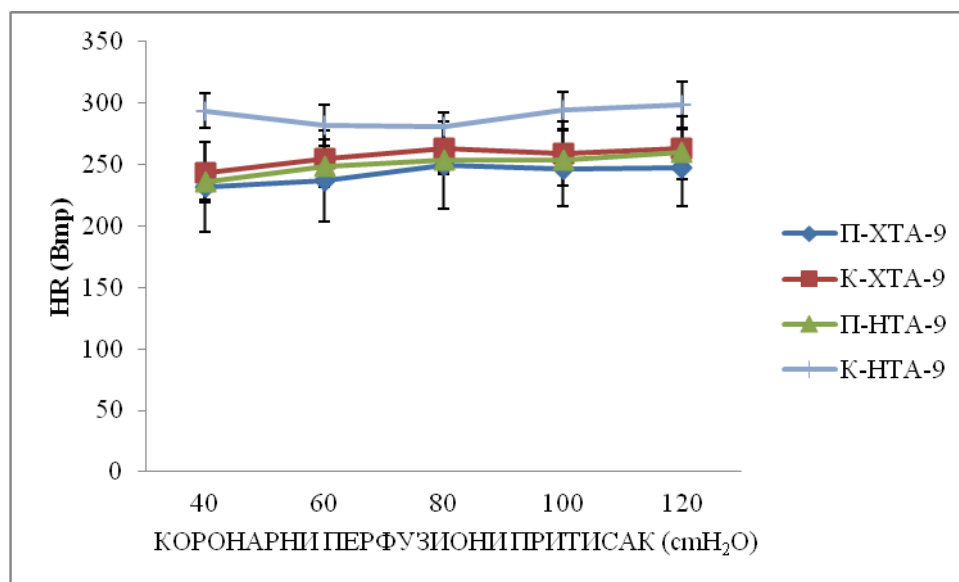


График 28. Приказ средњих вредности срчане фреквенце изолованог срца пацова након IX недеље истраживања

Просечне вредности HR хипертензивних пацова који су пливали девет недеља се нису статистички значајно разликовале од њихових контрола. Док су просечне вредности HR нормотензивних пацова који су пливали девет недеља биле статистички значајно ниже од њихових контрола на свим КПП. Вредности HR хипертензивних пацова који су пливали девет недеља се нису статистички значајно разликовале од нормотензивних пацова који су пливали девет недеља. Вредности HR хипертензивних контрола су биле статистички значајно ниже од нормотензивних контрола на КПП 40, 60, 100 и 120 cmH₂O (График 28, Табела 11).

Просечне вредности срчане фреквенце изолованог срца хипертензивних пацова тренираних по различитом тренажном протоколу приказане су на графику 29.

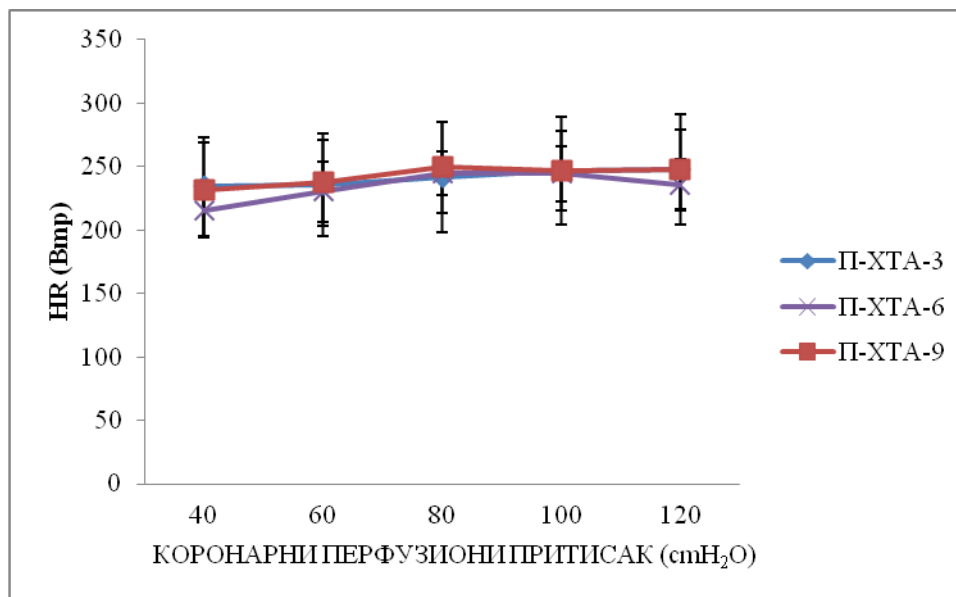


График 29. Приказ средњих вредности срчане фреквенце изолованог срца хипертензивних пацова након различитих тренажних протокола

Просечне вредности HR хипертензивних пацова који су пливали по различитим протоколима се нису статистички значајно разликовале (График 29, Табела 11).

Просечне вредности срчане фреквенце изолованог срца нормотензивних пацова тренираних по различитом тренажном протоколу приказане су на графику 30.

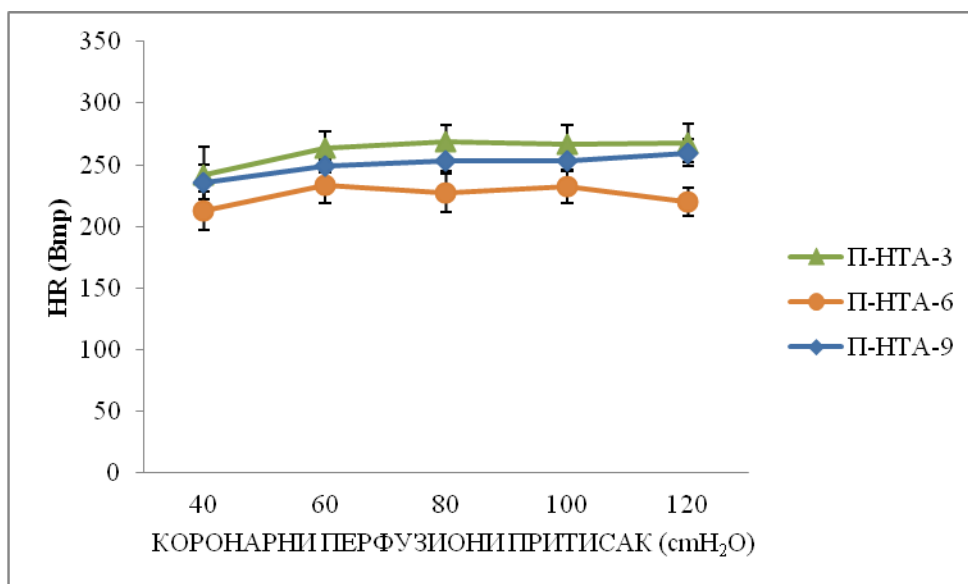


График 30. Приказ средњих вредности срчане фреквенце изолованог срца нормотензивних пацова након различитих тренажних протокола

Просечне вредности HR нормотензивних пацова који су пливали шест недеља су биле статистички значајно ниже од нормотензивних пацова који су пливали и три и девет недеља на највишем КПП, док се остале вредности HR нормотензивних пацова међу групама нису статистички значајно разликовале (График 30, Табела 11).

Табела 11. Значајност статистичке разлике (p , *Mann Whitney*) у вредностима параметра HR између група пацова при различитим вредностима коронарног перфузионог притиска.

Група	КПП	HR				
		40 cmH ₂ O	60 cmH ₂ O	80 cmH ₂ O	100 cmH ₂ O	120 cmH ₂ O
П-ХТА-3 vs К-ХТА-3		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
П-НТА-3 vs К-НТА-3		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
П-ХТА-3 vs П-НТА-3		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
К-ХТА-3 vs К-НТА-3		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
П-ХТА-6 vs К-ХТА-6		p=0,010	p=0,037	p>0,050	p>0,050	p>0,050
П-НТА-6 vs К-НТА-6		p=0,006	p=0,006	p=0,006	p=0,006	p=0,006
П-ХТА-6 vs П-НТА-6		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
К-ХТА-6 vs К-НТА-6		p>0,050	p=0,025	p=0,049	p=0,016	p=0,016
П-ХТА-9 vs К-ХТА-9		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
П-НТА-9 vs К-НТА-9		p=0,010	p=0,018	p=0,022	p=0,018	p=0,010
П-ХТА-9 vs П-НТА-9		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
К-ХТА-9 vs К-НТА-9		p=0,018	p=0,021	p>0,050	p=0,047	p=0,049
П-ХТА-3 vs П-ХТА-6		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
П-ХТА-3 vs П-ХТА-9		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
П-ХТА-6 vs П-ХТА-9		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
П-НТА-3 vs П-НТА-6		p=0,038	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
П-НТА-3 vs П-НТА-9		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
П-НТА-6 vs П-НТА-9		p=0,041	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
К-ХТА-3 vs К-ХТА-6		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
К-ХТА-3 vs К-ХТА-9		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
К-ХТА-6 vs К-ХТА-9		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
К-НТА-3 vs К-НТА-6		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
К-НТА-3 vs К-НТА-9		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
К-НТА-6 vs К-НТА-9		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050

4.3.6. КОРОНАРНИ ПРОТОК ИЗОЛОВАНОГ СРЦА ПАЦОВА

Просечне вредности коронарног протока изолованог срца хипертензивних и нормотензивних пацова који су пливали 3 недеље и њихових контрола приказане су на графику 31.

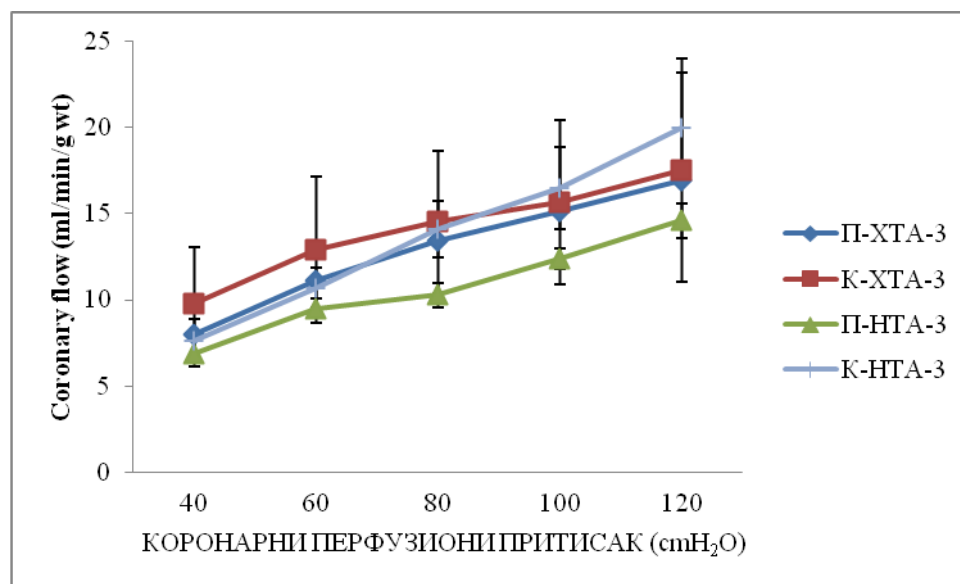


График 31. Приказ средњих вредности коронарног протока изолованог срца пацова након III недеље истраживања

Просечне вредности CF хипертензивних пацова који су пливали три недеље се нису статистички значајно разликовале од њихових контрола, док су вредности CF нормотензивних пацова биле статистички значајно ниже на КПП 80-120 cmH₂O. Вредности CF хипертензивних пацова који су пливали три недеље су биле статистички значајно више на КПП 80 и 100 cmH₂O у поређењу са нормотензивним пацовима који су пливали три недеље. Вредности CF хипертензивних контрола се нису статистички значајно разликовале од нормотензивних контрола (График 31, Табела 12).

Просечне вредности коронарног протока изолованог срца хипертензивних и нормотензивних пацова који су пливали 6 недеља и њихових контрола приказане су на графику 32.

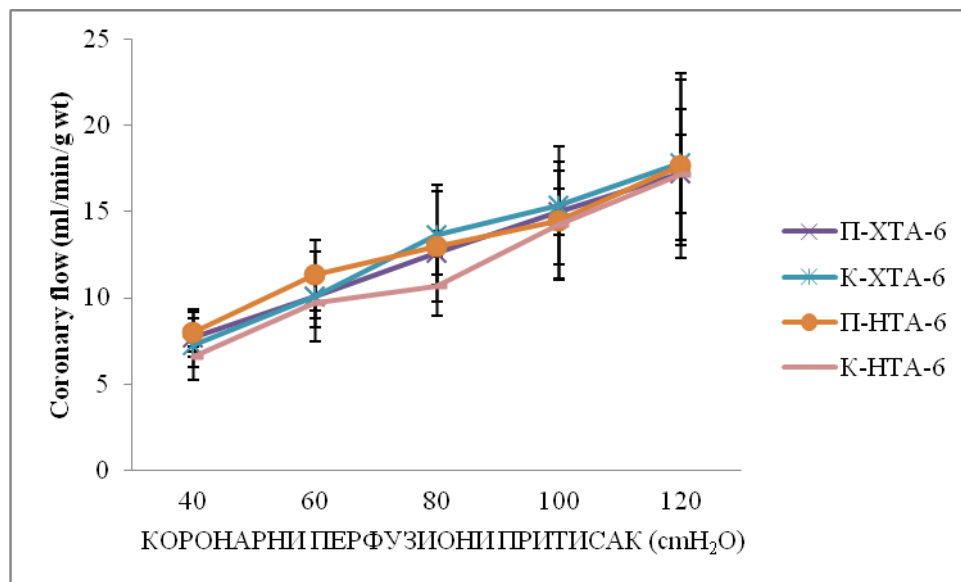


График 32. Приказ средњих вредности коронарног протока изолованог срца пацова након VI недеље истраживања

Просечне вредности CF хипертензивних и нормотензивних пацова који су пливали шест недеља се нису статистички значајно разликовале од њихових контрола, нити су се међусобно разликовале (График 31, Табела 12).

Просечне вредности коронарног протока изолованог срца хипертензивних и нормотензивних пацова који су пливали 9 недеља и њихових контрола приказане су на графику 33.

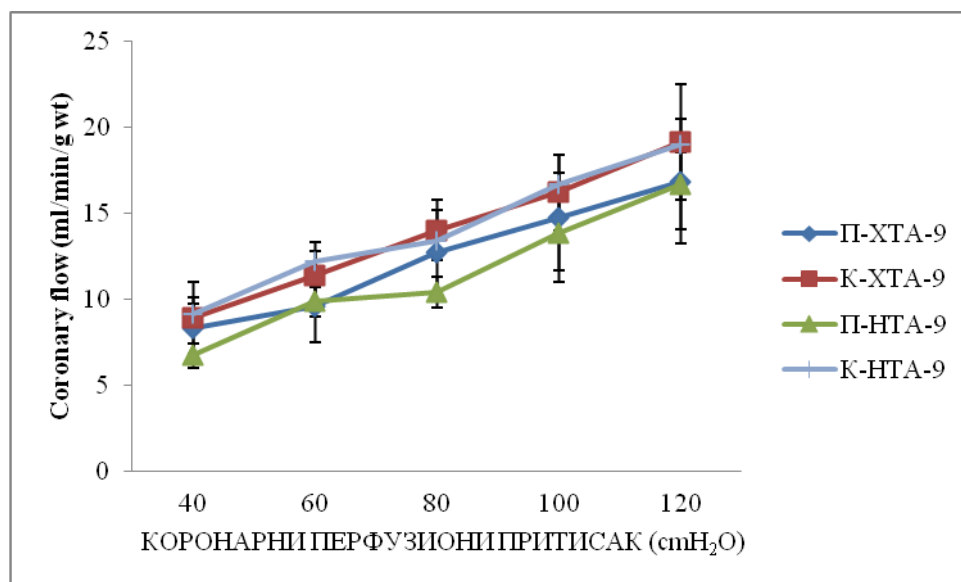


График 33. Приказ средњих вредности коронарног протока изолованог срца пацова након IX недеље истраживања

Просечне вредности CF хипертензивних и нормотензивних пацова који су пливали девет недеља се нису статистички значајно разликовале од њихових контрола, нити су се међусобно разликовале (График 33, Табела 12).

Просечне вредности коронарног протока изолованог срца хипертензивних пацова тренираних по различитом тренажном протоколу приказане су на графику 34.

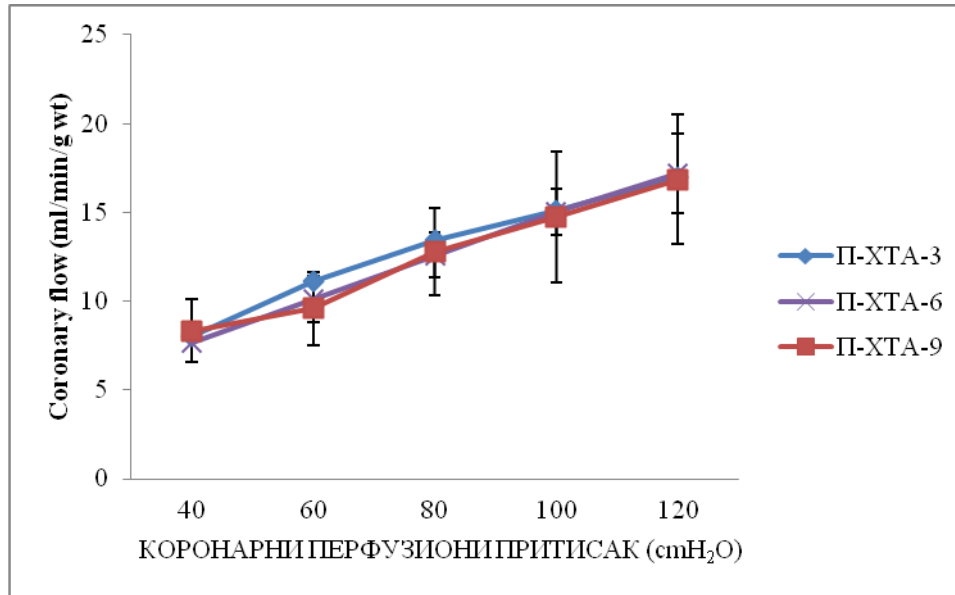


График 34. Приказ средњих вредности коронарног протока изолованог срца хипертензивних пацова након различитих тренажних протокола

Просечне вредности CF хипертензивних пацова који су пливали по различитим протоколима се нису статистички значајно разликовале (График 34, Табела 12).

Просечне вредности коронарног протока изолованог срца нормотензивних пацова тренираних по различитом тренажном протоколу приказане су на графику 35.

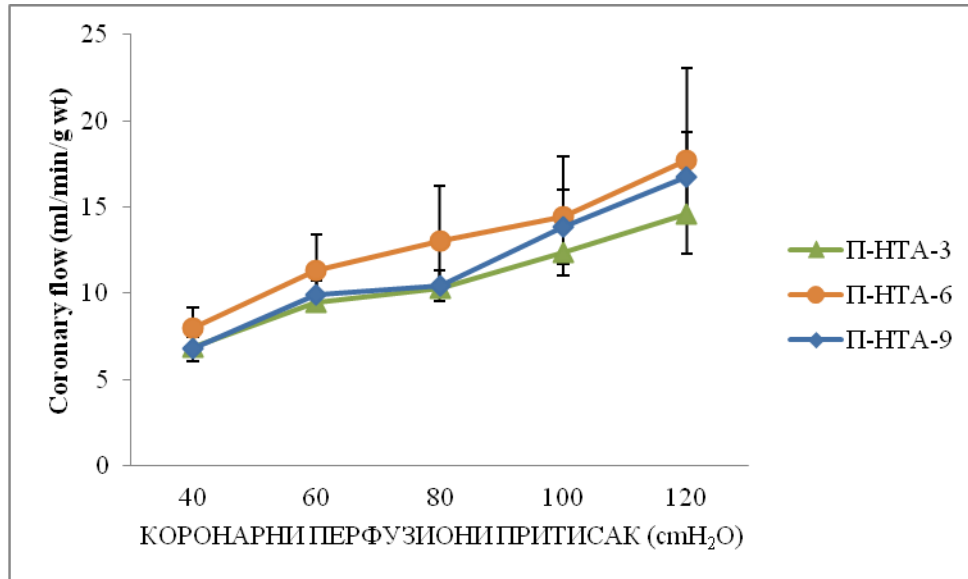


График 35. Приказ средњих вредности коронарног протока изолованог срца нормотензивних пацова након различитих тренажних протокола

Просечне вредности CF нормотензивних пацова који су пливали по различитим протоколима се нису статистички значајно разликовале (График 35, Табела 12).

Табела 12. Значајност статистичке разлике (p , *Mann Whitney*) у вредностима параметра HR између група пацова при различитим вредностима коронарног перфузионог притиска.

Група	КПП	CF				
		40 cmH ₂ O	60 cmH ₂ O	80 cmH ₂ O	100 cmH ₂ O	120 cmH ₂ O
П-ХТА-3 vs К-ХТА-3		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
П-НТА-3 vs К-НТА-3		p>0,050	p>0,050	p=0,037	p=0,045	p=0,049
П-ХТА-3 vs П-НТА-3		p>0,050	p>0,050	p=0,043	p=0,049	p>0,050
К-ХТА-3 vs К-НТА-3		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
П-ХТА-6 vs К-ХТА-6		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
П-НТА-6 vs К-НТА-6		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
П-ХТА-6 vs П-НТА-6		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
К-ХТА-6 vs К-НТА-6		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
П-ХТА-9 vs К-ХТА-9		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
П-НТА-9 vs К-НТА-9		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
П-ХТА-9 vs П-НТА-9		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
К-ХТА-9 vs К-НТА-9		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
П-ХТА-3 vs П-ХТА-6		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
П-ХТА-3 vs П-ХТА-9		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
П-ХТА-6 vs П-ХТА-9		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
П-НТА-3 vs П-НТА-6		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
П-НТА-3 vs П-НТА-9		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
П-НТА-6 vs П-НТА-9		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
К-ХТА-3 vs К-ХТА-6		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
К-ХТА-3 vs К-ХТА-9		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
К-ХТА-6 vs К-ХТА-9		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
К-НТА-3 vs К-НТА-6		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
К-НТА-3 vs К-НТА-9		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
К-НТА-6 vs К-НТА-9		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050

4.4. УТИЦАЈ РАЗЛИЧИТИХ ТРЕНАЖНИХ ПРОТОКОЛА НА ДИНАМИКУ ПАРАМЕТАРА ОКСИДАЦИОНОГ СТРЕСА У КОРОНАРНОМ ВЕНСКОМ ЕФЛУЕНТУ ХИПЕРТЕНЗИВНИХ И НОРМОТЕНЗИВНИХ ПАЦОВА

4.4.1. СУПЕРОКСИД АНЈОН РАДИКАЛ (O_2^-)

Просечне вредности супероксид анјон радикала у коронарном венском ефлуенту изолованих срца хипертензивних и нормотензивних пацова који су пливали 3 недеље и њихових контрола приказане су на графику 36.

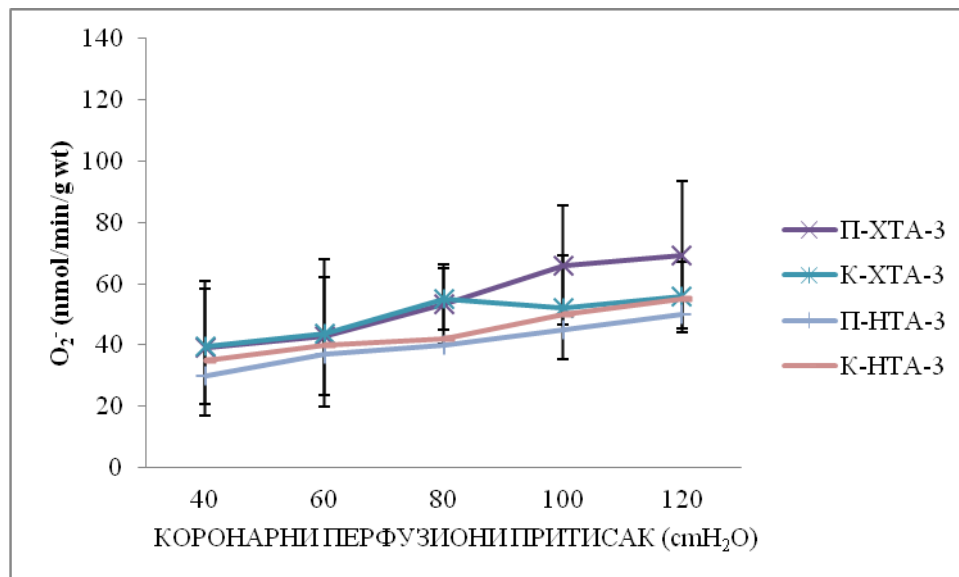


График 36. Приказ средњих вредности супероксид анјон радикала у коронарном венском ефлуенту изолованог срца пацова након III недеље истраживања

Просечне вредности O_2^- хипертензивних и нормотензивних пацова који су пливали три недеље се нису статистички значајно разликовале од њихових контрола, нити је постојала статистички значајна разлика у вредностима O_2^- између хипертензивних и нормотензивних пацова који су пливали три недеље као ни између њихових контрола (График 36, Табела 13).

Просечне вредности супероксид анјон радикала у коронарном венском ефлуенту изолованих срца хипертензивних и нормотензивних пацова који су пливали 6 недеља и њихових контрола приказане су на графику 37.

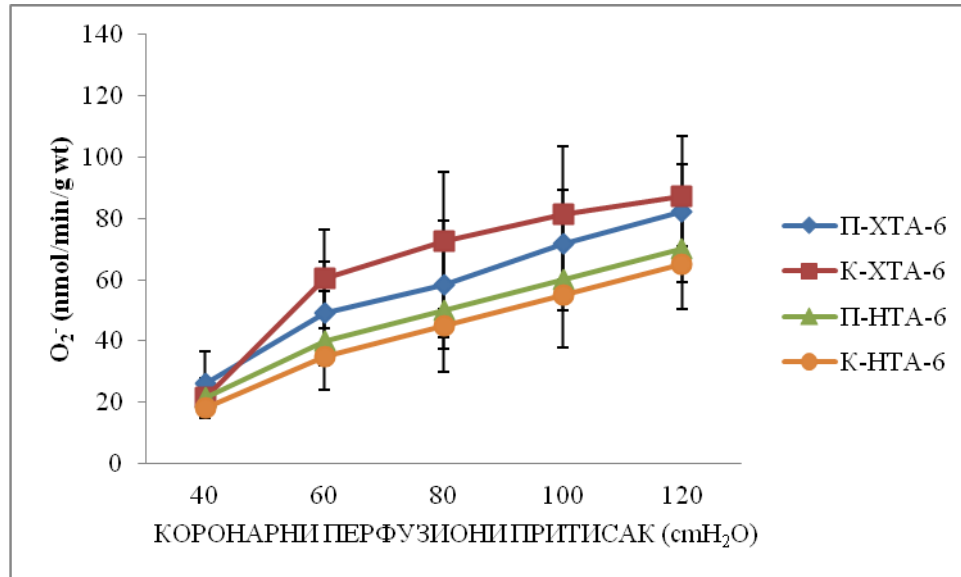


График 37. Приказ средњих вредности супероксид анјон радикала у коронарном венском ефлуенту изолованог срца пацова након VI недеље истраживања

Просечне вредности O_2^- хипертензивних и нормотензивних пацова који су пливали шест недеља се нису статистички значајно разликовале од њихових контрола, нити је постојала статистички значајна разлика у вредностима O_2^- између хипертензивних и нормотензивних пацова који су пливали шест недеља као ни између њихових контрола (График 37, Табела 13).

Просечне вредности супероксид анјон радикала у коронарном венском ефлуенту изолованих срца хипертензивних и нормотензивних пацова који су пливали 9 недеља и њихових контрола приказане су на графику 38.

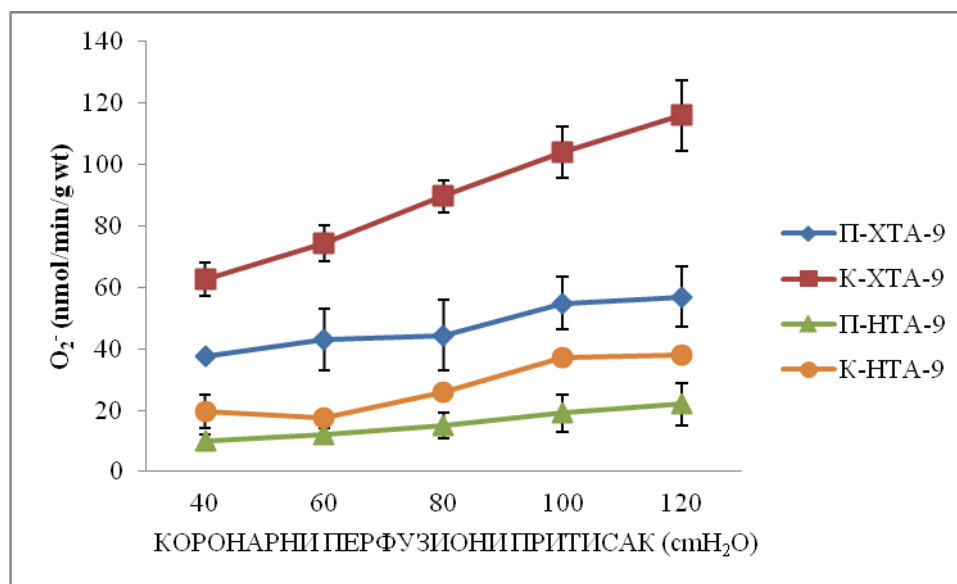


График 38. Приказ средњих вредности супероксид анјон радикала у коронарном венском ефлуенту изолованог срца пацова након IX недеље истраживања

Просечне вредности O_2^- хипертензивних пацова који су пливали девет недеља су биле статистички значајно ниже на свим КПП у поређењу са њиховим контролама, док су вредности O_2^- нормотензивних пацова који су пливали девет недеља биле ниже на КПП 100 и 120 cmH₂O. Вредности O_2^- хипертензивних пацова који су пливали девет недеља су биле статистички значајно више на свим КПП у поређењу са нормотензивним пацовима који су пливали девет недеља. Вредности O_2^- хипертензивних контрола су биле статистички значајно од нормотензивних контрола на свим КПП (График 38, Табела 13).

Просечне вредности супероксид анјон радикала у коронарном венском ефлуенту изолованог срца хипертензивних пацова тренираних по различитом тренажном протоколу приказане су на графику 39.

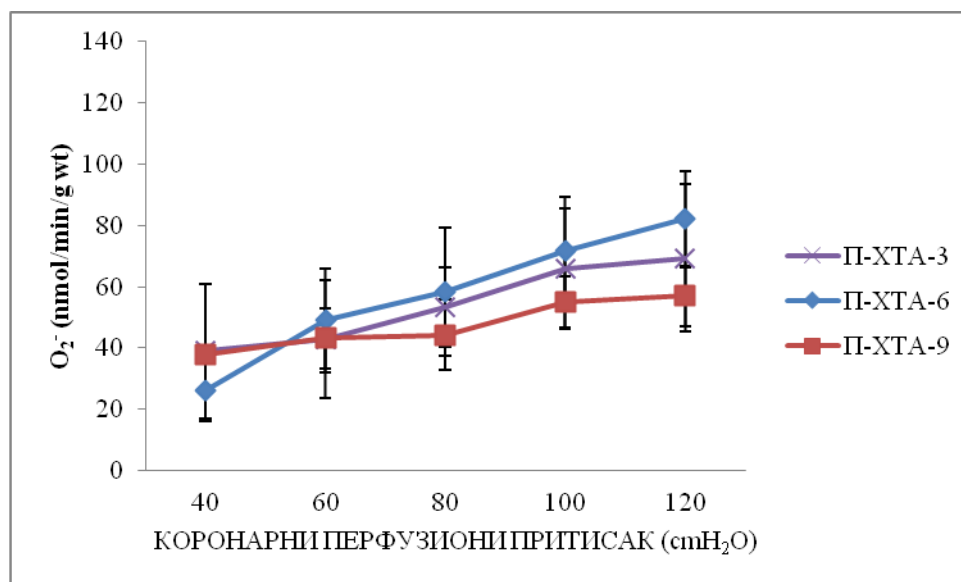


График 39. Приказ средњих вредности супероксид анјон радикала у коронарном венском ефлуенту изолованог срца хипертензивних пацова након различитих тренажних протокола

Просечне вредности O_2^- хипертензивних пацова који су пливали девет недеља су биле статистички значајно ниже од хипертензивних пацова који су пливали три недеље на свим КПП, док се нису статистички значајно разликовале од вредности O_2^- хипертензивних пацова који су пливали шест недеља. Није постојала статистички значајна разлика у вредностима O_2^- хипертензивних пацова који су пливали три и шест недеља (График 39, Табела 13).

Просечне вредности супероксид анјон радикала у коронарном венском ефлуенту изолованог срца нормотензивних пацова тренираних по различитом тренажном протоколу приказане су на графику 40.

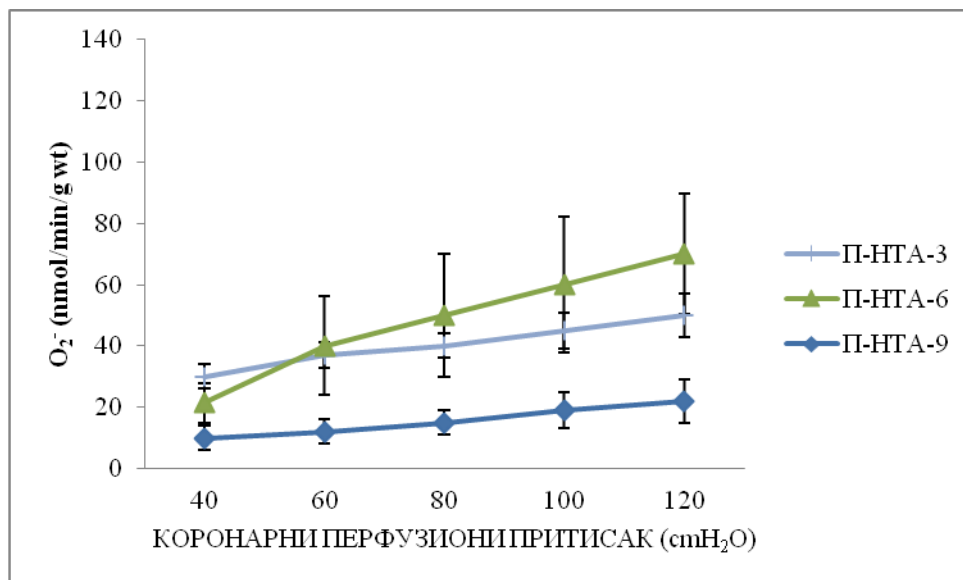


График 40. Приказ средњих вредности супероксид анјон радикала у коронарном венском ефлуенту изолованог срца нормотензивних пацова након различитих тренажних протокола

Просечне вредности O_2^- нормотензивних пацова који су пливали девет недеља су биле статистички значајно ниже у поређењу са нормотензивних пацовима који су пливали три недеље на свим КПП и који су пливли шест недеља на КПП 60-120 cmH₂O. док није постојала статистички значајна разлика у вредностима O_2^- нормотензивних пацова који су пливали три и шест недеља (График 40, Табела 13).

Табела 13. Значајност статистичке разлике (p , *Mann Whitney*) у вредностима параметра супероксид анјон радикала између група пацова при различитим вредностима коронарног перфузионог притиска.

Група	КПП	O_2^-				
		40 cmH ₂ O	60 cmH ₂ O	80 cmH ₂ O	100 cmH ₂ O	120 cmH ₂ O
П-ХТА-3 vs К-ХТА-3		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
П-НТА-3 vs К-НТА-3		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
П-ХТА-3 vs П-НТА-3		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
К-ХТА-3 vs К-НТА-3		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
П-ХТА-6 vs К-ХТА-6		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
П-НТА-6 vs К-НТА-6		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
П-ХТА-6 vs П-НТА-6		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
К-ХТА-6 vs К-НТА-6		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
П-ХТА-9 vs К-ХТА-9		p=0,004	p=0,004	p=0,004	p=0,003	p=0,004
П-НТА-9 vs К-НТА-9		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p=0,012	p=0,018
П-ХТА-9 vs П-НТА-9		p=0,009	p=0,009	p=0,012	p=0,009	p=0,009
К-ХТА-9 vs К-НТА-9		p=0,003	p=0,000	p=0,001	p=0,001	p=0,000
П-ХТА-3 vs П-ХТА-6		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
П-ХТА-3 vs П-ХТА-9		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
П-ХТА-6 vs П-ХТА-9		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
П-НТА-3 vs П-НТА-6		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
П-НТА-3 vs П-НТА-9		p=0,012	p=0,012	p=0,012	p=0,012	p=0,012
П-НТА-6 vs П-НТА-9		p>0,050	p=0,012	p=0,009	p=0,006	p=0,003
К-ХТА-3 vs К-ХТА-6		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
К-ХТА-3 vs К-ХТА-9		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
К-ХТА-6 vs К-ХТА-9		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
К-НТА-3 vs К-НТА-6		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
К-НТА-3 vs К-НТА-9		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
К-НТА-6 vs К-НТА-9		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050

4.4.2. АЗОТ МОНОКСИД (NO)

Просечне вредности азот монооксида у коронарном венском ефлуенту изолованих срца хипертензивних и нормотензивних пацова који су пливали 3 недеље и њихових контрола приказане су на графику 41.

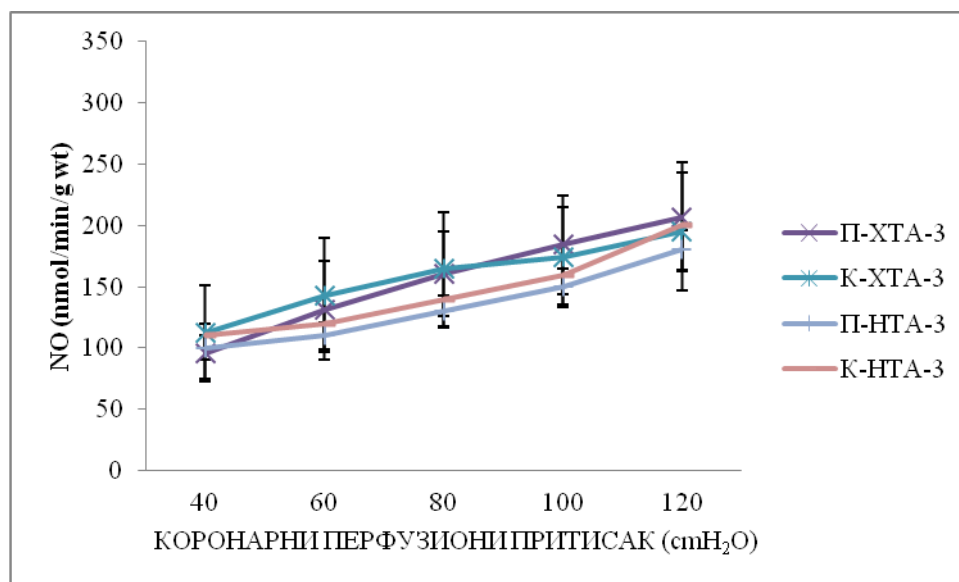


График 41. Приказ средњих вредности азот монооксида у коронарном венском ефлуенту изолованог срца пацова након III недеље истраживања

Просечне вредности NO хипертензивних и нормотензивних пацова који су пливали три недеље се нису статистички значајно разликовале од њихових контрола, нити је постојала статистички значајна разлика у вредностима O₂⁻ између хипертензивних и нормотензивних пацова који су пливали три недеље, као ни између њихових контрола (График 41, Табела 14).

Просечне вредности азот монооксида у коронарном венском ефлуенту изолованих срца хипертензивних и нормотензивних пацова који су пливали 6 недеља и њихових контрола приказане су на графику 42.

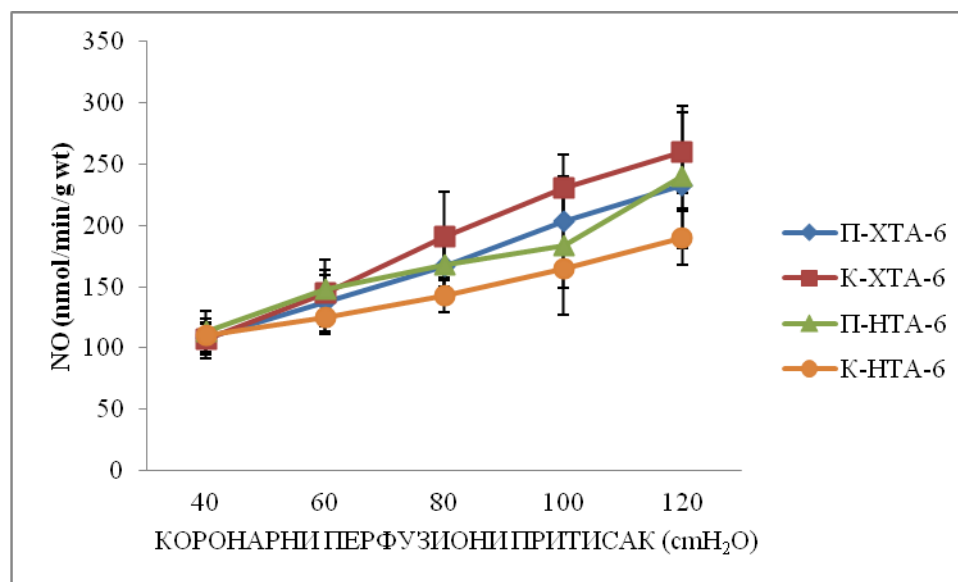


График 42. Приказ средњих вредности азот монооксида у коронарном венском ефлуенту изолованог срца пацова након VI недеље истраживања

Просечне вредности NO хипертензивних и нормотензивних пацова који су пливали шест недеља се нису статистички значајно разликовале од њихових контрола, нити је постојала статистички значајна разлика у вредностима O₂⁻ између хипертензивних и нормотензивних пацова који су пливали шест недеља, као ни између њихових контрола (График 42, Табела 14).

Просечне вредности азот монооксида у коронарном венском ефлуенту изолованих срца хипертензивних и нормотензивних пацова који су пливали 9 недеља и њихових контрола приказане су на графику 43.

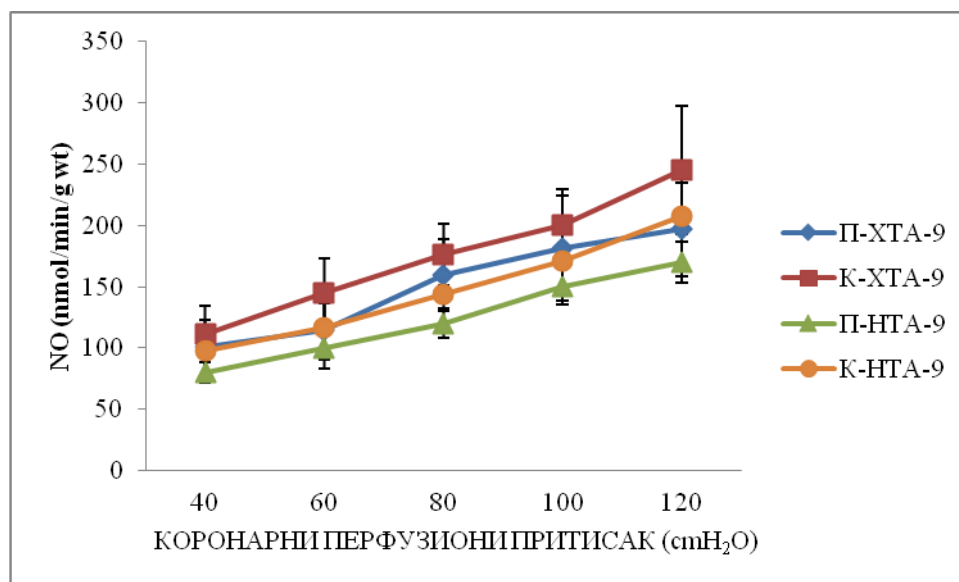


График 43. Приказ средњих вредности азот монооксида у коронарном венском ефлуенту изолованог срца пацова након IX недеље истраживања

Просечне вредности NO хипертензивних и нормотензивних пацова који су пливали девет недеља се нису статистички значајно разликовале од њихових контрола, нити је постојала статистички значајна разлика у вредностима O₂⁻ између хипертензивних и нормотензивних пацова који су пливали девет недеља, као ни између њихових контрола (График 43, Табела 14).

Просечне вредности азот монооксида у коронарном венском ефлуенту изолованог срца хипертензивних пацова тренираних по различитом тренажном протоколу приказане су на графику 44.

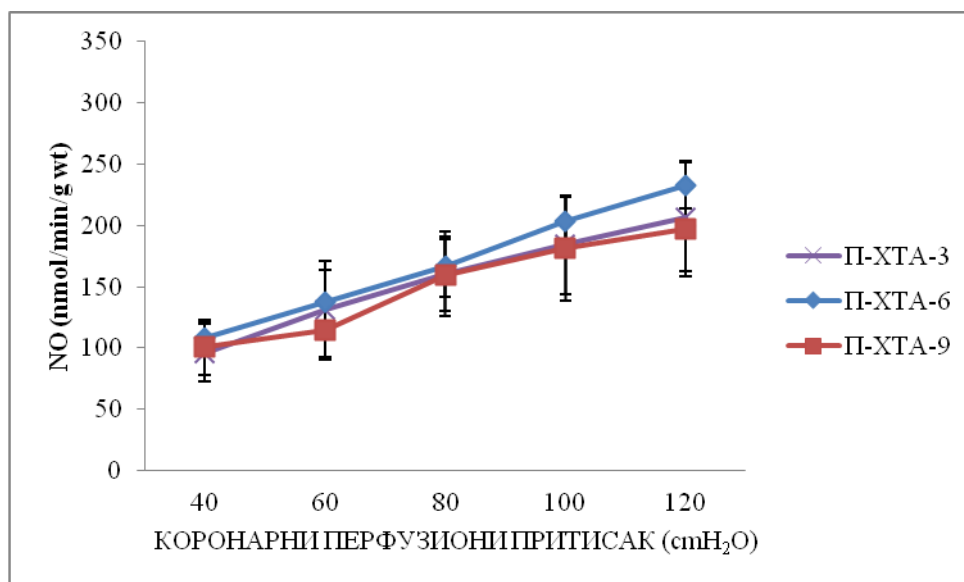


График 44. Приказ средњих вредности азот монооксида у коронарном венском ефлуенту изолованог срца хипертензивних пацова након различитих тренажних протокола

Просечне вредности NO хипертензивних пацова који су пливали по различитим протоколима се нису статистички значајно разликовале (График 44, Табела 14).

Просечне вредности азот монооксида у коронарном венском ефлуенту изолованог срца нормотензивних пацова тренираних по различитом тренажном протоколу приказане су на графику 45.

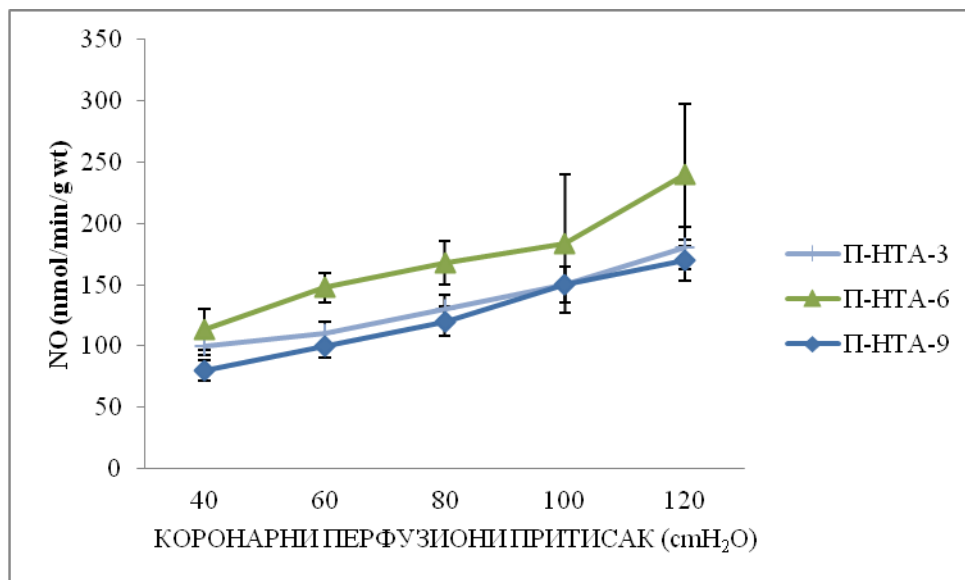


График 45. Приказ средњих вредности азот монооксида у коронарном венском ефлуенту изолованог срца нормотензивних пацова након различитих тренажних протокола

Просечне вредности NO нормотензивних пацова који су пливали шест недеља су биле статистички значајно више од нормотензивних пацова који су пливали девет недеља на свим КПП, и од нормотензивних пацова који су пливали три недеље на КПП 60-120 cmH₂O, док се вредности NO нормотензивних пацова који су пливали три и девет недеља нису статистички значајно разликовале (График 45, Табела 14).

Табела 14. Значајност статистичке разлике (p , *Mann Whitney*) у вредностима параметра азот монооксида између група пацова при различитим вредностима коронарног перфузионог притиска.

Група	КПП	NO				
		40 cmH ₂ O	60 cmH ₂ O	80 cmH ₂ O	100 cmH ₂ O	120 cmH ₂ O
П-ХТА-3 vs К-ХТА-3		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
П-НТА-3 vs К-НТА-3		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
П-ХТА-3 vs П-НТА-3		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
К-ХТА-3 vs К-НТА-3		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
П-ХТА-6 vs К-ХТА-6		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
П-НТА-6 vs К-НТА-6		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
П-ХТА-6 vs П-НТА-6		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
К-ХТА-6 vs К-НТА-6		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
П-ХТА-9 vs К-ХТА-9		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
П-НТА-9 vs К-НТА-9		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
П-ХТА-9 vs П-НТА-9		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
К-ХТА-9 vs К-НТА-9		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
П-ХТА-3 vs П-ХТА-6		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
П-ХТА-3 vs П-ХТА-9		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
П-ХТА-6 vs П-ХТА-9		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
П-НТА-3 vs П-НТА-6		p>0,050	p=0,037	p=0,042	p=0,045	p=0,049
П-НТА-3 vs П-НТА-9		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
П-НТА-6 vs П-НТА-9		p=0,033	p=0,027	p=0,027	p=0,033	p=0,018
К-ХТА-3 vs К-ХТА-6		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
К-ХТА-3 vs К-ХТА-9		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
К-ХТА-6 vs К-ХТА-9		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
К-НТА-3 vs К-НТА-6		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
К-НТА-3 vs К-НТА-9		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
К-НТА-6 vs К-НТА-9		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050

4.4.3. ВОДОНИК ПЕРОКСИД (H_2O_2)

Просечне вредности водоник пероксида у коронарном венском ефлуенту изолованих срца хипертензивних и нормотензивних пацова који су пливали 3 недеље и њихових контрола приказане су на графику 46.

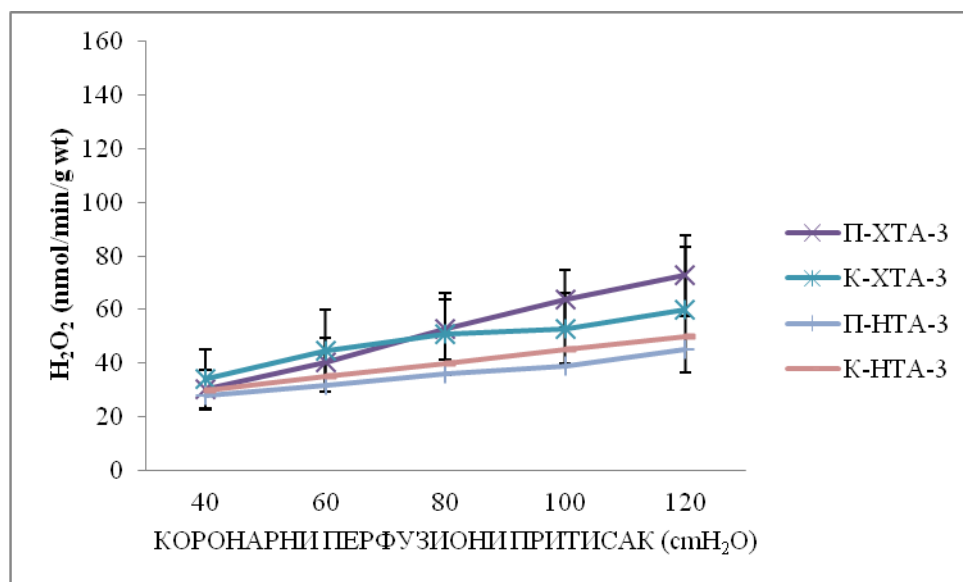


График 46. Приказ средњих вредности водоник пероксида у коронарном венском ефлуенту изолованог срца пацова након III недеље истраживања

Просечне вредности H_2O_2 хипертензивних и нормотензивних пацова који су пливали три недеље се нису статистички значајно разликовале од њихових контрола, док су вредности H_2O_2 хипертензивних пацова који су пливали три недеље биле статистички значајно више на КПП 80-120 cmH₂O у поређењу са нормотензивним пацовима који су пливали три недеље (График 46, Табела 15).

Просечне вредности водоник пероксида у коронарном венском ефлуенту изолованих срца хипертензивних и нормотензивних пацова који су пливали 6 недеља и њихових контрола приказане су на графику 47.

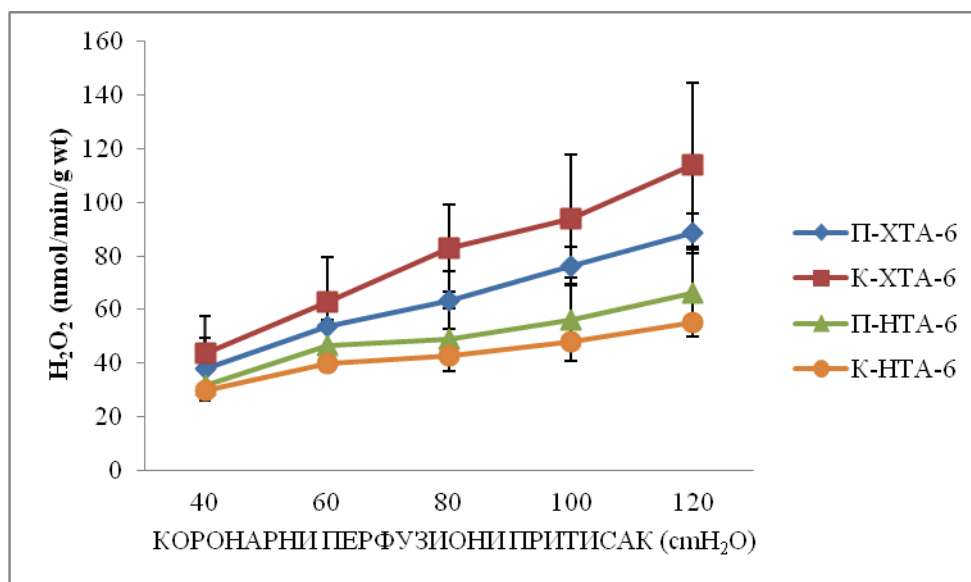


График 47. Приказ средњих вредности водоник пероксида у коронарном венском ефлуенту изолованог срца пацова након VI недеље истраживања

Просечне вредности H₂O₂ хипертензивних и нормотензивних пацова који су пливали три недеље се нису статистички значајно разликовале од њихових контрола, док су вредности H₂O₂ хипертензивних пацова који су пливали три недеље биле статистички значајно више на КПП 100 и 120 cmH₂O у поређењу са нормотензивним пацовима који су пливали шест недеља. Вредности H₂O₂ хипертензивних контрола су биле статистички значајно више на КПП 80-120 cmH₂O у поређењу са нормотензивним контролама (График 47, Табела 15).

Просечне вредности водоник пероксида у коронарном венском ефлуенту изолованих срца хипертензивних и нормотензивних пацова који су пливали 9 недеља и њихових контрола приказане су на графику 48.

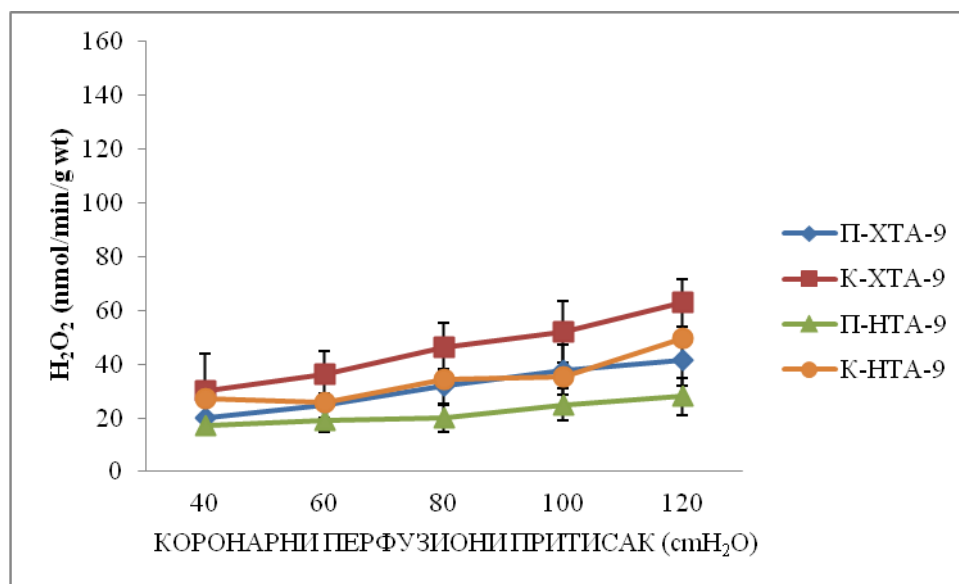


График 48. Приказ средњих вредности водоник пероксида у коронарном венском ефлуенту изолованог срца пацова након IX недеље истраживања

Просечне вредности H₂O₂ хипертензивних пацова који су пливали девет недеља су биле статистички значајно ниже на КПП 60-120 cmH₂O у поређењу са њиховим контролама, док су вредности H₂O₂ нормотензивних која су пливали девет недеља су биле статистички значајно ниже на КПП 80-120 cmH₂O у поређењу са њиховим контролама. Вредности H₂O₂ хипертензивних пацова који су пливали девет недеља су биле статистички значајно више на КПП 80-120 cmH₂O у поређењу са нормотензивним пацовима који су пливали девет недеља. Вредности H₂O₂ хипертензивних контрола су биле статистички значајно више на КПП 80-120 cmH₂O у поређењу са нормотензивним контрола (График 48, Табела 15).

Просечне вредности водоник пероксида у коронарном венском ефлуенту изолованог срца хипертензивних пацова тренираних по различитом тренажном протоколу приказане су на графику 49.

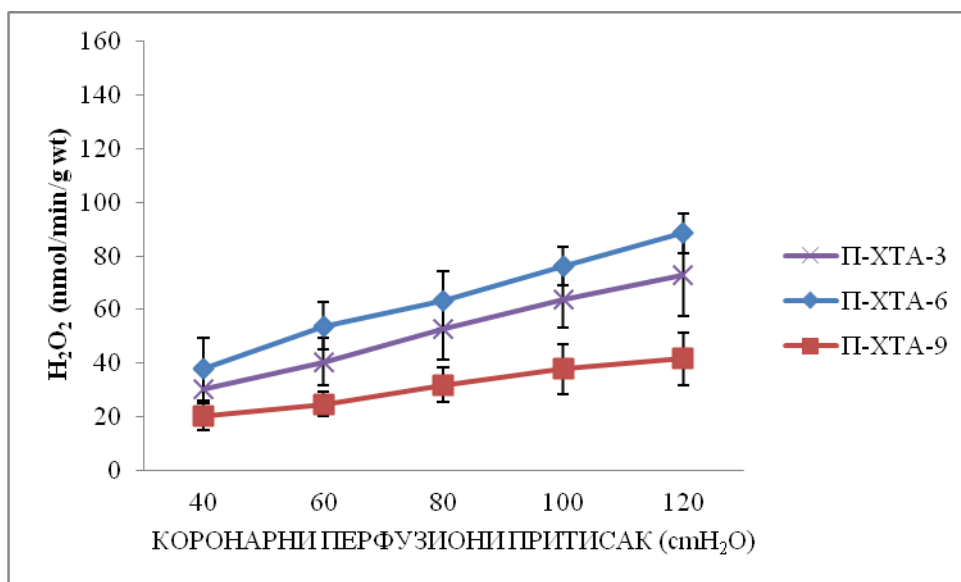


График 49. Приказ средњих вредности водоник пероксида у коронарном венском ефлуенту изолованог срца хипертензивних пацова након различитих тренажних протокола

Просечне вредности H₂O₂ хипертензивних пацова који су пливали девет недеља су биле статистички значајно ниже од хипертензивних пацова који су пливали три и шест недеља на свим КПП, док су вредности H₂O₂ хипертензивних пацова који су пливали три недеље биле статистички значајно ниже од хипертензивних пацова који су пливали шест недеља на највишим притисцима (График 49, Табела 15).

Просечне вредности водоник пероксида у коронарном венском ефлуенту изолованог срца нормотензивних пацова тренираних по различитом тренажном протоколу приказане су на графику 50.

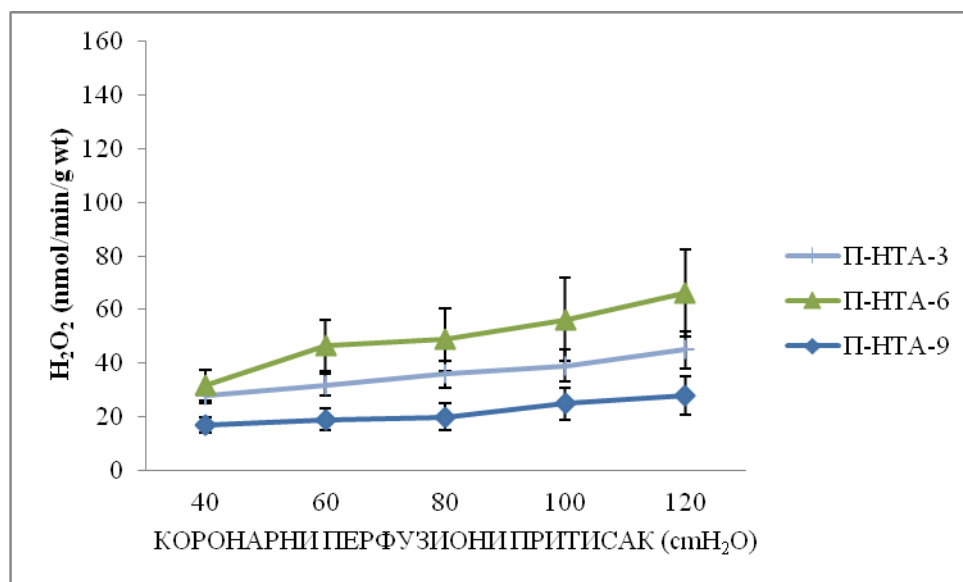


График 50. Приказ средњих вредности водоник пероксида у коронарном венском ефлуенту изолованог срца нормотензивних пацова након различитих тренажних протокола

Просечне вредности H₂O₂ нормотензивних пацова који су пливали девет недеља су биле статистички значајно ниже од нормотензивних пацова који су пливали три и шест недеља на свим КПП, док су вредности H₂O₂ нормотензивних пацова који су пливали три недеље биле статистички значајно ниже од нормотензивних пацова који су пливали шест недеља (График 50, Табела 15).

Табела 15. Значајност статистичке разлике (p , *Mann Whitney*) у вредностима параметра водоник пероксида између група пацова при различитим вредностима коронарног перфузионог притиска.

Група	КПП	H_2O_2				
		40 cmH ₂ O	60 cmH ₂ O	80 cmH ₂ O	100 cmH ₂ O	120 cmH ₂ O
П-ХТА-3 vs К-ХТА-3		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
П-НТА-3 vs К-НТА-3		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
П-ХТА-3 vs П-НТА-3		p>0,050	p>0,050	p=0,049	p=0,037	p=0,029
К-ХТА-3 vs К-НТА-3		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
П-ХТА-6 vs К-ХТА-6		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
П-НТА-6 vs К-НТА-6		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
П-ХТА-6 vs П-НТА-6		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p=0,037	p=0,033
К-ХТА-6 vs К-НТА-6		p>0,050	p>0,050	p=0,037	p=0,024	p=0,018
П-ХТА-9 vs К-ХТА-9		p>0,050	p=0,016	p=0,016	p=0,049	p=0,010
П-НТА-9 vs К-НТА-9		p>0,050	p>0,050	p=0,049	p=0,037	p=0,016
П-ХТА-9 vs П-НТА-9		p>0,050	p>0,050	p=0,049	p=0,049	p=0,049
К-ХТА-9 vs К-НТА-9		p>0,050	p>0,050	p=0,049	p=0,039	p=0,037
П-ХТА-3 vs П-ХТА-6		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p=0,049	p=0,044
П-ХТА-3 vs П-ХТА-9		p=0,049	p=0,007	p=0,008	p=0,015	p=0,015
П-ХТА-6 vs П-ХТА-9		p=0,016	p=0,004	p=0,004	p=0,004	p=0,004
П-НТА-3 vs П-НТА-6		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p=0,023	p=0,018
П-НТА-3 vs П-НТА-9		p=0,009	p=0,008	p=0,007	p=0,012	p=0,016
П-НТА-6 vs П-НТА-9		p=0,009	p=0,006	p=0,006	p=0,006	p=0,001
К-ХТА-3 vs К-ХТА-6		p>0,050	p>0,050	p=0,007	p=0,007	p=0,010
К-ХТА-3 vs К-ХТА-9		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
К-ХТА-6 vs К-ХТА-9		p>0,050	p=0,010	p=0,004	p=0,006	p=0,004
К-НТА-3 vs К-НТА-6		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
К-НТА-3 vs К-НТА-9		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
К-НТА-6 vs К-НТА-9		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050

4.4.4. ИНДЕКС ЛИПИДНЕ ПЕРОКСИДАЦИЈЕ (TBARS)

Просечне вредности индекса липидне пероксидације у коронарном венском ефлуенту изолованих срца хипертензивних и нормотензивних пацова који су пливали 3 недеље и њихових контрола приказане су на графику 51.

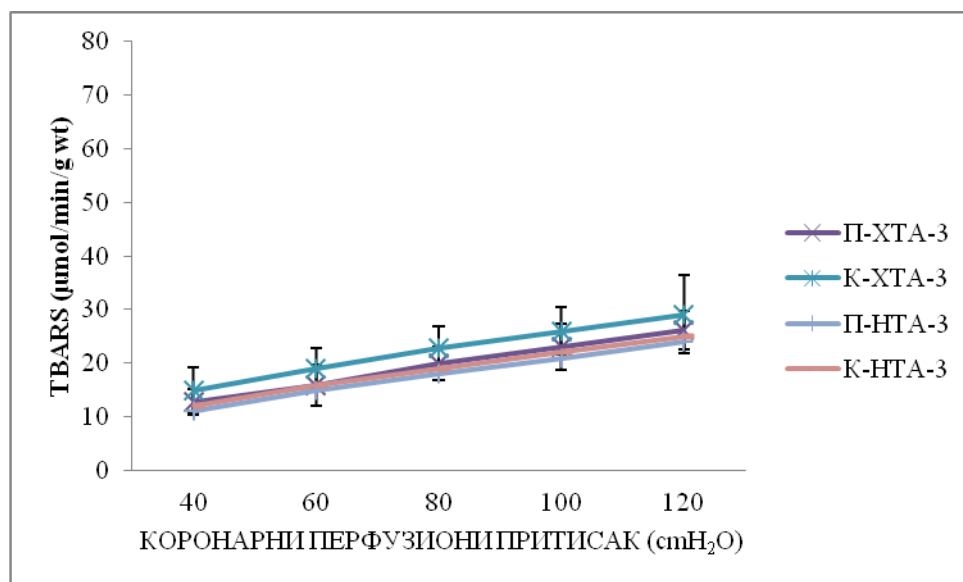


График 51. Приказ средњих вредности индекса липидне пероксидације у коронарном венском ефлуенту изолованог срца пацова након III недеље истраживања

Просечне вредности TBARS-а хипертензивних и нормотензивних пацова који су пливали три недеље се нису статистички значајно разликовале од њихових контрола, нити је постојала статистички значајна разлика у вредностима TBARS-а између хипертензивних и нормотензивних пацова који су пливали три недеље, као ни између њихових контрола (График 51, Табела 16).

Просечне вредности индекса липидне пероксидације у коронарном венском ефлуенту изолованих срца хипертензивних и нормотензивних пацова који су пливали 6 недеља и њихових контрола приказане су на графику 52.

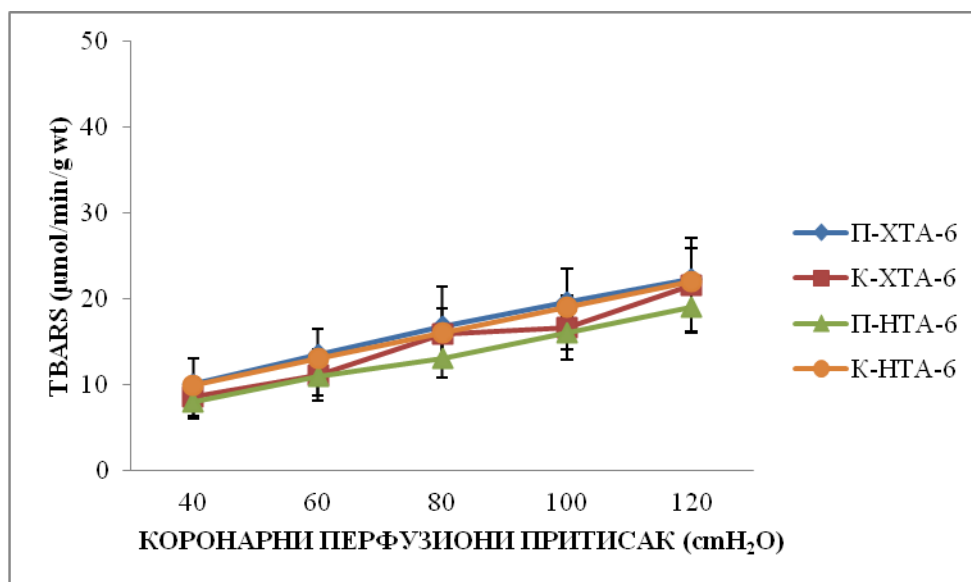


График 52. Приказ средњих вредности индекса липидне пероксидације у коронарном венском ефлуенту изолованог срца пацова након VI недеље истраживања

Просечне вредности TBARS-а хипертензивних и нормотензивних пацова који су пливали шест недеља се нису статистички значајно разликовале од њихових контрола, нити је постојала статистички значајна разлика у вредностима TBARS-а између хипертензивних и нормотензивних пацова који су пливали шест недеља, као ни између њихових контрола (График 52, Табела 16).

Просечне вредности индекса липидне пероксидације у коронарном венском ефлуенту изолованих срца хипертензивних и нормотензивних пацова који су пливали 9 недеља и њихових контрола приказане су на графику 53.

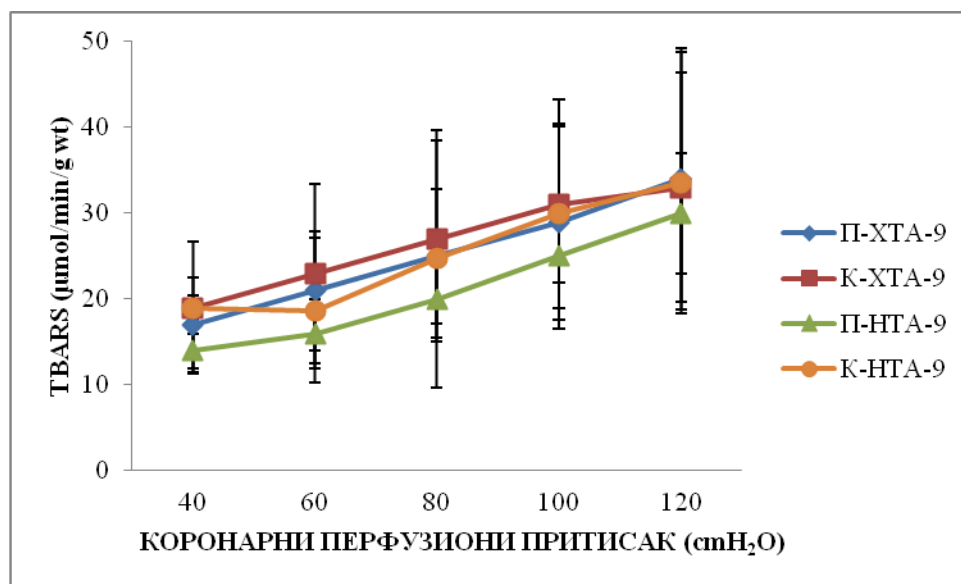


График 53. Приказ средњих вредности индекса липидне пероксидације у коронарном венском ефлуенту изолованог срца пацова након IX недеље истраживања

Просечне вредности TBARS-а хипертензивних и нормотензивних пацова који су пливали девет недеља се нису статистички значајно разликовале од њихових контрола, нити је постојала статистички значајна разлика у вредностима TBARS-а између хипертензивних и нормотензивних пацова који су пливали девет недеља, као ни између њихових контрола (График 53, Табела 16).

Просечне вредности индекса липидне пероксидације у коронарном венском ефлуенту изолованог срца хипертензивних пацова тренираних по различитом тренажном протоколу приказане су на графику 54.

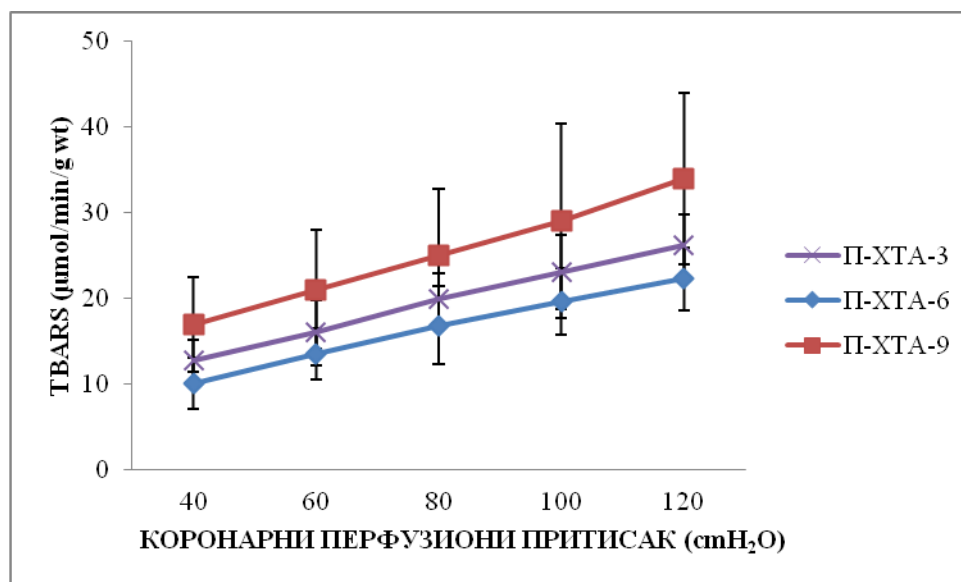


График 54. Приказ средњих вредности индекса липидне пероксидације у коронарном венском ефлуенту изолованог срца хипертензивних пацова након различитих тренажних протокола

Просечне вредности TBARS-а хипертензивних пацова који су пливали по различитим протоколима се нису статистички значајно разликовале (График 54, Табела 16).

Просечне вредности индекса липидне пероксидације у коронарном венском ефлуенту изолованог срца нормотензивних пацова тренираних по различитом тренажном протоколу приказане су на графику 55.

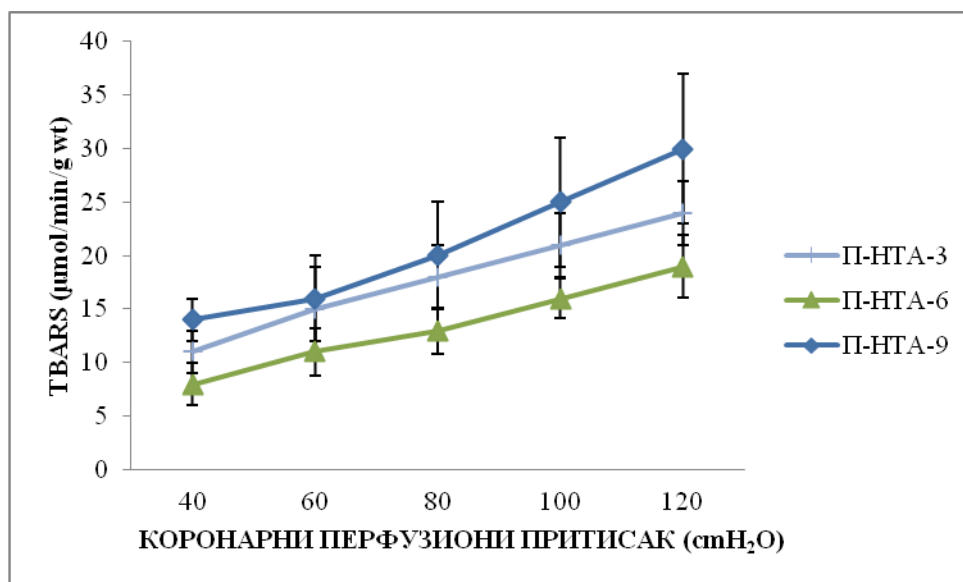


График 55. Приказ средњих вредности индекса липидне пероксидације у коронарном венском ефлуенту изолованог срца нормотензивних пацова након различитих тренажних протокола

Просечне вредности TBARS-а нормотензивних пацова који су пливали по различитим протоколима се нису статистички значајно разликовале (График 55, Табела 16).

Табела 16. Значајност статистичке разлике (p , *Mann Whitney*) у вредностима параметра индекса липидне пероксидације између група пацова при различитим вредностима коронарног перфузионог притиска.

Група	КПП	TBARS				
		40 cmH ₂ O	60 cmH ₂ O	80 cmH ₂ O	100 cmH ₂ O	120 cmH ₂ O
П-ХТА-3 vs К-ХТА-3		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
П-НТА-3 vs К-НТА-3		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
П-ХТА-3 vs П-НТА-3		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
К-ХТА-3 vs К-НТА-3		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
П-ХТА-6 vs К-ХТА-6		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
П-НТА-6 vs К-НТА-6		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
П-ХТА-6 vs П-НТА-6		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
К-ХТА-6 vs К-НТА-6		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
П-ХТА-9 vs К-ХТА-9		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
П-НТА-9 vs К-НТА-9		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
П-ХТА-9 vs П-НТА-9		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
К-ХТА-9 vs К-НТА-9		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
П-ХТА-3 vs П-ХТА-6		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
П-ХТА-3 vs П-ХТА-9		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
П-ХТА-6 vs П-ХТА-9		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
П-НТА-3 vs П-НТА-6		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
П-НТА-3 vs П-НТА-9		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
П-НТА-6 vs П-НТА-9		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
К-ХТА-3 vs К-ХТА-6		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
К-ХТА-3 vs К-ХТА-9		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
К-ХТА-6 vs К-ХТА-9		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
К-НТА-3 vs К-НТА-6		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
К-НТА-3 vs К-НТА-9		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050
К-НТА-6 vs К-НТА-9		p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050	p>0,050

4.5. УТИЦАЈ РАЗЛИЧИТИХ ТРЕНАЖНИХ ПРОТОКОЛА НА ДИНАМИКУ ПАРАМЕТАРА ОКСИДАЦИОНОГ СТРЕСА У УЗОРЦИМА ПЛАЗМЕ И МАРКЕРА АНТИОКСИДАЦИОНЕ ЗАШТИТЕ У ЛИЗАТУ ЕРИТРОЦИТА ХИПЕРТЕНЗИВНИХ И НОРМОТЕНЗИВНИХ ПАЦОВА

Ефекти различитих тренажних протокола на параметре оксидационог стреса (супероксид анјон радикал (O_2^-), азот моноксид (NO), водоник пероксид (H_2O_2) и индекс липидне пероксидације (TBARS), као и различитих антиоксидативних ензима типа каталазе (CAT) и супероксид-дизмутазе (SOD) и неензимског антиоксиданса глутатиона (GSH) у узорцима плазме и лизираних еритроцита крви пацова, приказани су графички.

Након сваке експерименталне недеље мерене су вредности одређеног параметра оксидационог стреса, статистичком анализом анализирани и међусобно поређене експерименталне групе након одређеног експерименталног периода.

4.5.1. СУПЕРОКСИД АНЈОН РАДИКАЛ (O_2^-)

Просечне вредности супероксид анјон радикала у плазми хипертензивних и нормотензивних пацова који су пливали 3 недеље и њихових контрола приказане су на графику 56.

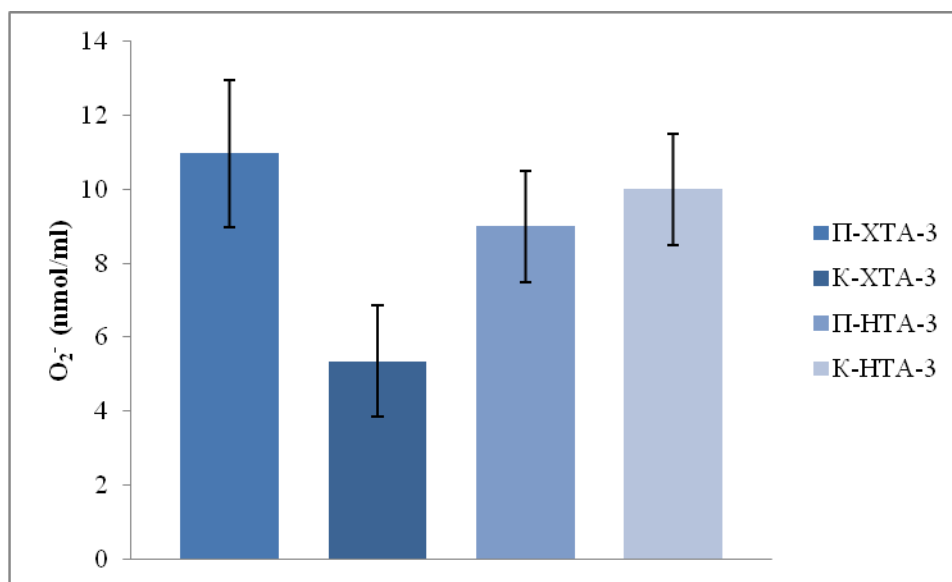


График 56. Приказ средњих вредности супероксид анјон радикала у плазми пацова након III недеље истраживања

Просечне вредности O_2^- хипертензивних пацова који су пливали три недеље су биле статистички значајно више у поређењу са њиховим контролама ($p=0,001$, *Mann Whitney*), док се вредности O_2^- нормотензивних пацова који су пливали три недеље нису статистички значајно разликовале. Вредности O_2^- хипертензивних пацова који су пливали три недеље се нису статистички значајно разликовале од нормотензивних пацова који су пливали три недеље, док су вредности O_2^- хипертензивних контрола биле статистички значајно ниже у поређењу са нормотензивним контролама ($p=0,018$, *Mann Whitney*), (График 56).

Просечне вредности супероксид анјон радикала у плазми хипертензивних и нормотензивних пацова који су пливали 6 недеља и њихових контрола приказане су на графику 57.

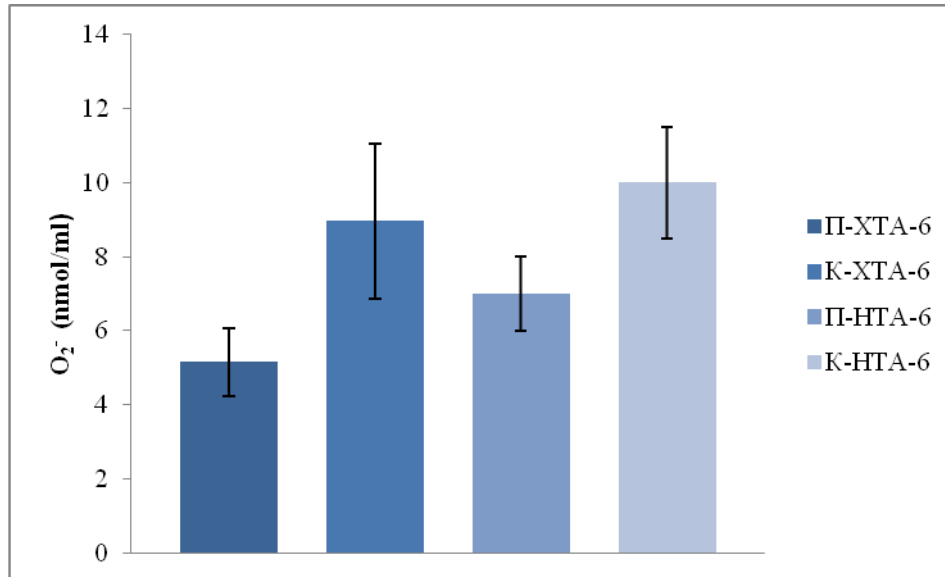


График 57. Приказ средњих вредности супероксид анјон радикала у плазми пацова након VI недеље истраживања

Просечне вредности O_2^- хипертензивних ($p=0,005$, *Mann Whitney*) и нормотензивних пацова ($p=0,018$, *Mann Whitney*), који су пливали шест недеља су биле статистички значајно ниже у поређењу са њиховим контролама. Вредности O_2^- хипертензивних пацова који су пливали шест недеља су биле статистички значајно ниже од нормотензивних пацова који су пливали шест недеља ($p=0,048$, *Mann Whitney*), док се вредности O_2^- хипертензивних и нормотензивних нису статистички значајно разликовале, (График 57).

Просечне вредности супероксид анјон радикала у плазми хипертензивних и нормотензивних пацова који су пливали 9 недеља и њихових контрола приказане су на графику 58.

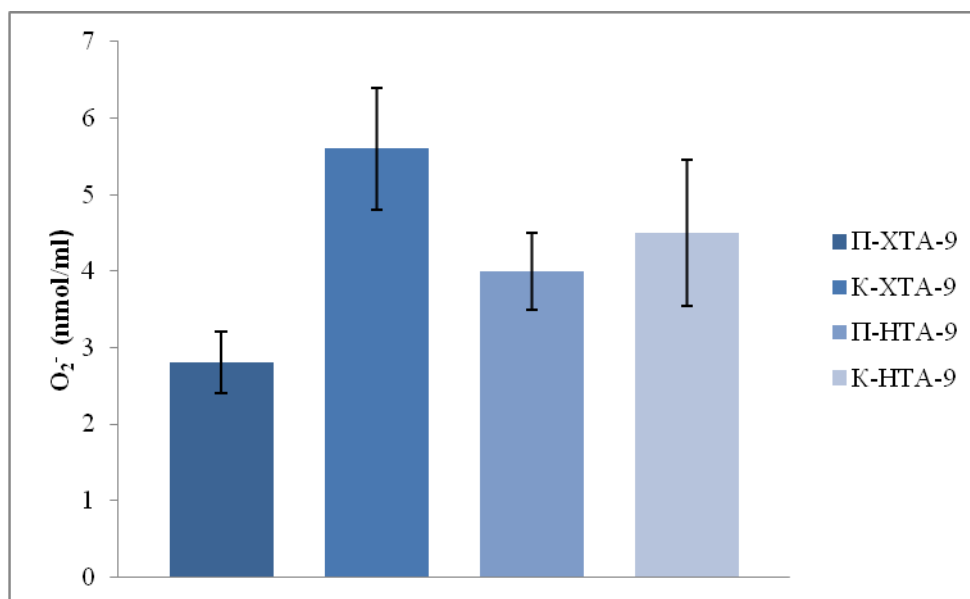


График 58. Приказ средњих вредности супероксид анјон радикала у плазми пацова након IX недеље истраживања

Просечне вредности O_2^- хипертензивних пацова који су пливали девет недеља су биле статистички значајно ниже у поређењу са њиховим контролама ($p=0,008$, *Mann Whitney*), док се вредности O_2^- нормотензивних пацова који су пливали шест недеља нису разликовале од њихових контрола. Вредности O_2^- хипертензивних пацова који су пливали девет недеља су биле статистички значајно ниже од нормотензивних пацова који су пливали девет недеља ($p=0,037$, *Mann Whitney*), (График 58).

Просечне вредности супероксид анјон радикала у плазми хипертензивних пацова тренираних по различитом тренажном протоколу приказане су на графику 59.

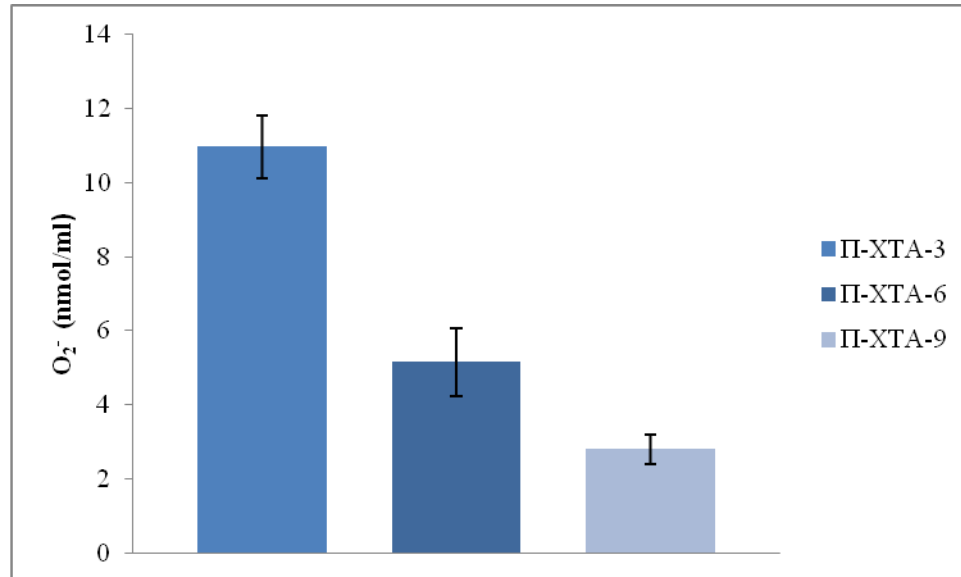


График 59. Приказ средњих вредности индекса липидне пероксидације у плазми хипертензивних пацова након различитих тренажних протокола

Просечне вредности O_2^- хипертензивних пацова који су пливали три недеље су биле статистички значајно више од хипертензивних пацова који су пливали шест ($p=0,001$, *Mann Whitney*) и девет недеља ($p=0,002$, *Mann Whitney*), а вредности O_2^- хипертензивних пацова који су пливали шест су биле статистички значајно више од хипертензивних пацова који су пливали девет недеља ($p=0,015$, *Mann Whitney*), (График 59).

Просечне вредности супероксид анјон радикала у плазми нормотензивних пацова тренираних по различитом тренажном протоколу приказане су на графику 60.

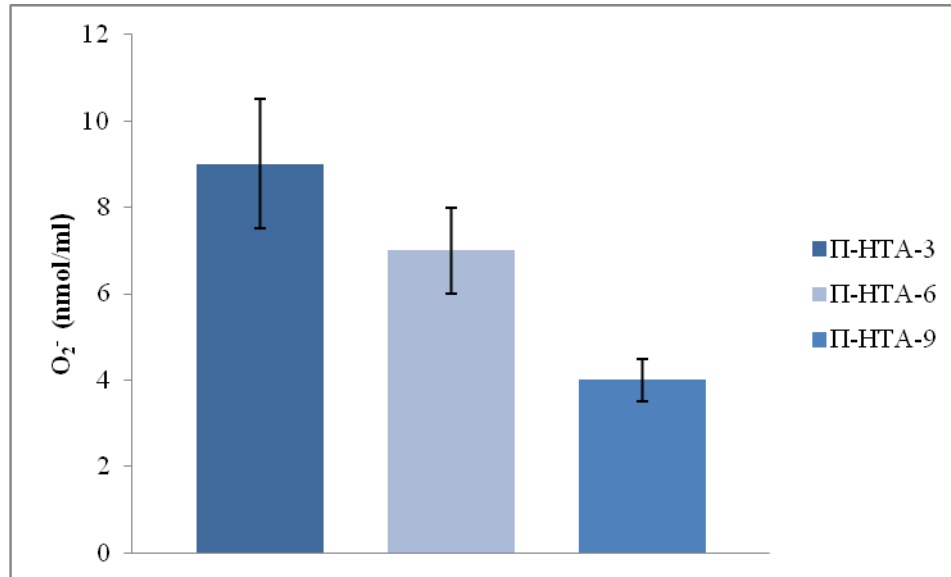


График 60. Приказ средњих вредности индекса липидне пероксидације у плазми нормотензивних пацова након различитих тренажних протокола

Просечне вредности O_2^- нормотензивних пацова који су пливали три недеље су биле статистички значајно више од нормотензивних пацова који су пливали шест ($p=0,049$, *Mann Whitney*) и девет недеља ($p=0,002$, *Mann Whitney*), а вредности O_2^- нормотензивних пацова који су пливали шест су биле статистички значајно више од нормотензивних пацова који су пливали девет недеља ($p=0,008$, *Mann Whitney*), (График 60).

4.5.2. АЗОТ МОНОКСИД (NO)

Просечне вредности азот монооксида у плазми хипертензивних и нормотензивних пацова који су пливали 3 недеље и њихових контрола приказане су на графику 61.

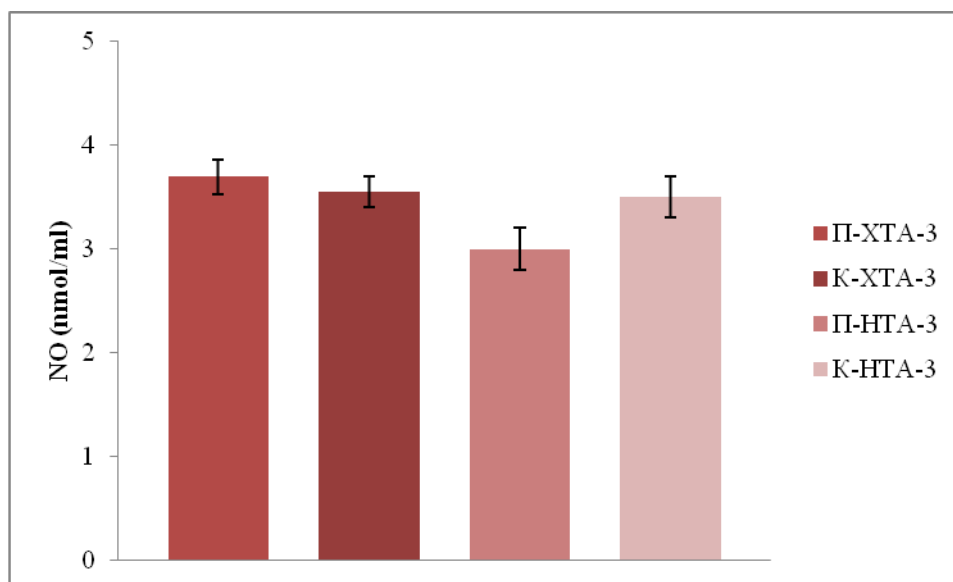


График 61. Приказ средњих вредности азот монооксида у плазми пацова након III недеље истраживања

Просечне вредности NO хипертензивних пацова који су пливали три недеље се нису статистички разликовале од њихових контрола, док су вредности NO нормотензивних пацова који су пливали три недеље биле статистички значајно ниже од њихових контрола ($p=0,047$, *Mann Whitney*). Вредности NO хипертензивних пацова биле статистички значајно више у поређењу са нормотензивним пацовима који су пливали три недеље ($p=0,022$, *Mann Whitney*), док се њихове контроле нису статистички значајно разликовале (График 61).

Просечне вредности азот монооксида у плазми хипертензивних и нормотензивних пацова који су пливали 6 недеља и њихових контрола приказане су на графику 62.

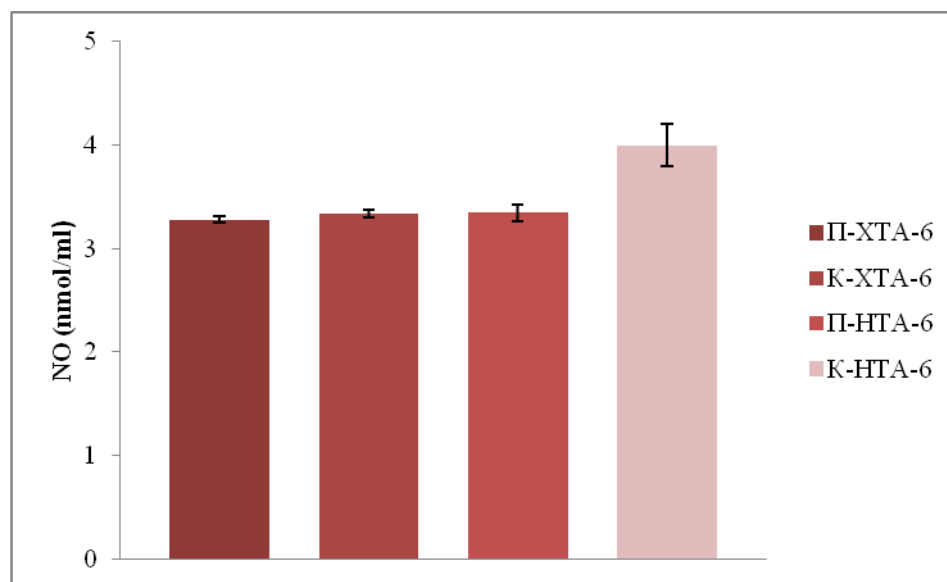


График 62. Приказ средњих вредности азот монооксида у плазми пацова након VI недеље истраживања

Просечне вредности NO хипертензивних ($p=0,030$, *Mann Whitney*) и нормотензивних ($p=0,009$, *Mann Whitney*) пацова који су пливали шест недеља су биле статистички значајно ниже од њихових контрола. Није било статистички значане разлике између хипертензивних и нормотензивних пацова који су пливали шест недеља, док су вредности NO хипертензивних контрола биле статистички значајно ниже од нормотензивних контрола ($p=0,008$, *Mann Whitney*), (График 62).

Просечне вредности азот монооксида у плазми хипертензивних и нормотензивних пацова који су пливали 9 недеља и њихових контрола приказане су на графику 63.

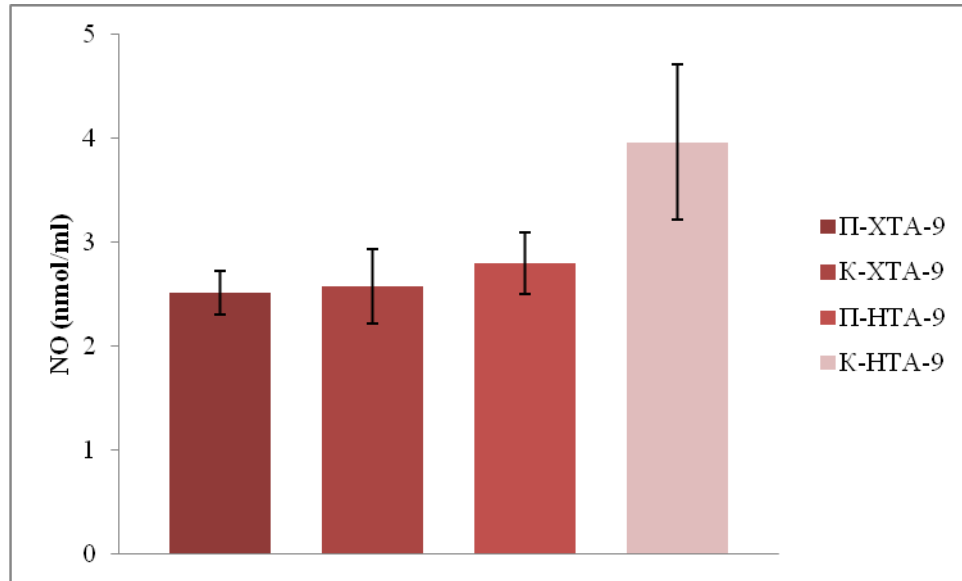


График 63. Приказ средњих вредности азот монооксида у плазми пацова након IX недеље истраживања

Просечне вредности NO хипертензивних пацова који су пливали девет недеља се нису статистички значајно разликовале од њихових контрола, док су вредности NO нормотензивних пацова који су пливали девет недеља биле статистички значајно ниже у поређењу са њиховим контролама ($p=0,018$, *Mann Whitney*). Није било статистички значане разлике између хипертензивних и нормотензивних пацова који су пливали девет недеља, као ни између њихових контрола (График 63).

Просечне вредности азот монооксида у плазми хипертензивних пацова тренираних по различитом тренажном протоколу приказане су на графику 64.

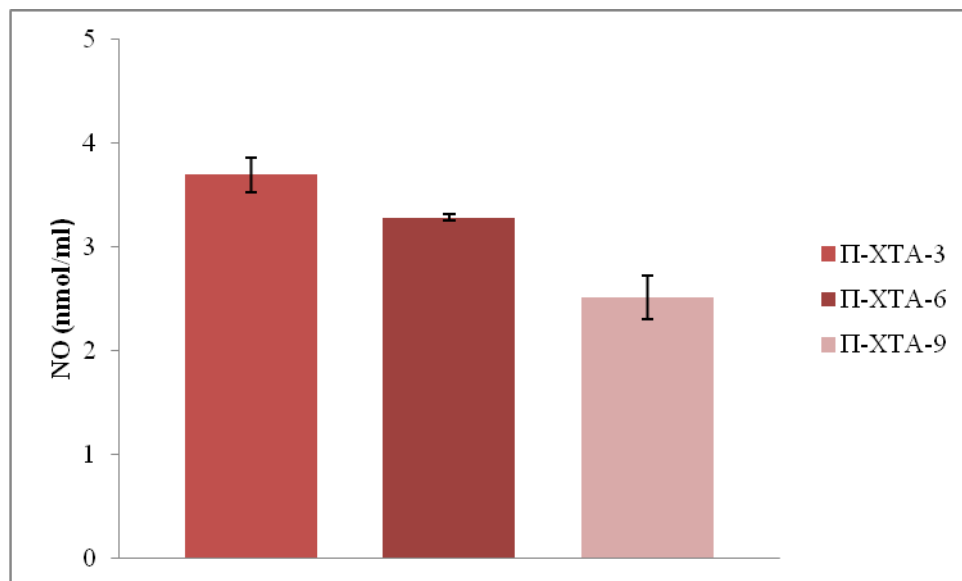


График 64. Приказ средњих вредности азот монооксида у плазми хипертензивних пацова након различитих тренажних протокола

Просечне вредности NO хипертензивних пацова који су пливали три недеље су биле статистички значајно више од хипертензивних пацова који су пливали шест ($p=0,006$, *Mann Whitney*) и девет недеља ($p=0,002$, *Mann Whitney*), а вредности NO хипертензивних пацова који су пливали шест су биле статистички значајно више од хипертензивних пацова који су пливали девет недеља ($p=0,002$, *Mann Whitney*), (График 64).

Просечне вредности азот монооксида у плазми нормотензивних пацова тренираних по различитом тренажном протоколу приказане су на графику 65.

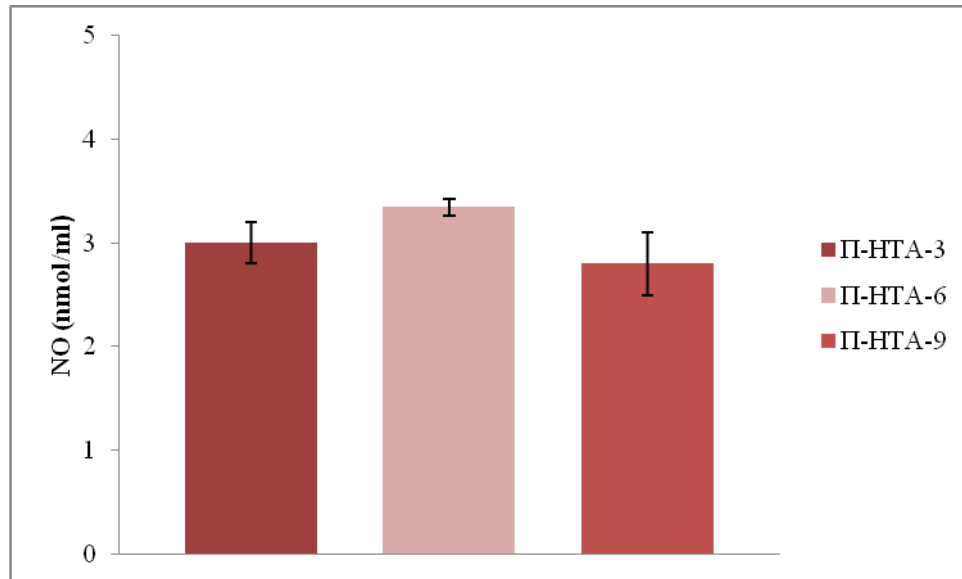


График 65. Приказ средњих вредности азот монооксида у плазми нормотензивних пацова након различитих тренажних протокола

Просечне вредности NO нормотензивних пацова који су пливали три недеље су биле статистички значајно ниже од нормотензивних пацова који су пливали шест ($p=0,036$, *Mann Whitney*) и девет недеља ($p=0,042$, *Mann Whitney*), а вредности NO нормотензивних пацова који су пливали шест су биле статистички значајно више од нормотензивних пацова који су пливали девет недеља ($p=0,012$, *Mann Whitney*), (График 65).

4.5.3. ВОДОНИК ПЕРОКСИД (H_2O_2)

Просечне вредности водоник пероксида у плазми хипертензивних и нормотензивних пацова који су пливали 3 недеље и њихових контрола приказане су на графику 66.

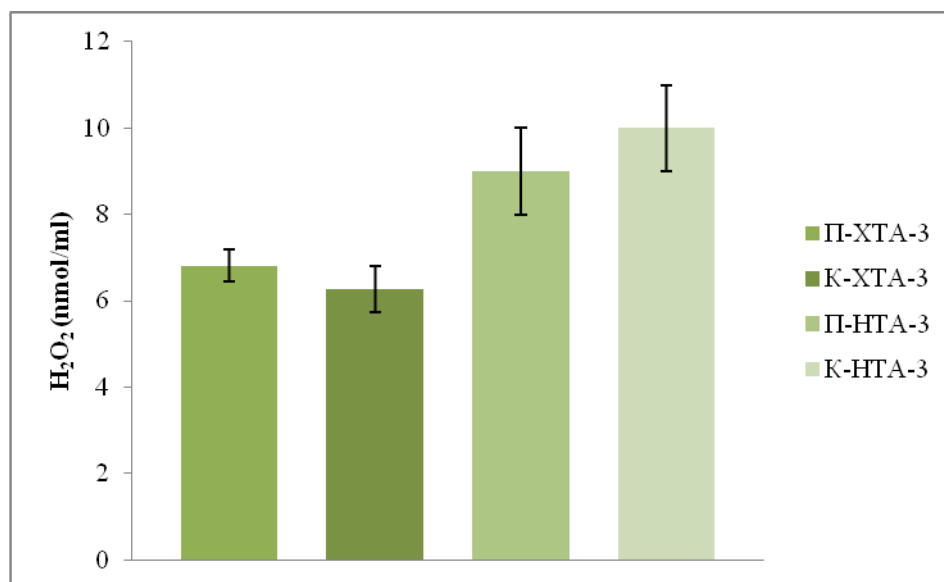


График 66. Приказ средњих вредности водоник пероксида у плазми пацова након III недеље истраживања

Просечне вредности H_2O_2 хипертензивних пацова који су пливали три недеље су биле статистички значајно више у поређењу са њиховим контролама ($p=0,040$, *Mann Whitney*), док су вредности H_2O_2 нормотензивних пацова који су пливали три недеље су биле статистички значајно ниже од њихових контрола ($p=0,048$, *Mann Whitney*). Вредности H_2O_2 хипертензивних пацова биле статистички значајно ниже у поређењу са нормотензивним пацовима који су пливали три недеље ($p=0,029$, *Mann Whitney*), а вредности H_2O_2 хипертензивних контрола су биле статистички значајно ниже у поређењу са нормотензивним контролама ($p=0,012$, *Mann Whitney*), (График 66).

Просечне вредности водоник пероксида у плазми хипертензивних и нормотензивних пацова који су пливали 6 недеља и њихових контрола приказане су на графику 67.

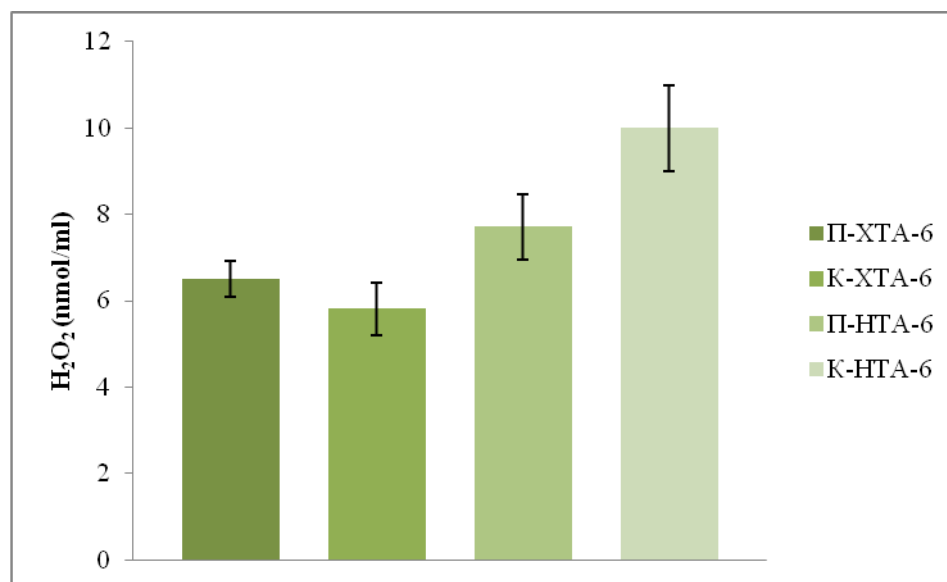


График 67. Приказ средњих вредности водоник пероксида у плазми пацова након VI недеље истраживања

Просечне вредности H₂O₂ хипертензивних пацова који су пливали шест недеља су биле статистички значајно више у поређењу са њиховим контролама ($p=0,027$, *Mann Whitney*), док су вредности H₂O₂ нормотензивних пацова који су пливали шест недеља су биле статистички значајно ниже од њихових контрола ($p=0,018$, *Mann Whitney*). Вредности H₂O₂ хипертензивних пацова биле статистички значајно ниже у поређењу са нормотензивним пацовима који су пливали три недеље ($p=0,023$, *Mann Whitney*), а вредности H₂O₂ хипертензивних контрола су биле статистички значајно ниже у поређењу са нормотензивним контролама ($p=0,002$, *Mann Whitney*), (График 67).

Просечне вредности водоник пероксида у плазми хипертензивних и нормотензивних пацова који су пливали 9 недеља и њихових контрола приказане су на графику 68.

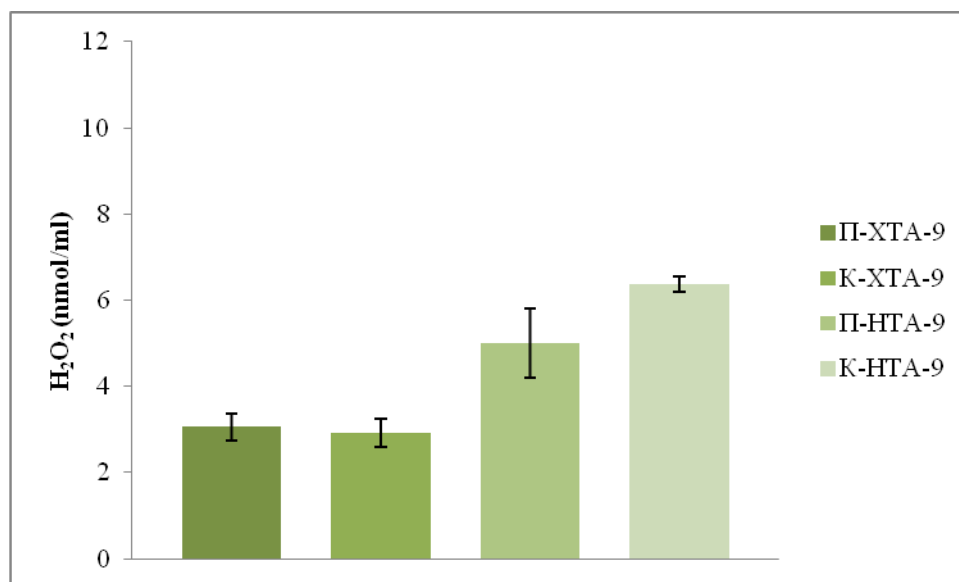


График 68. Приказ средњих вредности водоник пероксида у плазми пацова након IX недеље истраживања

Просечне вредности H₂O₂ хипертензивних пацова који су пливали девет недеља се нису статистички значајно разликовале од њихових контрола, док су вредности H₂O₂ нормотензивних пацова који су пливали девет недеља биле статистички значајно ниже у поређењу са њиховим контролама (**p=0,012, Mann Whitney**). Вредности H₂O₂ хипертензивних пацова који су пливали девет недеља су биле статистички значајно ниже од нормотензивних пацова који су пливали девет недеља (**p=0,009, Mann Whitney**), а вредности H₂O₂ хипертензивних контрола су биле статистички значајно ниже у поређењу са нормотензивним контролама (**p=0,002, Mann Whitney**), (График 68).

Просечне вредности водоник пероксида у плазми хипертензивних пацова тренираних по различитом тренажном протоколу приказане су на графику 69.

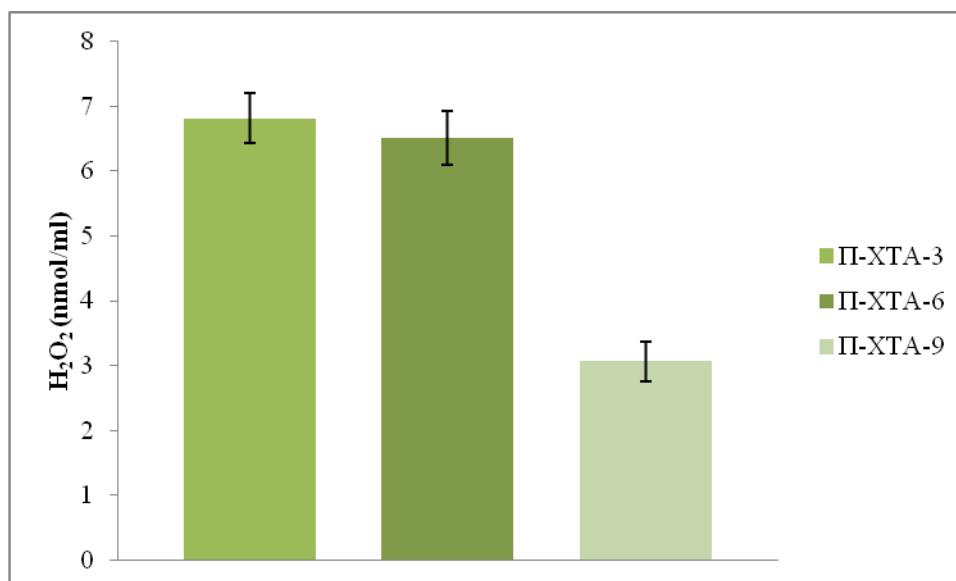


График 69. Приказ средњих вредности водоник пероксида у плазми хипертензивних пацова након различитих тренажних протокола

Просечне вредности H_2O_2 хипертензивних пацова који су пливали три недеље су биле статистички значајно више од хипертензивних пацова који су пливали девет недеља ($p=0,002$, *Mann Whitney*), док се нису значајно разликовале од хипертензивних пацова који су пливали шест недеља, а вредности H_2O_2 хипертензивних пацова који су пливали шест су биле статистички значајно више од хипертензивних пацова који су пливали девет недеља ($p=0,003$, *Mann Whitney*), (График 69).

Просечне вредности водоник пероксида у плазми нормотензивних пацова тренираних по различитом тренажном протоколу приказане су на графику 70.

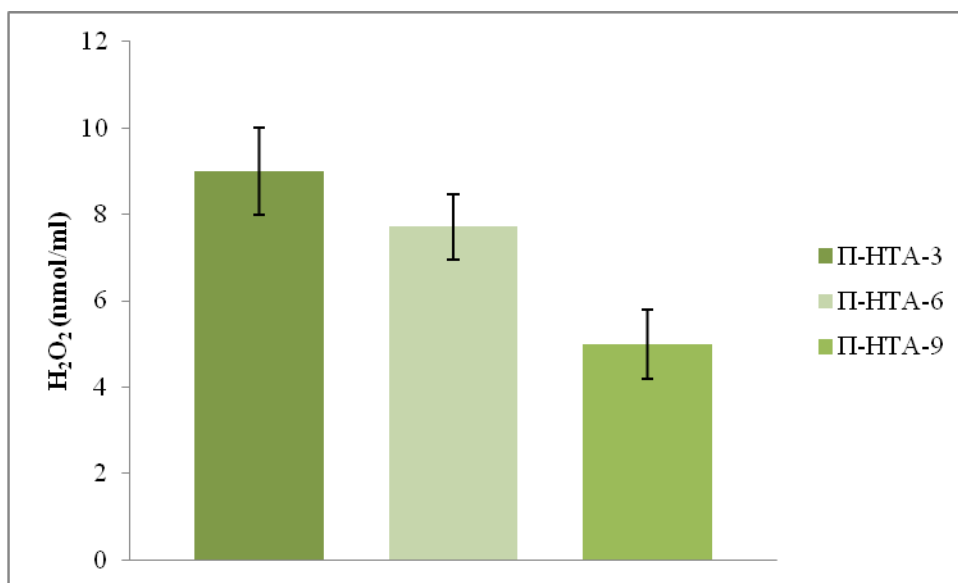


График 70. Приказ средњих вредности водоник пероксида у плазми нормотензивних пацова након различитих тренажних протокола

Просечне вредности H_2O_2 нормотензивних пацова који су пливали три недеље су биле статистички значајно више од нормотензивних пацова који су пливали девет недеља ($p=0,012$, *Mann Whitney*), док се нису значајно разликовале од нормотензивних пацова који су пливали шест недеља, а вредности H_2O_2 нормотензивних пацова који су пливали шест су биле статистички значајно више од нормотензивних пацова који су пливали девет недеља ($p=0,018$, *Mann Whitney*), (График 70).

4.5.4. ИНДЕКС ЛИПИДНЕ ПЕРОКСИДАЦИЈЕ (TBARS)

Просечне вредности индекса липидне пероксидације у плазми хипертензивних и нормотензивних пацова који су пливали 3 недеље и њихових контрола приказане су на графику 71.

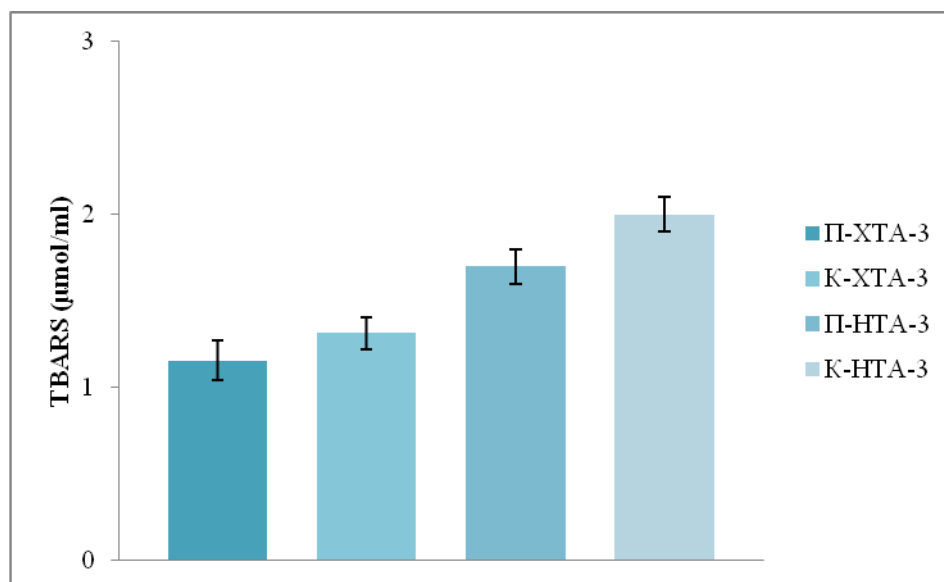


График 71. Приказ средњих вредности индекса липидне пероксидације у плазми пацова након III недеље истраживања

Просечне вредности TBARS-а хипертензивних ($p=0,018$, *Mann Whitney*) и нормотензивних ($p=0,012$, *Mann Whitney*) пацова који су пливали три недеље су биле статистички значајно ниже од њихових контрола, док су вредности TBARS-а хипертензивних пацова који су пливали три недеље биле статистички значајно ниже у поређењу са нормотензивним пацовима који су пливали три недеље ($p=0,009$, *Mann Whitney*), а вредности TBARS-а хипертензивних контрола су биле статистички значајно ниже од нормотензивних контрола ($p=0,008$, *Mann Whitney*), (График 71).

Просечне вредности индекса липидне пероксидације у плазми хипертензивних и нормотензивних пацова који су пливали 6 недеља и њихових контрола приказане су на графику 72.

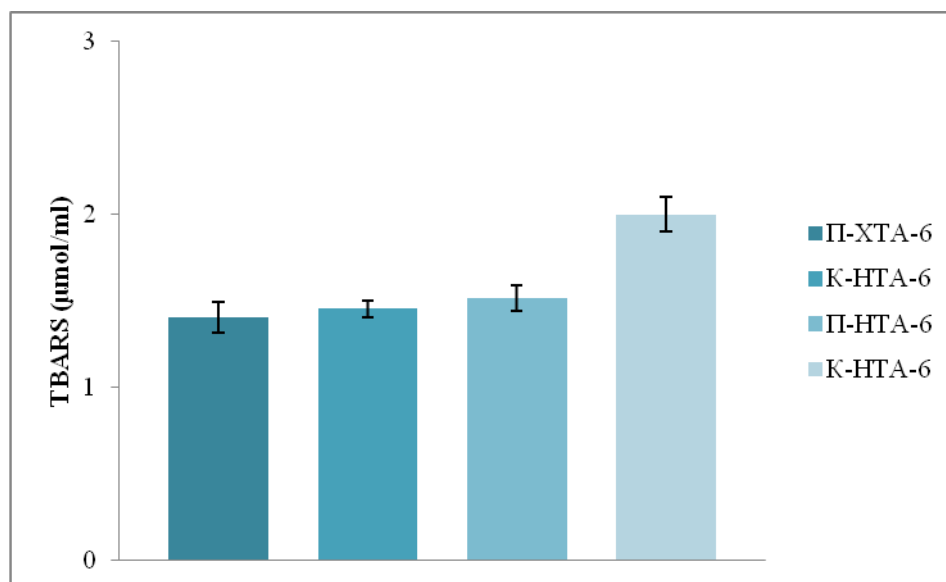


График 72. Приказ средњих вредности индекса липидне пероксидације у плазми пацова након VI недеље истраживања

Просечне вредности TBARS-а хипертензивних пацова који су пливали шест недеља се нису статистички значајно разликовале од њихових контрола, док су вредности TBARS-а нормотензивних пацова који су пливали шест недеља биле статистички значајно ниже у поређењу са њиховим контролама ($p=0,013$, *Mann Whitney*). Није било статистички значајне разлике између хипертензивних и нормотензивних пацова који су пливали шест недеља, док су вредности TBARS-а хипертензивних контрола биле статистички значајно ниже од нормотензивних контрола ($p=0,011$, *Mann Whitney*), (График 72).

Просечне вредности индекса липидне пероксидације у плазми хипертензивних и нормотензивних пацова који су пливали 9 недеља и њихових контрола приказане су на графику 73.

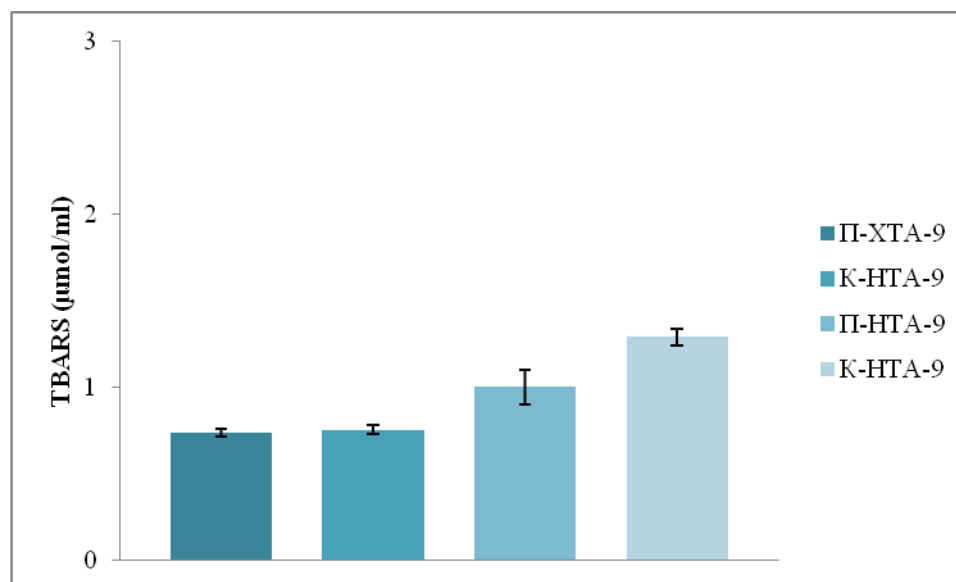


График 73. Приказ средњих вредности индекса липидне пероксидације у плазми пацова након IX недеље истраживања

Просечне вредности TBARS-а хипертензивних пацова који су пливали девет недеља се нису статистички значајно разликовале од њихових контрола, док су вредности TBARS-а нормотензивних пацова који су пливали девет недеља биле статистички значајно ниже у поређењу са њиховим контролама ($p=0,021$, *Mann Whitney*). Вредности TBARS-а хипертензивних пацова који су пливали девет недеља су биле статистички значајно ниже у поређењу са нормотензивним пацовима који су пливали девет недеља ($p=0,018$, *Mann Whitney*), а вредности TBARS-а хипертензивних контрола биле статистички значајно ниже од нормотензивних контрола ($p=0,011$, *Mann Whitney*), (График 73).

Просечне вредности индекса липидне пероксидације у плазми хипертензивних пацова тренираних по различитом тренажном протоколу приказане су на графику 74.

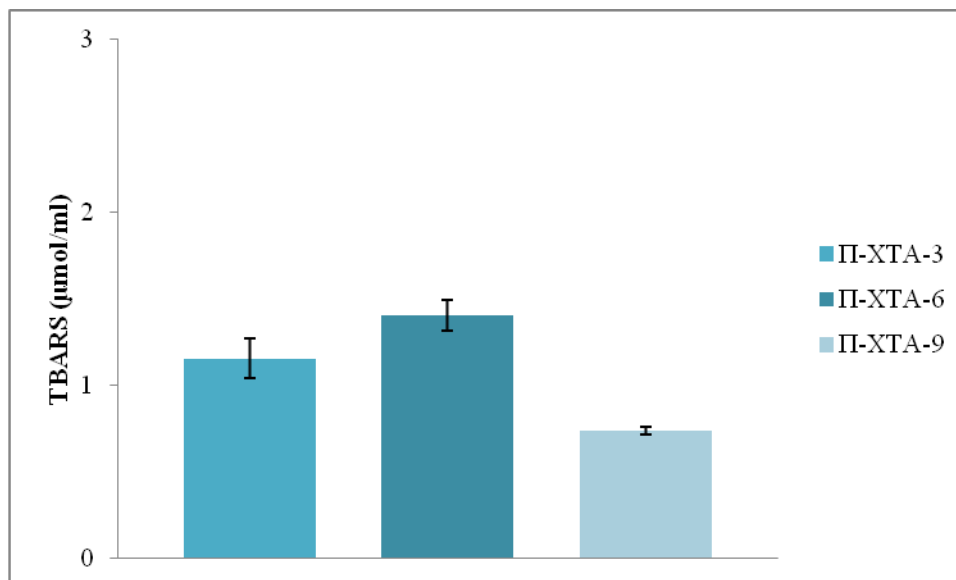


График 74. Приказ средњих вредности индекса липидне пероксидације у плазми хипертензивних пацова након различитих тренажних протокола

Просечне вредности TBARS-а хипертензивних пацова који су пливали три недеље су биле статистички значајно више од хипертензивних пацова који су пливали девет недеља ($p=0,002$, *Mann Whitney*), док су биле статистички значајно ниже од хипертензивних пацова који су пливали шест недеља ($p=0,005$, *Mann Whitney*), а вредности TBARS-а хипертензивних пацова који су пливали шест су биле статистички значајно више од хипертензивних пацова који су пливали девет недеља ($p=0,003$, *Mann Whitney*), (График 74).

Просечне вредности индекса липидне пероксидације у плазми нормотензивних пацова тренираних по различитом тренажном протоколу приказане су на графику 75.

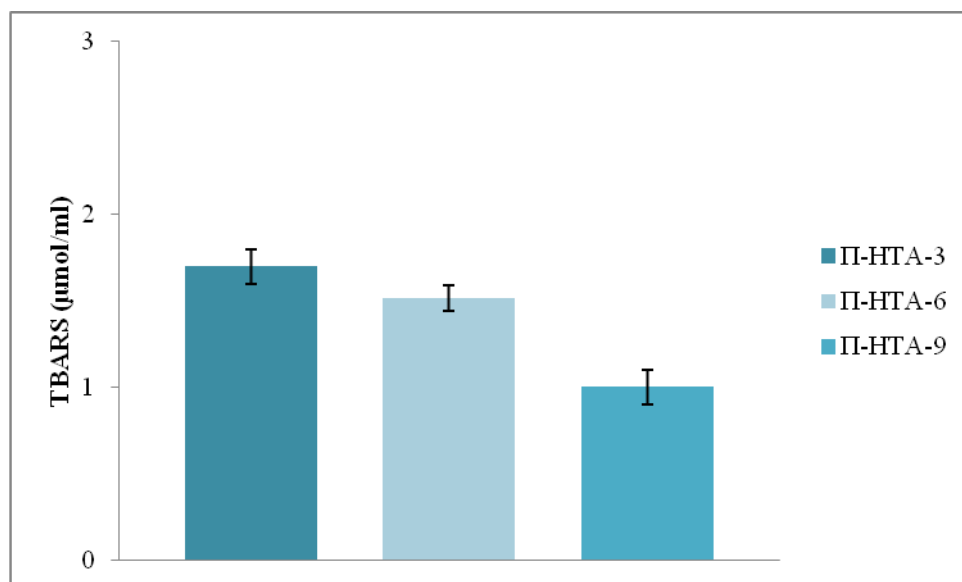


График 75. Приказ средњих вредности индекса липидне пероксидације у плазми нормотензивних пацова након различитих тренажних протокола

Просечне вредности TBARS-а нормотензивних пацова који су пливали три недеље су биле статистички значајно више од нормотензивних пацова који су пливали шест ($p=0,043$, *Mann Whitney*) и девет недеља ($p=0,003$, *Mann Whitney*), а вредности TBARS-а нормотензивних пацова који су пливали шест су биле статистички значајно више од нормотензивних пацова који су пливали девет недеља ($p=0,009$, *Mann Whitney*), (График 75).

4.5.5. КАТАЛАЗА (CAT)

Просечне вредности каталазе у лизату еритроцита хипертензивних и нормотензивних пацова који су пливали 3 недеље и њихових контрола приказане су на графику 76.

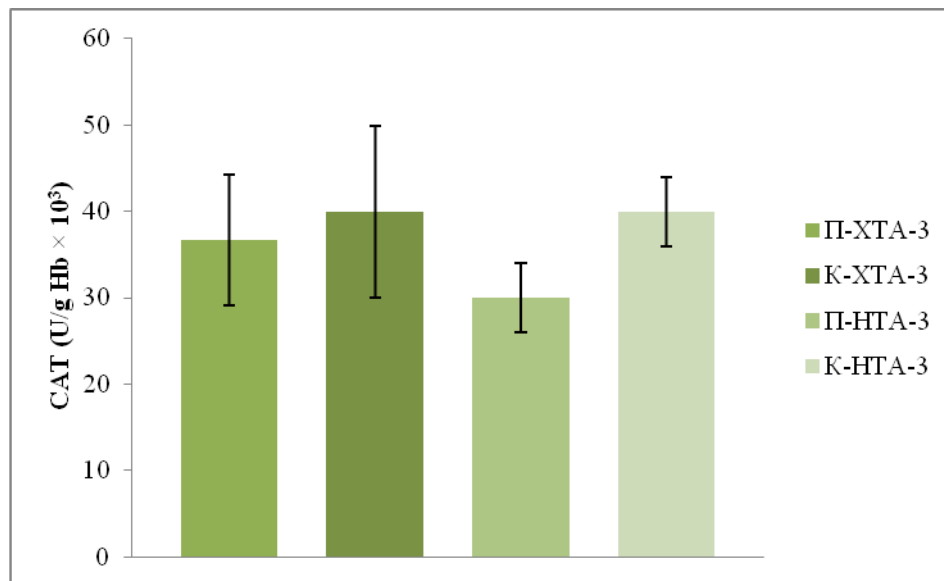


График 76. Приказ средњих вредности каталазе у лизату еритроцита пацова након III недеље истраживања

Просечне вредности САТ хипертензивних пацова који су пливали три недеље се нису статистички значајно разликовале од њихових контрола, док су вредности САТ нормотензивних пацова који су пливали три недеље биле статистички значајно ниже у поређењу са њиховим контролама ($p=0,029$, *Mann Whitney*). Вредности САТ хипертензивних пацова биле статистички значајно више у поређењу са нормотензивним пацовима који су пливали три недеље ($p=0,049$, *Mann Whitney*), док се хипертензивне и нормотензивне контроле нису статистички значајно разликовале (График 76).

Просечне вредности каталазе у лизату еритроцита хипертензивних и нормотензивних пацова који су пливали 6 недеља и њихових контрола приказане су на графику 77.

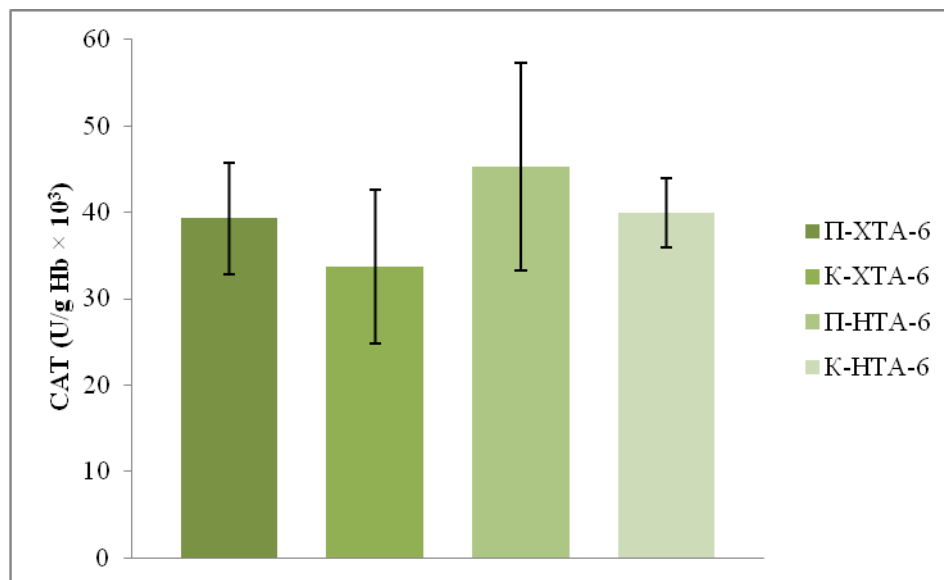


График 77. Приказ средњих вредности каталазе у лизату еритроцита пацова након VI недеље истраживања

Просечне вредности САТ хипертензивних и нормотензивних пацова који су пливали шест недеља се нису статистички значајно разликовале од њихових контрола, као ни међусобно (График 77).

Просечне вредности каталазе у лизату еритроцита хипертензивних и нормотензивних пацова који су пливали 9 недеља и њихових контрола приказане су на графику 78.

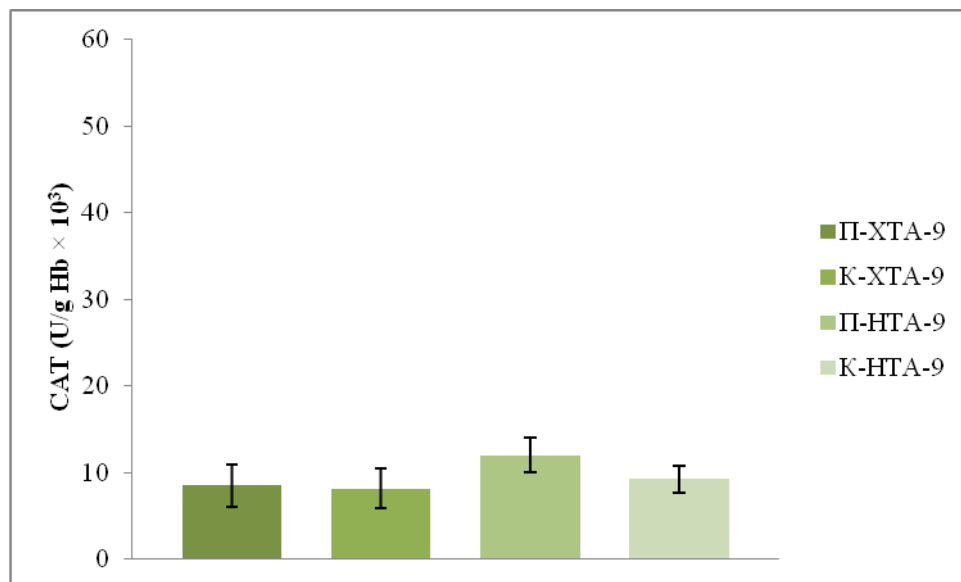


График 78. Приказ средњих вредности каталазе у лизату еритроцита пацова након IX недеље истраживања

Просечне вредности САТ хипертензивних и нормотензивних пацова који су пливали девет недеља се нису статистички значајно разликовале од њихових контрола, као ни међусобно (График 78).

Просечне вредности каталазе у лизату еритроцита хипертензивних пацова тренираних по различитом тренажном протоколу приказане су на графику 79.

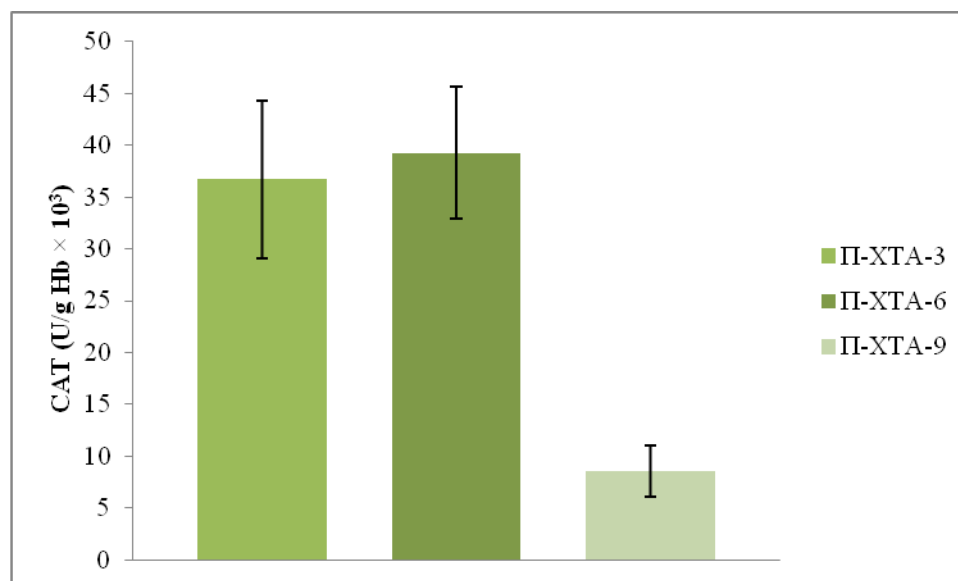


График 79. Приказ средњих вредности каталазе у лизату еритроцита хипертензивних пацова након различитих тренажних протокола

Просечне вредности САТ хипертензивних пацова који су пливали три недеље су биле статистички значајно више од хипертензивних пацова који су пливали девет недеља ($p=0,003$, *Mann Whitney*), док се нису значајно разликовале од хипертензивних пацова који су пливали шест недеља, а вредности САТ хипертензивних пацова који су пливали шест су биле статистички значајно више од хипертензивних пацова који су пливали девет недеља ($p=0,003$, *Mann Whitney*), (График 79).

Просечне вредности каталазе у лизату еритроцита нормотензивних пацова тренираних по различитом тренажном протоколу приказане су на графику 80.

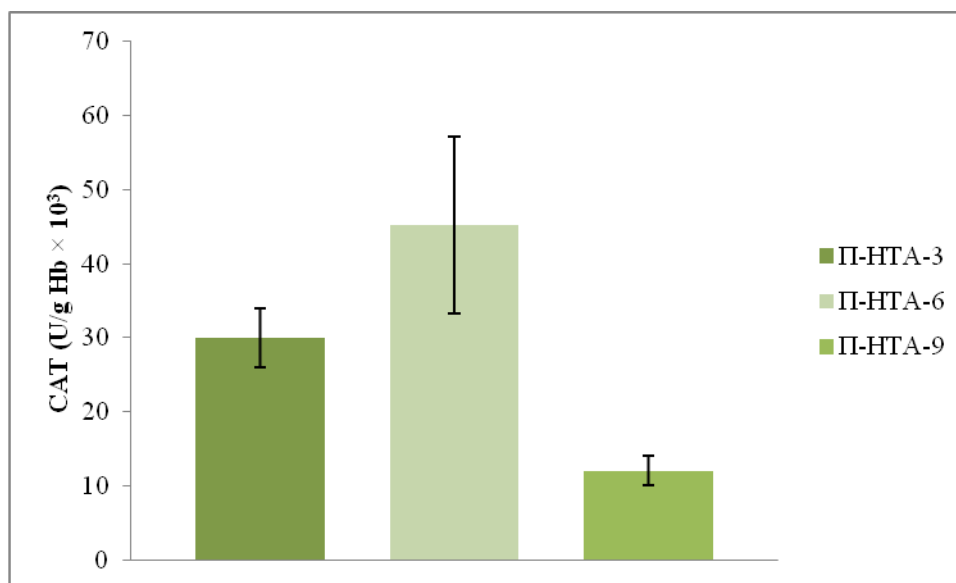


График 80. Приказ средњих вредности каталазе у лизату еритроцита нормотензивних пацова након различитих тренажних протокола

Просечне вредности САТ нормотензивних пацова који су пливали три недеље су биле статистички значајно више од нормотензивних пацова који су пливали девет недеља ($p=0,021$, *Mann Whitney*), и статистички значајно ниже од нормотензивних пацова који су пливали шест недеља ($p=0,031$, *Mann Whitney*). Вредности САТ нормотензивних пацова који су пливали шест недеља су биле статистички значајно више од нормотензивних пацова који су пливали девет недеља ($p=0,001$, *Mann Whitney*), (График 80).

4.5.6. СУПЕРОКСИД ДИСМУТАЗА (SOD)

Просечне вредности супероксид дисмутазе у лизату еритроцита хипертензивних и нормотензивних пацова који су пливали 3 недеље и њихових контрола приказане су на графику 81.

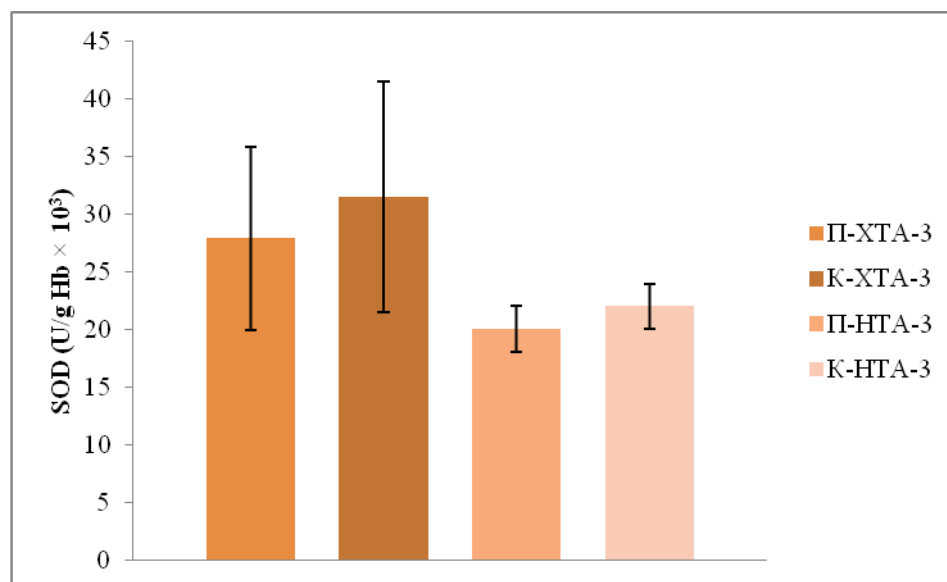


График 81. Приказ средњих вредности супероксид дисмутазе у лизату еритроцита пацова након III недеље истраживања

Просечне вредности SOD хипертензивних и нормотензивних пацова који су пливали три недеље се нису статистички значајно разликовале од њихових контрола, док су вредности SOD хипертензивних пацова биле статистички значајно више у поређењу са нормотензивним пацовима који су пливали три недеље ($p=0,037$, *Mann Whitney*), а вредности SOD хипертензивних контрола су биле статистички значајно више у поређењу са нормотензивним контролама ($p=0,047$, *Mann Whitney*), (График 81).

Просечне вредности супероксид дисмутазе у лизату еритроцита хипертензивних и нормотензивних пацова који су пливали 6 недеља и њихових контрола приказане су на графику 82.

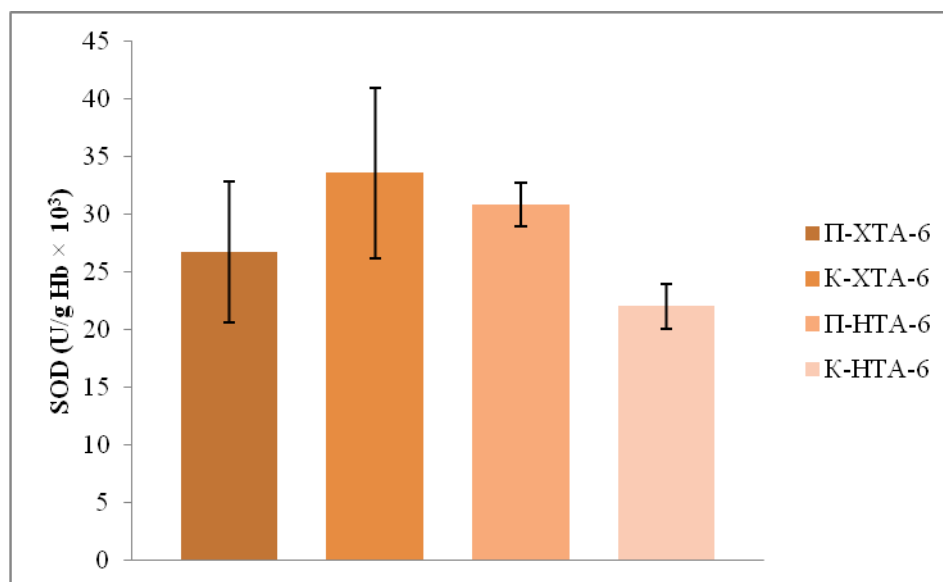


График 82. Приказ средњих вредности супероксид дисмутазе у лизату еритроцита пацова након VI недеље истраживања

Просечне вредности SOD хипертензивних пацова који су пливали шест недеља се нису статистички значајно разликовале од њихових контрола, док су вредности SOD нормотензивних пацова који су пливали шест недеља биле статистички значајно више од њихових контрола ($p=0,027$, *Mann Whitney*). Вредности SOD хипертензивних пацова који су пливали шест недеља су биле статистички значајно ниже од и нормотензивних пацова који су пливали шест недеља ($p=0,047$, *Mann Whitney*), а вредности SOD хипертензивних контрола су биле статистички значајно више у поређењу са нормотензивним контролама ($p=0,037$, *Mann Whitney*), (График 82).

Просечне вредности супероксид дисмутазе у лизату еритроцита хипертензивних и нормотензивних пацова који су пливали 9 недеља и њихових контрола приказане су на графику 83.

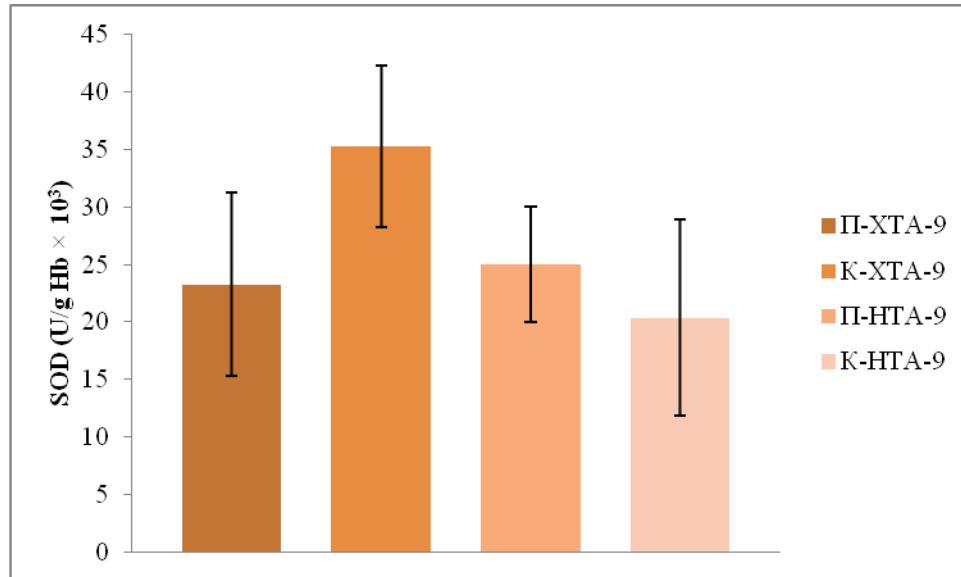


График 83. Приказ средњих вредности супероксид дисмутазе у лизату еритроцита пацова након IX недеље истраживања

Просечне вредности SOD хипертензивних пацова који су пливали девет недеља су биле статистички значајно ниже од њихових контрола ($p=0,047$, *Mann Whitney*), док се вредности SOD нормотензивних пацова који су пливали девет недеља нису статистички значајно разликовале од њихових контрола. Вредности SOD хипертензивних и нормотензивних пацова који су пливали шест недеља се нису статистички значајно разликовале, док су вредности SOD хипертензивних контрола биле статистички значајно више од нормотензивних контрола ($p=0,027$, *Mann Whitney*), (График 83).

Просечне вредности супероксид дисмутазе у лизату еритроцита хипертензивних пацова тренираних по различитом тренажном протоколу приказане су на графику 84.

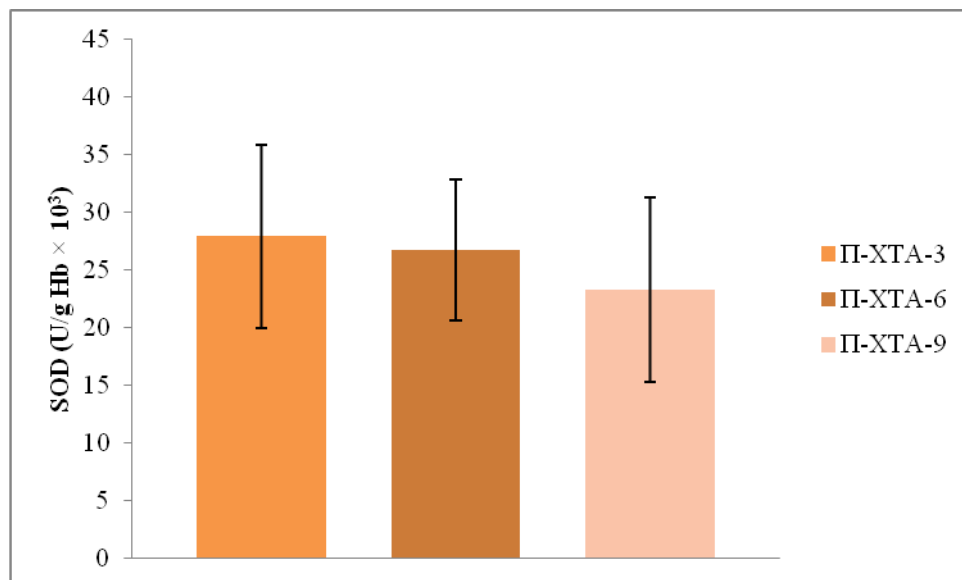


График 84. Приказ средњих вредности супероксид дисмутазе у лизату еритроцита хипертензивних пацова након различитих тренажних протокола

Просечне вредности SOD хипертензивних пацова који су пливали по различитим протоколима се нису статистички значајно разликовале (График 84).

Просечне вредности супероксид дисмутазе у лизату еритроцита нормотензивних пацова тренираних по различитом тренажном протоколу приказане су на графику 85.

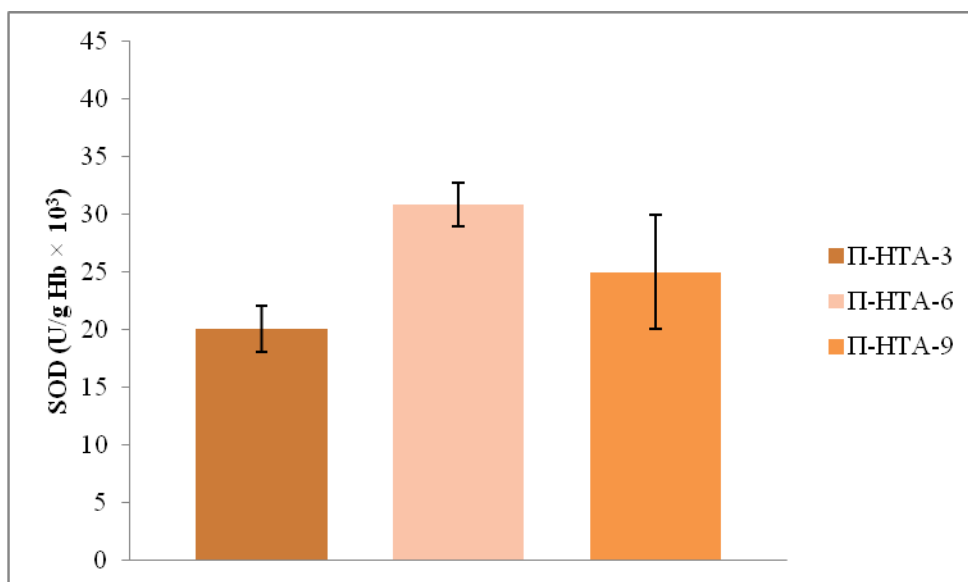


График 85. Приказ средњих вредности супероксид дисмутазе у лизату еритроцита нормотензивних пацова након различитих тренажних протокола

Просечне вредности SOD нормотензивних пацова који су пливали три недеље су биле статистички значајно ниже од нормотензивних пацова који су пливали шест недеља ($p=0,037$, *Mann Whitney*), док се нису значајно разликовале од нормотензивних пацова који су пливали девет недеља, вредности SOD нормотензивних пацова који су пливали шест се нису статистички значајно разликовале од нормотензивних пацова који су пливали девет недеља (График 85).

4.5.7. ГЛУТАТИОН (GSH)

Просечне вредности глутатиона у лизату еритроцита хипертензивних и нормотензивних пацова који су пливали 3 недеље и њихових контрола приказане су на графику 86.

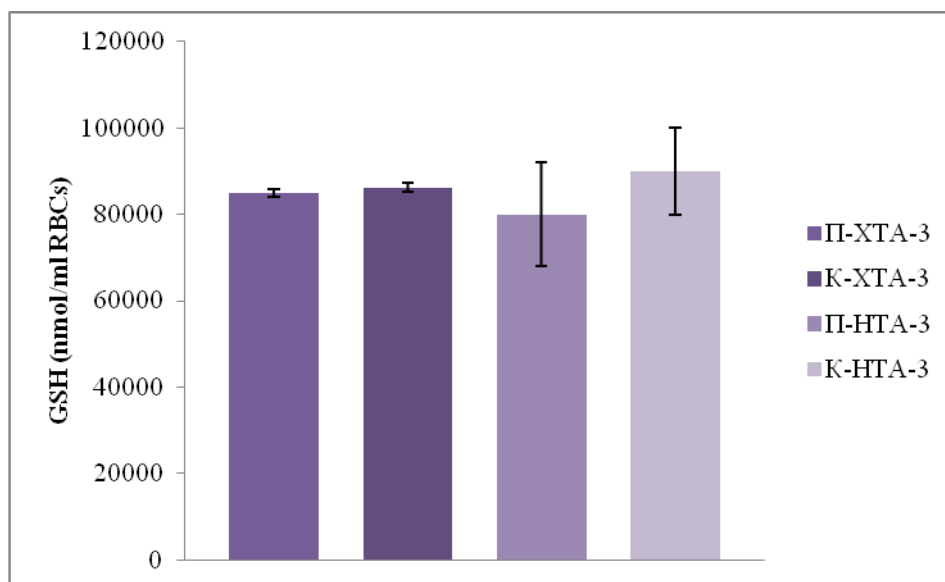


График 86. Приказ средњих вредности глутатиона у лизату еритроцита пацова након III недеље истраживања

Просечне вредности GSH хипертензивних и нормотензивних пацова који су пливали три недеље се нису статистички значајно разликовале од њихових контрола, као ни међусобно (График 86).

Просечне вредности глутатиона у лизату еритроцита хипертензивних и нормотензивних пацова који су пливали 6 недеља и њихових контрола приказане су на графику 87.

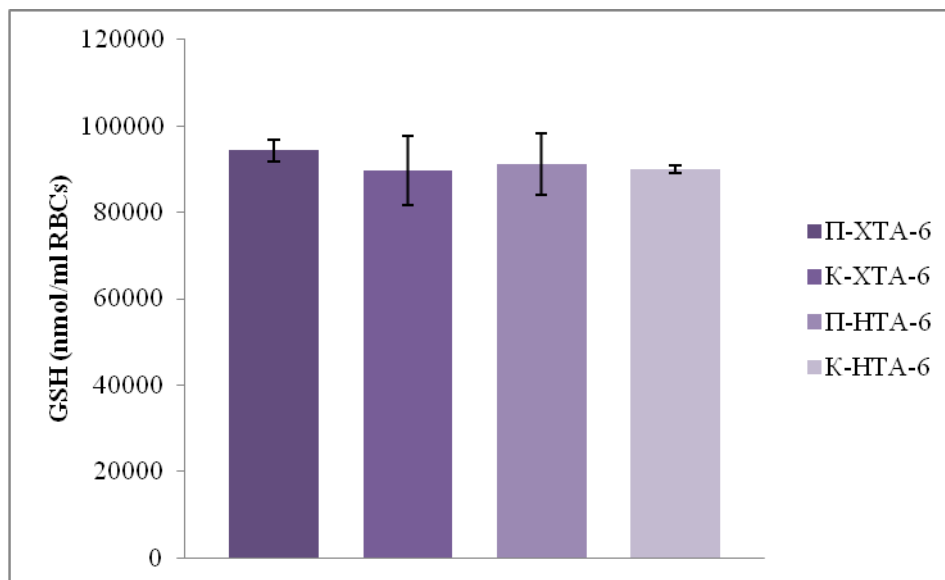


График 87. Приказ средњих вредности глутатиона у лизату еритроцита пацова након VI недеље истраживања

Просечне вредности GSH хипертензивних и нормотензивних пацова који су пливали шест недеља се нису статистички значајно разликовале од њихових контрола, као ни међусобно (График 87).

Просечне вредности глутатиона у лизату еритроцита хипертензивних и нормотензивних пацова који су пливали 9 недеља и њихових контрола приказане су на графику 88.

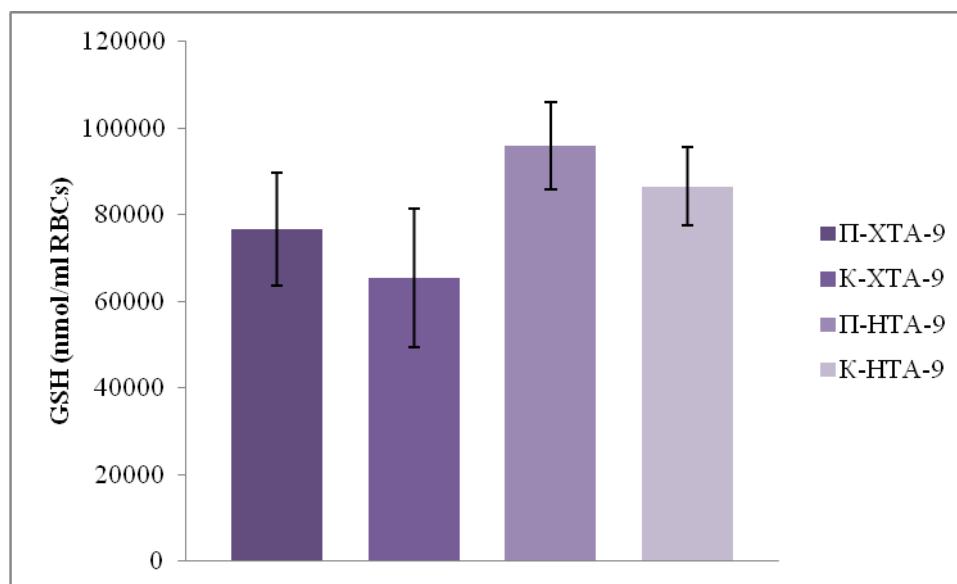


График 88. Приказ средњих вредности глутатиона у лизату еритроцита пацова након IX недеље истраживања

Просечне вредности GSH хипертензивних и нормотензивних пацова који су пливали девет недеља се нису статистички значајно разликовале од њихових контрола, али су вредности GSH хипертензивних пацова који су пливали девет недеља биле статистички значајно ниже у поређењу са нормотензивним пацовима који су пливали девет недеља ($p=0,039$, *Mann Whitney*), а вредности GSH хипертензивних контрола су биле статистички значајно ниже од нормотензивних контрола ($p=0,033$, *Mann Whitney*), (График 88).

Просечне вредности глутатиона у лизату еритроцита хипертензивних пацова тренираних по различитом тренажном протоколу приказане су на графику 89.

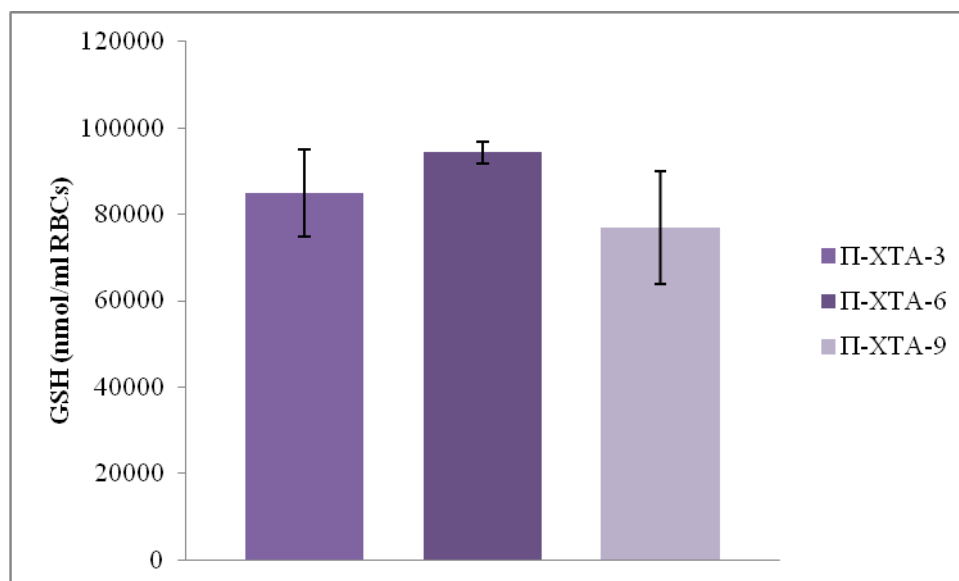


График 89. Приказ средњих вредности глутатиона у лизату еритроцита хипертензивних пацова након различитих тренажних протокола

Просечне вредности GSH хипертензивних пацова који су пливали три недеље су биле статистички значајно више од хипертензивних пацова који су пливали шест недеља ($p=0,004$, *Mann Whitney*), док се нису значајно разликовале од хипертензивних пацова који су пливали девет недеља, а вредности GSH хипертензивних пацова који су пливали шест су биле статистички значајно више од хипертензивних пацова који су пливали девет недеља ($p=0,045$, *Mann Whitney*), (График 89).

Просечне вредности глутатиона у лизату еритроцита нормотензивних пацова тренираних по различитом тренажном протоколу приказане су на графику 90.

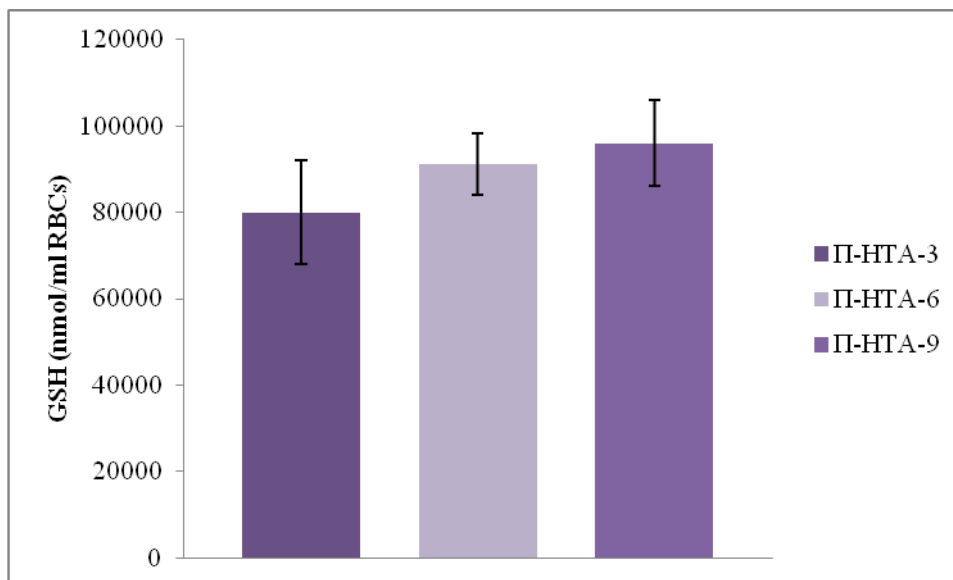


График 90. Приказ средњих вредности глутатиона у лизату еритроцита нормотензивних пацова након различитих тренажних протокола

Просечне вредности GSH нормотензивних пацова који су пливали по различитим протоколима се нису статистички значајно међусобно разликовале (График 90).

V
ДИСКУСИЈА

5.1. МОРФОМЕТРИЈСКЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ ХИПЕРТЕНЗИВНИХ И НОРМОТЕНЗИВНИХ ПАЦОВА

Анализа морфометријских карактеристика хипертензивних и нормотензивних пацова који су пливали по различитом режиму је показала да краткорочни тренинг не утиче значајно на телесну масу, масу срца, нити на индекс хипертрофије срца, док умерени и дугорочни тренинг доводе до статистички значајних промена у сва три морфометријска параметра. С обзиром на начин индукције хипертензије пацовима, очекивано је да ће хипертензивни пацови добијати много више у тежини недељно у поређењу са нормотензивним пацовима, уз интересантно запажање да је након девете недеље истраживања, што одговара петој недељи тренинга дошло до пада телесне масе и код умерено и код дугорочно тренираних хипертензивних пацова. Пливање је у ексерименталним групама хипертензивних пацова довело до спречавања значајнијег добијања у тежини у поређењу са њиховим контролама, док је код нормотензивних умерено и дугорочно тренираних пацова довело до значајног снижења телесне масе.

У студији сличној нашој, (152) након примене сличног протокола код пацова вршили исте морфометријске анализе, и показали да се нормотензивна контролна група и нормотензивни пацови изложени дугорочном тренингу нису разликовали по маси срца, али да су дугорочно тренирани пацови имали већи однос масе срца и телесне масе, односно да је дошло до хипертрофије срца код ових пацова.

Претходне студије су показале да је умерено пливање пет пута недељно по један час, без додатног оптерећења, ефикасно у изазивању хипертрофије срца пацова (153), па је неочекивано не постоји разлика у индексу хипертрофије срца између хипертензивних и нормотензивних пацова који су пливали различит број недеља. Објашњење оваквих резултата захтева детаљнију морфохистолошку анализу срца, која у овој студији није изведена. С друге стране, објашњење за разлике у морфометријским карактеристикама између наше студије и студија које су користиле исти тренажни протокол може бити у полним разликама. 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 (154).

5.2. УТИЦАЈ РАЗЛИЧИТИХ ТРЕНАЖНИХ ПРОТОКОЛА НА ДИНАМИКУ ХЕМОДИНАМСКИХ ПАРАМЕТАРА ХИПЕРТЕНЗИВНИХ И НОРМОТЕНЗИВНИХ ПАЦОВА

1981. године *William Fitzgerald*, студент медицине са високим КП, мерио је КП пре и после трчања и био је један од првих који је приметио (155): "Трчање је умањило мој високи притисак након завршетка трчања. Понекад би мој притисак порастао на ниво пре трчања у року од 4 до 10 сати, а понекад и не." *Fitzgerald* је означио његово откриће као РЕН (енгл. *Postexercise hypotension*) - хипотензија након вежбања. Више од 10 година касније, *Kenny* и *Seals* (156) дефинишу РЕН као одрживо смањење СКП и / или ДКП испод контролног нивоа након једног вежбања. РЕН се сада сматра очекиваним физиолошким одговором на аеробну вежбу. Заиста, једна, изолована сесија аеробних вежби различитог трајања (10-50 минута) и интензитета [40-75% максималне потрошње кисеоника (VO_{2max})] или срчане фреквенце одмах смањује КП 5-7 mmHg код појединаца са хипертензијом и ово смањење персистира до 24 сата након вежбања (157-164). *Ciolac* и колеге (165) су проценили одговор КП на акутно аеробно вежбање умереног интензитета у поређењу са седентарним контролама средњих година, оба пола са прекомерном тежином који су на антихипертензивним лековима у просеку 9 година. СКП и ДКП су смањени за 2-4 mmHg током 24 сата након аеробне вежбе у укупном узорку; међутим, статистички значајна редукција КП, у распону од 3-7 mmHg, наступила је само код особа са просечним дневним КП од 132/84 mmHg. *Ciolac* и сарадници (165) су закључили да је њихова студија била једна од првих која је показала да је РЕН ефикасна антихипертензивна терапија за пацијенте на лековима, и опсег РЕН је био највећи код оних са вишим КП.

Miyashita и колеге (166) су истражили одговор КП на акутне аеробне вежбе које се састоје из врло кратких наступа (10 x 3 минута) и континуираног вежбања (1

х 30 минута) као што је трчање изведено на 70% VO_{2max} међу младићима са нормалним КП и прехипертензијом. Закључено је да и акумулирајуће и континуиране аеробне вежбе знатно смањују СКП у поређењу са контролом и до 10 mmHg и 8 mmHg, и ово смањење траје и до 24 сата након вежбања. Ови резултати указују на то да кратки наступи од 3 минута снажног интензитета који се смењују у току дана резултирају РЕН-ом, и да су антихипертензивни ефекти аеробних вежби кратких наступа високог интензитета слични у распону и трајању континуираном аеробном вежбању јачег интензитета.

Ефекат аеробног вежбања на КП је опширно испитан мета-аналитичким техникама код особа са нормалним и високим КП (167-173). Учесници ових мета-анализа били су углавном средњих година, оба пола. Програми обуке су у просеку 16 недеља и састојали су се од 3 тренинга недељно, по 40 минута сесија извођених на 65% VO_{2max} . Модалитети вежбања укључивали су ходање, трчање и бициклизам. *Cornelissen* и *Smart* (170) пронашли су и смањење КП за 2-4 mmHg, и та смањења су била највећа код узорака са хипертензијом (5-7 mmHg) у поређењу са онима са прехипертензијом и нормалним КП (2 mmHg). За оне са хипертензијом, КП је такође смањен на фиксираним оптерећењу током субмаксималне вежбе. У недавној мета-анализи, *Cornelissen* и *Smart* (172) су потврдили ове раније резултате да је до већег смањења КП дошло код одраслих са хипертензијом (5-8 mmHg) од оних са прехипертензијом (2 mmHg) и нормалним КП (1 mmHg). Такође су открили да смањење КП је директно повезана са побољшањима VO_{2peak} .

Cornelissen и *Smart* (172) су такође идентификовали неколико модератора везаних за FITT (енгл. *Frequency, Intensity, Time, and Type*) аеробне вежбе. Нашли су да програми обуке <24 недеље смањују КП у већој мери него програми обуке ≥24 недеље, 3-6 у поређењу са 1-2 mmHg. Они су такође документовали да је 30-45 минута по сесији максимизирало опсег смањења КП као резултат аеробног вежбања и недељног тренинга у трајању <210 минута што је резултирало већим смањењем КП од недељног тренинга у трајању ≥210 минута. Ова мета-анализа је прво објавила да интензитет вежбе мења одговор КП, тако да је смањење КП било мање након тренинга аеробних вежби ниског интензитета (~ 1 mmHg) у поређењу са аеробним вежбама умереног интензитета (СКП 4-5 mmHg и ДКП 2-3 mmHg).

Физиолошки одговори на акутне или краткорочне вежбе односе се на функционалне адаптације које се јављају током и неко време након вежби, назван је *last bout effect* (173). *Haskell* (173) је претпоставио да се често понавља ових индивидуалних вежби ствара више трајних функционалних и структурних адаптација, и названо је *exercise training response* (хронични или дугорочни ефекат). Ове "трајније" измене у структури и функцији остају на снази док се режим тренинга настави, а затим се брзо враћа вредности пре тренинга.

Претходни резултати студија на животињским моделима хипертензије указују на то да вежбање ниског до умереног интензитета може бити једнако ефикасно као и тренинг вишег интензитета за смањење КП код појединаца са хипертензијом. Студије које су користиле интензитет тренинга $<70\% \text{VO}_{2\text{max}}$ су имале приближно 50% веће смањење СКП од студија са интензитетом тренинга $\geq 70\% \text{VO}_{2\text{max}}$, док је смањење ДКП било мање узражено. Дакле, ови резултати указује на то да је ниска до умерена физичка активност је исто ако не и више ефикасна за смањење КП код особа са хипертензијом (174). Овај резултат је посебно важан са становишта јавног здравства јер су програми тренинга ниског до умереног интензитета много лакши за пацијенте са хипертензијом, у поређењу са програмима вежбања већег интензивноста који могу резултирају мускулоскелетним повредама и кардиоваскуларним догађајима и захтевају медицински надзор.

5.3. УТИЦАЈ РАЗЛИЧИТИХ ТРЕНАЖНИХ ПРОТОКОЛА НА ДИНАМИКУ КАРДИОДИНАМИКСКИХ ПАРАМЕТАРА ИЗОЛОВАНОГ СРЦА ХИПЕРТЕНЗИВНИХ И НОРМОТЕНЗИВНИХ ПАЦОВА

Главни циљ нашег истраживања био је да испита ефекте различито дозирањег тренинга на кардиодинамске параметре и коронарни проток изолованог срца хипертензивних и нормотензивних пацова. Као физичка активност одабрано је пливање, обзиром да оно ангажује велике мишићне групе и значајно оптерећује кардиореспираторни систем (174). Пливање као аеробна активност доказано доводи до физиолошке хипертрофије миокарда која је, у поређењу са патолошком хипертрофијом, у вези са мањом фиброзом и бољом систолном и дијастолном

функцијом миокарда (153). Структурално, тренинг издржљивости доводи до повећања дебљине зида леве коморе, унутрашњег дијаметра леве коморе и масе леве коморе (176). што се огледа у функционалним побољшањима, посебно дијастолној функцији леве коморе и динамици протока крви кроз митрални залистак (35).

Познавање горњих граница физиолошке адаптације миокарда је витално за разликовање спортског срца од патолошких промена које могу бити предиспозиција за изненадну срчану смрт (30). Срца краткорочно тренираних пацова су се од срца пацова умерено и дугорочни тренираних девет недеља статистички значајно разликовала по свим мереним кардиодинамским параметрима, изузев HR у чијем случају није нађена статистичка значајност разлике. Смањена HR (синусна брадикардија) код хипертензивних и нормотензивних пацова који су били подвргнути умереном тренингу и нормотензивних пацова који су били подвргнути дугорочном тренингу 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. Детаљније анализирано, наши краткорочно тренирани хипертензивни пацови су имали статистички значајно више нивое SLVP и више dp/dt max вредности у односу на умерено и дугорочни трениране хипертензивне као и контролне пацове. 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 краткорочно тренираних хипертензивних пацова биле веће (боље) у односу на умерено и дугорочно трениране хипертензивне пацове, DLVP краткорочно тренираних хипертензивних пацова је био виши (лошији) од оног забележеног у другим групама. Коначно, побољшање функције срца код краткорочно тренираних хипертензивних пацова потврђују и вредности CF, који је код ових пацова био виши у односу на контролну групу и краткорочно трениране нормотензивне пацове. Интересантно да није дошло до промена у вредностима CF између умерено и дугорочно тренираних хипертензивне и нормотензивних пацове и њохових контрола, као ни међусобно, што корелира са вредностима NO у коронарном ефлунету и плазми, које се нису

значано разликовале између поменутих група. Већи CF може бити последица већих захтева за кисеоником, а тиме и бољом перфузијом код краткорочно тренираних хипертензивних пацова. Највиши нивои коронарне перфузије код краткорочно тренираних хипертензивних пацова могу бити последица адаптационог одговора, јер вежбање може стимулисати отпуштање још једног потентног вазодилататора – аденозина, услед нижих нивоа АТФ-а у ћелијама (ефекат познат као вежбањем-изазвана коронарна вазодилатација) (177). Анализирањем кардиодинамских резултата наше студије може се запазити да су срца изолована из дугорочно тренираних хипертензивних пацова функционисала најгоре. 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 (178). У том светлу, више вредности DLVP у групи дугорочно тренираних хипертензивних пацова у односу на њихову контролу, као дугорочно трениране нормотензивне пацове, а и краткорочне и умерено трениране хипертензивне пацове могу се посматрати и као корисни и као штетни ефекти дугорочне 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 дугорочног вежбања.

Резултати наше студије потврђују позитивне ефекте аеробног тренинга на срце, и показују да често вежбање, уколико је интензитет вежбања умерен, нема штетне ефекте на кардиодинамику.

5.4. УТИЦАЈ РАЗЛИЧИТИХ ТРЕНАЖНИХ ПРОТОКОЛА НА ДИНАМИКУ ПАРАМЕТАРА ОКСИДАЦИОНОГ СТРЕСА У КОРОНАРНОМ ВЕНСКОМ ЕФЛУЕНТУ И ПЛАЗМИ И МАРКЕРА АНТИОКСИДАЦИОНЕ ЗАШТИТЕ У ЛИЗАТУ ЕРИТРОЦИТА ХИПЕРТЕНЗИВНИХ И НОРМОТЕНЗИВНИХ ПАЦОВА

Опште је познато да редовни аеробни тренинг има низ корисних ефеката на здравље (24), укључујући побољшање функције скелетне и срчане мускулатуре, како у здрављу, тако и у болести (25). 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 (28). 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 (152). Студије ултра издржљивих 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 (179).

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 (114). 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^- , H_2O_2 , NO и TBARS) у коронарном ефлуенту. 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 дугорочно тренирани пацови продукују мање нивое O_2^- и H_2O_2 . Ово је важно, обзиром да O_2^- и H_2O_2 индукују апоптозу (180) повећавајући пермеабилност транзиционих пора и активирајући ослобађање проапоптичних протеина у левој комори (181). Могло би се претпоставити да ће и ниво NO код дугорочно тренираних пацова бити већи у односу на пацове из других група. Међутим, у нашој студији пацови подвргнути протоколу краткорочног и умереног тренинга нису имали статистички значајно различите вредности NO у коронарном ефлуенту у односу на друге групе пацова. Значајно виша биодоступност NO 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 (182). Значајно виши нивои NO код спортиста у односу на неспортисте с једне стране могу бити последица дејства антиоксидативног заштитног система који ефикасно елиминише O_2^- и тиме снижава количину доступног O_2^- који би могао реаговати са NO , створити пероксинитрит и довести до последичних оксидативних оштећења. У нашој студији, пацови умерено тренирани нормотензивни пацови, су имали највише нивое NO у коронарном ефлуенту, као и значајно више нивое O_2^- у односу на нивое забележене код краткорочно и дугорочно трениране пацова, имали су и статистички значајно ниже нивое O_2^- и NO у односу на хипертензивне пацове. 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 (183). Анализирање прооксиданаса и антиоксиданаса у крви пацова, указује на то да су се антиоксидативне резерве (SOD и CAT) код пацова на дугорочном режиму исцрпеле и тиме обезбедиле статистички значајно ниже нивое прооксиданаса. SOD је локализован на површини ендотелних ћелија у додиру са циркулишућом плазмом и има улогу у отклањању екстрацелуларног O_2^- (184). $GPx-1$ представља кључни интрацелуларни ензим у неутрализацији оксидационог стреса. Користећи глутатион, овај ензим има улогу у разградњи (редукцији) H_2O_2 и липидних пероксида, до одговарајућих алкохола (185), а у мањој мери може бити

ефикасан и у редукцији пероксинитрита ONOO^- (186). Хипотетичка повезаност између недостатка експресије и/или активности GPx-1 и ендотелне дисфункције се базира на општим хемијским законитостима оксидо-редукционих реакција. Разградњом H_2O_2 под утицајем јона бакра и гвожђа, се формирају хидроксил радикал ($\cdot\text{OH}$) и хидроксидни ањон (OH^-). Оба слободна радикала су изузетно реактивна и изазивају липидну пероксидацију ($\cdot\text{OH}$), односно алкална оштећења ткива (OH^-). У физиолошким условима, претходни процес може да се спречи деловањем GPx-1 и каталазе (CAT), који редукују H_2O_2 до воде, уместо до поменутих слободних радикала. Отпочињањем липидне пероксидације долази до стварања пероксил радикала који опет кроз производњу ONOO^- смањују биорасположивост NO.

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 дугорочно вежбање испољава протективне ефекте на срчани мишић.

VI
ЗАКЉУЧАК

На основу наведеног истраживања може се закључити следеће:

- 1) Умерена и дугорочна физичка активност може да редукује вредности крвног притиска хипертензивних пацова, док га не мења битније код нормотензивних пацова.
- 2) Краткорочно вежбање умереног интензитета може да појача снагу контракције и коронарну реактивност миокарда изолованог срца нормотензивних пацова и побољша функцију и перфузију миокарда хипертензивних пацова, док умерена и дугорочна физичка активност доводи до адаптације кардиоваскуларног система на физичку активност и враћања вредности кардиодинамских параметара на почетне вредности и код хипертензивних и код нормотензивних пацова.
- 3) Дугорочна физичка активност узрокује смањену производњу слободних радикала али доводи и до смањене активности антиоксидационих ензима заштите, и код хипертензивних и код нормотензивних пацова.

VII

ЛИТЕРАТУРА

1. Ostojić SM. Osnovi fiziologije sporta. Izdavač: Fakultet za sport i turizam, Novi Sad. 2007.
2. Stojiljković, S., Stojiljković, S. Fizička aktivnosti i zdravlje. Medicinska praksa, 2008;26(29-30): 133-137.
3. Macera, C., Hootman, J., Sniezek, J. Major Public Health Benefits of Physical Activity. *Arthritis Rheum.* 2003;49(1):122-128.
4. Đurašković, R. Sportska medicina. Niš: M KOPS Centar. 2009.
5. Guyton AC, Hall JE. Textbook of medical physiology. 11th ed. Philadelphia: Elsevier Inc., 2006.
6. O'Connor FG, Sallis RE, Wilder RP, Pierre PS, eds. Sports medicine: just the facts. 1st ed. New York: The McGraw-Hill Companies, Inc., 2005.
7. Durand MJ, Gutterman DD. Exercise and vascular function: how much is too much? *Can J Physiol Pharmacol.* 2014; 92:551-557.
8. Kjær M, Krogsgaard M, Magnusson P, et al., eds. Textbook of sports medicine. Oxford: Blackwell Science Ltd, 2003.
9. Rengo G. The adrenergic system in cardiovascular pathophysiology: a translational science point of view. *Front Physiol.* 2014;5:356.
10. Schattke S, Xing Y, Lock J, Brechtel L, Schroeckh S, Spethmann S, Baumann G, Borges AC, Knebel F. Increased longitudinal contractility and diastolic function at rest in well-trained amateur Marathon runners: a speckle tracking echocardiography study. *Cardiovasc Ultrasound.* 2014;12:11.
11. Sousa A, Ribeiro J, Sousa M, Vilas-Boas JP, Fernandes RJ. PLoS One. Influence of prior exercise on VO₂ kinetics subsequent exhaustive rowing performance. 2014;9(1):e84208.
12. Mujović VM. Medicinska Fiziologija-Textbook, 2012., Izdavač: Fondacija "Solidarnost Srbije".
13. Katz M. Interplay between inotropic and lusitropic effects of cyclic adenosine monophosphate on the myocardial cell. *Circulation* 1990; 82: 1-7.
14. Mujović VM, Jakovljević V i Velkovski S. Relaksacija kontrakcije i relaksacije u specifičnim kardiomiopatijama i stanju remodelovanog miokarda srca. U: Stamenković Ž i saradnici (urednici). Kardiomiopatije i disfunkcije srca. Beograd, Elit Medica; 2007. str.

- 185-212.
15. Mujović VM. Kardiovaskularni sistem i homeostaza. U: *Kardiologija: udzbenik za posle diplomsku nastavu*. Beograd, Medicinski Fakultet; 1994. str. 14-26.
 16. Mujović VM. Funkcija leve komore u stečenim manama srca. U: Stamenković Ž (urednik). *Stečena oboljenja zalistaka levog srca*. Beograd, Zavod za izdavanje udzbenika i nastavna sredstva; 1996. str. 110-23.
 17. 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.
 18. 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.
 19. Djukanović N, Jakovljević V, Mujović VM. Evaluation of miocardial relaxation in conditions of cardiac remodeling. *Med pregl* 2009; 62: 555-568.
 20. Guyton, AC.; John E. (John Edward) (2006). *Textbook Of Medical Physiology* (11th ed.). Philadelphia: Elsevier Inc.
 21. Levy MN; Berne RM. (1997). *Cardiovascular physiology* (7th ed.). St. Louis: Mosby.
 22. Ramanathan T, Skinner H (2005). Coronary blood flow. *Cont Educ Anaest Crit Care Pain* 5(2): 61-4.
 23. 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.
 24. 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.
 25. 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.

26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. Brown MD (2003). Exercise and coronary vascular remodelling in the healthy heart. *Exp Physiol* 8: 645-58.
30. 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.
31. George K, Spence A, Naylor LH, et al. (2011). Cardiac adaptation to acute and chronic participation in endurance sports. *Heart* 97: 1999–2004.
32. 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.
33. Fagard R (2003). Athlete’s heart. *Br Heart J* 89: 1455–61.
34. 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.
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. Hill JA, Olson EN (2008). Cardiac plasticity. *N Engl J Med* 358: 1370–80.
37. 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.
38. 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.

39. 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.
40. Rowland T, Unnithan V (2013). Myocardial inotropic response to progressive exercise in healthy subjects: a review. *Curr Sports Med Rep* 12(2): 93-100.
41. 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.
42. Kemi OJ, Ellingsen O, Smith GL, Wisloff U (2008). Exercise-induced changes in calcium handling in left ventricular cardiomyocytes. *Front Biosci* 13: 356–68.
43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. Oakley D (2001). General cardiology: the athlete's heart. *Heart* 86(6): 722-6.
49. Carter JB, Banister EW, Blaber AP (2003). Effect of endurance exercise on autonomic control of heart rate. *Sports Med* 33(1): 33-46.
50. Chen C, DiCarlo SE (1997). Endurance exercise training-induces resting bradycardia: a brief review. *Res Sports Med Int J* 8(1): 37-77.
51. Goldsmith RL, Bloomfield DM, Rosenwinkel ET (2000). Exercise and autonomic function. *Coron Artery Dis* 11: 129-35.

52. Buttrick PM, Scheuer J (1987). Physiologic, biochemical, and coronary adaptation to exercise conditioning. *Cardiol Clin* 5: 259–270.
53. 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: 1097–1110.
54. 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.
55. Jakovljević VLj, Mujović VM, Novokmet SS, Miloradović M, Djurić DM. Different effects of specific phosphodiesterase inhibitors on oxidative stress during coronary autoregulation in isolated rat heart. In: *Advances in Recent Cardiovascular Research*. A. Varro, A. Vegh (eds), Monduzzi Editore, Bologna, pp. 101-106, 2002.
56. Halliwell B. Antioxidant defense mechanisms: from the beginning to the end. *Free Rad Res* 1999; 31: 261-72.
57. Zikic RV, Stajn AS, Saicic YS, Spasic MB, Milovanovic SR. Toksikoloski znacaj zastite od oksidacionih ostecenja, 2000, PMF Kragujevac ed: M.Petrovic pp.1-139
58. Alfadda AA, Sallam RM. Reactive oxygen species in health and disease. *J Biomed Biotechnol*. 2012; 2012: 936486.
59. Dale-Donna I, Rossi R, Colombo R, Giustarini D, Milzani A. Biomarkers of oxidative damage in human disease. *Clin Chem* 2006;52(4):1-23.
60. Ferreira AR, Bonatto F, Pasquali MA, Poludor M, et al. Oxidative stress effects on the central nervous system of rats after acute exposure to ultra-high frequency electromagnetic fields. *Bioelectromagnetics* 2006; 27: 487-493.
61. Nelson DL and Cox M.M. *Lehninger principles of biochemistry*, NY: W.H. Freeman and Company 2008; 5: 720-1.
62. Halliwell B, Gutteridge JMC. *Free Radicals in Biology and Medicine*, Oxford University Press, New York 1999.
63. Raha S, Robinson BH. Mitochondria, oxygen free radicals, disease and ageing. *Trends Biochem Sci*. 2000;25(10):502-8.
64. Halliwell B, Gutteridge JMC. *Free radicals in biology and medicine*, New York: Oxford University Press, 1985, p.p. 1-20.

65. Chen AF, Chen DD, Daiber A, et al. Free radical biology of the cardiovascular system. *Clin Sci (Lond)*. 2012 Jul;123(2):73-91.
66. Petkau A. Scientific basis for the clinical use of superoxide dismutases. *Cancer Treatment* 1985;13:17-44.
67. Dröge W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev*. 2002 Jan;82(1):47-95. Review.
68. Kvam E, Tyrrell RM. Artificial background induced levels of oxidative base damage in DNA from human cells, Short communication, *Carcinogenesis* 1997; 18(11): 2281-2283.
69. Santos NAG, Catao Beyera CS, Martins NM, Curti C. Hydroxyl radical scavenger ameliorates cisplatin induced nephrotoxicity by preventing oxidative stress, redox state unbalance, impairment of energetics metabolism and apoptosis in rat kidney mitochondria. *Cancer Chemoter Pharmacol* 2008;61:145-55.
70. Ten Kate M, van der Wal JBC, Cluiter W. The role of superoxide anions in the development of tumor recurrence. *Br J Cancer* 2006;95:1497-1503.
71. Novo E, Marra F et al. Dose dependent and divergent effects of superoxide anions on cell death proliferation and migration of activated human hepatic stellate cells. *Gut* 2006;55:90-7.
72. Singh A: Introduction: Interconversion of singlet oxygen and related species. *Photochem. Photobiol*. 1978;28:429-433.
73. Đorđević, V. B., Pavlović, D. D. and Kocić, G. M. (2000). Karakteristike slobodnih radikala. In: *Biohemija slobodnih radikala* (Đorđević, V. B., Pavlović, D. D. and Kocić, G. M., ec.). Tehnofarm d.o.o., Beograd, pp. 7-69.
74. Antunes F, Salvador A, Marinho HS, Alves R, Pinto RE. Lipid peroxidation in mitochondrial inner membranes. I. An integrative kinetic model. *Free Radic Biol Med*. 1996;21(7):917-43.
75. Jacob C, Winyard PG. Redox signaling and regulation in biology and medicine. *Weinheim: WILEY-VCH Verlag Gmbh&Co*; 2009; p. 13-40.
76. Sies H, Cadenas E. Oxidative stress: damage to intact cells and organs. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 1985 Dec 17;311(1152):617-31.
77. Rhee SG, Kang SW, Jeong W, Chang TS, Yang KS, Woo HA. Intracellular messenger function of hydrogen peroxide and its regulation by peroxiredoxins. *Curr Opin Cell Biol*.

- 2005;17(2):183-9. Review.
78. Lo YY, Wong JM, Cruz TF. Reactive oxygen species mediate cytokine activation of c-Jun NH2-terminal kinases. *J Biol Chem.* 1996 28;271(26):15703-7.
79. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol.* 2007;39(1):44-84.
80. Scott G. Antioxidants the modern elixir. *Chem Britain* 1995; 31: 879-882.
81. Niki E, Yoshida Y, Saito Y, Noguchi N. Lipid peroxidation: mechanisms, inhibition, and biological effects. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 338 (1): 668–676.
82. Morrow JD, Minton TA, Roberts LJ 2nd. The F2-isoprostane, 8-epi-prostaglandin F2 alpha, a potent agonist of the vascular thromboxane/endoperoxide receptor, is a platelet thromboxane/endoperoxide receptor antagonist. *Prostaglandins* 1992; 44 (2): 155-163.
83. Sevanian A, Davies KJA, Hochstein P. Serum pantoic acid as an antioxidant for ascorbic acid. *Am J Clin Nutr* 1991; 54: 1129S-34S
84. Ceaser EK, Moelleping DR, Shiva S, et al. Mechanisms of signal transduction mediated by oxidized lipids: the role of the electrophile-responsive proteome. *Biochem Soc Trans* 2004; 32 (Pt): 151-155.
85. Eiserich JP, Patel RP, O'Donnell VB. Pathophysiology of nitric oxide and related species: free radical reactions and modification of biomolecules. *Mol Aspects Med.* 1998;19(4-5):221-357.
86. Ignarro LJ, Buga GM, Wood KS, Byrns RE, Chaudhuri G. Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1987 Dec;84(24):9265-9.
87. Liu SJ, Shen HX, Feng JX, Tubino M. Flow injection analysis of nitrogen dioxide using a galvanic detector. *J Automat Chem.* 1998;20(1):17-21.
88. Hu C, Noll BC, Schulz CE, Scheidt WR. Four-coordinate iron(II) porphyrinates: electronic configuration change by intermolecular interaction. *Inorg Chem.* 2007 Feb 5;46(3):619-21.
89. Beckman JS, Koppenol WH. Nitric oxide, superoxide, and peroxynitrite: the good, the bad, and ugly. *Am J Physiol.* 1996 Nov;271(5 Pt 1):C1424-37.
90. Stamler JS, Hausladen A. Oxidative modifications in nitrosative stress. *Nat Struct Biol.*

- 1998 Apr;5(4):247-9.
91. Mayer B, Hemmens B. Biosynthesis and action of nitric oxide in mammalian cells. *Trends Biochem Sci.* 1997;22(12):477-81.
92. Moncada S. Nitric oxide: discovery and impact on clinical medicine. *J R Soc Med.* 1999 Apr;92(4):164-9.
93. Dudzinski DM, Igarashi J, Greif D, Michel T. The regulation and pharmacology of endothelial nitric oxide synthase. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol* 2006;46:235–276.
94. Cotgreave IA, Moldéus P, Orrenius S. Host biochemical defense mechanisms against prooxidants. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 1988;28:189-212.
95. Halliwell B. Oxidative stress in cell culture: an under-appreciated problem? *FEBS Letters* 2003; 540 (1-3): 3-6.
96. Masella R, Di Benedetto R, Vari R, Filesi C, Giovannini C. Novel mechanisms of natural antioxidants compounds in biological systems. Involvement of glutathione and glutathione-related enzymes. *J Nutrit Biochem* 2005; 16: 577-586.
97. Valko M, Izakovic M, Mazur M, Rhodes CJ, Telser J. Role of oxygen radicals in DNA damage and cancer incidence. *Mol Cell Biochem* 2004; 266 (1-2): 37-56.
98. Fridovich I. Superoxide radical and superoxide dismutases. *Annu Rev Biochem* 1995; 64:97-112.
99. Margaritis I, Palazzetti S, Rousseau AS, Richard MJ, Favier A. Antioxidant supplementation and tapering exercise improve exercise-induced antioxidant response. *J Am Coll Nutr* 2003; 22(2): 147-56
100. Beckman KB, Ames BN. The free radical theory of aging matures, *Physiol Rev*, 1998; 78: 547-81
101. Fridovich I. Superoxide anion radical ($O_2^{\cdot-}$), superoxide dismutases, and related matters. *J Biol Chem* 1997; 272(30): 18515-7
102. Shanse B, Sies H, and Boveric A. Hydroperoxide metabolism in mammalian organs. *Physiol Rev* 1979; 59: 527-605.
103. Chow CK. Vitamin E and oxidative success. *Free Radical Biology and Medicine* 1991; 11: 215-32
104. Yadav A, Mishra PC. Modeling the activity of glutathione as a hydroxyl radical scavenger considering its neutral non-zwitterionic form. *J Mol Model.* 2013

- Feb;19(2):767-77.
105. Hardman AE, Stensel DJ (2009). Physical activity and health: the evidence explained. London: Routledge, Taylor and Francis Group.
 106. 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.
 107. Finaud J, Lac G, Filaire E (2006). Oxidative stress: relationship with exercise and training. *Sports Med* 36(4): 327-58.
 108. Fisher-Wellman K, Bloomer RJ (2009). Acute exercise and oxidative stress: a 30 year history. *Dyn Med* 8: 1-25.
 109. 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.
 110. Atalay M, Sen CK (1999). Physical exercise and antioxidant defenses in the heart. *Ann N Y Acad Sci* 874: 169-77.
 111. Ascensão A, Magalhães J, Soares J, Oliveira J, Duarte J (2003). Exercise and cardiac oxidative stress. *Rev Port Cardiol* 22 (5): 651-78.
 112. Powers SK, Jackson MJ (2008). Exercise-induced oxidative stress: cellular mechanisms and impact on muscle force production. *Physiol Rev* 88(4): 1243-76.
 113. 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.
 114. 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.
 115. Seldin DW. Sodium balance and fluid volume in normal and edematous states. U: Seldin DW, Giebisch ur. *The regulation of sodium and chloride balance*. New York (NY): Raven Press; 1990. pp 261-92.
 116. Walser M. Phenomenological analysis of electrolyte homeostasis. U: Seldin DW, Giebisch G ur. *The kidney: physiology and pathophysiology*. 2. izdanje. New York (NY): Raven Press, Ltd; 1992. str. 31-43
 117. Hollenberg NK. Set point for sodium homeostasis: surfeit, deficit, and their

- implications. *Kidney Int* 1980;17:423-9.
118. Ehrich EN, Friedman AL, Shenker Y. Hormonal regulation of electrolyte and water metabolism. U: Felig P, Baxter JD, Frohman LA ur. *Endocrinology and Metabolism*. 3. internacionalno izdanje. New York (NY): McGraw-Hill Inc; 1991. str. 1689-90.
119. Ballerman BJ, Levenson DJ, Brenner BM. Renin, angiotensins, kinins, prostaglandins and leukotriens. U: Brenner BM, Rector FC ur. *The kidney*. 5. izdanje. Philadelphia (PA): W.B. Saunders Company; 1996. str. 281-304.
120. Arendhorst WJ, Navar LG. Renal circulation and glomerular hemodynamics. U: Schrier RW, Gottschalk CW ur. *Diseases of the kidney*. Boston (MA): Little, Brown and Co; 1993. str. 65-119.
121. Seely JF, Levy M. Control of extracellular fluid volume. U: Brenner BM, Rector FC ur. *The kidney*. 5. izdanje. Philadelphia (PA): W.B. Saunders Company; 1996. str. 371-407.
122. Kotchen TA, Kotchen JM. Nutrition, Diet, and Hypertension. In: Shils ME. et al. *Modern nutrition in Health and Disease*, 10th Ed., Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2010; 1095-1107.
123. Popović M. Medicinska nutritivna prevencija i medicinska nutritivna terapija kardiovaskularnih bolesti – nutritivni vodič. Specijalistički rad. Medicinski fakultet u Novom Sadu, Novi Sad, 2004
124. World Health Organization. *Global status report on noncommunicable diseases*. Geneva. World Health Organization, Geneva, 2010.
125. Takahashi H, Yoshika M, Komiyama Y, Nishimura M. The central mechanism underlying hypertension: a review of the roles of sodium ions, epithelial sodium channels, the reninangiotensin-aldosterone system, oxidative stress and endogenous digitalis in the brain. *Hypertens Res*. 2011 Nov;34(11):1147-60.
126. Huang BS, Leenen FH. Mineralocorticoid actions in the brain and hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2011 Jun;13(3):214-20.
127. Drenjančević-Perić I, Jelaković B, Lombard JH, Kunert MP, Kibel A, Gros M. High-salt diet and hypertension: focus on the renin-angiotensin system. *Kidney Blood Press Res*. 2011;34(1):1-11.

128. He, F.J. and MacGregor, G.A. How far should salt intake be reduced? *Hypertension*, 2003; 42:1093-1099.
129. He FJ, MacGregor GA. A comprehensive review on salt and health and current experience of worldwide salt reduction programmes. *Journal of Human Hypertension*, 2008;1-22.
130. INTERSALT: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. Intersalt Cooperative Research Group. *BMJ* 1988;297:319-28.
131. World Health Organization. Reducing salt intake in populations. Report of a WHO Forum and Technical Meeting, Geneva, World Health Organization, 2007.
132. Tuomilehto J, Jousilhati P, Rastenyte D et al. Urinary sodium excretion and cardiovascular mortality in Finland: a prospective study. *Lancet* 2001;357:848-51.
133. Strazzullo P, D'Elia L, Kandala N, Cappuccio FP. Salt intake, stroke, and cardiovascular disease: meta-analysis of prospective studies. *BMJ*, 2009; 339:b4567.
134. Taylor RS, Ashton KE, Moxham T, Hooper L, Ebrahim S. Reduced dietary salt for the prevention of cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized controlled trials (Cochrane Review). *Am J Hypertens* 2011; 24:843–853.
135. World Health Organization. Guideline: sodium intake for adults and children. DRAFT 01.February 2012.
136. Weinberger MH. Salt sensitivity of blood pressure in humans. *Hypertension*. 1996;27:481-490.
137. Kawasaki T, Delea C, Bartter F, Smith, H. The effect of high-sodium and low intakes on blood pressure and other related variables in human subjects with idiopathic hypertension. *Am J Med*. 1978;64: 193-198.
138. Čitlučanin G. Ispitivanje osetljivosti na so kod obolelih od hipertenzije sa ili bez pridruženih lipidskih poremećaja. *Opšta medicina* 2011;17(3-4);83-96.
139. Weinberger MH, Fineberg NS, Fineberg SE, Weinberger M. Salt sensitivity, pulse pressure, and death in normal and hypertensive humans. *Hypertension*. 2001;37(2 Part 2):429-32.
140. Ando K, Fujita T. Pathophysiology of salt sensitivity hypertension. *Annals of Medicine*, 2012; 44(Suppl 1): S119–S126.

141. Fujita T. Mineralocorticoid receptors, salt-sensitive hypertension, and metabolic syndrome. *Hypertension*. 2010;55(4):813-8.
142. Bibbins-Domingo K, Chertow GM, Coxson PG, Moran A, Lightwood JM, Pletcher MJ, Goldman L. Projected effect of dietary salt reductions on future cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2010;18;362(7):590-91.
143. Kuru O, Senturk UK, Demir N. Effect of exercise on blood pressure in rats with chronic NOS inhibition. *Eur J Appl Physiol* 2002; 87:134–140.
144. Madden KM, Lockhart C, Potter TF, Cuff D. Aerobic training restores arterial baroreflex sensitivity in older adults with type 2 diabetes, hypertension, and hypercholesterolemia. *Clin J Sport Med*. 2010; 20:312-7.
145. Auclair C, Voisin E (1985). Nitroblue tetrazolium reduction. In: Greenvald RA (ed) *Handbook of methods for oxygen radical research*. CRC Press Une, Boca Raton, pp 123–132.
146. Pick E, Keisari Y. A simple colorimetric method for the measurement of hydrogen peroxide produced by cells in culture. *J Immunol Methods* 1980; 38:161–170.
147. Green LC, Wagner DA, Glogowski J, Skipper PL, Wishnok JS, Tannenbaum SR. Analysis of nitrate, nitrite and [¹⁵ N] nitrate in biological fluids. *Anal Biochem* 1982; 26:131–138.
148. Kostić MM, Petronijević MR, Jakovljević VL. Role of nitric oxide (NO) in the regulation of coronary circulation. *Physiol Res*. 1996; 45(4):273-8.
149. Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem* 1979; 95:351–358.
150. Misra HP, Fridovich I (1972). The role of superoxide-anion in the autooxidation of epinephrine and a simple assay for superoxide dismutase. *J Biol Chem* 247:3170-3175.
151. Beutler E (1982). *Red cell metabolism, a manual of biochemical methods*. New York: Grune and Stratton.
152. Ferrareso 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.
153. Wang Y, Wisloff U, Kemi OJ (2010). Animal models in the study of exercise-induced cardiac hypertrophy. *Physiol Res* 59(5): 633-44.

154. Foryst-Ludwig A, Kintscher U (2013). Sex differences in exercise-induced cardiac hypertrophy. *Pflugers Arch* 465: 731–7.
155. Fitzgerald W. Labile hypertension and jogging: new diagnostic tool or spurious discovery? *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1981;282:542–4.
156. Kenney MJ, Seals DR. Postexercise hypotension. Key features, mechanisms, and clinical significance. *Hypertension*. 1993;22:653–64.
157. Brandao Rondon MU, Alves MJ, Braga AM, et al. Postexercise blood pressure reduction in elderly hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:676–82.
158. Pescatello LS, Kulikowich JM. The aftereffects of dynamic exercise on ambulatory blood pressure. *Med Sci Sports Exerc*. 2001;33:1855–61.
159. Wilcox RG, Bennett T, Brown AM, Macdonald IA. Is exercise good for high blood pressure? *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1982;285:767–9.
160. Hagberg JM, Montain SJ, Martin III WH. Blood pressure and hemodynamic responses after exercise in older hypertensives. *J Appl Physiol*. 1987;63:270–6.
161. Paulev PE, Jordal R, Kristensen O, Ladefoged J. Therapeutic effect of exercise on hypertension. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1984;53:180–5.
162. Pescatello LS, Fargo AE, Leach Jr CN, Scherzer HH. Short-term effect of dynamic exercise on arterial blood pressure. *Circulation*. 1991;83:1557–61.
163. Quinn TJ. Twenty-four hour, ambulatory blood pressure responses following acute exercise: impact of exercise intensity. *J Hum Hypertens*. 2000;14:547–53.
164. Wallace JP, Bogle PG, King BA, Krasnoff JB, Jastremski CA. The magnitude and duration of ambulatory blood pressure reduction following acute exercise. *J Hum Hypertens*. 1999;13:361–6.
165. Ciolac EG, Guimaraes GV, D'Avila VM, Bortolotto LA, Doria EL, Bocchi EA. Acute aerobic exercise reduces 24-h ambulatory blood pressure levels in long-term-treated hypertensive patients. *Clinics (Sao Paulo)*. 2008;63:753–8.
166. Miyashita M, Burns SF, Stensel DJ. Accumulating short bouts of running reduces resting blood pressure in young normotensive/pre-hypertensive men. *J Sports Sci*. 2011;29:1473–82.
167. Johnson BT, Macdonald HV, Bruneau Jr ML, et al. Methodological quality of meta-analyses on the blood pressure response to exercise: a review. *J Hypertens*.

- 2014;32:706–23.
168. Fagard RH. Physical activity in the prevention and treatment of hypertension in the obese. *Med Sci Sports Exerc.* 1999;31:S624–30.
169. Kelley GA, Kelley KA, Tran ZV. Aerobic exercise and resting blood pressure: a meta-analytic review of randomized, controlled trials. *Prev Cardiol.* 2001;4:73–80.
170. Cornelissen VA, Fagard RH. Effect of resistance training on resting blood pressure: a metaanalysis of randomized controlled trials. *J Hypertens.* 2005;23(2):251–9.
171. Cornelissen VA, Buys R, Smart NA. Endurance exercise beneficially affects ambulatory blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens.* 2013;31:639–48.
172. Cornelissen VA, Smart NA. Exercise training for blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc.* 2013;2:e004473.
173. Haskell WL. J.B. Wolfe Memorial Lecture. Health consequences of physical activity: understanding and challenges regarding dose-response. *Med Sci Sports Exerc.* 1994;26:649–60.
174. Hagberg JM, Park JJ, Brown MD. The role of exercise training in the treatment of hypertension: an update. *Sports Med.* 2000 Sep;30(3):193-206. Review.
175. Kregel KC, Allen DL, Booth FW, et al. (2006). Resource book for the design of animal exercise protocols. American Physiological Society Bethesda.
176. 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.
177. 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.
178. 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.
179. Scott JM, Warburton DER (2008). Mechanisms underpinning exercise-induced changes in left ventricular function? *Med Sci Sports Exerc* 40: 1400–7.
180. 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.
181. Chabi B, Ljubicic 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.
182. 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.
183. 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.
184. Adachi T, Yamada H, Futenma A, Kato K, Hirano K. Heparin-induced release of extracellular-superoxide dismutase form (V) to plasma. *J Biochem.* 1995 Mar;117(3):586-90.
185. Flohé, L. (1989) in *Glutathione: chemical, biochemical and medical aspects*, (Dolphin, D.; Poulson, R. and Avramovic, O.Eds.), John Wiley & Sons, Inc, New York, pp. 644-731.
186. Sies H, Sharov VS, Klotz LO, Briviba K. Glutathione peroxidase protects against peroxynitrite-mediated oxidations. A new function for selenoproteins as peroxynitrite reductase. *J Biol Chem.* 1997 Oct 31;272(44):27812-7.

9. БИОГРАФИЈА

Др Саша Плећевић је рођен 19.05.1970. године у Пожаревцу, где је завршио основну и средњу медицинску школу.

Медицински факултет завршио је у Нишу.

Радио је у хитној медицинској помоћи у Нишу две године.

Специјализацију из анестезиологије са реаниматологијом је завршио на Војномедицинској академији у Београду.

У САД се усавршавао из области фитнеса.

Тренутно је запослен на Спортској академији и Вишој школи за спортске тренере у Београду.

Потпарол је Удружења за медицину спорта Србије.

Творац је програма *dr Feelgood*.

10. БИБЛИОГРАФИЈА

1. **Plecevic S**, Jakovljevic B, Savic M, Zivkovic V, Nikolic T, Jeremic J, Milosavljevic I, Srejovic I, Tasic N, Djuric D, Jakovljevic V. Comparison of short-term and medium-term swimming training on cardiodynamics and coronary flow in high salt-induced hypertensive and normotensive rats. *Mol Cell Biochem.* 2018 Jan 27. doi: 10.1007/s11010-018-3291-2. [Epub ahead of print]
2. Jakovljevic B, **Plecevic S**, Petkovic A, Nikolic Turnic T, Milosavljevic I, Radoman K, Srejovic I. Is 3 weeks of exercise enough to change blood pressure and cardiac redox state in hypertensive rats? *Ser J Exp Clin Res.* DOI: 10.1515/sjecr-2017-0049.
3. **Plecevic S**, Pechanova O, Barta A, Vranic A, Jeremic J, Arsenijevic Lj, Jeremic N, Jakovljevic V, Jevdjevic M, Stanojevic D. Effects of the direct renin inhibitor aliskiren on oxidative stress in isolated rat heart. *Ser J Exp Clin Res* 2015; 16 (3): 193-199.

ПРИЛОГ

КЉУЧНА ДОКУМЕНТАЦИЈСКА ИНФОРМАТИКА

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА У КРАГУЈЕВЦУ

Редни број – РБ:

Идентификациони број – ИБР:

Тип документације – ТД: Монографска публикација

Тип записа – ТЗ: Текстуални штампани материјал

Врста рада – ВР: Докторска дисертација

Аутор – АУ: Саша Плећевић

Ментор/коментор – МН: проф. др Владимир Јаковљевић

Наслов рада – НР: Улога физичке активности у регулацији кардиоваскуларне хомеостазе пацова

Језик публикације – ЈП: српски/ћирилица

Језик извода – ЈИ: српски/енглески

Земља публикавања – ЗП: Република Србија

Уже географско подручје – УГП: Централна Србија

Година – ГО: 2018. година

Издавач – ИЗ: Ауторски репринт

Место и адреса – МС: 34 000 Крагујевац, Светозара Марковића 69, Република Србија

Физички опис рада – ФО: 227 страна, 16 табела, 90 графикона

Научна област – УДК: Медицина

Научна дисциплина – ДИ: Физиологија

Предметна одредница/кључне речи – ПО: крвни притисак, физичка активност, оксидациони стрес, срце, пацов

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

Важна напомена – ВН:

Извод – ИД:

Увод: Тип физичке активности (аеробна/анаеробна) битно детерминише одговор кардиоваскуларног система како у физиолошким тако и у патофизиолошким условима. Досадашње експерименталне студије које су проучавале ову проблематику су добиле контроверзне резултате. Наиме, док поједина истраживања показују позитиван ефекат, друга пак истичу да физички напор било којих карактеристика не мења вредности крвног притиска. Поред тога, утицај физичке активности на кардиоваскуларну хомеостазу у одсуству било каквог патофизиолошког субстрата су такође мало познати. У том смислу, Испитивање утицаја физичке активности на кардиоваскуларни систем пацова у условима хипертензије и нормотензије је од несумњивог интереса.

Циљ: Циљ ове студије је био да испита утицај физичке активности на вредност крвног притиска, функцију миокарда, коронарну циркулацију и редокс равнотежу нормотензивних и хипертензивних пацова.

Материјал и методе: Истраживање је дизајнирано као експериментална студија спроведена *in vivo* и *ex vivo*. У студији су коришћени пацови *Wistar* албино соја, мушког пола, старости 6 недеља и телесне масе 180-200 g. Животиње су груписане у 4. експерименталне групе (свака група се састојала из 3. подгрупе): контролна група нормотензивних пацова, контролна група хипертензивних пацова, експериментална група нормотензивних пацова који пливају, експериментална група хипертензивних пацова који пливају. У циљу изазивања клинички најближег облика хипертензије коришћена је исхрана са високим садржајем соли - 8% NaCl у води за пиће током 4. недеље. Тренинг пливања је спроведен у стакленом базену за експерименталне животиње и трајао је 9. недеља. Након 3., 6. и 9. недеље животиње су жртвоване ради узимања узорака крви (за одређивање маркера оксидационог стреса) и испитивања изолованог срца методом по Langendorff-у.

Резултати: Умерена и дугорочна физичка активност може да редукује вредности крвног притиска хипертензивних пацова, док га не мења битније код нормотензивних пацова. Краткорочно вежбање умереног интензитета може да појача снагу контракције и коронарну реактивност миокарда изолованог срца нормотензивних пацова и побољша функцију и перфузију миокарда хипертензивних пацова, док умерена и дугорочна физичка активност доводи до адаптације кардиоваскуларног система на физичку активност и враћања вредности кардиодинамских параметара на почетне вредности и код хипертензивних и код нормотензивних пацова. Дугорочна физичка активност узрокује смањену производњу слободних радикала али доводи и до смањене активности антиоксидационих ензима заштите, и код хипертензивних и код нормотензивних пацова.

Закључак: Добијени резултати истраживања дају оригиналан и веома важан допринос разумевању физичке активности као терапијске процедуре за редуковање крвног притиска, као и улоге оксидационог стреса у наведеним променама.

Кључне речи: крвни притисак, физичка активност, оксидациони стрес, срце, пацов

Датум прихватања теме од стране ННВ – ДП: 24.02.2016.

Датум одбране – ДО:

Чланови комисије – КО:

1. **Доц. др Владимир Живковић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, ужа научна област Физиологија, председник;
2. **Доц. др Иван Срејовић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, ужа научна област Физиологија, члан;
3. **Проф. др Ненад Стојиљковић**, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Нишу, ужа научна област Физиологија, члан.

KEY WORDS DOCUMENTATION

UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC FACULTY OF MEDICAL SCIENCES KRAGUJEVAC

Accession number – ANO:

Identification number – INO:

Documentation type – DT: Monographic publication

Type of record – TR: Textual printed material

Contents code – CC: Ph. D. Thesis

Author – AU: Sasa Plecevic

Menthor/co-mentor – MN: Full professor Vladimir Jakovljevic, M.D. Ph.D.

Title – TI: The role of physical activity in the regulation of rat's cardiovascular homeostasis

Language of text – LT: Serbian / Cyrillic

Language of abstract: Serbian / English

Country of publication – CP: Republic of Serbia

Locality of publication – LP: Central Serbia

Publication year – PY: 2018

Publisher – PU: Author reprint

Publication place – PP: 34 000 Kragujevac, Svetozara Markovica 69, Republic of Serbia

Physical description – PD: 227 pages, 16 tables, 90 charts

Scientific field – SF: Medicine

Scientific discipline – SD: Physiology

Subject/key words – SKW: blood pressure, physical activity, oxidative stress, heart, rat

UDC:

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

Note – N:

Abstract – AB:

Introduction: The type of physical activity (aerobic / anaerobic) significantly determines the response of the cardiovascular system both in physiological and pathophysiological conditions. Previous experimental studies that investigated this issue have received controversial results. Namely, while some studies show a positive effect, others point out that the physical effort of any of the characteristics does not change the blood pressure values. In addition, the effect of physical activity on cardiovascular homeostasis in the absence of any pathophysiological substrate is also poor known. In that sense, the examination of the impact of physical activity on the cardiovascular system of rats under conditions of hypertension and normotension is of undoubted interest.

Aim: The aim of this study was to examine the effect of physical activity blood pressure value, myocardial function, coronary circulation, and the redox balance of normotensive and hypertensive rats.

Material and methods: The study was designed as an experimental study conducted *in vivo* and *ex vivo*. Wistar albino rats were used, male sex, 6 weeks of age and body weight of 180-200 g. Animals were grouped into 4 experimental groups (each group consisted of 3 subgroups): control group of normotensive rats, control group of hypertensive rats, experimental group of normotensive rats that swam, experimental group of hypertensive rats that swam. In order to induce the clinically closest form of hypertension, high salt content - 8% NaCl in drinking water for 4 weeks. Swimming training was conducted in a glass pool for experimental animals and lasted for 9 weeks. After the 3., 6., and 9. weeks, animals were sacrificed for taking blood samples (to determine oxidation stress markers) and isolate heart tests using the Langendorff method.

Results: Moderate and chronic physical activity can reduce blood pressure values of hypertensive rats, without significant changing in normotensive rats. Short-term exercise of moderate intensity may affect the contraction and coronary reactivity of myocardium of the isolated heart of normotensive rats and improve function and perfusion of myocardium of hypertensive rats, while moderate and chronic physical activity leads to the cardiovascular adaptation on physical activity and the return of cardiovascular parameters to the initial values both hypertensive and normotensive daggers. Long-term physical activity reduced the production of free radicals and also decreased activity of antioxidant enzymes in both hypertensive and normotensive rats.

Conclusions: The obtained results give an original and very important contribution to the understanding of physical activity as a therapeutic procedure for reducing blood pressure, as well as the role of oxidative stress in these changes.

Key words: blood pressure, physical activity, oxidative stress, heart, rat

Accepted by the Scientific Board on – ASB: 24th February 2016.

Defended on – DE:

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

1. **Assistant Professor Vladimir Zivkovic**, M.D, Ph.D, Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, scientific field Physiology, chairman;
2. **Assistant Professor Ivan Srejovic**, M.D, Ph.D, Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, scientific field Physiology, member;
3. **Full Professor Nenad Stojiljkovic**, M.D, Ph.D, Medical faculty, University of Nis, scientific field Physiology, member;

ИЗЈАВА АУТОРА О ОРИГИНАЛНОСТИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Ја, Саша Плећевић, изјављујем да докторска дисертација под насловом:

Улога физичке активности у регулацији кардиоваскуларне хомеостазе
пацова

која је одбрањена на Факултету медицинских наука
Универзитета у Крагујевцу представља *оригинално ауторско дело* настало као резултат *сопственог истраживачког рада*.

Овом Изјавом такође потврђујем:

- да сам *једини аутор* наведене докторске дисертације,
- да у наведеној докторској дисертацији *нисам извршио/ла повреду* ауторског нити другог права интелектуалне својине других лица,
- да умножени примерак докторске дисертације у штампаној и електронској форми у чијем се прилогу налази ова Изјава садржи докторску дисертацију истоветну одбрањеној докторској дисертацији.

У Крагујевцу, 7.5.2018. године,

потпис аутора

ИЗЈАВА АУТОРА О ИСКОРИШЋАВАЊУ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Ја, Саша Плећевић

дозвољавам

не дозвољавам

Универзитетској библиотеци у Крагујевцу да начини два трајна умножена примерка у електронској форми докторске дисертације под насловом:

Улога физичке активности у регулацији кардиоваскуларне хомеостазе
пацова

која је одбрањена на Факултету медицинских наука

Универзитета у Крагујевцу, и то у целини, као и да по један примерак тако умножене докторске дисертације учини трајно доступним јавности путем дигиталног репозиторијума Универзитета у Крагујевцу и централног репозиторијума надлежног министарства, тако да припадници јавности могу начинити трајне умножене примерке у електронској форми наведене докторске дисертације путем *преузимања*.

Овом Изјавом такође

дозвољавам

не дозвољавам¹

¹ Уколико аутор изабере да не дозволи припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци, то не искључује право припадника јавности да наведену докторску дисертацију користе у складу са одредбама Закона о ауторском и сродним правима.

припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од следећих *Creative Commons* лиценци:

- 1) Ауторство
- 2) Ауторство - делити под истим условима
- 3) Ауторство - без прерада
- 4) Ауторство - некомерцијално
- 5) Ауторство - некомерцијално - делити под истим условима
- 6) Ауторство - некомерцијално - без прерада²

У Крагујевцу _____, 7.5.2018. године,

потпис аутора

² Молимо ауторе који су изабрали да дозволе припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци да заокруже једну од понуђених лиценци. Детаљан садржај наведених лиценци доступан је на: <http://creativecommons.org.rs/>



Comparison of short-term and medium-term swimming training on cardiodynamics and coronary flow in high salt-induced hypertensive and normotensive rats

S. Plecevic¹ · B. Jakovljevic² · M. Savic³ · V. Zivkovic⁴ · T. Nikolic³ · J. Jeremic³ · I. Milosavljevic³ · I. Srejovic⁴ · N. Tasic⁵ · D. Djuric⁶ · V. Jakovljevic^{4,7}

Received: 6 November 2017 / Accepted: 18 January 2018
© Springer Science+Business Media, LLC, part of Springer Nature 2018

Abstract

The aim of present study was to evaluate the effects of 3- and 6-week swimming exercise on cardiodynamics and coronary flow in high salt-induced hypertensive and normotensive rats. 80 male Wistar albino rats (6 weeks old) were divided into 8 groups: hypertensive animals that swam for 3 weeks; hypertensive animals that swam for 6 weeks and their respective sedentary controls; normotensive animals that swam for 3 weeks; normotensive animals that swam for 6 weeks and their respective sedentary controls. Hypertensive animals were on high sodium (8% NaCl solution) diet for 4 weeks, and these animals did not drink tap water during the experimental protocol. After sacrificing, hearts were isolated and perfused according to Langendorff technique at gradually increased coronary perfusion pressure (40–120 cmH₂O). The following parameters of cardiac function were continuously recorded: maximum and minimum rate of pressure development in LV, systolic, and diastolic left ventricular pressure, and heart rate. Coronary flow was measured flowmetrically. Findings of the present study may help in better understanding of short- to medium-term exercise-induced direct effects on cardiac function and perfusion. Generally viewed, swimming of both durations did not change myocardial function and perfusion in hypertensive and normotensive conditions.

Keywords Hypertension · Cardiodynamics · Swimming · Rat · Heart

Introduction

Increasing number of data suggest the positive effect of exercise in reducing the risk of cardiovascular diseases (CAD) as well as the beneficial cardiac morphofunctional adaptations on extracellular and intracellular level [1]. In addition, exercise-based cardiac rehabilitation has been shown to improve exercise tolerance and decrease mortality in CAD patients [2]. Moreover, it has been noted in animal models that both short-term and medium-term to long-term training are efficient in preconditioning [3], thus making the heart more resistant to cardiac injury following myocardial ischemia–reperfusion (I/R) [4]. Nevertheless there are also extensive evidences referring to the negative impact of exercise on myocardial function. Investigations on exercise-induced cardiac responses have used several protocols and create various misunderstanding concerning training regimes, load intensity, myocardial function, gender/age differences, and clinical application of results [5]. Researches of ultra endurance physical load have emphasized the

✉ V. Jakovljevic
drvradakbg@yahoo.com

¹ Sports Medicine Association of Serbia, Belgrade, Serbia

² Medical College of Applied Sciences in Zemun, Belgrade, Serbia

³ Department of Pharmacy, Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Kragujevac, Serbia

⁴ Department of Physiology, Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Svetozara Markovica str. 69, P. O. Box 124, Kragujevac 34 000, Serbia

⁵ Institute of Cardiovascular Diseases "Dedinje", Belgrade, Serbia

⁶ Faculty of Medicine, Institute of Medical Physiology "Richard Burian", University of Belgrade, Belgrade, Serbia

⁷ Department of Human Pathology, 1st Moscow State Medical University IM Sechenov, Trubetskaya Street 8, Str. 2, 119991 Moscow, Russia

transient diminish of ventricular function, damages of heart tissue, and the appearance of myocardial injury biomarkers [6]. The most frequent cardiovascular risk factors such as hypertension causes by itself a significant increase in the coronary vascular resistance, impair the auto-regulatory mechanism, and can induce the left ventricle (LV) dysfunction [7].

Studies have shown that water immersion causes an immediate translocation of blood from the dependent limbs and an increase in the intrathoracic blood volume. This follows the augmentation of the cardiac output via enhanced end-diastolic and stroke volume due to the effect of increased cardiac muscle length on the contractile force of the cardiac muscle [8].

The specificity of swimming as a physical activity lies in the mobilization of whole body muscle mass leading to improved capacity of cardiovascular system. This type of exercise is able to trigger physiological cardiac hypertrophy [8] which is associated with less cardiac fibrosis and better systolic and diastolic function when compared with pathological hypertrophy [9].

In recent years, there has been high interest on the effects of short to medium/high-time physical load on cardiovascular system (especially the myocardium function) with controversial and inconsistent information. Furthermore, investigations combining and comparing the influence of exercise with different durations are insufficient.

Therefore, the objective of this study was to estimate effects of short-term and medium-term swimming training on cardiodynamic parameters and CF (coronary flow) in a rat model of high salt-induced hypertension as well as compare the obtained results between these swimming protocols. We hypothesize that short to medium-term training sessions do not cause significant functional changes of myocardium and may have different influence on heart work.

Materials and methods

Animals and high-salt induction of hypertension

Six-week-old male Wistar albino rats ($n=80$) (obtained from the Military Medical Academy, Belgrade, Serbia), weighting between 180 and 200 g (at the beginning of the experiment), were housed under controlled environmental conditions, with a temperature of 22 ± 2 °C and a 12-h light/dark cycle. The rats had ad libitum access to food and tap water or NaCl dissolved in water (8% solution).

At 6 weeks of age, rats were randomly divided into the following groups (ten animals per group): hypertensive animals that swam for 3 weeks (S-HTA-3); hypertensive animals that swam for 6 weeks (S-HTA-6) and their respective sedentary controls (HTA-3 and HTA-6); normotensive

animals that swam for 3 weeks (S-NTA-3); normotensive animals that swam for 6 weeks (S-NTA-6) and their respective sedentary controls (NTA-3 and NTA-6). Hypertensive animals were on high sodium (8% NaCl solution) diet for 4 weeks (period of induction hypertension), and these animals did not drink tap water during the experimental protocol [10].

After period of induction, hypertension was confirmed in all rats from hypertensive groups ($195.69 \pm 6.19/105.81 \pm 7.73$ mmHg).

Swimming training protocol

Rats swam in a specially constructed swimming pool made of glass ($80 \times 60 \times 100$ cm) in which water temperature (37 ± 1 °C) was maintained by an electric heater, and a pump continuously made waves in order to prevent rats from floating. Animals fasted over the night prior to swimming protocol. The training protocol was conducted during the same period of the day (8:00–10:00 am) for all the training sessions. 6 rats maximum were placed into the swimming pool during one training session. The first week consisted of an adaptation period initiated with 10 min of continuous swimming training on the first day. Swimming time was increased daily until reaching 60 min at the end of the fifth day. From the second week, the exercise duration was kept constant (60 min/day, 5 days/week) with 2 days of rest. Rats from the control group were put in water for 1 min a day, 5 days a week, in order to achieve the water-induced stress effect. This was maintained until the end of the training period, which lasted 3 and 6 weeks. To avoid effects related to acute exercise, animals rested for 48 h before being sacrificed for all additional procedures. Swimming was continuously supervised. Swimming training protocol was chosen according to recent study [11].

Isolated rat heart preparation

The hearts of male Wistar albino rats ($n=80$, 10 in each experimental group) were excised and perfused using a Langendorff apparatus (Experimetria Ltd, 1062 Budapest, Hungary) [12]. Following anesthetization with ketamine (10 mg/kg) and xylazine (5 mg/kg), the animals were sacrificed by cervical dislocation. The chest was then opened via midline thoracotomy. The hearts were immediately removed and immersed in cold saline and were then mounted on a stainless steel cannula of the Langendorff perfusion apparatus to provide retrograde perfusion, under gradually increasing coronary perfusion pressure (CPP from 40–120 cmH₂O). Krebs–Henseleit buffer was used for retrograde perfusion (in mmol/l: NaCl 118, KCl 4.7, CaCl₂·2H₂O 2.5, MgSO₄·7H₂O 1.7, NaHCO₃ 25, KH₂PO₄ 1.2, glucose 11, and pyruvate 2). The buffer was balanced with 95% O₂ and 5% CO₂, with a

pH of 7.4 and a temperature of 37 °C. Following the establishment of heart perfusion, the preparations were stabilized within 30 min with a basal CPP of 70 cmH₂O. After the stabilization period, the perfusion pressure was reduced to 40 cmH₂O and then was gradually increased to 60, 80, 100, and 120 cmH₂O to establish coronary autoregulation. With a sensor placed in the left ventricle (LV), the following cardiodynamic markers were continuously measured at each perfusion pressure (40, 60, 80, 100, and 120 cmH₂O):

1. Maximum rate of pressure development in LV (dP/dt max),
2. Minimum rates of pressure development in LV (dP/dt min),
3. Systolic left ventricle pressure (SLVP),
4. Diastolic left ventricle pressure (DLVP),
5. Heart rate (HR),
6. Coronary flow (CF) was measured flow metrically.

Statistical analysis

Complete statistical evaluation was performed with SPSS Statistics 18. Normality of parameter distribution was checked with the Kolmogorov–Smirnov test. Mann–Whitney U test was used for comparison of subgroups in same group and for comparison of groups. Statistic value $p < 0.05$ was considered to be statistically significant.

Results

Cardiodynamic parameters of isolated rat heart in swimming and sedentary (3 and 6 weeks) hypertensive and normotensive rats are shown in Figs. 1, 2, 3, 4, 5, and 6. Significance of the statistical difference in the values of the cardiodynamics parameters at different values of coronary perfusion pressures between groups is shown in Tables 1, 2, and 3.

dP/dt max

The short-term swimming in hypertensive rats induced significant increase in values of dP/dt max at CPPs 100 and 120 cmH₂O compared to S-NTA-3. The values of dP/dt max of HTA-3 were significantly higher at all CPPs compared to NTA-3 (Fig. 1a). There were no significant differences between values of dP/dt max of hypertensive and normotensive rats that swam for 6 weeks and their controls (Fig. 1a, b). The short-term swimming in hypertensive rats induced significant increase in values of dP/dt max compared to S-HTA-6 rats at all CPPs (Fig. 1c). On the other hand, the values of dP/dt max of S-NTA-3 rats did not significantly differ from S-NTA-6 rats (Fig. 1d).

dP/dt min

The short-term swimming in hypertensive rats induced significant decrease in values of dP/dt min at all CPPs compared to their controls, while the values of dP/dt min of S-NTA-3 rats were significantly lower on CPPs 80–120 cmH₂O compared to their controls. The values of dP/dt min of hypertensive controls were significantly lower at all CPPs compared with normotensive controls (Fig. 2a). The medium-term swimming in hypertensive rats did not influence the values of dP/dt min comparing to their controls. The values of dP/dt min of S-NTA-6 rats were significantly lower at CPP 40–80 cmH₂O compared to their controls. In the S-HTA-6 group, the values of this parameter were statistically higher on CPP 80 cmH₂O compared to normotensive rats that swam for 6 weeks. dP/dt min values of hypertensive and normotensive controls did not significantly differ (Fig. 2b). The medium-term swimming in hypertensive rats induced significant decrease in values of dP/dt min at all CPPs comparing to S-HTA-6 rats, (Fig. 2c), while there was no difference in values of this parameter between S-NTA-3 and S-NTA-6 rats (Fig. 2d).

SLVP

The short-term swimming in hypertensive/normotensive rats induced significant increase in values of the SLVP at all CPPs comparing to their controls. The short-term swimming in hypertensive rats induced significant increase in values of the SLVP at all CPPs compared to S-NTA-3 rats. The SLVP values of hypertensive controls were significantly higher at all CPPs compared to normotensive controls (Fig. 3a). However, the values of SLVP of S-HTA-6 rats did not statistically differ in comparison to their controls. The SLVP values of S-NTA-6 rats were significantly higher at CPPs 60 and 80 cmH₂O compared to their controls. In the S-HTA-6 group, values of this parameter were significantly lower at CPPs 60–120 cmH₂O compared to S-NTA-6 rats. The SLVP values of S-HTA-6 and S-NTA-6 rats did not significantly differ (Fig. 3b). The short-term swimming in hypertensive rats induced significant increase in values of the SLVP at all CPPs compared to S-HTA-6 rats (Fig. 3c), while there were no differences between S-NTA-3 and S-NTA-6 groups (Fig. 3d).

DLVP

The values of DLVP of S-HTA-3 rats were significantly lower at all CPPs compared to their controls, while in S-NTA-3 rats they were significantly higher at all CPPs compared to their controls. The values of DLVP of S-HTA-3 rats were significantly lower at all CPPs compared to S-NTA-3 rats. The values of this parameter in

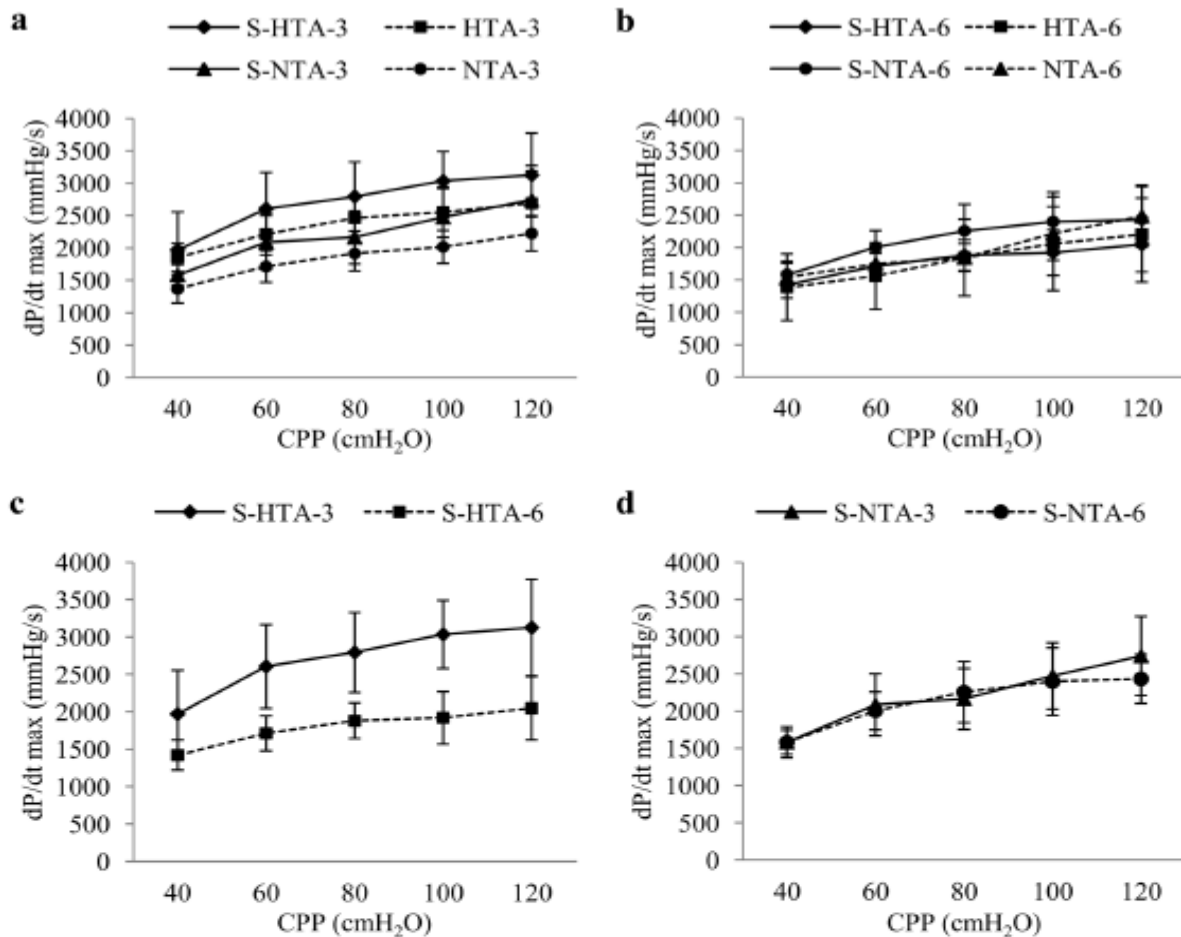


Fig. 1 **a** The mean value of the dP/dt max in isolated rat heart after the third week of the study; **b** the mean value of the dP/dt max in isolated rat heart after the 6 weeks of the study; **c** the mean value of the dP/dt max in isolated rat heart of hypertensive rats after various

training protocols; **d** the mean value of the dP/dt max in isolated rat heart of normotensive rats after various training protocols. The values are represented as mean \pm SD

hypertensive controls were significantly higher at all CPPs compared to normotensive controls (Fig. 4a). The average DLVP values of S-HTA-6 and S-NTA-6 rats were significantly lower at all CPPs compared to their controls. The values of DLVP of S-HTA-6 rats did not differ from S-NTA-6 rats. The values of hypertensive controls were significantly lower at CPPs 40 and 60 cmH_2O (Fig. 4b). In S-HTA-3 and S-HTA-6 groups, DLVP was not significantly different (Fig. 4c), while in S-NTA-3 group it was significantly higher than the S-NTA-6 rats at all CPPs (Fig. 4d).

HR

The short-term swimming in hypertensive and normotensive rats did not lead to any changes in values of HR, but there were no changes between hypertensive and normotensive controls (Fig. 5a). The values of HR of S-HTA-6 rats were significantly lower at CPP 40 and 60 cmH_2O compared to their controls, while HR of S-NTA-6 rats were lower at all CPPs. The values of HR of S-HTA-6 rats did not significantly differ from S-NTA-6 rats. The values of HR of hypertensive controls were significantly lower compared to

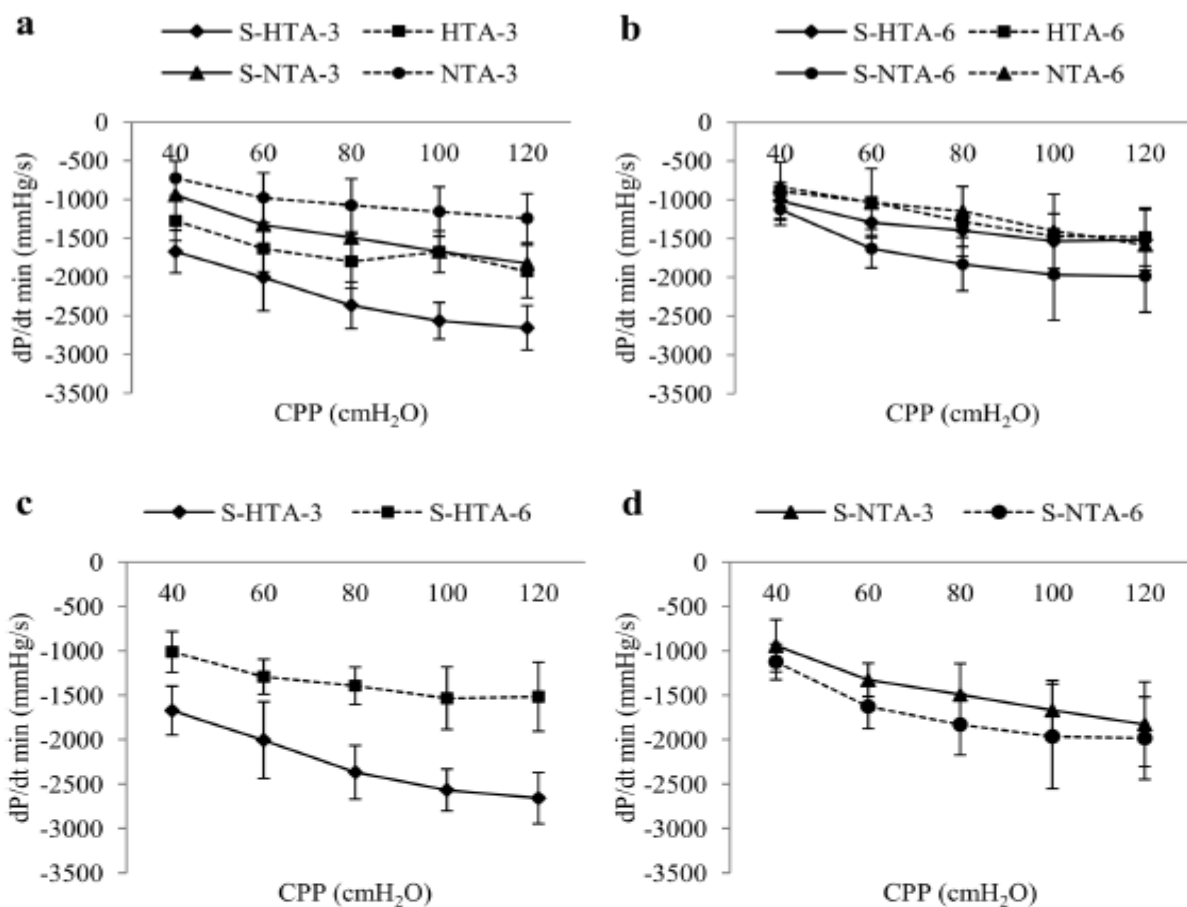


Fig. 2 **a** The mean value of the dP/dt min in isolated rat heart after the third week of the study; **b** the mean value of the dP/dt min in isolated rat heart after the 6 weeks of the study; **c** the mean value of the dP/dt min in isolated rat heart of hypertensive rats after various train-

ing protocols; **d** the mean value of the dP/dt min in isolated rat heart of normotensive rats after various training protocols. The values are represented as mean \pm SD

normotensive controls at CPPs 60–120 cmH_2O (Fig. 5b). The average values of HR in S-HTA-3 and S-HTA-6 groups did not significantly differ (Fig. 5c), while the average values of this parameter in S-NTA-6 rats were significantly lower than in S-NTA-3 group at the highest CPP (Fig. 5d).

CF

The short-term swimming in hypertensive rats did not lead to any changes in values of CF compared to their controls, while CF values of S-NTA-3 rats were significantly lower at CPP 80–120 cmH_2O compared to their controls. The values

of this parameter in S-HTA-3 rats were significantly higher on CPP 80 and 100 cmH_2O compared to S-NTA-3 rats. The values of CF of hypertensive controls were not significantly different from normotensive controls (Fig. 6a). The medium-term swimming in hypertensive and normotensive rats did not lead to any changes in values of CF, but there were also no changes between hypertensive and normotensive controls (Fig. 6b). The values of CF hypertensive and normotensive rats that swam through different protocols did not statistically differ significantly (Fig. 6c, d).

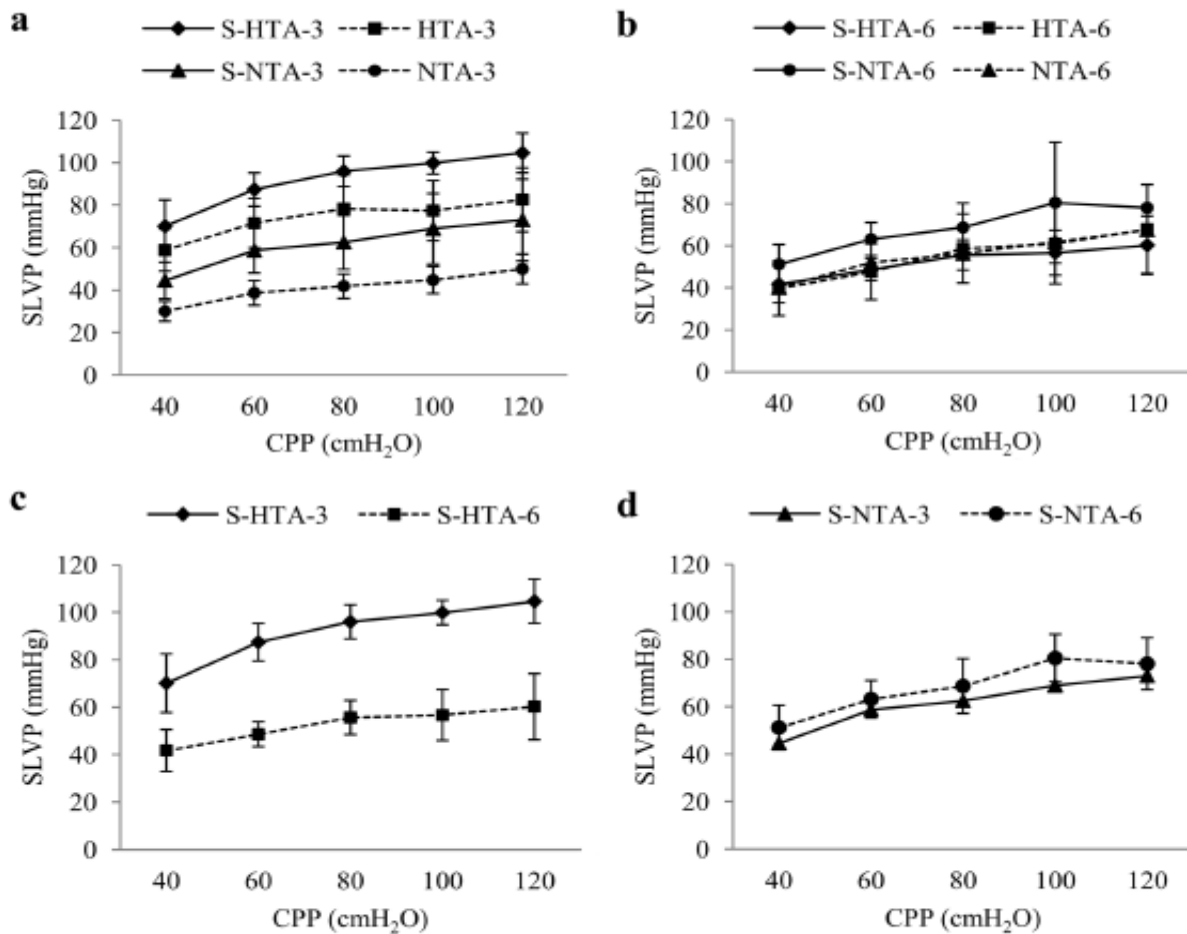


Fig. 3 **a** The mean value of the SLVP in isolated rat heart after the third week of the study; **b** the mean value of the SLVP in isolated rat heart after the 6 weeks of the study; **c** the mean value of the SLVP in isolated rat heart of hypertensive rats after various training protocols;

d the mean value of the SLVP in isolated rat heart of normotensive rats after various training protocols. The values are represented as mean \pm SD

Discussion

The present study aimed to examine the effects of short-term and medium-term swimming training on heart function and perfusion in hypertensive and normotensive rats as well as compared the obtained results between these swimming protocols. Swimming can be used to identify the physiological, biochemical, and molecular responses to acute exercise stress and the adaptations to chronic exercise training. Since a substantial number of patients choose a non-weight-bearing activity such as swimming as their primary form of physical activity, it is of interest to assess the influence of this type of physical load in hypertensive conditions.

Primary task of our investigation was to assess exercise-induced changes in mechanics of hearts isolated from hypertensive and normotensive rats. As previously mentioned swimming training can cause structural changes of myocardium in terms of left ventricular wall thickness, left ventricular internal diameter, and left ventricular mass, which translate into clear functional improvements, especially with regard to left ventricular diastolic function and mitral blood flow [13].

To evaluate myocardial contractility, dP/dt max was used as indirect indicator of inotropic properties of the heart while rate of relaxation of the heart was measured as dP/dt min [14]. Our results regarding dP/dt max show that in normotensive rats both types of swimming did not connect with

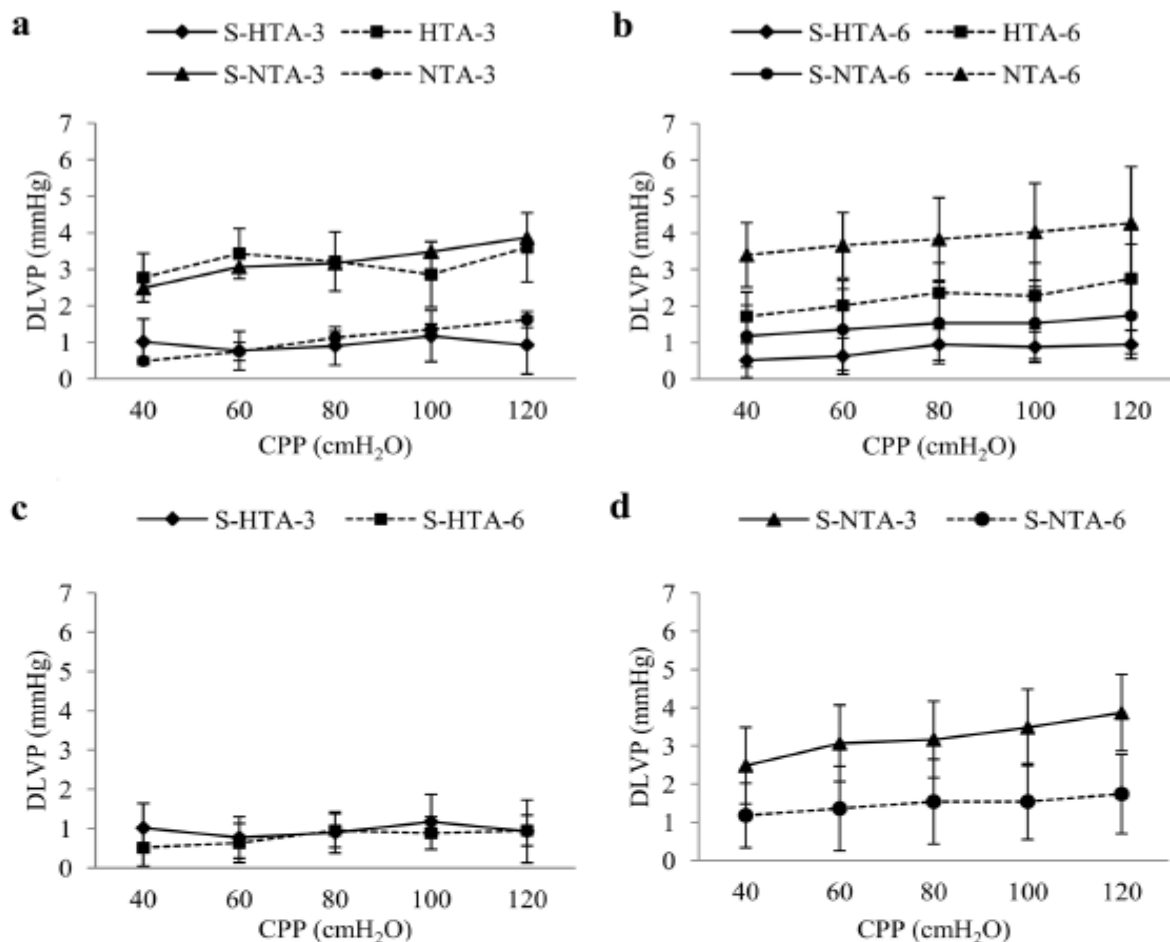


Fig. 4 a The mean value of the DLVP in isolated rat heart after the third week of the study; **b** the mean value of the DLVP in isolated rat heart after the 6 weeks of the study; **c** the mean value of the DLVP in isolated rat heart of hypertensive rats after various training protocols;

d the mean value of the DLVP in isolated rat heart of normotensive rats after various training protocols. The values are represented as mean \pm SD

changes in contractile force of the heart. Perhaps longer time of exposure can cause significant change of this parameter and thus of cardiac output which we have recently proved on rats exposed to 9 weeks swimming protocol of same intensity [15]. On contrary, in condition of hypertension, only 3 weeks of swimming was enough to rise contractile response highlighting only initial alterations. Next, hypertensive animals had higher values of dP/dt max than normotensive probably as well-known compensatory increase of contractile force due to hypertension [16]. Finally, in contrast to normotensive rats where duration of training period did not affect dP/dt max, in hypertensive ones the short-term protocol induced stronger contractile power. This result may

be a consequence of beginning cardiomyocyte adaptation on exercise which was lost after 6 weeks.

Relaxing parameter of the myocardium is in accordance with inotropic characteristics, pointing out that, regardless to the presence of hypertension, swimming of short duration by increasing the power of contraction diminishes the relaxation of the myocardium. Similar to dP/dt max, duration of swimming did not influence lusitropic force in hypertensive rats unlike normotensive ones.

MacDonnell and coworkers using Langendorff apparatus found that exercise training in hypertension improves the inotropic and lusitropic responsiveness to beta-adrenergic receptor stimulation despite augmenting LV wall thickness [17]. It was presumed that lower beta-adrenergic receptor

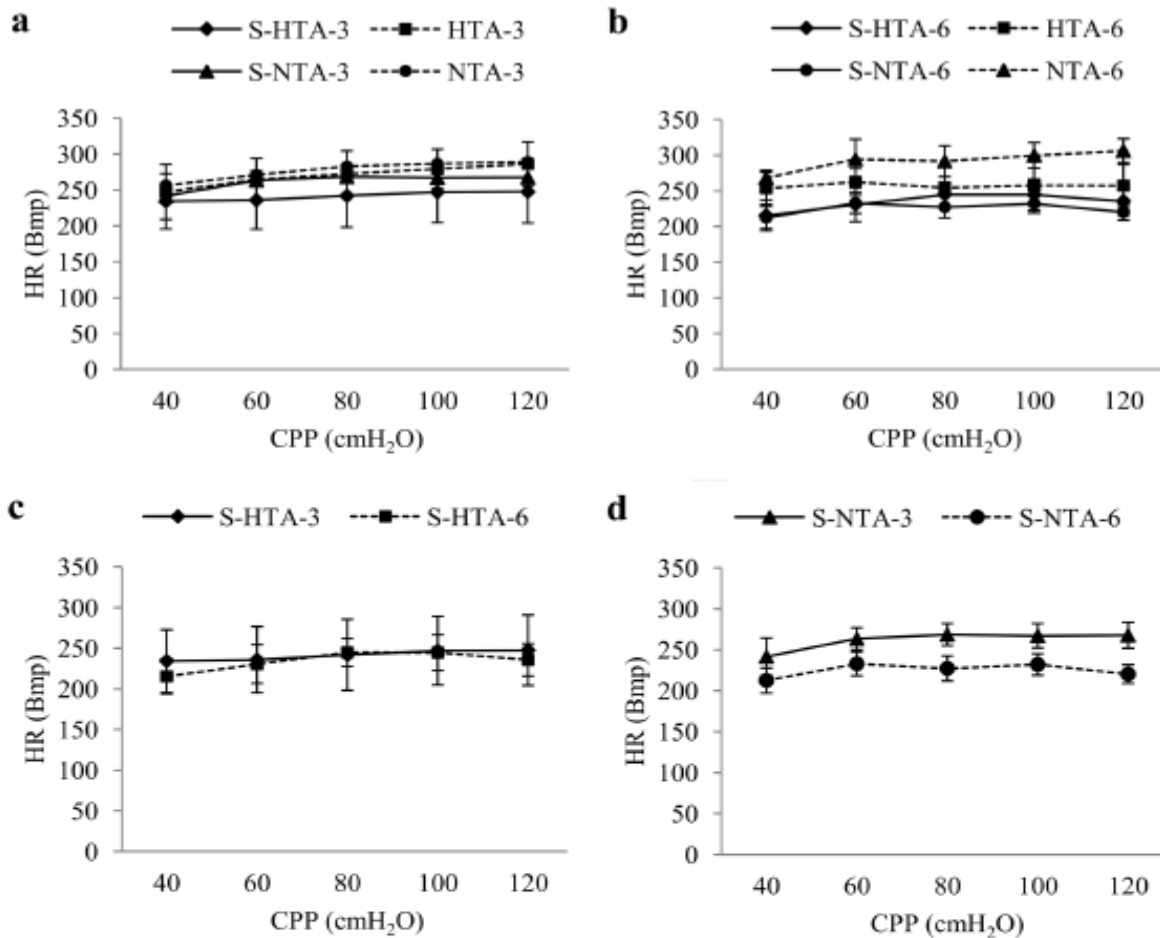


Fig. 5 **a** The mean value of the HR in isolated rat heart after the third week of the study; **b** the mean value of the HR in isolated rat heart after the 6 weeks of the study; **c** the mean value of the HR in isolated

rat heart of hypertensive rats after various training protocols; **d** the mean value of the HR in isolated rat heart of normotensive rats after various training protocols. The values are represented as mean \pm SD

kinase GRK2 abundance and increased phosphorylation of key Ca²⁺ cycling proteins may be responsible for the achieved effects [17]. Other authors also recorded higher dP/dt max and greater cardiac output in the isolated hearts after 8 weeks of swimming. These effects appear to be at least partially due to improved mechanisms of oxygen delivery [18]. Nevertheless, their animals were double older and duration of training was 75 min.

Short-term swimming, regardless of normo- or hypertension, improved systolic capacity, contrary to medium term where effect of this physical activity was lost again. It can be also noticed that in hypertensive conditions, shorter physical activity has better impact on systolic

function, while in normotensive animals there were no differences between two swimming protocols. On the other hand, diastolic function of the hypertensive animals was impaired by both swimming types without any differences in terms of their duration, suggesting that filling of left chamber may be lower. However, having in mind the values of other parameters this decrease in diastolic pressure was not sufficient to compromise systolic function. Previous study has demonstrated that 6 weeks of regular exercise on voluntary running wheels opposed the decrement in myocardial diastolic performance produced by diabetes mellitus [19].

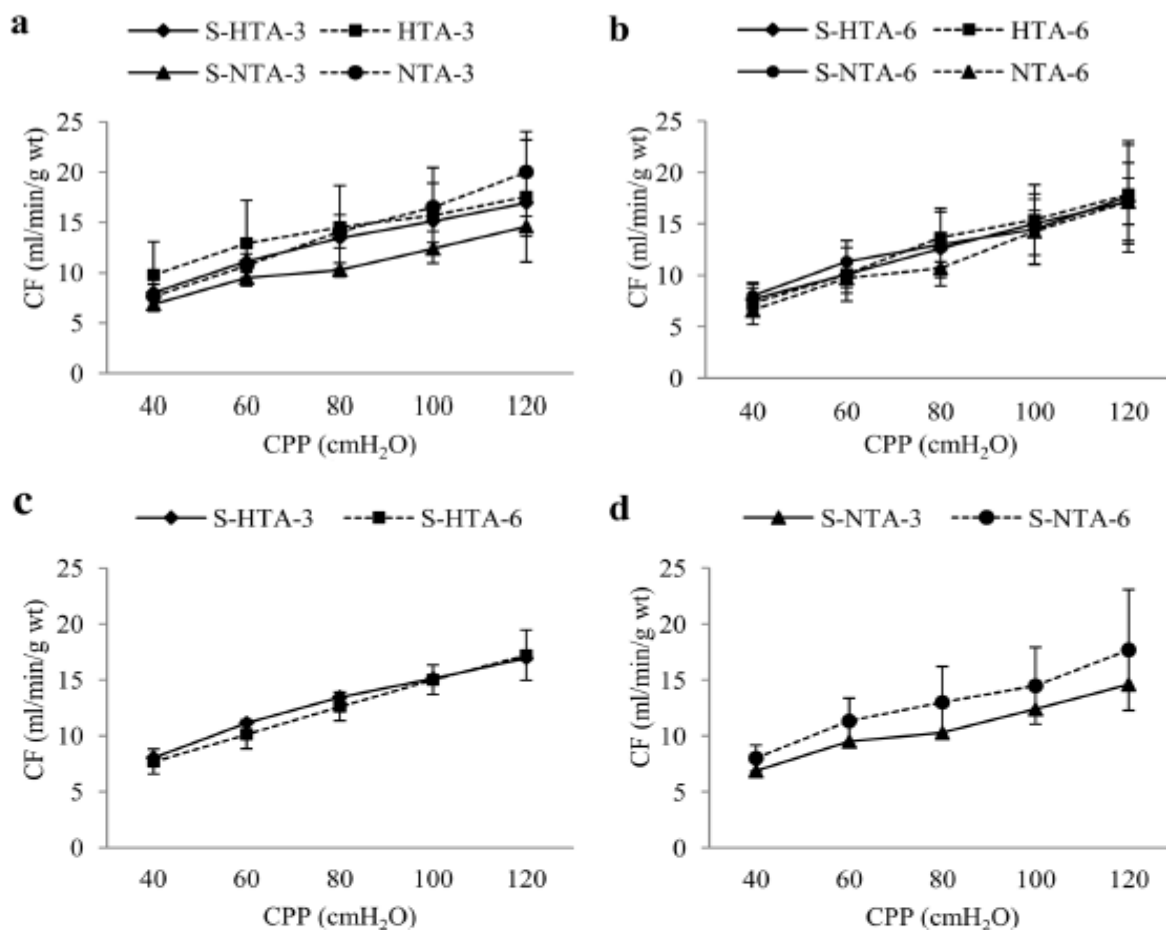


Fig. 6 **a** The mean value of the CF in isolated rat heart after the third week of the study; **b** the mean value of the CF in isolated rat heart after the 6 weeks of the study; **c** the mean value of the CF in isolated

rat heart of hypertensive rats after various training protocols; **d** the mean value of the CF in isolated rat heart of normotensive rats after various training protocols. The values are represented as mean \pm SD

On the other hand, in hypertension groups short swimming protocol did not change heart frequency, which was almost the same after longer period of exercise. In addition, duration of swimming protocol has had no influence on HR in same groups. These results suggest that exercise protocol was again insufficiently long to induce training bradycardia as a well-established consequence of endurance exercise training [20].

All our findings bring as common feature stronger cardiac function after short-term physical load. This result is difficult to explain, but it can be related to initial adaptive responses of the cardiomyocytes such as upgraded energy metabolism and enhanced mitochondrial biogenesis [21].

Another important aspect of present research represents impact of swimming on heart perfusion and coronary autoregulation. We noted no changes in coronary reactivity after both 3 and 6 weeks of exercise without differences between these types of protocol. Roque et al. recently found that treadmill exercise in duration of 12 weeks can improve endothelial function in isolated coronary arteries and small mesenteric arteries which was associated with a decrease in arterial stiffening [22]. Other authors used model of isolated coronary arteries and showed that swimming training of 8 weeks can improve endothelium-dependent vasodilator response in spontaneously hypertensive rats [23]. Similar to previous cases, duration of swimming protocol and other

Table 1 Significance of the statistical difference in the values of the cardiodynamics parameters between hypertensive and normotensive rats that swam for 3 weeks at different values of coronary perfusion pressures

CPP (cmH_2O)	dp/dt max (mmHg/s)		dp/dt min (mmHg/s)			
	S-HTA-3 vs. HTA-3	S-NTA-3 vs. NTA-3	S-HTA-3 vs. HTA-3	S-NTA-3 vs. NTA-3	S-HTA-3 vs. S-NTA-3	HTA-3 vs. NTA-3
40	$p > 0.050$	$p > 0.050$	$p = 0.035$	$p > 0.050$	$p = 0.011$	$p = 0.012$
60	$p > 0.050$	$p > 0.050$	$p = 0.048$	$p > 0.050$	$p = 0.012$	$p = 0.009$
80	$p > 0.050$	$p > 0.050$	$p = 0.013$	$p = 0.049$	$p = 0.009$	$p = 0.012$
100	$p > 0.050$	$p > 0.050$	$p = 0.002$	$p = 0.041$	$p = 0.008$	$p = 0.018$
120	$p > 0.050$	$p = 0.033$	$p = 0.004$	$p = 0.033$	$p = 0.008$	$p = 0.009$
	DLVP (mmHg)					
	S-HTA-3 vs. HTA-3	S-NTA-3 vs. NTA-3	S-HTA-3 vs. HTA-3	S-NTA-3 vs. NTA-3	S-HTA-3 vs. S-NTA-3	HTA-3 vs. NTA-3
40	$p = 0.048$	$p = 0.033$	$p = 0.025$	$p = 0.024$	$p = 0.037$	$p = 0.018$
60	$p = 0.009$	$p = 0.003$	$p = 0.007$	$p = 0.006$	$p = 0.024$	$p = 0.009$
80	$p = 0.013$	$p = 0.003$	$p = 0.009$	$p = 0.009$	$p = 0.018$	$p = 0.012$
100	$p = 0.003$	$p = 0.006$	$p = 0.049$	$p = 0.009$	$p = 0.012$	$p = 0.018$
120	$p = 0.009$	$p = 0.006$	$p = 0.006$	$p = 0.006$	$p = 0.009$	$p = 0.009$
	CF (ml/min)					
	S-HTA-3 vs. HTA-3	S-NTA-3 vs. NTA-3	S-HTA-3 vs. HTA-3	S-NTA-3 vs. NTA-3	S-HTA-3 vs. S-NTA-3	HTA-3 vs. NTA-3
40	$p > 0.050$	$p > 0.050$	$p > 0.050$	$p > 0.050$	$p > 0.050$	$p > 0.050$
60	$p > 0.050$	$p > 0.050$	$p > 0.050$	$p > 0.050$	$p > 0.050$	$p > 0.050$
80	$p > 0.050$	$p > 0.050$	$p > 0.050$	$p > 0.050$	$p = 0.043$	$p > 0.050$
100	$p > 0.050$	$p > 0.050$	$p > 0.050$	$p > 0.050$	$p = 0.045$	$p > 0.050$
120	$p > 0.050$	$p > 0.050$	$p > 0.050$	$p > 0.050$	$p = 0.049$	$p > 0.050$

Table 2 Significance of the statistical difference in the values of the cardiodynamics parameters between hypertensive and normotensive rats that swam for 6 weeks at different values of coronary perfusion pressures

CPP (cmH ₂ O)	dp/dt max (mmHg/s)					
	S-HTA-6 vs. HTA-6	S-NTA-6 vs. HTA-6	S-HTA-6 vs. NTA-6	S-NTA-6 vs. NTA-6	S-HTA-6 vs. S-NTA-6	HTA-6 vs. NTA-6
40	p > 0.050	p > 0.050	p > 0.050	p > 0.050	p = 0.045	p > 0.050
60	p > 0.050	p > 0.050	p > 0.050	p > 0.050	p = 0.006	p > 0.050
80	p > 0.050	p > 0.050	p > 0.050	p > 0.050	p = 0.006	p > 0.050
100	p > 0.050	p > 0.050	p > 0.050	p > 0.050	p > 0.050	p > 0.050
120	p > 0.050	p > 0.050	p > 0.050	p > 0.050	p > 0.050	p > 0.050
	DLVP (mmHg)					
	S-HTA-6 vs. HTA-6	S-NTA-6 vs. HTA-6	S-HTA-6 vs. NTA-6	S-NTA-6 vs. NTA-6	S-HTA-6 vs. S-NTA-6	HTA-6 vs. NTA-6
40	p > 0.050	p > 0.050	p > 0.050	p > 0.050	p = 0.006	p = 0.025
60	p > 0.050	p = 0.017	p = 0.010	p > 0.050	p = 0.006	p = 0.030
80	p > 0.050	p = 0.045	p = 0.049	p > 0.050	p = 0.018	p > 0.050
100	p > 0.050	p > 0.050	p = 0.044	p > 0.050	p = 0.018	p > 0.050
120	p > 0.050	p > 0.050	p = 0.045	p > 0.050	p = 0.017	p > 0.050
	CF (ml/min)					
	S-HTA-6 vs. HTA-6	S-NTA-6 vs. HTA-6	S-HTA-6 vs. NTA-6	S-NTA-6 vs. NTA-6	S-HTA-6 vs. S-NTA-6	HTA-6 vs. NTA-6
40	p = 0.010	p = 0.006	p > 0.050	p > 0.050	p > 0.050	p > 0.050
60	p = 0.037	p = 0.006	p > 0.050	p = 0.025	p > 0.050	p > 0.050
80	p > 0.050	p = 0.006	p > 0.050	p = 0.049	p > 0.050	p > 0.050
100	p > 0.050	p = 0.006	p > 0.050	p = 0.016	p > 0.050	p > 0.050
120	p > 0.050	p = 0.006	p > 0.050	p = 0.016	p > 0.050	p > 0.050

Table 3 Significance of the statistical difference in the values of the cardiodynamics parameters between hypertensive and normotensive rats that swam for 3 and 6 weeks at different values of coronary perfusion pressures

CPP (mmHg)	dP/dt max (mmHg/s)		dP/dt min (mmHg/s)		SLVP (mmHg)	
	S-HTA-3 vs. S-HTA-6	S-NTA-3 vs. S-NTA-6	S-HTA-3 vs. S-HTA-6	S-NTA-3 vs. S-NTA-6	S-HTA-3 vs. S-HTA-6	S-NTA-3 vs. S-NTA-6
40	$p=0.049$	$p>0.050$	$p=0.004$	$p>0.050$	$p=0.004$	$p>0.050$
60	$p=0.007$	$p>0.050$	$p=0.010$	$p>0.050$	$p=0.003$	$p>0.050$
80	$p=0.004$	$p>0.050$	$p=0.003$	$p>0.050$	$p=0.003$	$p>0.050$
100	$p=0.004$	$p>0.050$	$p=0.003$	$p>0.050$	$p=0.003$	$p>0.050$
120	$p=0.015$	$p>0.050$	$p=0.003$	$p>0.050$	$p=0.003$	$p>0.050$
	DLVP (mmHg)		HR (bpm)		CF (ml/min)	
	S-HTA-3 vs. S-HTA-6	S-NTA-3 vs. S-NTA-6	S-HTA-3 vs. S-HTA-6	S-NTA-3 vs. S-NTA-6	S-HTA-3 vs. S-HTA-6	S-NTA-3 vs. S-NTA-6
40	$p>0.050$	$p=0.049$	$p>0.050$	$p=0.038$	$p>0.050$	$p>0.050$
60	$p>0.050$	$p=0.045$	$p>0.050$	$p>0.050$	$p>0.050$	$p>0.050$
80	$p>0.050$	$p=0.033$	$p>0.050$	$p>0.050$	$p>0.050$	$p>0.050$
100	$p>0.050$	$p=0.038$	$p>0.050$	$p>0.050$	$p>0.050$	$p>0.050$
120	$p>0.050$	$p=0.027$	$p>0.050$	$p>0.050$	$p>0.050$	$p>0.050$

differences in design the can be the possible explanation for discrepancies between this and the above-mentioned studies.

Limitations of our investigations refer to the absence of histological and biochemical analyses which could bring a new dimension and help in the explanation of gathered results. However, we focused only on the functional changes of short to medium-term swimming cycles. Our results also pointed out that different swimming regimes did not alter reactivity of coronary endothelium and thus perfusion of the heart.

In summary, among other facts we have shown that, contrary to older rats [24], swimming duration up to 6 weeks leads to slight and insignificant alterations of heart function, thus underlining age as another potentially relevant factor in exercise-induced heart effects.

Finally, clinical importance of this research is reflected in emphasizing the myocardial and coronary response to brief exercise protocols. Therefore, obtained experimental data can be excellent basis for other preclinical and human investigation in this field.

Conclusion

The findings of present study may be of interest in better understanding of short- to medium-term exercise-induced direct effects on cardiac function and perfusion. The main conclusions of this research are as follows: generally viewed, swimming of both durations did not change myocardial function and perfusion in hypertensive and normotensive conditions; from the aspect of comparison between two protocols of exercise, it was observed that shorter duration of exercise promotes stronger response of active and passive properties of the rat myocardial wall; and the mentioned differences between swimming durations were more pronounced in hypertensive animals.

Acknowledgements This project was supported by Junior Project 01/2015, Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Serbia.

Compliance with ethical standards

Conflict of interest The authors declare that they have no conflict of interest.

Ethical approval All procedures performed in studies involving animals were in accordance with the ethical standards of the institution or practice at which the studies were conducted (Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac).

References

1. Ellison G, Waring C, Vicinanza C, Torella D (2012) Physiological cardiac remodelling in response to endurance exercise training: cellular and molecular mechanisms. *Heart Br Card Soc* 98:5–10. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2011-300639>
2. Lawler P, Filion K, Eisenberg M (2011) Efficacy of exercise-based cardiac rehabilitation post-myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am Heart J* 162:571–584. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2011.07.017>
3. Frasier C, Moukdar F, Patel H, Sloan R, Stewart L, Alleman R et al (2013) Redox-dependent increases in glutathione reductase and exercise preconditioning: role of NADPH oxidase and mitochondria. *Cardiovasc Res* 98:47–55. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvt009>
4. Powers S, Smuder A, Kavazis A, Quindry J (2014) Mechanisms of exercise-induced cardioprotection. *Physiology* 29:27–38. <https://doi.org/10.1152/physiol.00030.2013>
5. Fenning A, Harrison G, Dwyer D, Rose Meyer R, Brown L (2003) Cardiac adaptation to endurance exercise in rats. *Mol Cell Biochem* 251:51–59
6. Pokan R, Ocenasek H, Hochgatterer R, Miehl M, Vonbank K, Von Duvillard S et al (2014) Myocardial dimensions and hemodynamics during 24-h ultraendurance ergometry. *Med Sci Sports Exerc* 46:268–275. <https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e3182a64639>
7. Kearney P, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton P, He J (2005) Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 365:217–223. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)17741-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)17741-1)
8. Wang Y, Wisloff U, Kemi OJ (2010) Animal models in the study of exercise-induced cardiac hypertrophy. *Physiol Res* 59:633–644
9. McMullen J, Jennings G (2007) Differences between pathological and physiological cardiac hypertrophy: novel therapeutic strategies to treat heart failure. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 34:255–262. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.2007.04585.x>
10. Koibuchi N, Hasegawa Y, Katayama T, Toyama K, Uekawa K, Sueta D et al (2014) DPP-4 inhibitor linagliptin ameliorates cardiovascular injury in salt-sensitive hypertensive rats independently of blood glucose and blood pressure. *Cardiovasc Diabetol* 13:157. <https://doi.org/10.1186/s12933-014-0157-0>
11. Locatelli J, de Assis LVM, Araújo CM, Alzamora AC, de Lima WG, Campagnole-Santos MJ et al (2014) Swimming training promotes cardiac remodeling and alters the expression of mRNA and protein levels involved in calcium handling in hypertensive rats. *Life Sci* 117(2):67–74
12. Zimmer H (1998) The isolated perfused heart and its pioneers. *News Physiol Sci* 13:203–210
13. Claessens P, Claessens C, Claessens M, Claessens M, Claessens J (2001) Supernormal left ventricular diastolic function in triathletes. *Tex Heart Inst J* 28:102–110
14. Frank M, Levinson G (1968) An index of the contractile state of the myocardium in man. *J Clin Invest* 47:1615–1626. <https://doi.org/10.1172/JCI105853>
15. Stojanovic Tosic J, Jakovljevic V, Zivkovic V, Srejovic I, Valdevit Z, Radovanovic D et al (2015) Biphasic response of cardiodynamic adaptations to swimming exercise in rats. *Gen Physiol Biophys* 34(3):301–310. <https://doi.org/10.4149/gpb-2015001>
16. Cavallero S, González G, Seropian I, Cerrudo C, Matorra F, Morales C et al (2010) Ventricular function and natriuretic peptides in sequentially combined models of hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 298(4):290–299. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00911.2009>
17. MacDonnell S, Kubo H, Crabbe D, Renna B, Reger P, Mohara J et al (2005) Improved myocardial beta-adrenergic responsiveness and signaling with exercise training in hypertension. *Circulation* 111:3420–3428. <https://doi.org/10.3389/fphys.2013.00348>
18. Penpargkul S, Scheuer J (1970) The effect of physical training upon the mechanical and metabolic performance of the rat heart. *J Clin Invest* 49:1859–1868. <https://doi.org/10.1172/JCI106404>
19. Woodiwiss A, Kalk W, Norton G (1996) Habitual exercise attenuates myocardial stiffness in diabetes mellitus in rats. *Am J Physiol* 271:2126–2233
20. D'Souza A, Bucchi A, Johnsen A, Logantha S, Monfredi O, Yanni J et al (2014) Exercise training reduces resting heart rate via downregulation of the funny channel HCN4. *Nat Commun* 13:3775. <https://doi.org/10.1038/ncomms4775>
21. Tao L, Bei Y, Lin S, Zhang H, Zhou Y, Jiang J et al (2015) Exercise training protects against acute myocardial infarction via improving myocardial energy metabolism and mitochondrial biogenesis. *Cell Physiol Biochem* 37(1):162–175. <https://doi.org/10.1159/000430342>
22. Roque F, Briones A, García-Redondo A, Galán M, Martínez-Revellés S, Avendaño M et al (2013) Aerobic exercise reduces oxidative stress and improves vascular changes of small mesenteric and coronary arteries in hypertension. *Br J Pharmacol* 168(3):686–703. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02224.x>
23. Claudio E, Almeida S, Mengal V, Brasil G, Santuzzi C, Tiradentes R et al (2017) Swimming training prevents coronary endothelial dysfunction in ovariectomized spontaneously hypertensive rats. *Braz J Med Biol Res* 50(1):e5495. <https://doi.org/10.1590/1414-431X20165495>
24. Yoshizaki A, Antonio EL, Silva Junior JA, Crajoinas RO, Silva FA, Girardi ACC et al (2017) Swimming training improves myocardial mechanics, prevents fibrosis, and alters expression of Ca²⁺ handling proteins in older rats. *J Gerontol A*. <https://doi.org/10.1093/gerona/glx244>