



**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА**

**ИСПИТИВАЊЕ УТИЦАЈА АКЛИМАТИЗАЦИЈЕ НА
ПРОМЕНУ КОНЦЕНТРАЦИЈЕ СТРЕСНИХ
ХОРМОНА И ЧИНИЛАЦА ХЕМОСТАЗЕ У СЕРУМУ
ВОЈНИКА ИЗЛОЖЕНИХ ТОПЛОТНОМ СТРЕСУ У
ФИЗИЧКОМ НАПОРУ**

ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА

др Зоран Весић

Крагујевац, 2014.

САДРЖАЈ

I УВОД	5
1. Топлотни стрес	6
1.1. Размена топлоте између човека и околине	6
1.2. Физиолошки одговор на топлотни стрес	9
1.2.1. Механизам одржавања унутрашње температуре	11
1.2.2. Компензовани и некомпензовани топлотни стрес	11
1.2.3. Промене у кардиоваскуларном систему	13
1.2.4. Дехидрација	14
1.2.5. Метаболичке и хормонске промене	15
1.2.6. Промене у имунском систему	17
1.3. Процена ризика за топлотни стрес	18
1.3.1. Индекси топлотног оптерећења	19
1.4. Физичка способност и топлотни стрес	20
2. Топлотна болест	22
2.1. Фактори ризика за настанак топлотне болести	22
2.2. Лакши облици топлотне болести	26
2.3. Топлотна исцрпљеност	27
2.4. Топлотни удар	29
2.5. Третман оболелих	33
2.6. Превенција топлотне болести	35
3. Топлотни стрес у војној средини	36
3.1. Посебности војних активности	37
3.2. Процена ризика у војној популацији	37
4. Механизми прилагођавања условима топлотног стреса	41
4.1. Стечена толеранција топлоте	42
4.2. Аклиматизација / аклиматација	44
4.2.1. Аклиматизација / аклиматација у војним условима	46
5. Хемостаза	48
5.1. Хемостаза у физиолошким условима	48
5.1.1. Констрикција крвног суда	48
5.1.2. Стварање тромбоцитног чепа	49
5.1.3. Згрушавање крви (коагулација)	49
5.1.3.1. Спољашњи пут коагулације крви	50
5.1.3.2. Унутрашњи пут коагулације крви	50

5.2. Хемостаза у условима топлотног стреса	52
5.3. Хемостаза у дехидрацији	53
6. Баланс хормона у топлотном стресу	54
6.1. Физиолошка функција хипоталамо-хипофизне осовине	56
6.2. Понашање хормона „стрес“ осовине у условима топлотног стреса	59
II ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА И ХИПОТЕЗЕ	61
III ИСПИТАНИЦИ И МЕТОДЕ	63
1. Испитаници	64
2. Методе	64
2.1. Антропометријска испитивања	64
2.2. Ергометријска испитивања	65
2.3. Испитивања терморегулације	66
2.4. Одређивање серумских показатеља	68
3. План испитивања	69
4. Статистичка анализа	71
5. Дизајн испитивања	71
IV РЕЗУЛТАТИ	72
1. Антропометријске карактеристике	73
2. Ергометријске карактеристике	74
3. Показатељи терморегулације	75
V ДИСКУСИЈА	105
VI ЗАКЉУЧАК	126
VII ЛИТЕРАТУРА	129
VIII ПРИЛОГ И БИОГРАФИЈА АУТОРА СА БИБЛИОГРАФИЈОМ	142

I

УВОД

1. ТОПЛОТНИ СТРЕС

Једна од основних карактеристика и хомеостатских захтева свих топлокрвних бића јесте одржавање сталне телесне температуре. Код човека она се константно одржава у релативно уским границама, унутар 2 °С. Због тога је било неопходно да се током човекове еволуције развију адаптацијски механизми који омогућавају одржавање хомеостазе телесне температуре. Наравно, човекова радна околина може бити различита, али уопштено, човек лакше подноси хладну средину, јер су му на располагању затворени простори у којима је могуће регулисати температуру, топла одећа и различита грејна тела чијим коришћењем он заправо ствара повољне микроклиматске услове око свог тела који му омогућавају одржавање температуре без великих осцилација. Међутим, оно што представља већи проблем јесте одржавање сталне телесне температуре у условима топле средине, с обзиром да је последица сваке физичке активности нагомилавање телесне топлоте. У условима када човек носи неадекватну, непропусну одећу, или ако су климатски услови неповољни, као што је то случај са великом влажношћу процес одржавања сталне телесне температура је додатно отежан. То се посебно односи на спортисте који су изложени великим физичким напорима, али и људе који се баве одређеним специфичним професијама као што су полицајци, ватрогасци или војници (1).

Посматравши постојање топлотног удара услед физичког напора кроз историју, његове корене можемо наћи у литератури у 19. веку. Вероватно његова најпознатија жртва био је доктор В. Хорсли (Sir Victor Horsley), познати британски неурохирург и патолог, који је од последица топлотног удара умро на дужности у Амараху, Ирак 16. јула 1916. Године (1). Наравно да највише искуства у превенцији и лечењу топлотног удара имају медицинске службе земаља које географски припадају Блиском истоку, а потом и медитеранских земаља.

1.1. РАЗМЕНА ТОПЛОТЕ ИЗМЕЂУ ЧОВЕКА И ОКОЛИНЕ

Количина створене топлотне енергије (разним метаболичким процесима, радом мишића) и количине топлотне енергије која се губи условљавају телесну температуру код човека. Међутим, код хомеотермних организама, не постоји хомогеност поља температуре тела. Таква нехомогеност може да утичу функцију ћелија што директно, што преко експресије протеина топлотног или хладног шока (2).

Топлотни стрес (heat stress) односи се на физиолошке и услове средине који теже да повећају телесну температуру, а топлотно оптерећење (heat strain) на физиолошке и/или психолошке последице топлотног стреса. Свака особа је суштински у сталном додиру са околином. Он на тај начин са околином размењује топлотну енергију, наравно, у складу са топлотним градијентима. Слика 1 схематски приказује трансфер енергије, односно топлоте војника који је физички активан по топлом времену. Из активних мишића ослобађа се метаболичка топлота, која обухвата око 75% укупних енергетских расхода, и преводи из унутрашњости тела до коже. Размена топлоте између коже и околине зависи од температуре, влажности и брзине струјања ваздуха, зрачења које потиче од сунца, неба и земље, а такође и од одеће (2).



Слика 1. Размена топлоте између војника и његове околине

Постоје четири механизма размене топлоте између човека и његове околине: струјање, зрачење, провођење и испаравање (3). Струјање (конвекција) је начин трансфера топлоте који се одвија кретањем ваздуха (ветар) или течности. Када је температура ваздуха који је у додиру са кожом нижа од температуре тела долази до

губитка топлоте путем струјања ваздуха. Међутим, могуће је и примање топлоте из ваздуха струјањем онда када је температура ваздуха блиска температури тела односно када је виша од ње (3).

Други начин одавања телесне топлоте јесте путем зрачења (радијација) и она се одиграва уколико је температура површине околних предмета нижа од температуре површине коже. То значи да човеково тело, услед комбинације температура неба, земље и околних предмета може примати топлоту зрачењем, чак и када је температура ваздуха нижа од телесне температуре. Релативна размена топлоте зрачењем независна је од кретања ваздуха. Размена топлоте трећим начином (провођење - кондукција) са човека на чврсте предмете и обратно је минимално, пре свега због тога што су додирне површине између човековог тела и предмета у окружењу мале. Ово је значајније због тога што додир топле течности уколико њена температура износи 46 °C може да изазове бол, а нешто виша температура опекотине (3).

Када је спољашња температура једнака или виша од температуре коже, одавање топлоте испаравањем (евапорацијом) зноја једини је начин расхлађивања. Екрине знојне жлезде лаче течност (зној) на површину коже што омогућава хлађење тела испаравањем, тако што се вода преводи у водену пару. Том приликом се ослобађа 2.4 kJ/ml евапорисаног зноја. Губитак течности знојењем може бити и преко 2 l/h, чиме се тело ослобађа вишка топлотне енергије од 4 500 kJ (3) када је потребно да се ода више топлоте. Количина евапорисаног зноја зависи од брзине кретања ваздуха и градијента притиска водене паре између коже и околине, тако да се у мирном или влагом засићеном ваздуху, зној накупља на кожи. Међутим, уколико не дође до испаравања зноја, површина коже остаје натопљена њиме, што спречава његово даље лачење. Из овог разлога, важно је да се обезбеди проток ваздуха до коже, нарочито у оним подручјима где је површина коже највећа, да би се максимално повећало расхлађивање тела испаравањем. Зној који цури са коже или се упија у одећу не придонosi расхлађивању. Висока спољашња температура, висока влажност ваздуха, топлотно зрачење и слабо кретање ваздуха узроци су спољашњег топлотног стреса (environmental heat stress) (3).

1.2. Физиолошки одговор на топлотни стрес

Хомеостатски, аутономни механизми топлокрвних бића, укључујући и људе, одржавају телесну температуру унутар уског опсега, ближе горњој температурној граници ћелијског функционисања, што је корисно због оптимизације степена биохемијских реакција, познате као "Q10 ефекат" (4). Примери услова где се ови механизми активишу јесу пораст температуре током физичке активности и регулација повећања температуре у стању грознице.

Хипертермија може бити активна и пасивна. Када је основни узрок акумулације топлоте у организму висока спољашња температура онда говоримо о пасивној хипертермији. Овакав облик хипертермије погађа најчешће децу, старије, непокретне, оболеле од хроничних болести и све остале код којих је механизам терморегулације неразвијен, или из неког разлога поремећен (4). Класични топлотни удар може бити најтежа последица пасивне хипертермије.

Са аспекта наше студије је много значајнија активна хипертермија која најчешће погађа младу радну популацију, посебно у условима изложености дуготрајном физичком напору у топлој средини. Активна хипертермија најчешће погађа мушкарце, и то спортисте и војнике. За развој овог облика топлотне болести висока спољашња температура није најважнији услов, већ комбинација напорне физичке активности, топле (и често влажне) средине и дехидрације. Најчешћа последица је топлотна исцрпљеност, за коју се сматра да је заправо увод у најтежи поремећај, топлотни удар услед физичког напора (5).

Велики изазов за терморегулацију јесте физички напор у топлој средини. Током дуготрајне физичке активности, 75% произведене енергије је у облику топлоте, која се не депонује. Осталих 25% се користи за покретање тела. Како расте интензитет физичке активности, расте и степен стварања топлоте. Производња топлоте током активности је 15-20 пута већа него у миру, што може условити пораст унутрашње телесне температуре за 1 °C на сваких 5 минута, уколико се не активира систем терморегулацијског прилагођавања (5). Важна је чињеница да у условима када је температура околине преко 20 °C, улога провођења, струјања и делимично зрачења у расхлађивању организма је практично занемарљива. Испаравање зноја је због тога главни механизам одавања топлоте код особа изложених физичком напору (6). У топлим, сувим условима, испаравањем зноја може се елиминисати до 98% топлоте.

Телесна маса и специфична топлота телесних ткива одређује интензитет промене телесне температуре при одређеној акумулацији топлоте. Специфична топлота телесне масти износи до 2.51 J/g, док осталих ткива износи око 3.65 J/g (7). Када говоримо о отпору преношењу топлоте из унутрашњости тела у кожу у циљу хлађења организма, он је пре свега одређен топлотним омотачем, односно његовим карактеристикама. Топлотни омотач се састоји од мишића, масти и коже. Уколико је присутна вазоконстрикција у топлотном омотачу, провођење је основни механизам преношења топлоте из унутрашњости у кожу. Када се проток крви кроз ткива омотача повећа, укључује се и компонента преноса топлоте струјањем. Способност изолације топлотног омотача повезана је са дебљином поткожног слоја масти, тако што за сваки милиметар дебљине коже, изолација (која нормално износи $0.0022 \text{ m}^2 \text{ }^\circ\text{C}/\text{W}$) расте за $0.0048 \text{ m}^2 \text{ }^\circ\text{C}/\text{W}$ (7). Мишићни слој омотача формира значајан део изолације (60-80%) у условима вазоконстрикције. Увођењем физичке активности, прокрвљеност активних мишића се јако повећа, а допринос мишића изолацији топлотног омотача се екстремно смањи, тачније, мишићни слој престаје да буде део омотача и придружује се унутрашњем сегменту тела. Стога, повећање активности доводи до смањења изолације омотача. При високом интензитету метаболизма (преко 10 пута већем од базалне вредности), изолацијска способност омотача се смањује на десетину до петину максималне вредности (6, 7).

Друга важна карактеристика јесте однос укупне телесне масе и топлотног провођења омотача. Мању способност провођења показују појединци који имају већу телесну тежину. Масно ткиво има мањи топлотни капацитет у односу на безмасна ткива као што су крв, мишићи, вода и кости. Због свега тога, они појединци који имају већи проценат телесне масти последично ће имати мањи укупни топлотни капацитет. Они ће, у складу са тим, брже повећавати своју унутрашњу температуру при истој акумулацији топлоте. Ако је однос топлотног капацитета безмасног у односу на масно ткиво 4 према 2 kJ/kg/°C, онда би особа са 15% више масти, имала за 8% мањи топлотни капацитет тела. Са друге стране, већи и тежи појединци имају већу површину тела, а са повећањем површине тела повећава се подручје лучења зноја, као и проток крви кроз кожу, што олакшава одавање топлоте (7). Ове, као и друге индивидуалне карактеристике (пол, аеробна способност) имају већи утицај на толеранцију топлоте у условима ограничене евапорације (топли и влажни услови), а мањи у топлим и сувим условима, као и у хладноћи.

1.2.1. Механизам одржавања унутрашње температуре

Како би телесна температура била одржавана у нормалном, уском опсегу, потребна су два паралелна процеса: регулације температуре понашањем (бихејвиорално) и физиолошком регулацијом (7). Терморегулација понашањем се односи на нпр. вољно склањање у хлад, смањивање интензитета физичке активности и свлачењем слојева одеће. Физиолошка регулација температуре одвија се покретањем одговора одавања топлоте (знојењем и повећањем протока крви кроз кожу), а интензитет тог одговора сразмеран је повећању унутрашње температуре и измени температуре коже (топла кожа повећава одговор одавања топлоте).

Одавање телесне топлоте провођењем, струјањем и зрачењем посредовано је променом у протоку крви кроз кожу. Одавање топлоте испаравањем зноја превасходно подразумева лучење зноја. Ако тело почне да у себи нагомилава топлоту, повећаће се кожна и/или унутрашња температура. Температура коже је виша у топлој средини, док је унутрашња температура релативно стабилна унутар широког опсега спољашње температуре. Стога, у условима веће спољашње температуре, топлотни градијент између унутрашњости организма и коже постаје мањи, а проток крви кроз кожу се повећава да би се постигло одавање топлоте које траје све док се поново не успостави топлотна равнотежа, тако да унутрашња температура престане да расте. Ако спољашњи услови и одећа ограниче одавање топлоте на вредност која је мања од степена стварања топлоте, тада повећање знојења и протока крви кроз кожу неће успоставити топлотну равнотежу, већ ће само повећати физиолошко оптерећење организма (6, 7).

1.2.2. Компензовани и некомпензовани топлотни стрес

Топлота која се произведе у стању мировања или током физичке активности мора бити компензована одавањем, али је често повезана са малим повећањем акумулације топлоте. Равнотежа између одавања и акумулације топлоте формално се може изразити као:

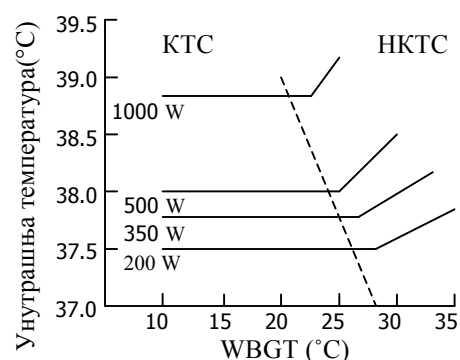
$$M + W_0 = E \pm C \pm R \pm K \pm S,$$

где је: M = количина метаболички створене топлоте; W_0 = физички рад; E = степен размене топлоте са околином испаравањем; C = степен размене топлоте струјањем; R = степен размене топлоте зрачењем; K = степен размене топлоте провођењем и S = степен акумулације топлоте у организму (све вредности се изражавају у W/kg).

Вредности за укупну метаболичку производњу топлоте варирају у просечној популацији од око 1 W/kg у мировању до око 10 W/kg током интензивног физичког напора, али током спортских активности могу бити још и веће. Акумулација топлоте, која се одражава и на периферној и на унутрашњој телесној температури, јавља се током великог физичког напора или изложености топлој и влажној средини; дуготрајна акумулација топлоте, у количини од око 0.5 W/kg у току 1-2 сата, доводи до повећања телесне температуре које неке особе нису у стању да толеришу (7).

Топлотни стрес може бити компензован и некомпензован. Способност компензације топлотног стреса превасходно је одређена биофизичким чиниоцима (услови спољашње средине, одећа, интензитет физичког напора), а умерено је под утицајем биолошког стања (аклиматизације на топлоту и хидрације).

Компензовани топлотни стрес (КТС) се јавља када је губитак топлоте у равнотежи са њеним стварањем, тако да се може достићи равнотежно стање (steady-state) унутрашње температуре при датој физичкој активности. КТС је обично присутан при већини војних активности. Некомпензовани топлотни стрес (НКТС) се јавља када захтеви за одавањем топлоте испаравањем зноја превазилазе евапоративни капацитет околине. Током НКТС, организам не може да постигне равнотежно стање унутрашње температуре, тако да она расте све док се не достигне физиолошка граница и не дође до исцрпљења. Слика 2 даје приказ равнотежног стања унутрашње температуре (за аклиматизованог, потпуно хидрисаног, лако обученог човека) која се може очекивати при различитој метаболичкој активности, од лаког до изузетно напорног рада (200-1000 W) и условима средине (према индексу WBGT) (7).



Слика 2. Одговор унутрашње температуре током физичког рада различитог интензитета у условима компензованог и некомпензованог топлотног стреса

Топлотна исцрпљеност се у условима некомпензованог топлотног стреса јавља при релативно ниској унутрашњој температури. Услед неодговарајућег хлађења (због изостанка испаравања зноја) кожна температура остаје висока. Крвоток се измешта у проширено васкуларно корито коже у сврху одвођења температуре из унутрашњости тела, а то смањује минутни волумен и повећава кардиоваскуларно оптерећење и фреквенцу срчаног рада. Некомпензовани топлотни стрес изузетно смањује физичку способност, тако да се у тим условима морају применити посебни режими смењивања циклуса рада и одмора, уз примену активног расхлађивања за време пауза (7).

1.2.3. Промене у кардиоваскуларном систему

Велика ефикасност одавања топлоте у људи зависи од добро развијене способности за знојење, које се у људи одвија скоро са целе површине тела, и од динамичног повећања протока крви кроз кожу које је много веће него у других животињских врста. Кардиоваскуларни одговор на дејство топлоте и физичког напора од кључног је значаја за регулацију температуре у људи. Изузев у патолошким стањима и у случају превладавања топлотног стреса, унутрашња температура се одржава константном, и то при широком опсегу спољашњих услова, на такозваној "set point" тачки која показује циркадијалну флукуацију од ± 0.5 °C око вредности од 37 °C (8).

Проток крви кроз кожу у циљу одавања вишка топлоте може се повећати са вредности од 0.2-0.5 л/мин у термонеутралним условима, до преко 7-8 л/мин током максимално подношљивог топлотног стреса, где унутрашња температура износи око 39 °C. Густа мрежа капилара пуни субпапиларни венски сплет, венски волумен расте, тако да се обезбеђује већа размена топлоте са околином. У процесу активне вазодилатације током топлотног стреса, осим парасимпатичког нервног сплета, важну улогу имају и азот-моноксид (NO) (8) и вазоинтестинални полипептид (9).

У топлотном стресу услед физичког напора, минутни волумен срца се повећава са око 6.4 л/мин на максимално 131 л/мин. Степен повећање протока крви кроз кожу надмашује повећање минутног волумена, захваљујући томе што се смањује проток крви кроз друга васкуларна корита, на пример кроз бубрег и црева. Средњи артеријски притисак трпи незнатне промене, али знатно пада централни венски притисак. Одржање повећаног протока крви кроз кожу током физичког напора у топлој средини доводи до оптерећења кардиоваскуларног система. У тим условима, повећањем срчане фреквенце мора се обезбедити минутни волумен који је довољан за симултану подршку

повећању протока крви кроз кожу у сврху одавања топлоте и протока крви кроз активне мишиће у сврху обезбеђења адекватног метаболизма. Да би се олакшао напор настао услед смањеног пуњења срца, повећава се симпатичка активност, која доводи до појачања контрактилности миокарда и преусмерава проток крви из унутрашњих органа у кожу и мишиће (8, 9).

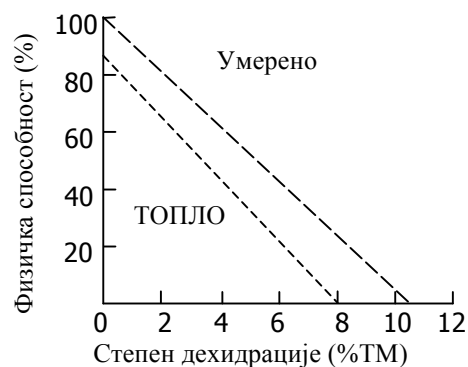
1.2.4. Дехидрација

Међу факторима ризика за настанак топлотне болести најзначајнија је дехидрација. До дехидрације долази када губитак воде знојењем превазилази надокнаду воде. Током физичке активност у топлој средини, интензитет знојења од 1-1.5 l/h није неуобичајен, а може достићи и 2 l/h у утренираних појединаца, што обезбеђује потенцијални губитак вишка топлоте евапорацијом од 4500 kJ, односно 1 kW (14 W/kg у особе тешке 70 kg). У одсуству адекватне рехидрације, овај процес доводи до губитка телесне течности из свих телесних компартмана, укључујући и васкуларну компоненту (6).

Дехидрација изазива повишење унутрашње температуре и кардиоваскуларно оптерећење. За сваки проценат изгубљене телесне масе, унутрашња температура се додатно подиже за 0.15-0.2 °C (6), а срчана фреквенца за по 5 удара на минут. Током физичке активности у топлој средини може се изгубити чак 6-10% телесне масе, а знаци дехидрације се јављају при губитку од 3%. Дехидрација смањује физичку и менталну способност по топлом времену. Губитак течности доводи до смањења циркулишућег волумена крви, артеријског притиска, лучења зноја и минутног волумена, а повећања васкуларног отпора што води у смањење протока крви кроз кожу. Преминацију преузимају рефлекси који одржавају централни волумен циркулишуће крви, превазилазећи терморегулацијске сигнале за кутану вазодилатацију и тако се смањује одавање топлоте у спољашњу средину. Смањен волумен крви доводи до смањења интензитета знојења и повећава раизик од настанка топлотне болести (9, 10).

Промене у мишићном ткиву повезане са хипохидрацијом укључују повећану разградњу гликогена, повећање локалне температуре и нивоа лактата (10). Концентрација лактата у плазми дехидрисаних такође се значајно повећава у односу на еухидрисане. Узрок томе је слабија прокрвљеност мишића и унутрашњих органа, а не високе унутрашње температуре саме по себи, односно лактацидоза изостаје код еухидрисаних појединаца (11). Дехидрација смањује физичку способност у свим

топлотним условима средине. Смањење волумена крви и пуњења срца доводи до смањења физиолошке толеранције топлотног стреса, односно снижава се тачка унутрашње температуре при којој долази до исцрпљења, и то за 0.4 °C. Током некомпензованог топлотног стреса минутни волумен је смањен за 1 l/мин у односу на исти напор у комфорним условима, а ударни волумен за 14 ml и то упркос убрзању фреквенце за 14 удара/мин. Слика 3 описује утицај дехидрације на смањење физичке способности у популацији високо мотивисаних и аклиматизованих мушкараца у умереним и веома топлим условима (3). Комбинација топлотног стреса и умерене дехидрације (губитак 4% телесне масе) може смањити физичку способност за 50% у односу на еухидрацију и умерене услове (11).



Слика 3. Утицај топле средине и дехидрације на физичку способност

Осим на физичку способност, дехидрација негативно утиче и на когнитивне функције. У условима губитка телесне течности услед топлотног стреса, оштећује се перцептивна дискриминација, психомоторна способност и краткотрајно памћење (12). Чак и кад у топлотни стрес није укључена физичка активност, дехидрација може имати веома озбиљне последице: прекомерно смањење волумена може изазвати преоптерећење срца и хемоконцентрацију, која може довести до коронарне и церебралне тромбозе, нарочито у старијих, који имају атероматозне артерије (13).

1.2.5. Метаболичке и хормонске промене

Мишићни метаболизам у физичком напору углавном је испитиван у условима топлотног комфора (14). Међутим, комбинација физичког напора и топлотног стреса изазива повећану потребу за одавањем телесне топлоте. То утиче на хормонски и метаболички одговор и доводи до промене у искоришћењу супстрата за мишићну

активност. Генерално гледано, литература указује да се смањује искоришћење масти, такође и глукозе из крви, а повећава искоришћење мишићног гликогена аеробним, а нарочито анаеробним путем (15). Иако је концентрација глукозе повећана током физичког напора у топлој средини, њено преузимање и искоришћење остаје непромењено. Од свих претпостављених механизма промене искоришћења супстрата ("супстратског шифта") до којег долази током физичког напора и топлотног стреса, најновији радови указују да су за тај феномен одговорни повећани симпато-адренални одговор и повећана интрамускулатурна температура (16). Услед претежно анаеробног метаболизма, у току физичког напора у топлој средини долази до нагомилавања лактата и амонијака у плазми (17). Топлотни стрес услед физичког напора изазива промене у концентрацији серумских ензима. У топлотном удару концентрација трансминаза може бити стоструко већа од нормалних вредности, а највећу прогностичку вредност показују нивои лактатне дехидрогеназе и креатин киназе (18). Пораст тих ензима директно је сразмеран тежини оболења, и боље предвиђа исход од вредности ректалне температуре.

Активност хормонског система има великог утицаја на регулацију телесне температуре. Хормон епифизе мелатонин, својим нормалним циркадијални ритмом лучења изазива осцилације унутрашње температуре од 0.5 °C између раног јутра и средине послеподнева, а претпоставља се да има утицаја и у топлотном стресу (19).

Веома топли услови заједно са физичким напором изазивају типичан стресни одговор, са секрецијом катехоламина и кортизола и леукоцитозом (20). Катехоломини индукују демаргинацију леукоцита, а кортизол затим изазива миграцију ћелија у лимфоидно ткиво. Како се физички напор наставља, расту и концентрације кортизола у плазми, изазивајући инфлукс неутрофила из костне сржи, као и ефлукс осталих типова леукоцита.

Алдостеронски одговор тесно је повезан са осмолалношћу, односно хипохидрацијом. Међутим, комбинација хипохидрације и физичког напора изазива адитивни ефекат на пораст алдостерона (21), а концентрације алдостерона и аргинин-вазопресина показују дозно-зависан пораст и у односу на хипохидрацију и на интензитет физичког напора. Хормонски одговор на промене концентрације електролита и губитак воде обухватају и повишење концентрације ренина и паратхормона (22), док је активност ангиотензинске конвертазе нижа у топлотном удару у односу на контролне вредности (23).

Топлотни удар је праћен и повећањем концентрације прокалцитонина. Његов извор и функција у топлотном удару нису довољно познати; могуће да је повезан са активацијом синтезе цитокина, пошто се прокалцитонин показао као серумски показатељ у неколико синдрома системског запаљењског одговора (24).

1.2.6. Промене у имунском систему

Резултати скоријих истраживања указују на значај инфламацијске компоненте топлотне болести, односно топлотног удара. Аналогно променама у сепси, главни покретач реакције инфламације представља ендотоксемија или други "токсични инсулт" изазвани хемијским једињењима, ендотелном активацијом или повредом. Ендотоксемија је у топлотном удару последица интестиналне исхемије услед спланхничке вазоконстрикције. Кроз настале лезије долази до транслокације бактеријских полисахарида из интестиналног лумена у крв, што изазива ослобађање цитокина. И заиста, показало се да антитела против липополисахарида могу да ублаже оштећења изазвана топлотним ударом (1). Цитокини у топлотном удару могу бити одговорни за настанак хипотензије, грознице, шока па чак и смрти.

Развој топлотног удара одређен је равнотежом између две врсте цитокинског одговора - проинфламаторног, којег предводе интерлеукин-1 бета (IL-1 β) и фактор некрозе тумора алфа (TNF- α), и антиинфламаторног којег предводи интерлеукин-6 (IL-6). Цитокини покрећу одговор акутне фазе који вероватно лежи у основи топлотног удара (25). IL-1, чији је доминантни облик у циркулацији IL-1 β , углавном се синтетише у моноцитима и макрофагима, али и у ендотелним ћелијама, В-ћелијама и активисаним Т-ћелијама. IL-1 може изазвати грозницу и акутно-фазни одговор и потенцирати оштећење ткива изазвано дејством TNF- α . Примена IL-1 β у животињском моделу изазива хемодинамске промене (смањење минутног волумена, артеријске тензије и церебралног протока крви) идентичне топлотном удару. Животиње којима је убризган рецепторски агонист за IL-1 β у току топлотног удара бивају заштићени од ових кардиоваскуларних ефеката. Осим ова два, у Th1 цитокине, са инфламаторним дејством, спада и гама-интерферон (IFN- γ). Синтетишу га активисани Т-лимфоцити и НК ћелије. До активације IFN у плазми долази током субмаксималне физичке активности и топлотног удара. IL-6 је плејотропни инфламаторни цитокин којег синтетишу Т-ћелије, моноцити и макрофаги. Иако се топлотни удар услед физичког

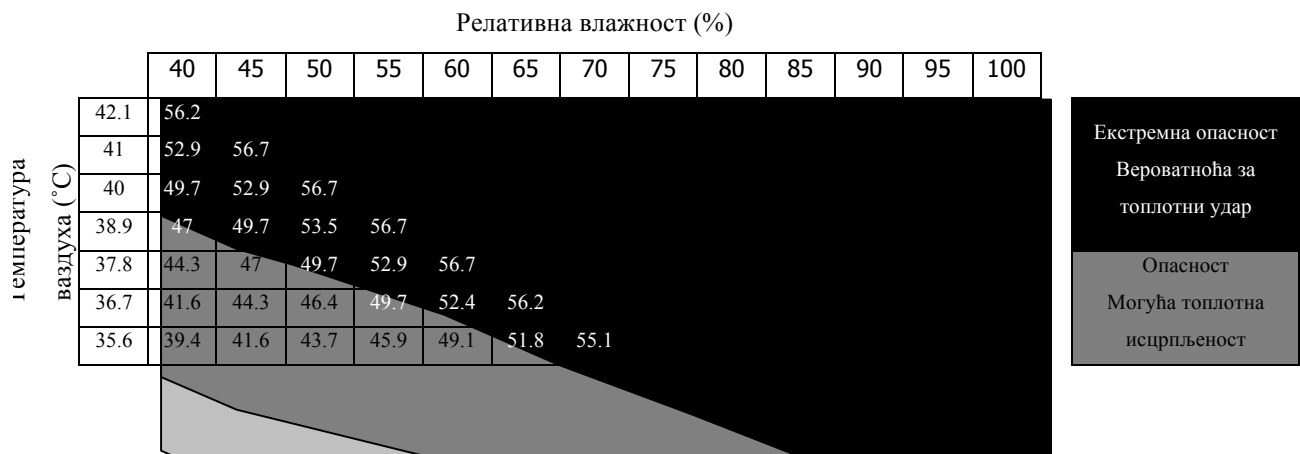
напора и клинички и патофизиолошки разликује од класичног, постоји слични пораст IL-6 у плазми и корелација са тежином топлотног поремећаја (26).

Топлотни стрес је такође повезан са повећањем концентрације Th2 цитокина, односно IL-4 и IL-10. IL-4 се синтетише у CD4+ хелпер Т -ћелијама типа 2 и учествује у диференцијацији и расту В-ћелија (26). In vitro, IL-4 инхибише активацију хелпер Т -ћелија типа 1, а то, за узврат, смањује синтезу IL-1 и TNF- α . IL-4 такође инхибише синтезу IL-6 и IL-8. Истовремено, IL-10 остварује значајан антиинфламаторни и имunosупресивни утицај тако што супримује IFN- γ , TNF- α , RANTES и друге проинфламаторне цитокине. Претпоставља се да заштитну улогу имају и IL-1Ra и глукокортикоиди. Међутим, они само делимично могу ублажити тежину топлотног удара услед физичког напора. Васкуларне промене на молекулском нивоу у мишићима спортиста изазване дејством цитокина и адхезионих молекула могу чак да објасне рабдомиолизу у топлотном удару услед физичког напора.

С обзиром на велики значај цитокина у покретању патофизиолошких реакција у топлотном удару, потребно је спровести истраживања утицаја наследних чинилаца и других фактора који могу да модификују цитокински одговор.

1.3. Процена ризика за топлотни стрес

Унутрашња температура представља најбољу појединачну физиолошку меру за процену способности за физички рад у топлој средини. Међутим, постоје интегрисани показатељи топлотног стреса који обједињују величину неколико различитих фактора у бројчану вредност која даје потребне информације које се тичу размене топлоте између људског организма и околине и служе као водич за заштиту на раду у екстремним условима окружења (27). На пример, постоје карте процене ризика за настанак топлотне болести на основу температуре ваздуха и релативне влажности, какву показује слика 4 (28):



34.6	37.3	38.9	41	43.2	45.4	48.1									<div style="background-color: #cccccc; padding: 5px; text-align: center;"> Екстремна опрезност Могући грчеви и сунчаница </div> <div style="padding: 5px; text-align: center;"> Опрезност Могућ замор </div>
33.5	35.1	36.7	37.8	40	42.1	44.3	47	49.7							
32.4	33.5	34.6	36.2	37.3	39.4	41	43.2	45.4	48.1						
31.3	31.9	32.9	34	35.1	36.7	38.3	40	41.6	43.7	45.9	48.6	51.3			
30.2	30.2	30.8	31.9	32.9	34	35.6	36.7	36.7	40	42.1	43.7	45.9	48.1		
29.2	28.6	29.7	30.2	30.8	31.9	32.9	34	35.1	36.7	37.8	39.4	41	43.2		
28.1	27.5	28.1	28.6	29.2	30.2	30.8	31.3	32.4	33.5	34.6	35.6	36.7	38.3		
27	26.5	27	27.5	28.1	28.1	28.6	29.2	30.2	30.8	31.3	31.9	32.9	34		
25.9	25.9	25.9	26.5	26.5	27	27	27.5	28.1	28.1	28.6	29.2	29.2	29.7		

Слика 4. Карта процене ризика од топлотне болести⁽²⁸⁾

1.3.1. Индекси топлотног оптерећења

Температура влажног и глобус термометра (Wet Bulb Globe Thermometer - WBGT) је најшире примењен индекс топлотног оптерећења. То је емпиријски индекс који се користи да грубо искаже спољашњи топлотни стрес у сврху одређивања различитих нивоа физичке активности и стратегија надокнаде течности, а све са циљем да би се максимално повећала способност, а на најмању меру свео ризик од топлотних повреда. Овај индекс узима у обзир температуру ваздуха, релативну влажност и топлотно зрачење, а израчунава се према формули:

$$WBGT = 0.7 t_v + 0.2 t_g + 0.1 t_s,$$

где је t_v температура влажног термометра, t_g температура глобуса, а t_s температура сувог термометра. WBGT може да покаже јако различите вредности током кратког времена и на кратком растојању и то на неочекиван начин. На пример, по сунчаном а хладном дану, WBGT на отвореном може бити већи него у шуми, али по ветровитом и облачном дану у шуми ће се измерити већа вредност WBGT.

Бројчане вредности овог индекса део су водича за процену ризика од топлотне болести. Табела 1 даје граничне вредности температуре које указују на одређени ризик (6):

Табела 1. Предвиђање ризика од топлотне болести према WBGT

Ризик	WBGT температура (°C)
Низак	< 18.3
Средњи	18.3-22.8
Висок	22.9-27.8
Веома висок	> 27.8

Индекс физиолошког оптерећења (Physiological Strain Index - PSI) заснива се на вредности ректалне температуре и срчаној фреквенци и често се препоручује за процену топлотног стреса услед физичког напора. Развијен је из података добијених излагањем појединаца физичком напору у топлој средини, и то у условима влажне и суве топлоте, ношења различите одеће и при различитом степену хидрације (29). Применљив је за оба пола и за све узрасте. У случају некомпензованог топлотног стреса користе се посебне модификације овог индекса (30).

Индекс стреса околине (Environmental Stress Index - ESI) уведен је као могућа замена за WBGT, са којим показује велико слагање. Разлика се састоји у томе што осим вредности температуре и релативне влажности ваздуха, овај индекс укључује и глобалну, односно соларну радијацију. Нов приступ за процену укупног физиолошког оптерећења којем су изложени појединци у условима топлотног стреса услед физичког напора представља Индекс кумулативног топлотног оптерећења (Cumulative Heat Stress Index - CHSI), који комбинује терморегулацијско и циркулаторно оптерећење (31). Овај индекс се показао користан у различитим стресним условима (различита изолациона својства одеће, ниво аклиматизације, степен толеранције топлоте).

1.4 Физичка способност и тополтни стрес

Физичка способност је смањена у хипертермијским условима. Замор се може дефинисати као неспособност да се одржи тражена снага или сила, или као повећање тешкоће да се одржи темпо рада. Воља за физичком активношћу у топлој средини бива умањена. Субјективни осећај замора је константан током активности у комфорним условима, док, без обзира на исти интензитет активности, у топлој средини долази до повећања осећаја замора линеарно са порастом унутрашње температуре.

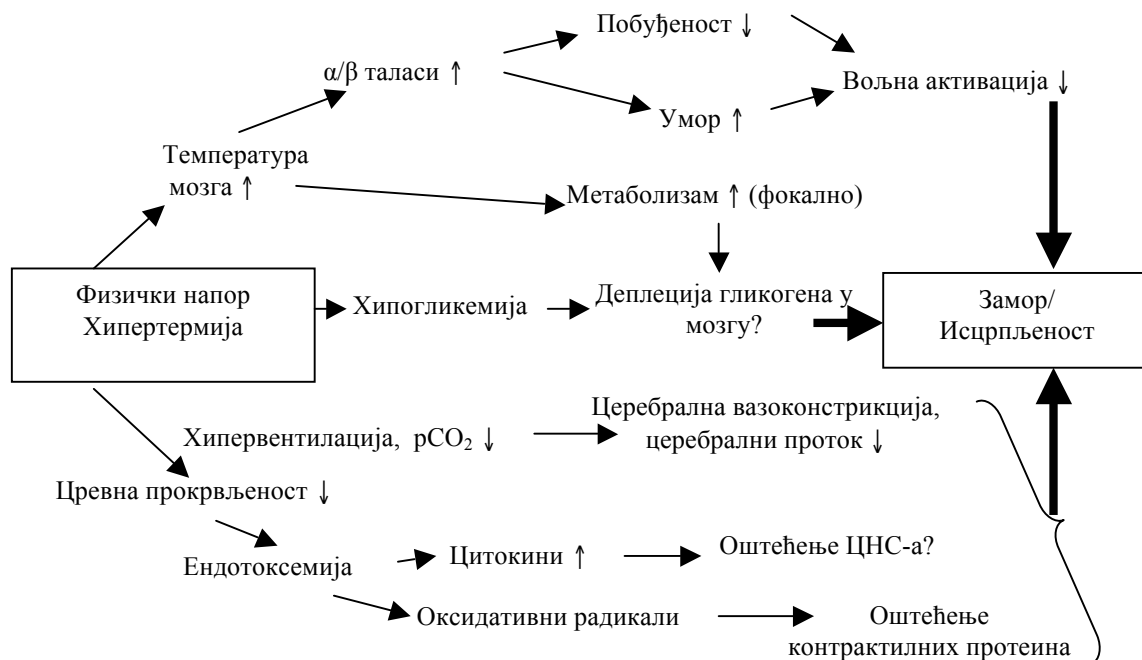
Механизми индукције повећаног замора су вишеструки. Важан чинилац представља кардиоваскуларно оптерећење које прати хипертермију. Утицај конкуренције између метаболичких и терморегулацијских захтева за крвним протоком може убрзати појаву замора преко локализоване исхемије у специфичним ткивима као што су мозак и гастроинтестинални тракт (32).

Хипертермија ремети вољну активацију и максималну вољну контракцију мишића, чак и кад је кардиоваскуларно оптерећење умерено (33). Локалне промене у самом активном мишићу у смислу прегревања (подизање температуре мишића на преко 38.6 °C, као и ендотоксемијом посредована синтеза слободних радикала оштећују

контрактилне протеине и смањују интринсички капацитет за производњу силе у скелетним мишићима.

Замор при физичкој активности у топлим условима делом је и централног порекла и последица је пораста мождане температуре (34). Током физичког напора у топлој средини долази до постепеног успоравања електроенцефалограмске активности (35). Пасивно загревање мозга доводи до смањења учесталости виших фреквенци можданих таласа, што указује на нижи степен кортикалне активности. Те промене значајно корелишу са порастом унутрашње температуре и субјективним осећајем замора, као и смањењем мотивације. У хипертермији се церебрална циркулација смањује (услед хипервентилације која смањује артеријски притисак CO_2 , а поготово због измештања крви у кожу и мишиће). Тако смањени проток не ремети церебрални метаболизам, чак долази до повећања преузимања кисеоника у мозгу, нарочито у церебелуму и хипоталамусу - терморегулацијском центру (36). Међутим, као последица неодговарајуће елиминације услед смањене перфузије, топлота се нагомилава у мозгу. Претпоставља се и да неки неуротрансмитери имају улогу модулятора у топлотном стресу. Повећање нивоа серотонина може допринети повећању перцепције напора и довести до исцрпљености (37). Допамин игра улогу у контроли и иницијацији покрета, а такође може да доведе до смањења синтезе серотонина. Показало се да се ниво допамина повећава током физичке активности, а пад нивоа подударе се са раном појавом замора. Слика 5 даје збирни приказ чинилаца који доводе до централног замора током топлотног стреса услед физичке активности.

Постоје претпоставке (38) да физичку способност у топлој средини не ограничава само процес замора, већ и процес антиципацијске регулације, који је под утицајем степена акумулације топлоте, а који обезбеђује одређен степен повратне спреге од периферије према мозгу. Могуће је да централни замор и смањење способности за одржање моторне активности као одговор на хипертермију представљају ултимативну "сигурносну кочницу" против прегревања, односно против штетног дејства високе унутрашње и мождане температуре. Различите животиње прекидају физичку активност када им унутрашња температура пређе безбедне границе, а нека истраживања указују да можда постоји сличан бихејвиорални одговор у људи у циљу смањења матаболичког стварања топлоте и заштите физиолошког интегритета (34)



Слика 5. Психофизиолошки чиниоци који доприносе хипертермијском замору и исцрпљености

2. ТОПЛОТНА БОЛЕСТ

У условима када организам није у стању да превазиђе топлотно оптерећење околине, долази до настанка неког облика топлотне болести, чији спектар тежине варира од сасвим благог поремећаја, какви су топлотни едеми, све до топлотног удара, који представља по живот опасно стање и стање највеће медицинске хитности.

Преципитујући узрок може представљати сама висока спољашња температура, када се поремећај назива Класична топлотна болест (Classical Heat Illness), или напорна физичка активност, која доводи до Топлотне болести услед физичког напора (Exertional Heat Illness).

2.1. Фактори ризика за настанак топлотне болести

Чиниоци који доприносе појави топлотне болести могу бити заједнички за неку популацију, као што су, на пример, неповољни спољашњи услови (дуготрајни "врели" климатски таласи, који доводе до епидемијског оболевања од топлотне болести). У те,

такозване групне факторе ризика спада и узраст - мала деца (све до претпубертетског узраста) нарочито су подложна губитку течности и нагомилавању топлоте у организму услед смањене способности за знојење, повећане метаболичке производње топлоте, веће површине тела у односу на индекс телесне масе и споријег прилагођавања на топлоту. Повећана физичка активност доводи и старију децу у ризик: међу америчким средњошколцима-спортистима, топлотна болест је трећи водећи узрок смрти (6).

Са друге стране, старији, као и хендикепирана лица, такође показују склоност оболевању од топлотне болести, услед постојања хроничних оболења, смањеног осећаја жеђи, смањене покретљивости, смањеног вазодилатацијског одговора и утицаја лекова. Старији људи често пропуштају да повећају унос соли и воде у циљу превенције губитка телесне течности, и као резултат, крв постаје концентрованија. То је чини подложном коагулацији и повећава учесталост коронарне и церебралне тромбозе у људи са атероматозом.

Жене показују повећану осетљивост на дејство топлоте током лутеалне фазе циклуса, пошто пораст нивоа прогестерона може довести до повишења и унутрашње и кожног температуре, као и до промене температуре на којој започиње знојење (41). У индивидуалне факторе ризика спадају: гојазност, ниска аеробна способност, дехидрација, недостатак аклиматизације, претходна историја топлотне болести и депривација сна, као и нека специфична стања и оболења.

Малигна хипертермија је урођени фармакогенетски поремећај скелетних мишића. Хиперпирексија се најчешће испољава након примене сукцетонимијума или испарљивих анестетика (нпр. енфлуран, изофлуран халотан). У тих особа ове супстанце изазивају пораст концентрације јона калцијума у миоплазми, а то доводи до мишићне ригидности, хиперметаболизма (пирексија, хипоксија и метаболичка ацидоза), и дисрупције сарколеме са последичном хиперкалемијом и миоглобинемијом. Малигна хипертермија наравно представља огроман фактор ризика за настанак топлотне болести, нарочито у војној средини (42), али тај је поремећај тако редак, да је међу студентима Војне Академије Sandhurst у само једном случају дијагностикована малигна хипертермија још од другог светског рата. Међутим, постоји слично стање дисрегулације концентрације миоплазматског јона калцијума. Ти пацијенти, када су изложени физичком напору у топлим условима, показују рану интрацелуларну ацидозу, повезану са ненормално великом активацијом гликогенолизе. Најзад, са топлотном болешћу повезана је још једна мишићна абнормалност: висока заступљеност влакана

типа II у скелетним мишићима повећава ризик за настанак топлотне болести, можда услед сниженог лактатног прага, што доводи до нагомилавања лактата (43).

Од наследних болести од значаја је анемија српастих ћелија, када се топлотни удар може развити и без израженог повишења унутрашње температуре (44). Носиоци гена за цистичну фиброзу су у већем ризику за дехидрацију у топлотном стресу, пошто њихов зној садржи више соли, хиперосмоларни механизам покретања осећаја жеђи изостаје, тако да они не уносе довољну количину воде (45).

Смањење или изостанак знојења могу бити узроковани различитим чиниоцима који погађају знојне жлезде директно или индиректно преко измене инервације. Дисаутономија представља стечени идиопатски облик генерализоване анхидрозе коју карактерише одсуство неуролошких знакова деструкције жлезда, а некад је присутна и холинергијска уртикарија (46). Фамилијарни облик дисаутономије носи нарочит ризик за малу децу. Опекотине и промене у виду осипа по кожи отежавају знојење тако што блокирају знојне канале. Осип на 20% телесне површине довешће до значајног повећања унутрашње температуре и смањења физичке способности које трају до три недеље након повлачења осипа (3). Сунчане опекотине ремете процес знојења на опеченом делу коже и повећавају предиспозицију за развој топлотну повреду услед системских ефеката, односно грознице, која утиче на ефикасност централне терморегулације. Већој склоности за настанак топлотне болести доприносе и присуство оболења горњих респираторних путева и акутни гастроентеритис (6).

Неки лекови су повезани са оштећењем терморегулације, смањењем физичке способности и/или оболевањем од топлотне болести. Неки од тих лекова су нарочито битни због свог значаја у војној средини (нпр вакцине, атропин), широке употребе и лаке доступности. Лекови са антихолинергијским дејством као што је атропин (антидот за хемијске агенсе) и скополамин спречавају знојење и вазодилатацију (13). Пиридостигмин, који се користи превентивно против дејства нервних агенаса, поседује антихолинестеразну активност, односно појачава знојење. Лекови као што су глутетимид (хипнотик) и трициклични антидепресиви ремете знојење, повећавају моторну активност и стварање топлоте (47). Барбитурати сузбијају рефлексну регулацију телесне температуре уопште, док фенотиазини ремете знојење, а вероватно ремете и хипоталамичку регулацију температуре. Бромокриптин и антихистаминици показују антихолинергијско дејство, а литијум изазива реверзibilни нефрогени инсипидни дијабет и тиме доводи до дехидрације. Антихипертензивни укључују диуретике, инхибиторе ангиотензинске конвертазе и бета-блокаторе од којих сви могу

да поремете физиолошку адаптацију на топлотни стрес услед физичког напора, тако што доводе до губитка течности и електролита, спречавају ретенцију соли и воде током процеса аклиматизације, или ремете кардиоваскуларне хомеостатске рефлексе. Бета-блокатори умањују повећање протока крви кроз кожу, али могу, са друге стране, да повећају знојење. Лаксанси доводе до губитка течности (13).

Алкохол ремети функцију нервног система, а може довести до дехидрације тако што инхибише антидиуретски хормон (13). Супстанце са стимулативним дејством као што су кокаин, амфетамин и његови аналози повећавају психомоторну активност и активишу васкуларни ендотел. Ергогени стимулански (ефедрин, псеудоефедрин, препарати биљке Ма Хуанг) повећавају метаболичко стварање топлоте и често доприносе појави топлотног удара, а пошто су састојци препарата за мршављење, већина лаика их не сматра за лекове. Кофеин, осим што делује диуретски, такође пролазно убрзава метаболизам (3).

Често се топлотна болест јавља услед удруженог дејства неколико фактора, чији је појединачан утицај недовољан да сам изазове последице. На пример, описани су топлотни удари проузроковани комбинацијом пирогеног ефекта вакцинације, уноса псеудоефедрина (у препарату за мршављење), умерене гојазности и физичког напора (48), а такође и комбинацијом кофеина и ефедрина, која повећава метаболичку производњу топлоте и телесну температуру (49). Овај нузефекат може бити позитриван у случају стреса услед хладноће, али може бити опасан у топлотном стресу, нарочито уз физички напор.

Радиофреквентно зрачење показује ефекат локалног загревања (50). Изложеност радиофреквентном пољу може бити комунална, професионална и медицинска. Уобичајени извори радиофреквентног поља укључују: мониторе и видео дисплеје, радио уређаје, идустијске индукционе грејаче, уређаје за терапију дијатермијом, мобилне телефоне, телевизоре, микроталасне рерне, радаре, уређаје за сателитску везу и микроталасну комуникацију. Мобилни телефони су од нарочитог значаја, делом због своје распрострањености, а делом због тога што се њиховом употребом загрева подручје главе, али последице дејства радиофреквентног зрачења нису још увек потпуно сагледане.

Најзад, и мотивација, односно жеља за успехом може представљати фактор ризика, нарочито у спортиста и војника. Не тако давно, на Олимпијским играма 1984, били смо сведоци смрти услед топлотног удара маратонке Gabrielle Anderson Scheiss.

2.2. Лакши облици топлотне болести

Као лакши облици топлотне болести описују се топлотни осип, топлотни едеми, топотна тетанија, топлотна (или "парадна") синкопа и топлотни грчеви. Иако се најчешће виђају, ови облици се ретко препознају и дијагностикују, чиме се губи прилика за медицинску интервенцију у смислу расхлађивања и рехидрације, односно спречавања даљег напредовања хипертермије.

Топлотни осип (*miliaria rubra*) јавља се када се, услед дејства високе спољашње температуре и знојења, поре знојних жлезда зачепе мацерисаним рожастим слојем коже, на шта се може надовезати стафилококна инфекција. Еккрини секрет се нагомилава у зачепљеним каналићима и може да инфилтрише околни дермис, а затворени каналићи могу да руптуришу и од њих настају везикуле. Таква кожа не може ефикасно да учествује у знојењу, стога се ризик за оболевање од топлотне болести додатно увећава сразмерно површини промењене коже.

Топлотни едеми су најблажи облик топлотне болести. Тај синдром карактеришу отоци шака и стопала услед изложености топлој средини. Патолофизиолошки, у основи овог поремећаја лежи пролазна вазодилатација и измештање течности у ванћелијски простор, што је додатно компликовано поремећеним ортостатским пуњењем. Стање се третира подизањем доњих екстремитета и спровођењем постепене аклиматизације уз физичку активност. Не оставља трајне последице. Третман диуретицима се не препоручује, јер би довео до хиповолемије, нарочито код пацијената који нису аклиматизовани на топлоту.

Топлотни грчеви су нагли, понављани и често веома болни грчеви удова и трупа. Грчеви могу довести до прекида физичке активности, и што је важније, могу бити знак упозорења наступајуће топлотне исцрпљености. Грчу у појединачном мишићу обично претходе опипљиве и видљиве фасцикулације, а грч траје 2-3 минута, тежи да се понавља и, уколико се ништа не предузме, може прогредирати до распрострањених мишићних спазма. Етиологија није сасвим позната, али претпоставља се да се услед повређивања мишића током или након физичког напора, повећава концентрација ћелијског калцијума услед смањења концентрационог градијента за натријум на ћелијској мембрани. Као резултат поремећеног транспорта натријума и калцијума, долази до нагомилавања калцијума у ћелији, који затим стимулише интеракцију актина и миозина и мишићну контракцију. Као и остали топлотни поремећаји, и топлотни грчеви се чешће јављају у неклиматизованих особа. Топлотни грчеви могу настати

услед физичког напора на било којој спољашњој температури, у топлој средини или чак води. Неки подаци указују да спинални нервни механизам може изазвати грчеве који нису повезани са биохемијским променама ни у крви, ни у активним скелетним мишићима (51). Третман укључује надокнаду течности и натријума.

Топлотна ("парадна") синкопа је драматичнији синдром и укључује губитак свести. Настаје услед пролазне циркулаторне инсуфицијенције због измештања крви у периферне вене - нарочито ногу - и последичног пада дијастолног пуњења срца (28). Топлотна синкопа се често јавља током дуготрајног стајања у топлим временским условима, а може се јавити и непосредно након престанка напорне активности, односно када на циљу такмичарске трке престану контракције скелетних мишића, па се смањи притисак на вене које враћају крв у срце. Унутрашња температура не мора бити повећана, осим ако је синкопа наступила након физичке активности, а кожа може бити влажна и хладна. Пацијенти се поврате одмах након стављања у лежећи положај са дигнутим ногама. Третман се и састоји у томе, заједно са надокнадом течности.

Топлотна тетанија настаје као резултат хипервентилације након излагања топлотном стресу. Она се преваходно јавља у неаклиматизованих особа. Симптоми укључују мишићне спазме, локалне и генерализоване, и периоралну утрнулост. У крви се јавља алкалоза, често са хипокапнијом и високим парцијалним притиском кисеоника (3).

2.3. Топлотна исцрпљеност

Тежи облици топлотне болести односе се на топлоту исцрпљеност и топлотни удар. Обе дијагностичка ентитета имају заједничка обележја и треба пре да се посматрају као различити сегменти истог континуума него као раздвојени поремећаји са сопственом различитом патогenezом. Какав год да је ентитет дијгностикован, оба су повезана са повишеном унутрашњом температуром тела и метаболичким и циркулаторним процесима (укључујући промене у водено-електролитском билансу) које доноси топлотно оптерећење услед физичког напора, услова околине и терморегулацијског одговора организма.

Топлотну исцрпљеност карактерише неспособност да се настави физичка активност у топлој средини, а описује се и као стање постуралне хипотензије која се развија непосредно по завршетку физичке активности, нарочито ако се она изводи по врућини, и од стране неприпремљене особе. То је релативно често оболење, које не

оставља последице у виду органских оштећења. Јавља се у ситуацији кад организам не може да одржи ниво минутног волумена неопходан да задовољи комбинацију захтева за повећани проток крви кроз кожу (у сврху терморегулације) и проток крви кроз мишиће (у сврху обезбеђења метаболичких потреба активних скелетних мишића и виталних органа). Чиниоци који доприносе појави топлотне исцрпљености су хиповолемија услед дехидрације, нагомилавање крви у периферирним деовима тела (у проширеним крвним судовима коже) и могућа инсуфицијенција спланхничне вазоконстрикције, што све заједно ограничава венски повратак крви у срце. Знаци и симптоми топлотне исцрпљености укључују општу слабост, замор, атаксију, вртоглавицу, главобољу, мучнину, повраћање, хипотензију, тахикардију, мишићне грчеве, хипервентилацију, осећај "велике врућине" у глави и врату, језу и пролазну измену менталног стања, најчешће у смислу раздражљивости. Често је присутна топлотна синкопа, хипервентилација, мишићна некоординисаност, агитација, поремећено просуђивање и конфузија. Унутрашња температура расте изнад 38 °С, али остаје испод 40.5 °С. Знојење се одржава и може бити профузно. Диференцијална дијагноза топлотне исцрпљености према тежим облицима топлотне болести (топлотни удар) јесте важна, услед разлике у третману и прогнози. Третман треба започети одмах, да би се спречила прогресија у тежи облик. Топлотни удар треба да буде радна дијагноза код свих пацијената који показују промене менталног стања. Третман је усмерен према корекцији две патогенетске компоненте болести: прекомерних кардиоваскуларних захтева и деплеције воде и електролита. Смањење оптерећења срца постиже се мировањем и расхлађивањем. Воденоелектролитни дисбаланс се поправља оралном или парентералном надокнадом течности и минерала. Жртве топлотне исцрпљености задржавају способност спонтаног хлађења уколико се уклоне из топле средине. Међутим, ипак се препоручује активно расхлађивање до постизања унутрашње температуре од 38.3 °С и то из два разлога: прво, вазоконстрикција која се изазива хлађењем брзо смањује циркулаторне захтеве и побољшава венско отицање крви; друго, ако се оболели са тежим обликом исцрпљености не хлади активно, његова унутрашња температура често наставља да расте, или се сувише споро смањује. Жртве топлотне исцрпљености показују брз клинички опоравак, а трајне последице топлотне исцрпљености нису описане. Изолована епизода топлотне исцрпљености не указује на склоност ка топлотној повреди; међутим, жртве тежих облика могу показивати смањену топлеранцију топлоте. Понављани случајеви топлотне исцрпљености захтевају темељну медицинску евалуацију.

2.4. Топлотни удар

Топлотни удар се традиционално дијагностикује као стање где вредност унутрашње температуре (мерене најчешће ректално) прелази 40 °C, али правилније је дефинисати га према тешкој менталној дисфункцији услед топлотног стреса и/или физичког напора, без обзира на телесну температуру. Иако се најчешће јавља у условима екстремне спољашње температуре, може се срести и у хладним/умереним условима (12.8-29.4 °C) (6). Топлотни удар је стање изузетне медицинске хитности, са смртношћу између 17 и 70%, зависно од тежине удара и узраста (52). Настаје услед отказа терморегулацијских механизма, који се неће спонтано поново успоставити, без предузимања мера спољашњег расхлађивања. У топлотном удару може доћи до екстремног пораста телесне температуре (42 °C), међутим, описани су бројни случајеви топлотног удара услед физичког напора уз умерену хипертермију. Појава топлотног удара може бити најављена до сат времена унапред продромалним знацима и симптомима (који на неки начин представљају синоним за топлотну исцрпљеност), али у 80% случајева појава топлотног удара је изненадна.

Класичан топлотни удар (Classical heat stroke) се јавља у осетљивој популацији (мала деца, старији), затим у особа са оштећеном терморегулацијом услед болести или дејства лекова, који су пасивно изложени топлоти, и често дехидрисани. Често се јавља сезонски, у виду епидемије током летњих "врелих таласа" у урбаној средини.

Топлотни удар услед физичког напора (Exertional heat stroke), који нас у овом истраживању превасходно интересује, јавља се у активној популацији, код претходно здравих, високо мотивисаних и релативно неутренираних особа, најчешће мушког пола, које су подвргнуте физичком напору у топлом окружењу у току дужег временског периода (најчешће војници и маратонци). Табела 2 пореди битне карактеристике класичног и топлотног удара услед физичког напора. Основна разлика је што се код топлотног удара услед физичког напора често јавља компликација у виду акутне рабдомиолизе, са бубрежном инсуфицијенцијом као уобичајеном последицом и додатним симптомима као што су мишићни грчеви и болови, који прате разградњу мишићних влакана. Топлотни удар услед физичког напора може настати и у топлим и у умереним климатским условима. Традиционални дијагностички критеријуми за топлотни удар - кома или конвулзије, топла сува кожа и унутрашња температура изнад 41.3 °C, одражавају искуства стечена углавном збрињавањем класичног облика. Строго

придржавање ових критеријума довешће до смањеног препознавања топлотног удара услед физичког напора, пошто ту кома, конвулзије и прекид знојења могу бити присутни тек у каснијој фази.

Табела 2 Поређење класичног и топлотног удара услед физичког напора

Карактеристика пацијента	Класични топлотни удар	Топлотни удар услед физичког напора
Узраст	Мала деца или старији	15-45 година
Здравствено стање	Честе хроничне болести	Обично здрави
Анамнестички - фебрилност или вакцинација	Ретко	Често
Активност	Седење	Физички напор
Лекови	Диуретици, антидепресиви, антихолинергици, фенотиазини	Обично не, понекад ергогени стимуланси или кокаин
Знојење	Обично одсутно	Често пристуно
Ацидобазни поремећаји	Респираторна алкалоза	Лактична ацидоза
Акутна бубрежна инсуфицијенција	Ретко (<5%)	Често (30%)
Рабдомиолиза	Ретко, лакшег облика	Често, тешког облика
Хиперурикемија	Умерена	Наглашена
Однос креатинин/BUN	1:10	Повишен
Креатин-киназа, алдолаза	Умерено повишене	Значајно повишене
Хиперкалемија	Обично одсутна	Често присутна
Хипокалцемија	Ретко	Честа
ДИК	Умерен	Може бити наглашен
Хипогликемија	Ретко	Честа

У топлотном удару се превазилазе могућности нормалних физиолошких начина одавања топлоте (знојење и кутана вазодилатација), па слаби спланхничка вазоконстрикција. То претходи паду притиска и колапсу. Долази до промена у кардиоваскуларном, хормонском, ензимском, нервном и метаболичком систему. Клинички, пацијенти показују или хиподинамичко или хипердинамичко стање

циркулације, што зависи од њихове кардиоваскуларне резерве, стања волумена и степена топлотне повреде миокарда. Низак системски васкуларни отпор, синусна тахикардија (која може износити до 150 удара у минуту) и повећани срчани индекс чест су налаз. Хипотензија је касни налаз и представља знак циркулаторног колапса. Пулсни притисак је скоро увек висок. Централни венски притисак може бити нормалан или повишен. На ЕКГ-у се запажају продужен Q-T интервал, депресија ST-сегмента, абнормалност T-таласа и сметње спровођења (53), а описана је и појава акутног инфаркта миокарда (54). Топлотни удар наглашава склоност ка ризицима за исхемију миокарда и поремећаје ритма и даје праву слику кардиоваскуларног статуса.

Опште узевши, циљна ткива и функције које погађа топлотни удар су мозак, јетра, бубрези, мишићи и хемостаза. Пошто се озбиљност лезија углавном, али не у потпуности, може предвидети интензитетом повећања телесне температуре и трајањем тог стања, остали патогени чиниоци који вероватно имају улогу у развоју топлотног удара, укључујући ткивну исхемију, хипокалемију, лактичну ацидозу изазвану физичким напором и системски инфламацијски одговор, вероватно су покренути производима мишићне деградације и/или ендотоксинима који прелазе из цревног тракта.

Озбиљна оштећења централног нервног система присутна су у свих жртава тежег облика топлотног удара, и то већ у раној фази. Описани су: делиријум, кома, еуфорија, халуцинације, брзи покрети очију, конвулзије и церебеларна дисфункција (атаксија) (3). Такође се јавља и мишићна укоченост са тоничким контракцијама, тремором и мишићним грчевима који се смењују са конвулзијама. ЕЕГ је обично нормалан. Виђа се хипервентилација са респираторном алкалозом, довољно великом да изазове тетанију.

Тешко оштећење јетре чест је налаз у пацијената. Вредности серумских трансaminaза су стоструко веће од нормалних (18), а унутар 24-36 сати може се појавити и жутица. Хипогликемија је честа компликација топлотног удара услед физичке активности.

У великом броју случајева топлотног удара услед физичке активности присутна је акутна бубрежна инсуфицијенција услед акутне тубуларне некрозе, којој некад претходи рабдомиолиза. Развоју олигуричне бубрежне инсуфицијенције придонесе и хипотензија, миоглобинурија, дисеминована интраваскуларна коагулација (ДИК) и смањен проток крви кроз бубреге. Високи нивои мишићних ензима у плазми и миоглобинурија често су присутни као последица рабдомиолизе. Акутна мишићна

некроза доводи до ослобађања великих количина калијума, миоглобина, фосфата, мокраћне киселине и креатина (који се споро конвертује у креатинин) и секвестрације калцијума у контрактилним протеинима. Леукоцитоза може бити изузетно велика.

Често су присутне дијареја и повраћање. Компензацијска мезентерична васкуларна констрикција може довести до појаве локалних подручја улцерација на слузници црева, са хематемезом и меленом. Поремећаји коагулације манифестују се хепаринском сензитивношћу, абнормалном потрошњом протромбина, поремећеним стварањем тромбoplastина, поремећеним временом коагулације и сметњама ретракције угрушка (55). Коагулопатија услед ДИК-а последица је оштећења васкуларног ендотела, оштећења хепатоцита, рабдомиолизе, а можда и топлотом изазване активације тромбоцита, која доводи до интраваскуларне тромбозе. Секундарно се активира фибринолиза. Оштећење јетре и топлотна повреда мегакариоцита успоравају надокнаду фактора коагулације. Број тромбоцита је обично низак, као и ниво фактора V и VII. Затим, системска изложеност липополисахаридима (услед исхемије црева) и неким цитокинима (TNF- α , IL-1) могу такође представљати покретаче процеса. Поремећена хемостаза клинички се манифестује пурпуром, крварењем у конјунктивама, хемоптизом, хематуријом и неуролошким поремећајима као последицом крварења у централном нервном систему.

Екстремна хипертермија, где је вредност унутрашње температуре довољно висока да изазове оштећења ткива, може довести до шока, акутног респираторног дистреса (ARDS) и мултиорганске дисфункције (MODS) са леталним исходом. Претпоставља се да реакцију која се развија по принципу акутно-фазног одговора покрећу проинфламаторни пирогени цитокини (56).

Код преживелих након топлотног удара често заостају озбиљне неуролошке и неуропсихолошке последице. Топлотни удар може довести до деменције, стварају се лезије у којима се повећава синтеза протеина прекурсора бета-амилоида (57). Овај процес је потенциран ослобађањем глутамата услед исхемије који доводи до отварања ћелијских калцијумских канала, инхибишући метаболизам глукозе и синтезу АТФ-а, што је под овим условима праћено стварањем бета-амилоида чак и код млађих особа. Бета-амилоид започиње зачарани круг инактивишући кључни ензим гликолизе - фосфофруктокиназу, што временом исцрпљује функционални резервни капацитет мозга. Што се тиче когнитивних дефицита, налази указују да не постоји само један образац когнитивног оштећења повезан са топлотним ударом, већ тип и степен дефицита варирају у зависности од тежине повреде и присуства фокалног инсулта

мозга (58). Описани су и случајеви паркинсонизма и церебеларне дисфункције који су након топлотног удара заостали пуне две године (59).

Клинички исход у пацијената са топлотним ударом је превасходно у функцији интензитета и трајања повишене телесне температуре. Смртност и појава органских оштећења услед топлотног удара директно су сразмерни протеклом времену између повишења унутрашње температуре и започињања терапије расхлађивањем. Аутори уводе постојање "временског прозора" унутар којег једноставне и ефикасне технике расхлађивања могу да одреде прогнозу (60).

2.5. Третман оболелих

Третман лакших облика топлотне болести, односно топлотне исцрпљености, треба увек да је хитан, да би се избегла могућност наглог преласка у топлотни удар. На терену је неопходно измерити ректалну температуру, брзо проценити виталне знаке и ментално стање и моментално применити активно расхлађивање.

Почетно хлађење укључује уклањање спољашњих слојева одеће, квашење коже водом, примену влажних чаршава, паковања леда, и масирање коже. Могу се смењивати процедуре примене хладне воде и масаже да би се побољшао локални проток крви и одавање топлоте. Потапање у хладну или ледену воду су најефикасније методе за снижење телесне температуре. Ледена вода доводи до нешто бржег расхлађивања; међутим, представља некомфорну средину за рад и недоступна је на терену. Свесни пацијенти ће се понекад опирати потапању у ледену воду, што компликује третман. Пацијент може бити потопљен леђним делом, док су му руке и грудни кош слободни и доступни за клинички третман. Квашење површине тела и убзање испаравања усмеравањем ваздушне струје може додатно расхладити тело. Хлађење испаравањем није ефикасно у влажној средини. Примена пакетића са ледом или покривача за хлађење (ледени чаршави) - нарочито ако се поставе на велике артерије - може омогућити хлађење док пацијент лежи на кревету. У тој ситуацији, безбедно се може применити кардиопулмонарна реанимација и продужена подршка виталним функцијама. У соби треба да се постигне ниска температура и влажност ваздуха. Активно расхлађивање треба спроводити хладном водом док се ректална температура не смањи на 38.3 °C, након чега треба наставити хлађење млаким тушем док се ректална температура не устали испод 38.8 °C. Инвазивне технике као што су перитонеална лаважа хладним раствором или лаважа желуца леденом водом се не

препоручују. Њиховом применом се не обезбеђује брже расхлађивање, а додатна мана су могуће компликације и значајно преоптерећење течностима (3). Постоје фармаколошке процедуре које експериментално показују повољно дејство на снижење температуре (антагонизовање аденозина (61) или смањење мишићног тонуса дантроленом смањује производњу топлоте и релаксацију периферних крвних судова (62)), али пракса није то потврдила. Терапија пречишћавањем крви (63) се експериментално спроводи у циљу уклањања проинфламаторних цитокина.

Након успешно спроведеног рахлађивања може се десити да унутрашња температура почне поново да расте. То се дешава услед појаве дрхтања као последице расхлађивања; међутим, активно рахлађивање ће елиминисати много више топлоте него што ће се створити дрхтањем. Након расхлађивања и хемодинамске стабилизације, продужава се са супортативном терапијом, која је усмерена на спречавање компликација, односно њихов третман ако се појаве. Пацијент који је преживео топлотни удар у наредних неколико дана показује поремећај регулације телесне температуре са смењивањем периода хипертермије и хипотермије. Од суштинске је важности непрекидни надзор. Промене телесне температуре могу бити последица и инфекције. Лекови које треба избегавати су антипиретици и седативи. Антипиретици нису ефикасни, пошто они снижавају повишену тачку равнотеже (сет-поинт) за телесну температуру у хипоталамусу, која у топлотном удару и није повишена. Недостаци антипиретика укључују ризик од тешког оштећења јетре (ацетаминофен); смањену екскрецију калијума (нестероидни антиинфламацијски лекови); депресију функције тромбоцита и ризик од последичне појаве ДИК-а (аспирин); и ризик од гастричне иритације или крварења. Око 10% преживелих испољава нетолеранцију топлоте након топлотног удара. Толеранција топлоте, поготово код војног особља, мора се испитати пре следећег излагања физичком напору, и то у условима симулираног топлотног стреса (64).

Рехидрација је такође од суштинског значаја у третману оболелих од топлотне болести и може се спроводити оралним или парентералним уносом. Орални пут је погодан за већину дехидрисаних пацијената чији је ментални статус добар и који могу да унесу течност без ризика од повраћања. Треба водити рачуна и о билансу минерала, односно њиховој надокнади. Нагло снижење осмолалности плазме рехидрацијом, чак и ако је она била повишена, може изазвати едем мозга. Стога, изражена хипернатремија треба да се коригује полако.

2.6. Превенција топлотне болести

Превенција топлотне болести, нарочито ако је изазвана физичким напором, пре свега подразумева идентификацију особа које су у ризику и њихово адекватно образовање, ограничење изложености топлим условима и пажљиво праћење знакова и симптома. Међутим, рано препознавање и ефикасан третман блажих облика топлотне болести, као и свест о факторима ризика јесу кључни за превенцију топлотног удара и потенцијалног смртог исхода. Уколико је излагање топлотном стресу неизбежно (што нарочито важи за војне услове), потребно је спроводити мере расхлађивања, рехидрације и надокнаде минерала, угљених хидрата и других супстанци.

Физички напор у топлој средини, на пример током спортских такмичења, захтева од организма да симултано задовољи потребе за кардиоваскуларном хомеостазом, контролом терморегулације и одржањем енергетике мишића, а дехидрација доприноси топлотном оптерећењу. Надокнада течности смањује ризик од топлотне болести и побољшава физичку способност тако што спречава или смањује дехидрацију и овежбава прикладан пут и начин за унос осталих суплемената. Превенција дехидрације омогућава кардиоваскуларном систему да одржи крвни притисак и минутни волумен и тиме повећани проток крви кроз кожу и знојење. Оптимална хидрација одржава и мишићну функцију и смањује искоришћење гликогена из мишића. Аклиматизоване особе нарочито треба да воде рачуна о надокнади течности, пошто је код њих повећано знојење, а хипохидрација потпуно поништава терморегулацијске предности постигнуте аклиматизацијом. Интравенска и орална рехидрација изотоничним растворима једнако су ефикасне у топлотном стресу услед физичког напора, што се одражава на срчану фреквенцу, концентрацију адреналина и норадреналина (65). Током некомпензованог топлотног стреса, метод хиперхидрације који одржава и експандује волумен крви може да смањи кардиоваскуларно напрезање и да побољша физичку способност у топлој средини (66).

Надокнада изгубљене течности и резерви гликогена после физичке активности је кључна за оптимизацију кардиоваскуларне, терморегулацијске и метаболичке активности. Унос раствора угљених хидрата може повећати интестиналну апсорпцију натријума и воде и попунити резерве гликогена. Протеинска суплементација након излагања топлотном стресу услед физичког напора повећава синтезу протеина у мишићу, док суплементација рачвастим аминокиселинама у току физичког напора у топлој средини може да продужи време толеранције (67). Сматра се да неке

аминокиселине, као што је таурин могу играти адаптивну улогу у топлотном стресу, и то као хипотермички модулатори (68).

Наравно, водичи који инсистирају на великом профилактичком уносу воде у превенцији топлотне болести, усмерени су на спортисте и војнике, али нису применљиви на цивилну популацију, која је у већој опасности од појаве класичног топлотног удара. У цивилној популацији постоји већа преваленца фактора ризика: старији узраст, лекови, и различите болести, а сама дехидрација, која је главни фактор који доприноси топлотној болести у војним условима и код спортиста, јако се ретко виђа код цивила. За њих би препоруке пре свега требало да садрже упутства за избегавање изложености топлотном стресу и адекватно расхлађивање.

3. ТОПЛОТНИ СТРЕС У ВОЈНОЈ СРЕДИНИ

Да би успешно извршиле постављени задатак, трупе које учествују у војним акцијама често морају да савладају и топлотни стрес. Топлотно оптерећење оштећује менталну и физичку способност, а може довести и до жртава. Искуства из досадашњих ратова (други светски рат - борбе у северној Африци и Пацифику; вијетнамски рат, "пустињска олуја", ратови на блиском истоку) показују да је војска успешно извршавала задатке у условима топле климе, где се захтевало од трупа да буду подвргнуте вишечасовном физичком напору, што је форсирало њихове физиолошке границе (3).

Бихејвиорална терморегулација укључује вољно склањање у хлад, успоравање или прекидање физичке активности или уклањање одеће или опреме са тела. У војној средини, нагон за таквим понашањем често је сузбијен услед присуства снажне мотивације да се успешно изврши задатак. "Претпостављене старешине у добровољачким јединицама нарочито су склоне тој грешки; а ентузијазам њиховог људства је такав да избегавају да се жале и истрајавају у напору који лако може, под јарким сунцем, да им угрози живот." Lancet 1865; June 10th. У тим условима, не чуди повећан ризик за оболевање од топлотне болести. У војној средини, најчешћи облик је топлотна исцрпљеност (73.6%) а најтежи - топлотни удар услед физичког напора (13%) (69).

3.1. Посебности војних активности

Топлотни стрес у војним условима представља последицу дејства комбинације ризика самог задатка и фактора ризика околине. Ризици самог задатка односе се на интензитет рада, односно физичког напора, трајање изложености топлоти и на одећу и опрему која се носи. Војници могу ефикасно да дејствују у свим природним условима топле средине ако су физички припремљени, аклиматизовани, ако уносе довољно воде и соли и ако им се обезбеди довољно хлада и одмора. Међутим, неке посебне ситуације у војној средини, као што је рад у машинским одељењима или котларницама, унутар борбених возила и летилица, ватрени окршај и ношење панцирне кошуље или заштитног нуклеарно-хемијско-биолошког одела у топлој средини, могу да изазову топлотни стрес тако интензиван да се не може поднети у току дужег временског периода. Такође, захтев задатка за интензивним физичким напором може довести до дехидрације, што веома отежава успешно супротстављање топлотном стресу. Подаци указују да је посада оклопних возила у Индијској војсци при дуготрајној вежби изгубила озбиљне количине воде (3% телесне масе), док им је срчана фреквенца значајно порасла (29).

Више аутора указује на дозно-зависну повезаност између топлотног стреса и броја грешака које почине пилоти хеликоптера у току вежбе (70, 71). Топлотно оптерећење може довести до привременог оштећења когнитивних функција, које, ако је тешко, може довести до губитка свести и последичног губитка живота и летилице. Људска грешка је узрок у 85% свих авионских удеса (72), а идентификовање и редукција чинилаца у окружењу пилотске кабине који имају неповољан утицај на способност посаде доприносе летачкој безбедности. Морнарица САД је објавила да су пилоти хеликоптера који су носили одело са уграђеним системом за хлађење у току дејстава у Персијском заливу показали већу будност и трпели мање топлотно оптерећење (73).

3.2. Процена ризика у војној популацији

Инциденца и тежина топлотног оболевања изразито се смањила међу војницима у току прошлих деценија. Средином 80-тих, у америчкој војсци годишње је хоспитализовано 60 случајева на 100 000 војника, а крајем 90-тих 35 на 100 000 (3). Инциденца је већа у топлијој клими и у топло доба године. Подаци прикупљени у

Британској војсци за период 1981-91. год. наводе да је оболело 42: 100 000 мушкараца, односно 11: 100 000 жена (69). Највиша инциденца била је у копненим јединицама (73: 100 000). 11 случајева завршило се смртним исходом, а 5 неспособношћу за даљу службу (28). У Израелској војсци је 50-тих година леталитет код хоспитализованих од топлотне болести износио 25% (74). У циљу смањења тог процента, 60-тих година спроведена је серија испитивања физичке способности војника у условима физичког напора у топлом окружењу. Током година, сазнања из ових студија довела су до тога да се број топлотних удара и других топлотних повреда значајно смањило, а физичка способност повећала.

Фактори ризика за појаву топлотну болести, а који су важни у војној популацији обухватају: дехидрацију, деплецију соли, изостанак аклиматизације, слабу физичку способност, прекомерну телесну масу, оболења коже, вакцинацију, унос стимуланса, лекова и алкохола, инфламацију и грозницу, гастроентеритис и генетски условљена стања (75). Преживели војници након топлотног удара показују дуготрајне последице, већу хоспитализацију и стопу отпуштања из војске, и дефинитивно слабију толеранцију топлоте.

Топлотни удар се често јавља под условима којима је оболели био изложен много пута раније без последица, или у условима које остали војници не доживљавају као посебно стресне, а неки случајеви су се догодили током краткотрајних активности, при умереном оптерећењу (76). То указује да су ови оболели једноставно тог дана били осетљивији, или је топлотну повреду покренуо неки јединствени догађај. Доста велики број (око 17%) жртава топлотног удара били су болесни претходног дана. Случајеви топлотног удара често се јављају током првог сата топлотног стреса услед физичког напора, и није увек случај да се то дешава у најтоплијем делу дана. Ове чињенице указују да су жртве већ компромитоване ушле у топлотни стрес тог дана.

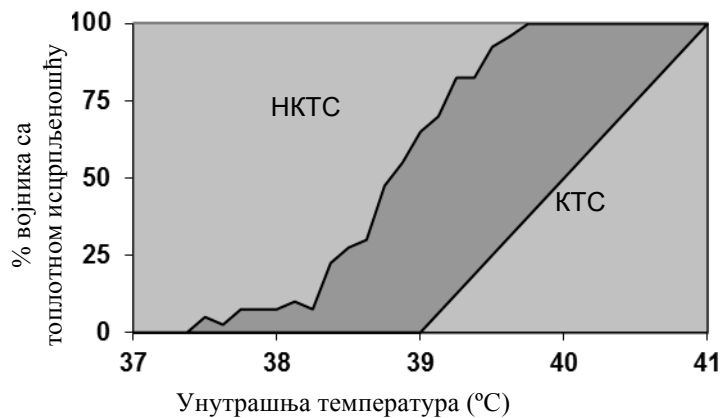
Различите војске у свету, на челу са САД користе WBGT индекс да означе ниво спољашњег топлотног стреса, а развијен је и нумерички математички модел способан да предвиди опсег физиолошког напрезања и неповољних последица особина терена и климе на здравствено стање учесника у војним операцијама (77). Међутим, постоје модели који предвиђају топлотну исцрпљеност на основу пораста унутрашње температуре, узимајући у обзир компензованост топлотног стреса.

Да би се развили водичи, унутрашња температура "просечног" појединца предвиђа се математичким моделом, заснованим на одговарајућим чиниоцима околине и интензитета физичке активности. Те предвиђене вредности унутрашње температуре

затим се упоређују са процентом војника за које се очекује да доживе топлотну исцрпљеност у тој популацији (што зависи од аеробне способности и аклиматизације) и тим стресним условима (КТС или НКТС). Војни водичи за коришћење циклуса рад/одмор засновани су на достизању унутрашњих температура од 38.5 °C за КТС, односно 38 °C за НКТС. За континуисан физички рад (на пример тренинг трчања), та температура је 40 °C, а важи за аклиматизоване војнике којима се адекватно надокнађује вода. Унутрашња температура испод ове може се одржавати уз мали ризик да ће само "неколико" војника бити угрожено од топлотне исцрпљености. У време борбених дејстава, користе се мање конзервативни водичи, односно дозвољавају се веће унутрашње температуре.

Слика 6 приказује повезаност између унутрашње температуре и очекиване учесталости топлотног исцрпљења. Током компензованог топлотног стреса, војник ће подносити веће вредности унутрашње температуре у току дужег временског периода, пошто се повећање унутрашње температуре дешава углавном на рачун метаболичке активности, а исцрпљење је често повезано са дехидрацијом или физичким замором. Током некомпензованог топлотног стреса, војник доживљава топлотну исцрпљеност при релативно ниској унутрашњој температури (пошто је температура повишена услед топлотног стреса комбинованог са високом кожном температуром), и то услед кардиоваскуларног оптерећења. Већина војних активности одвија се између ова два екстрема. КТС се савлађује аклиматизацијом на топлоту, хидрацијом и одговарајућим ритмом и интензитетом рада, а свођењем излагања топлотном стресу на најмању меру, ограничавањем метаболичке активности и применом микроклиматског расхлађивања.

С обзиром на наведе поставке, јасно је да је, у циљу обезбеђења максималне ефикасности војника при физичком напору у топлој средини, неопходно поштовати алгоритам, сличан ономе који представља Слика 7.



Слика 6. Повезаност између унутрашње температуре и учесталости топлотне исцрпљености током физичког напора у условима КТС и НКТС

Успешно савладавање топлотног стреса зависи од правилне едукације старешина и војника изложених топлоти. Топлотне повреде се најчешће јављају у групама војника, тако да, чим се јави први случај, треба обратити пажњу на симптоме. Водичи за надокнаду течности у неким војскама, у жељи да нагласе потребу за спречавањем топлотне болести, препоручују доста велики унос воде, уз претпоставку да ће се прекомерна хидрација уравнотежити повећаним излучивањем урина. Подаци из литературе се слажу да се адекватна хидрација одржава уносом воде од 200-800 ml/h (78), али постоје мишљења да хиперхидрација доводи до боље толеранције топлотног стреса услед физичког напора, односно до бољег кардиоваскуларног одговора (79). Међутим, таквим поступком се отвара могућност за тровање водом, чак са смртним исходом услед хипонатремије. Између 1989 и 1996. године у америчној војсци документовано је 125 случајева (око 16 годишње) хипоосмолалности/ хипонатремије која је захтевала хоспитализацију (80). У условима обуке, потребно је придржавати се упутстава о правилној аклиматизацији, избегавању напорне физичке активности у најтоплијем периоду дана, као и правилним смењивањем циклуса рад/одмор.

Код војног особља чија активност подразумева изложеност некомпензованом топлотном стресу (ношење заштитне одеће), неопходно је спроводити расхлађивање у паузама рада. То се може постићи потапањем руку у хладну воду, прскањем водом, а развијени су и различити системи за микороклиматско расхлађивање. Системи користе расхлађени ваздух или течност, односно прслуке пуњене пакетићима леда. Они помажу

елиминацију телесне топлоте тако што одржавају температурни градијент између унутрашњости тела и охлађене коже (81).



Слика 7. Понашање у топлотном стресу у војној средини

4. МЕХАНИЗМИ ПРИЛАГОЂАВАЊА УСЛОВИМА ТОПЛОТНОГ СТРЕСА

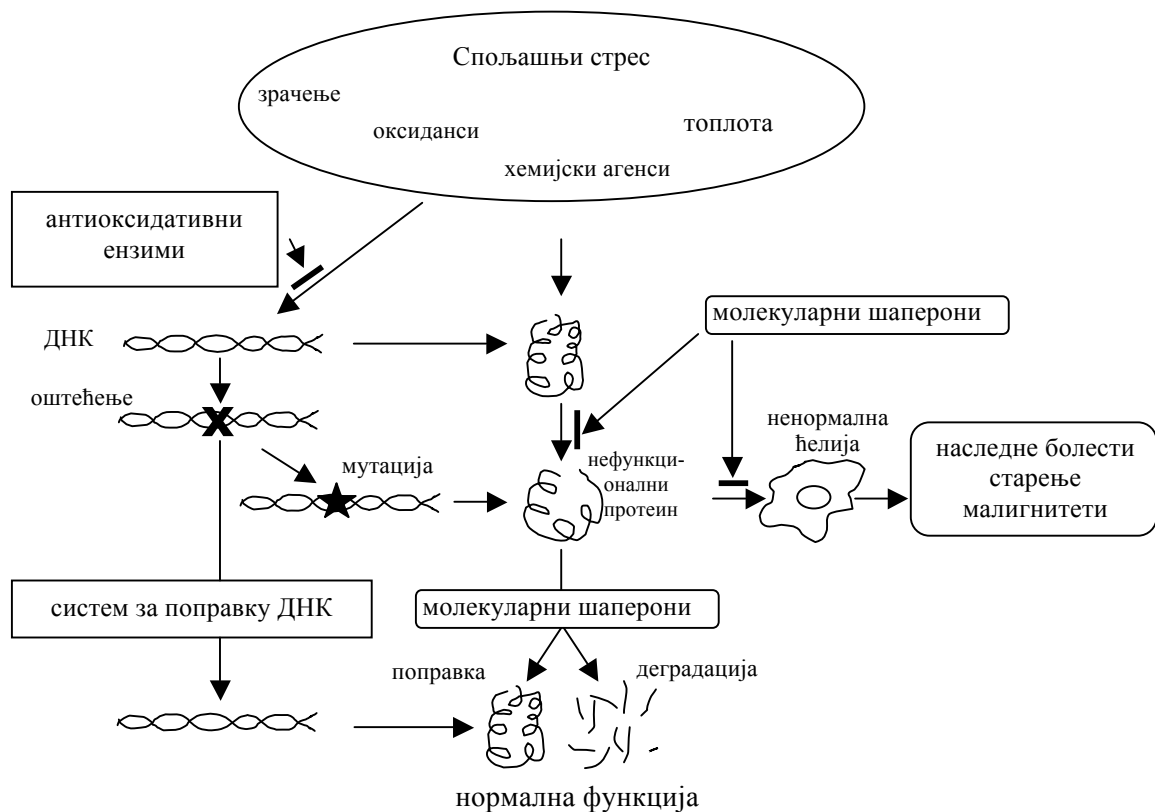
Биолошка адаптација на понављани топлотни стрес укључује стечену толеранцију топлоте и аклиматизацију на топлоту. Успешност оба вида адаптације зависи од интензитета, трајања, учесталости и броја појединачних излагања топлоти. Ове адаптације су комплементарне, пошто аклиматизација смањује физиолошко

оптерећење, а стечена толеранција топлоте побољшава отпорност ткива на оштећења изазвана топлотом.

4.1. Стечена толеранција топлоте

Стечена толеранција топлоте односи се на ћелијске адаптације изазване излагањем топлоти, а које штите ткива и органе од топлотне повреде (82). Тај механизам омогућава, кроз стратегију узастопних све интензивнијих излагања топлоти, да човек постане отпорнији на развој топлотне повреде. Када су живе ћелије изложене нелеталном топлотном шоку, оне стичу пролазну отпорност на иначе летално дејство топлоте, а која је карактерисана повећањем клоногеног ћелијског преживљавања и то је суштина стечене термотолеранције (83). Стечена толеранција топлоте условљена је индукцијом протеина топлотног шока (Heat Shock Proteins - HSP), који омогућавају и убрзавају поправку ћелија након излагања топлоти и другим штетним агенсима, као што су тешки метали, етанол, аминокиселински аналози и аноксија. Заједничка црта тих стресних агенаса је њихова способност да поремете структуру протеина. Инјекција делимично денатурисаног протеина у ћелију такође изазива одговор топлотног шока. Након почетног излагања топлоти (или другом стресу), унутар неколико сати синтеза гласничке РНК за HSP достиже максимални ниво, а последична синтеза HSP зависи од интензитета и кумулативности примењеног топлотног стреса. Динамика индукције и губљења одговора HSP одвија се паралелно са стицањем и губљењем аклиматизације на топлоту.

Данас је широко прихваћено да већина протеина топлотног шока поседује активност молекулских шаперона укључених у различите аспекте биогенезе протеина. Молекулски шаперон је протеин који се везује и стабилизује не само иначе нестабилне конформације, већ исто тако и наизглед стабилне структуре, и тако што контролише везивање и отпуштање протеинског супстрата, обезбеђује његову правилну функцију *in vivo*: конформацију, олигомерно састављање, транспорт до одређеног супћелијског компартмана или контролисано пребацивање између активне и неактивне конформације. Како показује слика 8, молекуларни шаперони се понашају као чувари протеина.



Слика 8. Одбрамбени механизми ћелије против генотоксичног и протеотоксичног стреса

HSP одговор се разликује у специфичним ткивима: опште узевши, ткива која су осетљивија на топлотну повреду (мозак и јетра) показују јачи HSP одговор од, на пример, скелетних мишића. Докази за постојање повезаности између HSP и термотолеранције су суштински: када су HSP испољени у повећаној количини, увек се индукује термотолеранција. Међутим, термотолеранција може настати и независно од HSP. Сличан феномен се описује на нивоу ткива или органа - на пример, пролазна хипертермија целог тела има заштитни утицај против церебралне исхемије која се изазива након тога. И други ћелијски системи (стрес-киназа, антиоксидативни ензими) вероватно доприносе побољшању стечене топлеранције топлоте. Недавно су идентификовани бројни гени који су усходно или нисходно регулисани преко топлотног стреса; међутим, њихов могући допринос побољшању стечене толеранције топлоте није још утврђен.

Протеини топлотног шока су данас интересантни из неколико разлога. Заједничка црта хомеостазе је брза експресија гена чији продукти учествују у заштити

ћелијских функција од стреса. Зато је корисно открити супстанце које су клинички безбедне, а способне да индукују акумулацију протеина топлотног шока код пацијената са топлотном болешћу, али и са хроничним оболењима (дијабетес, срчани, бубрежна инсуфицијенција). Бикломол је нетоксични хидроксиламински дериват који олакшава синтезу молекула шаперона у ћелијама еукариота тако што индукује или појачава експресију гена топлотног стреса (84), али је за сада тај цитопротективни ефекат проучаван само под експерименталним условима.

Особе које у базалним условима показују већу експресију протеина топлотног шока можда су осетљивије на дејство топлоте. Ниво Hsp70 може служити као биомаркер за процену веће склоности стресу, с тим да базални нивои зависе од стања аклиматизације (34).

4.2. Аклиматизација / аклиматација

Аклиматизација/аклиматација на топлоту представља адаптацију кроз коју организам пролази као одговор на понављану изложеност датој комбинацији услова средине, односно високој температури и/или влажности ваздуха. Аклиматизација/аклиматација на топлоту представља ефикасну тактику за побољшање толеранције на топлотни стрес у условима када појединци морају да бораве, раде или се такмиче по врућини. У суштини, аклиматизација доводи до тога да се организам мање напреже при задатим условима и интензитету физичког напора. Аклиматизација доводи до повећаног знојења, смањеног губитка електролита и веће отпорности на дехидрацију. Аклиматизоване особе развијају бољи осећај за жеђ, тако да самоиницијативним уносом воде боље одржавају еухидрацију (6).

Пасивна аклиматизација представља адаптацију коју организам постиже као одговор на понављану пасивну изложеност датој комбинацији услова - висока температура са или без повећане влажности ваздуха. Аклиматизација доводи до снижења телесне температуре у миру, што омогућава већу акумулацију топлоте, а са друге стране побољшава ослобађање топлоте услед појачања знојења, које уз то започиње раније и при нижој унутрашњој температури организма, а зној садржи мање натријума, тј. натријум се чува од губитка. Активна аклиматизација се изводи уз физички тренинг, који додатно повећава кардиоваскуларну резерву, смањује потрошњу енергије, смањује кардиоваскуларни стрес услед промена на аутономном нервном систему, доводи до експанзије крвног волумена и/или смањења периферног пула крви и

побољшања субјективне толеранције услед смањења физиолошког напрезања и/или навикавања на топлотни стрес (85).

Аклиматизација (acclimatization) представља природан феномен где се појединац борави или спроводи физичку активност у природном окружењу и временом се прилагођава. Аклиматација (acclimation), напротив, постиже се у вештачким условима, односно у климатској комори. Физиолошки гледано, организам не прави разлику између ова два процеса. Стога је апсолутно могуће да је особа која је прошла аклиматацију једнако добро адаптирана на топлотни стрес услед физичке активности као и аклиматизована особа (6).

Аклиматизација је релативно брз процес и може се постићи за око 8-15 дана. Неки видови адаптације, као што је смањење срчане фреквенце достижу се раније, између 3-6 дана. Интензитет знојења ће се вероватно оптимално повећати за 10-15 дана, а упоредо са смањењем концентрације натријума у зноју. Снижење телесне температуре под овим условима догађа се отприлике у истом интервалу кад и смањење срчане фреквенце. Иако се ови процеси одвијају унутар уског временског оквира, можда ће бити потребно више недеља за постизање идеалне аклиматизације, нарочито ако је потребно побољшати аеробну способност. Одраслима за постизање прихватљиве аклиматизације на топле услове без великог физичког напора, обично треба 4-7 дана боравка у топлој средини, у трајању од 1-4 сата сваког дана, а деци 8-10 дана (6).

Активна аклиматизације/аклиматација на топлоту (аеробни тренинг у топлим условима) представља уобичајену тактику за побољшање способности и/или времена толеранције у случајевима где појединци морају да раде или се такмиче у топлим условима. Потенцијална корист ове процедуре обухвата (85):

- Побољшање аеробне кондиције и тиме повећање кардиоваскуларне резерве (услед тренинга).
- Снижење вредности телесне температуре у миру што омогућава већу акумулацију топлоте (услед аклиматизације);
- Смањење потрошње енергије при датом интензитету физичке активности (услед аклиматације и као тренингом стечена предност);
- Повећање интензитета знојења при датом интензитету физичке активности (аклиматација и тренинг) и снижења вредности унутрашње температуре на којој започиње знојење. Физички тренинг којим се аеробна способност повећа за 12-17% $\dot{V}O_{2max}$ доводи до смањења прага знојења за 0.1-0.4 °C, а само излагање топлоти у

процесу аклиматације доводи до смањења за 0.27 °C. Када се спроведу заједно, у склопу активне аклиматације, праг знојења се снижава за 0.22-0.5 °C (9).

- Успоредно пораста телесне температуре, што је последица смањене потрошње енергије и ранијег почетка знојења (захваљујући тренингу и аклиматизацији);
- Смањење кардиоваскуларног оптерећења због промена у аутономном нервном систему (углавном услед тренинга), експанзије крвног волумена (обе процедуре) и/или смањење периферног пула крви (обе процедуре). Аклиматизација доводи до снижења температурног прага при коме долази до вазодилатације и почетка хлађења (9).
- Побољшање субјективне толеранције (тренингом), смањење физиолошког напрезања и/или навикавање на топлотни стрес услед вежбања (обе процедуре).

Чиниоци који утичу на побољшање физиолошког одговора на аклиматизацију обухватају: почетну аеробну способност појединца и његову осетљивост на топлоту; узраст, пол, стање хидрације, депривацију сна, циркадијалне ритмове и менструални циклус (код жена); коришћење ергогене помоћи као што су надокнада угљених хидрата и/или електролита, крвни допинг; затим специфичности дате активности: начин вежбања, тежина топлотног стреса у окружењу, врста одеће; специфичности тренинга: интензитет, трајање, учесталост вежбања и/или изложености топлоти, дужину интервала одмора и кумулативну деплецију воде и минерала у телу (85).

4.2.1. Аклиматизација / аклиматација у војним условима

Аклиматизација на топлоту је процес специфичан за дате климатске услове и ниво физичке активности. Потпуна аклиматизација захтева вишенедељни боравак и рад у специфичним условима у којима ће војници бити ангажовани. Међутим, аклиматизација на топлу и суву ("пустиња") или топлу и влажну климу ("џунгла") значајно побољшава способност војника за рад и у другим климатским условима. Војници који изводе само лак или краткотрајан физички рад лако ће достићи потребан степен аклиматизације. Али, ако је предвиђено да изводе напорнији или дуготрајнији физички рад, мораће да постигну додатну аклиматизацију, а вероватно и да побољшају и аеробну способност како би били у стању да изврше дати задатак у топлој средини (6).

Током почетне изложеност топлоти, физиолошко оптерећење биће највеће, што се и види по повишеној унутрашњој температури и срчаној фреквенци. Интензитет

физиолошког оптерећења се смањује сваког узастопног дана спровођења аклиматизације. На пример, аклиматизован војник може постићи смањење унутрашње температуре за 1.1 °C, а смањење срчане фреквенце за 40 удара у минути у односу на неаклиматизованог у току физичког напора у топлим условима. Аклиматизација на топлоту наглашено побољшава осећај комфора и способност за физички рад. Трупe тада лакше изводе оне војне задатке са којима су претходно имали тешкоће, а у стању су да изврше и задатке који су пре аклиматизације били немогући. На пример, у пустињским условима, неаклиматизовани војници не успевају да издрже 100-минутни марш првог дана активности. Међутим, након понављане изложености топлоти, трећег дана је успешно њих 40%, петог дана 80%, а осмог дана сви. Може се очекивати да, ако у таквим условима врше напоран физички рад (форсирани марш), 45% војника доживеће несвестицу првог дана, другог дана њих 20, трећег дана 10%, а ниједан петог дана (3).

Ове адаптације укључују побољшано знојење, бољи биланс течности, побољшану кардиоваскуларну стабилност и смањену метаболичку активност. Побољшано знојење је вероватно најважнија физиолошка адаптација, пошто се тиме повећава одавање топлоте и смањује кардиоваскуларно оптерећење (смањење кожне температуре доводи до смањења потребе за повећаним протоком крви кроз кожу). Побољшање функције знојења укључује ранији почетак, већу количину излученог зноја, а знојне жлезде постају отпорне на хидромејозу (стање где влажна кожа спречава знојење услед отока рожастог слоја и делимичног зачепљења канала знојних жлезда), тако да се може одржавати велики интензитет знојења. Табела 3 показује физиолошка прилагођавања посредована аклиматизацијом.

Табела 3. Утицај аклиматизације на физиолошке функције

Топлотни комфор - побољшање	Физичка способност – побољшање
Унутрашња температура - смањење	Кардиоваскуларна стабилност - побољшана
Знојење - побољшање	Срчана фреквенца - смањена
Ранији почетак	Ударни волумен - повећан
Већи интензитет	Крвни притисак - боље се одржава
Редистрибуција (влажни услови)	Миокардијална комплијанса - побољшана
Отпорност на хидромејозу (влажни услови)	Биланс течности - побољшан
Проток крви кроз кожу - побољшан	Осећај жеђи - побољшан
Ранији почетак	Губитак електролита (знојем и урином) - смањен
Већи интензитет (влажни услови)	Укупна количина воде у телу - повећана
	Волумен плазме (крви) - повећан и боље се одржава
Метаболичка активност - смањена	

За успешно спровођење аклиматизације војника на топлоту треба обезбедити две седмице прогресивног излагања топлоти и физичком напору, односно аклиматизација треба да буде активна. Другог дана аклиматизације уочава се значајно смањење физиолошког оптерећења. Крајем прве седмице постиже се око 50%, а на крају друге седмице око 80% физиолошке адаптације (3). Мање физички способни војници, или они који су наглашено осетљиви на топлоту захтевају још неколико додатних дана. Физички способнији војници достижу 70% аклиматизације у току једне недеље, без обзира да ли је спроведена у природним или вештачким условима. По прекиду излагања топлим условима, користи од аклиматизације се задржавају још око 1 седмицу, а затим се смањују за око 75% у току наредне 3 седмице. Аклиматизација се у војним условима спроводи излагањем топлој средини у трајању од минимално два сата дневно (једнократно или у два наврата по један сат), уз аеробну физичку активност (на пример маршовање или трчање). Пасивно излагање топлоти доводи само до делимичне аклиматизације, а тренинг снаге (склекови и тренинг са теговима) далеко је мање ефикасан од аеробног. Потребно је свакодневно постепено повећавати интензитет физичке активности.

5. ХЕМОСТАЗА

5.1. Хемостаза у физиолошким условима

Хемостаза (haemostasis - заустављање крви) означава механизме којима се зауставља крварење из повређеног крвног суда и спречава настанак тромба у систему крвних судова и срцу (86).

Хемостаза обухвата 4 надовезујућа процеса:

- 1) Констрикцију (сужававање) крвног суда
- 2) Стварање тромбоцитног чепа
- 3) Формирање крвног угрушка (коагулација)
- 4) Стабилизацију крвног угрушка или његово разлагање (лиза)

5.1.1. Констрикција крвног суда

Одмах после оштећења крвног суда долази до његовог сужавања. На тај начин се смањује губитак крви из отвора на суду. Сужавање је последица удруженог дејства

нервних рефлекса симпатичког дела нервног система, локалне контракције мишића крвног суда (као одговор на оштећење) и вазоконстрикторних супстанци из повређеног ткива и крвних плочица пре свега тромбоксана А2 и серотонина.

5.1.2. Стварање тромбоцитног чепа

Тромбоцити (крвне плочице) су крвне ћелије чија је улога управо да заустављају крварење из повређеног крвног суда. Уколико је повреда мала долази само до акумулације тромбоцита на месту повреде и њиховог повезивања у виду чепа, чиме се зауставља крварење. Уколико је повреда већа потребна је и активација система згрушавања (коагулације), у којем крвне плочице активно учествују (86). Када тромбоцити дођу у контакт са оштећеним зидом крвног суда, они се активирају. Почињу да бубре, постају лепљиви, добијају неправилан облик, са бројним наставцима на својој површини. Тромбоцити секретују велику количину супстанци, међу којима су најважнији тромбоксан А2, серотонин и АДП. Ови молекули активирају друге тромбоците, али и делују на сам крвни суд (сужавају га).

Када дође до оштећења крвног суда експримирају се супстанце зида крвног суда као што су фибронектин, ламинин, витронектин, колаген. Тромбоцити располажу рецепторима за ове протеине, тако да се везују за њих. Повезивање крвних плочица са колагеном крвног суда омогућава Фон Вилебрандов фактор (87). Овај фактор омогућава и повезивање самих тромбоцита (агрегација). Поред тога, у агрегацији тромбоцита током формирања тромбоцитног чепа учествује и фибриноген, протеин крвне плазме чијом се активацијом ствара крвни угрушак (86, 87). Констрикција крвног суда и стварање тромбоцитног чепа сумарно представљају примарну фазу хемостазе. Секунадарну фазу представља згрушавање крви (87).

5.1.3. Згрушавање крви (коагулација)

Уколико је повреда крвног суда обимнија долази до активације треће фазе хемостазе, односно згрушавања крви (коагулације). Овај процес започињу активаторске супстанце из зида крвног суда, тромбоцита и протеина крвне плазме. У крви се налази велики број супстанци које утичу на згрушавање крви. Неке од њих изазивају згрушавање па се зову прокоагуланси, а неке спречавају, па се зову антикоагуланси. Да ли ће доћи до згрушавања или не, зависи од равнотеже између ове две групе. У

физиолошким условима преовладавају антикоагуланси, а ако се оштети интегитет крвног суда, активирају се прокоагуланси, те долази до згрушавања (86). Готово све супстанце које изазивају коагулацију се нормално налазе у неактивном стању. Уколико дође до њихове активације настаје каскадна реакција где једна супстанца активира другу, а ова слиједи механизмом позитивне повратне спреге.

Згрушавање крви се може активирати спољашњим и унутрашњим системом коагулације. Као резултат ове реакције настаје ензимски комплекс - активатор протромбина, који неактивни протеин крвне плазме протромбин преводи у активни тромбин. Тромбин даље активира неактивни протеин плазме фибриноген у фибрин тако што га цепа на делове (мономере), који се међусобно повезују и граде мрежу у коју се хватају крвне ћелије. На тај начин се формира крвни угрушак (86, 87).

5.1.3.1. Спољашњи пут коагулације крви

Спољашњи пут активације згрушавања крви започиње повредом зида крвног суда, због чега се из зида ослобађа ткивни тромбoplastин (фактор III). Он се састоји од фосфолипида ћелијских мембрана и липопротеинског комплекса. Код неких бактеријских инфекција изесни бактеријски токсини (ендотоксини), могу изазвати ослобађање овог фактора, што може довести до дисеминоване интраваскуларне коагулације (ДИК) (87). Липопротеински комплекс ткивног фактора се везује са фактором VII, активира га и у његовом присуству заједно са јонима калцијума (фактор IV) активира фактор X. Овај комплекс фактора III и VII, активира још и фактор IX, који спада у унутрашњи пут коагулације и на тај начин се ова два пута згрушавања крви повезују.

5.1.3.2. Унутрашњи пут коагулације крви

Унутрашњи пут коагулације започиње повредом саме крви или излагањем крви колагену зида оштећеног крвног суда. Повреда крви или контакт крви са колагеном изазива активацију фактора XII (Хагеманов фактор) и ослобађање фосфолипида из повређених крвних плочица. Активирани фактор XII делује ензимски на фактор XI и активира га. За ову реакцију потребан је и кининоген велике молекулске масе, а прекаликреин је убрзава. Активирани фактор XI (фактор XIa) сада активира фактор IX.

Активирани фактор IX делује заједно са фактором VIII и ослобођеним фосфолипидима из тромбоцита на фактор X, што доводи до његове активације. Фактор VIII је врло значајан за ову активацију и особе код којих је концентрација овог фактора јако смањена су склоне обилном крварењу, односно болују од класичне хемофилије (87). Даљи ток активације је исти као код спољашњег пута. Фактор X заједно са фактором V и фосфолипидима гради комплекс активатора протромбина, који преводи неактивни протромбин у активни тромбин.

Спољашњи и унутрашњи пут не чине само два одвојена система (као што се то раније сматрало), већ су она итекако међусобно повезана и активација једног система активира други. Спољашњи пут се активира много брже, па у случају тешке повреда до згрушавања може доћи за само 15 секунди. Унутрашњем систему потребно је пар минута (1-6) да доведе до коагулације. Иначе, јони Ca^{2+} имају значајну улогу у процесу згрушавања крви. Наиме, изузев прве две реакције ензимске каскаде, јони калцијума су потребни за покретање и убрзавање свих осталих реакција. Приликом вађења крви, коагулација се може спречити управо одстрањивањем калцијума. То се постиже додавањем супстанци као што су: цитрат, оксалацетат итд. На тај начин је извађена крв доступна за разне анализе.

Из наведеног излагања се јасно закључује да тромбин заузима централну улогу у процесу коагулације крви. Протромбин је протеин крвне плазме молекулске масе око 68.700 и концентрације у крвној плазми око 150 мг/Л. Тромбин настаје из протромбина и има молекулску масу од 33.700. Протромбин се непрекидно ствара у јетри, јер се и стално троши у згрушавању крви. За нормалну производњу протромбина потребан је витамин К. Овај витамин је потребан за производњу фактора II (тромбин), VII, IX, и X. Због тога обољење јетра или недостатак витамина К може довести до склоности крварењима. Тромбин делује као ензим који разлаже фибриноген на мономере и на тај начин га активира. Тромбин активира повратно и неке факторе коагулације нпр. фактор VIII (87). Поред тромбина, значајну позицију у коагулацији крви има и фибриноген. Фибриноген је протеин крвне плазме велике молекулске масе (340.000) и концентрације у крви око 7 г/дЛ. Он се синтетише (као и већина фактора коагулације) у јетри. Фибриноген се активира под дејством тромбина. Тромбин разлаже молекул фибриногена на 4 пептида (мономера). Мономери фибрина се међусобно повезују градећи фибринску мрежу. У раној фази повезивања (полимеризације) мономери фибрина су повезани само слабир водоничним везама, те је зато и крвни угрушак у почетку слаб. Под утицајем фактора XIII (фактор стабилизације фибрина) долази до

стварања јаких ковалентних веза и до стабилизације крвног угрушка. Овај фактор се активира под дејством тромбина (87). Фибринска влакна се везују за зидове повређеног крвног суда, па се тиме он затвори и спречава се губитак крви. Неколико минута после формирања угрушка долази до његове ретракције и истискивања течности (серума). Процес ретракције омогућавају тромбоцити који у свом зиду садрже контрактилне протеине неопходне за овај процес (87).

5.2. Хемостаза у условима топлотног стреса

Према најновијој дефиницији, топлотни удар (стрес) представља стање мулти-органске дисфункције, која између осталог настаје услед цитотоксичности изазване топлотом, системске инфламације и коагулопатије (88). Током топлотног стреса долази до активације система коагулације о чему сведочи повећање вредности протромбинског и активираних парцијалног тромбoplastиног времена, Д - димера, као и смањење броја тромбоцита. На овај начин настаје склоност хиперкоагулабилно стање, што указује на склоност ка тромбози, која уз појаву системске инфламације, може допринети отказивању функције бројних органа (89). Истраживања на анималним моделима су тако показала да се током топлотног стреса јавља леукоцитоза, поремећаји система коагулације, повећана продукција тромбoplastина, као и протромбинског времена, што све заједно чини про-коагулантну средину која омогућава склоност ка настанку тромбоза (90).

Главни физиолошки одговор на топлотни стрес подразумева најпре кардиоваскуларну адаптацију, која омогућава повећан проток крви кроз кожу, у циљу олакшаног одавања топлоте. Продужена прерасподела у кожи доводи до прогресивног смањења протока крви у спхалничној регији, која је праћена повећаном продукцијом слободних радикала (ROS). ROS последично доводе до оштећења цревне слузнице што узрокује повећану пропустљивост Грам - позитивних и Грам - негативних бактерија и њихових ендотоксина.

Оштећења интестиналне слузнице услед исхемијских окружења доприносе локалном запаљењу ткива и активацији индуцибилне азот моноксид синтазе (iNOS). Наведени патофизиолошки механизми могу следствено узроковати и поремећај коагулације у условима топлотног стреса (88-90).

Једна од најчешћих и најопаснијих поремећаја хемостазног система током топлотног стреса је дисеминована интраваскуларна коагулација (ДИС). ДИС је честа

компликација топлотног удара која настаје услед топлотних оштећења васкуларног ендотела, претходно поменутих механизмима. *In vitro* студије су показале да топлота (43-44°C) може директно да активира агрегацију тромбоцита, и тако индукује иреверзибилно хиперагрегабилно стање (91).

У првој фази топлотног стреса, настала активација систем коагулације добије системске карактеристике и стимулише обимно таложeње фибрина у артериолама и капиларима, што заједно са агрегацијом тромбоцита доводи до микроваскуларне тромбозе. Иако, брзо и адекватно хлађење пацијената може нормализовати процес фибринолизе, коагулација се и даље одвија све док утросак тромбоцита и протеина коагулације превазилази њихову производњу. Овако настале микроваскуларне тромбозе могу захватити било који органски систем, што изазива њихову последичну дисфункцију и води ка фаталном исходу. Тежину клиничке слике додатно погоршава физички напор, који је, на жалост, главни пратилац топлотног стреса код војника (92).

5.3. Хемостаза у дехидрацији

Дехидрација је једна од најчешћих и најозбиљнијих компликација дуготрајне и и исцрпљујуће физичке активности. Обзиром да су војници, током обављања својих активности изложени физичком напору (мањег или већег интензитета), а тиме и опасности од настанка дехидрације, повезаност дехидрације и промена у про-коагулантно/анти-коагулантном балансу се са аспекта наше студије, чини сасвим очекивана.

Сматра се да исцрпљујућа физичка активност, односно дехидрација, која се последично јавља, може утицати како на коагулационе тако и на фибринолитичке механизме у оквиру хемостазе (93). Ипак, будући да губитак телесне течности може да модификује функцију оба антагонистичка процеса хемостазе, још увек нема довољно поузданих информација који ће од ова два догађаја однети превагу током дехидрације.

Што се тиче промоције преваге коагулационих процеса, постоји извештај број студија који доказују повезаност физичке активности и опасности од стварања тромба. Наиме, показано је да се пунктацијом крви, непосредно после вежбања, запажа продужено време коагулације као и редукција активираних парцијалних тромбoplastинског времена (за око 30%), што све указује на постојање хиперкоагулабилног стања (93). Анализа протромбинског (индикатор спољашњег и заједничког пута коагулације) и тромбинског времена (индикатор заједничког пута

коагулације) је, међутим, показала неусаглашене резултате. Тако је већина истраживања дошла до закључака да након интензивне физичке активности праћене дехидрацијом, није било значајних промена протромбинског времена (94), док су поједине студије забележиле скраћење тромбинског времена (94).

Дехидрација такође може изазвати промене и у нивоима/активности појединих фактора укључених у коагулацију. Активност фактора VIII коагулације може бити повећана и до 400% као одговор на физички напор, док степен повећања може бити директно пропорционалан тежини дехидрације (95). Поред тога, сматра се да дехидрација може бити повезана и са смањењем нивоа фибриногена, што опет указује на превагу про-коагулационих механизма, обзиром да се фибриноген највероватније користи (троши) у овим догађајима (96). Утицај дехидратације на инхибиторе коагулације као што су антитромбин III и протеин C су такође контроверзни и непоздани (97).

Са друге стране, постоје подаци да дуготрајни физички напор праћен дехидрацијом изазива промене и у начину функционисања фибринолитичке каскаде. Ткивни активатор плазминогена (тПА) је један од кључних молекула потребних за несметану разградњу фибринске мреже. Зато и мерење концентрације овог молекула може бити веома поздан тест за процену активности фибринолизе. Тако је показано да дехидратација може да повећа ниво тПА и тиме потенцира фибринолизу (98). Такође је утврђено да степен дехидрације може да директно пропорционално повећа ниво овог молекула. Поред тога постоје подаци да смањење нивоа телесне течности може бити повезано са повећањем нивоа Д димера (још једног од показатеља фибринолизе), што опет показује постојање хиперкоагулабилног стања (99).

Војнички марш, поред лизе еритроцита изазива и упоредно оштећење васкуларног ендотела што ствара погодне услове за отпочињање тромботичне каскаде. Управо након овакве исцрпљујуће физичке активности се може и очекивати повећање броја тромбоцита, на терену оштећеног ендотела (100). Још један од механизма који може потенцирати активацију и умножавање тромбоцита су катехоламини који се појачано стварају у условима великих физичких оптерећења (101).

6. БАЛАНС ХОРМОНА У ТОПЛОТНОМ СТРЕСУ

Стрес је скуп неспецифичних реакција човековог организма на штетне факторе из радног и животног окружења. Штетни фактори из човековог окружења активирају

адаптациони механизам у организму како би се организам заштитио успостављањем равнотеже са средином. Фактори који узрокују стрес су бројни и разноврсни, а тиме и врсте стреса које се јављају. На тај начин постоје психолошки стрес, стрес изазван физичком активношћу, топлотни стрес, стрес узорокован хладноћом, вибрацијама, буком итд. Уопштено гледано, стрес се може описати као стање поремећене хомеостазе организма, које настаје као последица поремећаја како у унутрашњој тако и измене услова у спољашњој средини (86, 87).

Стрес је фундаменталан процес. Он захвата све организме, од најпростијих бактерија и протозоа, до комплексних еукариота као што су сисари. Код једноћелијских организама и у појединачним ћелијама наших тела, развили су се молекули који омогућавају низ система за узбуну којима штите ћелијске функције од неочекиваних спољних изазова и њихових унутрашњих последица. Код комплексних организама као што су наши, системи стреса су се развили као високо префињени процеси који нам помажу да се носимо са ванредним ситуацијама које могу да нам се десе. Они користе ћелијске заштитне механизме као градивне елементе у ширем систему заштите од стреса (87).

Стрес се одвија кроз више фаза (87):

1. фаза аларма (шока) - када се организам суочава са штетним фактором
2. фаза резистенције - када организам пружа отпор штетном фактору покушавајући да успостави равнотежу
3. фаза исцрпљености - када организам исцрпљује своје снаге у одбрани од штетног фактора и „препушта“ му се.

Централни нервни систем (ЦНС) региструје стрес и координише одговор на њега. Наша когнитивна процена ситуације интерагује са телесним сигнаlima у крви, као што су хормони, нутријенти и молекули запаљења, и са информацијама из периферних нерава који прате стање виталних органа и чула (86, 87). Мозак их интегрише и ствара низ специфичних и грађаних одговора. Ова специфична координација ЦНС-а и ендокриних жлезда, поред круцијалне улоге у одржавању хомеостазе организма, има и доминантну улогу у контроли стреса, и назива се неуро-ендокрина осовина (86, 87).

Најлакше се уочава непосредна активација симпатичког нервног система. Наиме, пошто прими стресни стимулус и прорачуна прави одговор, мозак брзо активира нерве који полазе из контролних центара у можданом стаблу. Ово узрокује ослобађање норадреналина у разним органима и адреналина из сржи надбубрежне

жлезде. Њихово ослобађање дефинише одговор борбе или бега (*fight or fly*) – класичну, непосредну одлуку о реакцији на опасност. Манифестација ових дешавања у организму су знојење, повишење будности, убрзање срчаног рада, пораст притиска и општег осећаја страха у моментима непосредно после стресног стимулуса. Ове промене настају услед активације рецептора на крвним судовима, који узрокују њихову контракцију и тиме пораст артеријског притиска, потом у срцу, чији рад се убрзава и изазива осећај лупања и прескакања у грудима (палпитације). Ту су и рецептори у корену длаке који узрокују да се кожа најежи, као и у цревима који узрокују непријатне осећаје у трбуху које доживљавамо као стрес. Ове промене служе томе да нас припреме за борбу или бег – и да усмере ток крви ка виталним органима, мишићима и мозгу (86, 87).

6.1. Физиолошка функција хипоталамо-хипофизне осовине

Хипоталамус је смештен на бази мозга, око треће možдане коморе и изнад хипофизне петелке преко које остварује везу са хипофизом. Хипоталамус и хипофиза контролишу већину периферних хормонских система.

У хипоталамусу је смештено више виталних центара који контролишу основне животне функције, као што су апетит, жеђ, регулација телесне температуре, сан и буђење, контрола дневног ритма, менструалног циклуса, стреса, физичког напрезања и расположења. Постоји шест хипофизних хормона, од којих четири делују на периферне циљне жлезде, а два на циљна ткива. Сваки од ових хормона је контролисан супстанцом која се ствара у хипоталамусу. Ове супстанце се називају ослобађајући или инхибишући фактори и они доводе до стимулације или инхибиције лучења појединих хормона хипофизе. Ту спадају (86, 87):

- **ослобађајући фактор за кортикотропин (CRF)** – делује на адренални хормон хипофизе који стимулише излучивање хормона надбубрежне жлезде, одржава интегритет коре надбубрега
- **ослобађајући хормон за тиреотропин (TRH)** – делује на тиреостимулирајући хормон хипофизе који стимулише синтезу и лучење тиреоидних хормона, тироксина и тријодтиронина, одржава интегритет штитне жлезде.
- **ослобађајући фактор за хормон раста (GHRF, соматорелин)** – делује на хормон раста који регулише раст, повећава синтезу протеина, повећава ниво глукозе у крви, стимулише липолизу

- **инхибиторни фактор за хормон раста (GHRIF, соматостатин, октреотид)** – делује на хормон раста који регулише раст, повећава синтезу протеина, повећава ниво глукозе у крви, стимулише липолизу
- **ослобађајући хормон за гонадотропине (GnRH, гонадорелин)** – делује на фоликулостимулирајући и лутеинизирајући хормон који стимулишу раст јајне ћелије и фоликула, секрецију естрогена и прогестерона у другој половини менструалног циклуса (FSH) и стимулишу овулацију и развој жутог тела (LH).
- **инхибиторни фактор за пролактин (PRIF)** – делује на пролактин који подстиче развој ткива млечне жлезде током трудноће, стимулише производњу млека у постпарталном периоду
- **ослобађајући фактор за пролактин (PRF)** – делује на пролактин који подстиче развој ткива млечне жлезде током трудноће, стимулише производњу млека у постпарталном периоду
- **ослобађајући фактор за меланотропин (MSH_RF)** – делује на MSH који подстиче формирање меланина, има антиинфламаторна својства и помаже у регулисању исхране
- **инхибиторни фактор за меланотропин** - делује на MSH који подстиче формирање меланина, има антиинфламаторна својства и помаже у регулисању исхране

Хипофиза је мала (око 1cm) ендокрина жлезда на бази мозга, у коштаном удубљењу названом sella turcica. Због њене пресудне улога у регулацији активности других ендокриних жлезда, често се назива „руководећом жлездом”. Хипофиза лучи хормоне под дејством хормона хипоталамуса, са којим је и спојена преко питуитарне петелјке, затим аутономног нервног система и повратне спреге ендокриних жлезда на које делује. Хипофиза је физиолошки подељена на два режња: предњи- аденохипофизу и задњи- неурохипофизу, између којих се налази мало, код људи готово закржљало подручје pars intermedia. Два режња су различитог ембрионалног порекла: аденохипофиза потиче од ћелија епитела ждрела, док неурохипофиза настаје из нервног ткива хипоталамуса. Предњи режањ хипофизе лучи 6 важних и неколико мање важних хормона, док задњи лучи два битна хормона. Хормони предњег режња су (86, 87):

- хормон раста, који покреће раст целог тела деловањем на стварање протеина, ћелијску деобу и диференцијацију;

- аденокортикотропин, који контролише лучење неких хормона надбубрежне жлезде, који утичу на метаболизам глукозе, беланчевина и масти;
- тиреотропин, који контролише лучење тироксина и тријодтиронина у штитној жлезди, а они контролишу интензитет хемијских реакција код већине телесних ћелија;
- пролактин, који покреће развој млечних жлезда и производњу млека;
- фолікостимулишући хормон и лутеинизирајући хормон, који контролишу раст и развој тестиса и јајника.

Хормони неурохипофизе су:

- антидиуретски хормон (вазопресин), који контролише излучивање воде путем мокраће, помажући тако у концентрацији воде у телесним течностима. Поремећен метаболизам вазопресина доводи до тешке болести инсипидног дијабетеса;
- окситоцин, који омогућава истицање млека од жлезда у дојци до брадавица током сисања и потпомаже рођењу детета на крају гестације тако што изазива контракцију мишића материце.

Аденохипофиза је специфична по томе што садржи неколико различитих врста ћелија за стварање и лучење хормона, па тако за сваки хормон у аденохипофизи обично постоји једна врста ћелије. 30-40% ћелија аденохипофизе луче хормон раста, док је 20-так посто задужено за аденокортикотропин. Иако је број ћелија које луче остале хормоне знатно мањи, реч је о врло потентним хормонима који контролишу битне активности организма, као што су полне функције и рад штитне жлезде. Хормони неурохипофизе стварају се у телима ћелија хипоталамуса, до које се преносе аксоплазмом нервних влакана. Производња већине хормона хипофизе под контролом је хипоталамуса. Одвојена од хипоталамуса, хипофиза показује тенденцију смањеног лучења свих хормона осим пролактина. Лучење задњег режња хипофизе контролише се нервним сигнаlima који настају у хипоталамусу и завршавају се у задњем хипофизном режњу, док лучење аденохипофизе контролишу хормони који се називају хипоталамусни ослобађајући фактори. Они се луче у хипоталамусу, а крвним судовима се преносе до аденохипофизе (86, 87). Поремећај лучења хипофизе доводи до бројних

патолошких стања, као што су гигантски и патуљаст раст, акромегалија, инсипидног дијабетеса, панхипопитуризма.

6.2. Понашање хормона „стрес“ осовине у условима топлотног стреса

Као што смо поменули неуроендокрини одговор на било коју врсту стреса, а самим тим и топлотни стрес, подразумева активацију хипоталамо-хипофизно-адреналне (ХХА) осовине. Она повезује хипоталамус, хипофизу и адренални кортекс (кору надбубрежне жлезде) путем крвотока којим се преносе хормони. Хипоталамус је важна област мозга која регулише многе хормоне. Поред тога, хипоталамус је важан за контролу терморегулације и развој топлотног стреса, обзиром да се у њему налази управо центар за терморегулацију. У њега стижу информације из области које обрађују емоције, рецимо из амигдала, као и области možданог стабла које контролишу симпатички нервни одговор. Он их интегрише у координисани излазни хормонски одговор којим стимулише следећи део осе – хипофизу. Међу хормонима чије се промене мајоритетно јављају током топлотног стреса, највише је изучаван кортизол. Наиме, хипоталамус у крв ослобађа адренкортикотропни хормон (АСТН), који стимулише део коре надбубрежне жлезде да ствара кортизол. Кортизол је стероидни хормон који је кључан за разумевање реакције организма на топлотни стрес. Он подиже ниво шећера и осталих метаболичких горива као што су масне киселине. То се често дешава на уштрб протеина који се моментално разграђују у горивно средство – инстант ‘чоколадице’ за мишиће и мозак (86, 87).

Кортизол такође помаже адреналину да подиже крвни притисак и, бар за кратко, чини да се добро осећамо. Последњи корак у овој осовини је кортизолски повратни утицај на мозак, механизмом негативне повратне спреге (86, 87). Највећа густина кортизолских рецептора је у хипоталамусу, кључној структури за учење и памћење, али кортизол делује и на амигдала, која обрађују страх и узнемиреност. Нето ефекат је да се у цео процес укључе амигдала – да би се училе информације везане за страх; а да се искључи хипокампус – да се не би расипали ресурси на непотребне аспекте учења. Кортизол је средство за усредсређивање. Хипокампус има висок ниво два рецептора за кортизол – тзв. ниски МР и високи ГР рецептори. Ниски МР рецептор је активисан при нормалном циркулишућем нивоу кортизола у крвотоку на оси ХХА. Ово одржава физиолошки опсег рада општег метаболизма и мозга. Међутим, када ниво кортизола порасте, посебно током јутра, све више високих ГР рецептора везује кортизол. Када смо

под стресом, ниво кортизола постаје јако висок, активација ових рецептора је продужена и хипокампус се искључује генетски контролисаним програмом (86, 87).

Поред кортизола, током топлотног стреса, хормонски одговор укључује и активацију катехоламина, хормони штитне жлезде и хормона раста. Запажено је да се ниво катехоламина (адреналина и норадреналина) повећавају не на почетку већ након извесног времена од настанка топлотног стреса. Њихова улога је слична као и у осталим врстама стреса и односи се углавном не прерасподелу циркулације у виталне органе (мозак, срце) са циљем очувања (мозак) или побољшања њихове функције (срце), а све у циљу омогућавања организму да превазиђе стресогени фактор и насталу стресну ситуацију.

Са друге стране, студије на анималним моделима су показале да се нивои хормона штитне жлезде (тријодтиронина и тетрајодтиронина) смањују током топлотног стреса, што, имајући у виду њихову физиолошку функцију може да олакша борбу организма у редукцији телесне топлоте.

Заједно са снижењем нивоа тријодтиронина и тетрајодтиронина, за време топлотног стреса се може очекивати и пад вредности хормона раста, што све заједно смањује продукцију топлоте у организму, и представља снажан одбрамбени механизам против (даљег) повећања телесне температуре.

Занимљиво је да се током топлотног стреса може срести и редукција концентрације инсулину-сличног фактора раста 1 (IGF 1), као и алдостерона, што има значајан ефекат у смањењу телесне температуре путем стимулације знојења.

Осим промене нивоа наведених хормона, има података да код животиња, честа изложеност топлотном стресу модификује нивое FSH и LH, а тиме и одговарајућу секрецију прогестерона и естрогена, што може да се негативно одрази на сазревање фоликула и репродуктивну способност (102).

II

ЦИЉ ИСТРАЖИВАЊА И ХИПОТЕЗЕ

1. ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА

1.1. Испитати толеранцију на топлотни стрес услед физичког напора у групама испитаника подвргнутих физичком напору у комфорним условима и у топлој средини;

1.2. Испитати толеранцију на топлотни стрес услед физичког напора у групама испитаника који су претходно изложени пасивној, односно активној аклиматизацији;

1.3. Упоредити параметре толеранције на топлотни стрес у свим испитиваним групама и на основу тога донети закључак о утицају аклиматизације на физичку способност и функције хормонског, ензимског и хемостатског система.

2. ХИПОТЕЗЕ

2.1 Код неаклиматизованих особа, приликом излагања топлотном стресу услед физичког напора, долази до статистички значајних промена концентрације стресних хормона, ензима и чинилаца хемостазе у односу на особе изложене физичком напору у комфорним условима, без додатног топлотног оптерећења;

2.2. Претходна аклиматизација повећава толеранцију на топлотни стрес услед физичког напора, мерену параметрима терморегулације, кардиоваскуларне функције, функције хормонског, ензимског и хемостатског система, с тим што је то повећање толеранције веће након активне у односу на пасивну аклиматизацију.

III
ИСПИТАНИЦИ И
МЕТОДЕ

1. ИСПИТАНИЦИ

Испитивањем је обухваћено укупно 40 мушкараца, студената исте класе Војне Академије у Београду, одсек КОВ, старости од 19-21 године, подељених методом случајног избора према таблицама случајних бројева⁽¹⁰³⁾ у 4 групе по 10:

- *К група*: контрола, излаже се тесту толеранције физичког напора у комфорним условима;
- *О група*: излаже се тесту толеранције физичког напора у топлој средини;
- *П група*: излаже се пасивној аклиматацији на топлоту у току 10 дана, а затим тесту толеранције физичког напора у топлој средини;
- *А група*: излаже се активној аклиматацији на топлоту у току 10 дана, а затим тесту толеранције физичког напора у топлој средини .

Сваки испитаник је пре почетка испитивања детаљно упознат са планом испитивања и својим учешћем, након чега је потписао *информисану сагласност*. Сваком испитанику су дата упутства са обавезом да их се придржавају до завршетка испитивања, а која се односе на неуношење лекова, витаминских препарата, кафе, алкохола и енергетских напитака.

2. МЕТОДЕ

2.1. Антропометријска испитивања

Испитивање антропометријских карактеристика обухватило је:

- Мерење телесне висине (cm);
- Мерење телесне масе (kg);
- Мерење дебљине кожних набора на 4 тачке (mm);
- Израчунавање површине тела;
- Израчунавање степена ухрањености;
- Израчунавање састава телесне масе.

Мерења су вршена у стојећем положају, без одеће (у доњем вешу) и без обуће. Телесна висина је одређивана у стојећем ставу, помоћу помичног антропометра без постоља, а телесна маса помоћу електронске ваге Чуо MW 100К, са прецизношћу од 10 грама.

Дебљина кожних набора мерена је на десној страни тела помоћу калипера по *John Bull*-у, са притиском инструмента на поткожно ткиво од 10 g/mm². Мерење је вршено према методи Дурнинга и Вомерслија и обухватило следеће четири тачке:

- бицепс (на средини предње стране надлактице);
- трицепс (на средини задње стране надлактице);
- лопатица (испод доњег угла *scapulae*);
- бок (набор на *crista iliaca*).

Мерење је вршила иста особа, а коначна вредност представља средњу вредност добијену из три узастопна мерења на истој тачки.

На основу измерених вредности, израчунати су следећи показатељи:

- Површина тела (m²) одређивана је из вредности телесне висине и масе, а према Номограму за одређивање површине тела код деце и одраслих⁽¹⁰⁴⁾;
- Индекс телесне масе (Body mass index - BMI) изражен је као количник измерене телесне масе и квадрата телесне висине (kg/m²);
- Садржај масти у телу израчунат је из збира дебљине кожних набора на четири тачке и изражен као проценат телесне масе, према Таблици садржаја масти у телу. Из процентне вредности је затим израчунат апсолутни садржај масти у телу (kg), као и садржај безмасне телесне масе (*Lean Body Mass - LBM*).

2.2. Ергометријска испитивања

Ергометријске карактеристике, односно максимална потрошња кисеоника (VO_{2max}) одређена је индиректно, преко пулса, методом прогресивног оптерећења по Брусу, уз коришћење покретне траке⁽¹⁰⁵⁾. Сваком испитанику је пре испитивања урађен електрокардиограм и измерен крвни притисак у миру.

Антропометријска и ергометријска испитивања, као и сва испитивања у климатској комори (укључујући и спровођење аклиматације) изведена су у Институту за хигијену Завода за превентивну медицину ВМА, на Одељењу за исхрану и ергономију.

2.3. Испитивања терморегулације

Испитаници су подвргнути физичком напору у топлој средини, односно у комфорним условима. Испитивања су спроведена у климатској комори.

2.3.1. Испитивање микроклиматских услова

Методологија испитивања у климатској комори подразумева пре свега континуисано мерење микроклиматских услова апаратом Ligh Laboratories - Brighton, England, Type MiniLab. На апарату смо читавали температуру сувог, влажног и глобус термометра (°C), релативну влажност ваздуха (%) и индекс топлотног оптерећења - Индекс температура влажног и глобус термометра (Wet Bulb Globe Termometer - WBGT) по следећој формули:

$$WBGT = 0.7 t_v + 0.2 t_g + 0.1 t_s,$$

где је t_v температура влажног термометра, t_g температура глобуса, а t_s температура сувог термометра. Испитивање микроклиматских услова вршено је пре почетка сваког теста топлотног оптерећења, а такође и у току спроведене аклиматације.

2.3.2. Мерење кожне температуре

Средња кожна температура се израчунава из збира температура добијеног мерењем са 4 тачке на кожи, према ISO стандарду⁽¹⁰⁶⁾. Мерења смо вршили помоћу апарата *Ellab Instruments, Elektrolaboratoriet, Kopenhagen*, са прецизношћу од ± 0.1 °C, мерног опсега 0-50 °C. Термоелементи имају низак топлотни капацитет и веома брз одговор.

Мерење смо вршили на следеће четири тачке:

1. Врат - средина корена врата позади - коефицијент 0.28;
2. Десна лопатица - средина лопатице - коефицијент 0.28;
3. Лева рука - средина надланице - коефицијент 0.16;
4. Десна цеваница - средина потколенице напред - коефицијент 0.28.

Термоелементе смо за кожу причврстили адхезивном траком која поседује способност топлотног провођења. Термоелементи су проводним каблом повезани са инструментом за читавање. Мерење се врши континуисано, а резултате смо читавали на сваких 5 минута. Сваку измерену вредност множили смо одговарајућим коефицијентом, па смо те четири добијене вредности сабирали, а збир је представљао вредност средње кожне температуре тела у том моменту.

2.3.3. Мерење тимпаничне температуре

Унутрашњу температуру тела (core temperature - T_c) мерили смо са бубне опне, дисконтинуисано, истим апаратом, али посебним термоелементом (са бржим одговором). Испитанику је претходно урађен отоскопски преглед, у циљу утврђивања стања бубне опне и зидова ушног канала, као и евентуалног уклањања ушне масти. Термоелемент смо на сваких пет минута уводили у ушни канал и пласирали што је могуће ближе бубној опни⁽¹⁰⁷⁾. Моменат контакта термоелемента и бубне опне лако се препозна по умерено болној сензацији од стране испитаника.

2.3.4. Мерење срчане фреквенце

Рад срца смо пратили континуисано, инструментом Viotel 33. Електроде, пласиране на грудни кош испитаника, шаљу електрокардиографски сигнал телеметријски.

2.3.5. Израчунавање интензитета знојења

Интензитет знојења (Sweat rate - SwR) израчунавали смо из разлике у телесној маси пре и после излагања топлотном стресу, коригованој за унос воде и излучивање урина у том периоду. Вредност смо изразили као изгубљену масу, односно запремину течности по јединици површине тела за сат времена ($l/m^2/h$).

2.3.6. Субјективна оцена топлотног стања

За субјективну оцену топлотног стања користили смо Мекгинисову (*McGinnis*) топлотну скалу (табела 4), а анкетирање смо спроводили тако што на табели коју

презентује испитивач, испитаник прстом показује редни број које одговара његовом субјективном осећају топлотног комфора.

Табела 4. Мекгинисова скала топлотног стања

Редни бр.	Оцена топлотног стања
1	Удобно
2	Топло, али довољно удобно
3	Топло
4	Јако топло
5	Неугодно топло
6	Толико топло да једва стојим
7	Толико топло да једва стојим и да ми је мука

2.4. Одређивање серумских показатеља

Леукоцити су у узорку крви третираном антикоагулантним средством одређивани комерцијалним реагенсом, принципом проточне цитометрије (*flow cytometry*) на апарату *Bayer - Advia 120*.

Концентрација глукозе, натријума и калијума у серуму сваког испитаника пре и после експеримента, а такође и осмолалност серума одређивана је стандардним комерцијалним реагенсима на апарату *DADE Behring, Dimension RxL*, у Институту за медицинску биохемију ВМА.

2.5. Одређивање хормонских показатеља

Пролактин се одређује имунорадиометријском методом (IMRA) на чврстој фази у којој се користе два клона моноклонских антиела специфична за различите епитопе на молекулу хуманог пролактина (hPRL). Из серума или стандарда hPRL реагује истовремено са анти-хПРЛ моноклонским антителима везаним за дно епрувете и анти-hPRL моноклонским антителима која су обележена радиоактивним изотопом јода J125 (који је алфа и бета емитер). После завршене инкубације, садржај епрувета се аспирира да би се одстранила невезана обележена антителима, а радиоактивност у везаном комплексту се мери у фамасцинтилационом бројачу. Количина измерене

радиоактивности директно је пропорционална концентрацији hPRL у серуму, која се читава помоћу стандардне криве.

Кортизол, тиреоидни хормони, инсулин, TSH се одређује радиоимунолошким методом (RIA). Метода се заснива на компетитивном везивању серумског хормона и радиоактивно обележеног хормона, при чему настају обележени и необележени имунокомплекси (који су везани за дно епрувете). После завршене инкубације, садржај епрувете се мери у гамасцинтилацијском бројаћу. Истовремено са узорцима третирају се и стандарни помоћу којих се формира стандардна крива на основу које се одређују концентрације хормона из серума. Количина измерене радиоактивности је обрнуто пропорционална концентрацији хормона у серуму.

Тестостерон се одређује методом која спада у флуороимунолошке методе, а има посебно име Dissociation Enhanced Lanthanide Fluoroimmuno Assay (DELFLIA). Код DELFLIA методе као обележивач се користи лантанид-еуропијум, пошто он у комплексу има слабу флуоресценцију. Након одигране имунолошке реакције врши се његово одвајање и омогућуједа се он у посебном раствору створи нови хелат који има до милион пута јаћу флуоресценцију. Имунолошка реакција, код теста за тестостерон се заснива на конкуренцији тестостерона из серума и еуропијомом обележеног тестостерона за поликлонална анти-тестостеронска антитела (која су везана за дно епрувете). После завршене инкубације садржај епрувета се аспитита. Затим се дода раствор у коме до тада везани еуропијум створи нови хелат, чија се јачина мери на ЛКВ-флуорометру. Измерена јачина флуоресцентног сигнала је обрнуто сразменра концентрацији тестостерона у серуму. Истовремено са узорцима се третирају и стандарди помоћу којих се формира стандардна крива на основу које се одређују концентрације тестостерона у серуму.

3. План испитивања

У овој експерименталној студији, сви испитаници су на почетку испитивања били подвргнути мерењима и испитивањима да би се одредиле њихове антропометријске, ергометријске, биохемијске, имунохемијске и неуропсихолошке карактеристике у миру. Након тога, методом случајног избора, испитаници су разврстани у 4 групе. Сваком испитанику је пре излагања физичком напору у изабраним условима измерена телесна маса, да би се израчунао губитак телесне масе

знојењем, а после је осим мерења телесне масе, узета и венска крв за анализе и спроведено је неуропсихолошко тестирање.

К група (контролна) се састојала од 10 испитаника. Испитаници из ове групе изложени су физичком напору у комфорним условима (температура 20 °C, релативна влажност 40%, WBGT 16 °C), обучени у летњу радну униформу (мајица, кошуља, гаће, чарапе, панталоне и чизме) и оптерећени додатном тежином која симулира тежину опреме и личног наоружања (ранац на леђима, напуњен врећицама са песком, укупне масе 20 kg). Физички рад је изведен ходањем на покретној траци (*Quinton Instruments*), брзином од 5.5 km/h. Сваки испитаник је одржавао еухидрацију тако што је за време активности попио *ad libitum* количину чесменске воде (максимално 1500 ml). Тест је трајао 90 минута.

0 група (или нулта) обухватила је 10 неаклиматизованих испитаника које смо изложили топлотном стресу услед физичког напора. Испитаници су маршовали на покретној траци брзином од 5.5 km/h у условима топле средине (40 °C, РВ=40%, WBGT 25 °C), обучени и оптерећени као *К група*. Критеријуми за прекид теста били су следећи: декомпензација терморегулације, када унутрашња (тимпанична) температура превазиђе 39.5 °C, или кад фреквенца срчаног рада пређе 190 удара/минут⁽¹⁰⁸⁾; или субјективни доживљај неподношљивог напора. Тест је максимално трајао 90 минута. Режим уноса воде био је идентичан као у *К групи*.

II група (пасивна аклиматација) обухватила је 10 испитаника који су у току 10 дана проводили по 180 минута дневно у климатској комори под следећим условима: 35 °C, РВ=40%, обучени као *К* и *0 група*, не обављајући при томе никакав рад и узимајући воду *ad libitum*. Након истека тих 10 дана подвргнути су испитивању терморегулације у истим условима као *0 група* (топлотни стрес услед физичког напора у топлој средини).

А група (активна аклиматација) такође је обухватила 10 испитаника, који су излагани активној аклиматацији у току 10 дана, такође у климатској комори, у истим условима као *II група*, али уз увођење физичког рада у трајању од 60 минута. Активност се састоји из ходања на покретној траци, при оптерећењу од 65% VO_{2max} , уз унос воде *ad libitum*. Након истека периода активне аклиматације, и они су подвргнути топлотном стресу услед физичког напора, под потпуно истим условима као претходне две групе.

4. Статистичка анализа

Подаци су представљени аритметичком средином као мером централне тенденције и стандардном девијацијом као мером варијабилитета.

Нормалност расподеле испитивана је тестом Колмогоров-Смирнов.

Значајност разлике између група испитивана је: за параметарске податке Студентовим t -тестом за независне, односно за везане узорке (код поновљених мерења); за непараметарске податке коришћен је Ман-Витни-Вилкоксонев тест. Значајност разлике је усвојена на нивоу $p < 0,05$.

5. Дизајн испитивања

У испитивању смо применили експериментални дизајн.

IV

РЕЗУЛТАТИ

1. АНТРОПОМЕТРИЈСКЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ

Испитанике смо методом случајног избора поделили у следеће групе: **К**, односно контролна група, која је изложена физичком напору у комфорним условима, затим **0** (нулта) група, која је без претходе аклиматације изложена физичком напору топлој средини, **II** (пасивно аклиматисана група), која се након претходне пасивне аклиматације излаже истим условима као нулта група, и **A** (активно аклиматисана) група, чија је претходна аклиматација подразумевала и физички напор.

Антропометријске карактеристике испитаника представили смо аритметичком средином, стандардном девијацијом, као и минималном, односно максималном измереном вредношћу у датој групи (Табела 5).

Након спроведеног теста анализе варијансе, уочили смо да се испитивани антропометријски показатељи (телесна висина и телесна маса) нису статистички значајно разликовали између четири групе ($p>0.05$).

Табела 5. Измерене вредности антропометријских показатеља у групама испитаника

Антропометријски показатељ		Групе испитаника			
		К	0	II	A
Телесна висина (cm)	Ар.сред	179.6	181.9	183.7	179.2
	SD	4.6	3.1	3.7	5.0
	min	172.5	177.0	176.0	167.0
	max	191.5	187.0	193.0	194.0
Телесна маса (kg)	Ар.сред	78.13	75.87	73.96	73.72
	SD	5.32	6.61	3.40	9.40
	min	68.76	65.86	65.70	62.14
	max	96.05	88.32	82.60	96.68

Из измерених вредности телесне висине, телесне масе и дебљине кожних набора на четири тачке, израчунали смо следеће антропометријске показатеље:

- површину тела,
- индекс телесне масе,
- проценат масти у телу и
- безмасну ("мршаву") телесну масу.

Табела 6 показује средње вредности испитиваних параметара, које се такође нису статистички значајно разликовале између група ($p>0.05$).

Табела 6. Израчунате вредности антропометријских показатеља у групама испитаника

Антропометријски показатељ		Групе испитаника			
		К	0	П	А
Површина тела (m ²)	Ар.сред	1.98	1.97	1.97	1.92
	SD	0.08	0.09	0.10	0.10
	min	0.85	1.84	1.83	1.71
	max	2.16	2.14	2.10	2.16
ВМI (kg/m ²)	Ар.сред	24.29	22.90	21.90	22.90
	SD	1.95	1.88	1.30	2.20
	min	21.9	20.3	20.2	19.8
	max	32.3	25.8	23.9	30.5
Телесна маса (%)	Ар.сред	17.06	16.84	15.70	16.90
	SD	4.47	2.44	1.90	3.80
	min	10.5	13.8	13.0	10.5
	max	28.2	22.6	20.0	23.1
LBM (kg)	Ар.сред	64.54	63.06	62.30	60.90
	SD	4.04	4.64	2.50	5.10
	min	58.03	56.65	54.50	53.20
	max	71.64	72.89	67.90	76.20

2. ЕРГОМЕТРИЈСКЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ

Показатељ ергометријских карактеристика испитаника представља максимална потрошња кисеоника (VO_{2max}), изражена у милилитрима кисеоника по килограму телесне масе у току једног минута. Да би се избегао утицај садржаја телесне масти, максимална потрошња кисеоника је такође изражена у милилитрима по килограму безмасне "мршаве" масе у току једног минута (VO_{2max}/LBM). Како показује табела 7, није било статистички значајне разлике у испитиваном показатељу између четири испитиване групе ($p>0.05$).

Табела 7. Вредности ергометријских показатеља у групама испитаника

Ергометријски показатељ		Групе испитаника			
		К	0	П	А
Макс. потрошња O ₂ (ml/kg/min)	Ар.сре д	56.60	62.90	55.40	56.20
	SD	5.91	10.08	5.10	7.70
	min	47.50	49.70	47.60	44.20
	max	71.10	78.00	71.10	75.00
Макс. потрошња O ₂ /LBM (ml/kg/min)	Ар.сре д	61.18	71.92	63.80	66.90
	SD	8.2	11.89	5.9	11.60
	min	49.40	52.13	53.00	48.00
	max	80.80	92.10	79.70	91.98

3. ПОКАЗАТЕЉИ ТЕРМОРЕГУЛАЦИЈЕ

У току експеримента, односно излагања физичком напору у условима топле средине и у условима комфора, континуисано смо код сваког испитаника пратили средњу температуру коже, унутрашњу (тимпаничну) температуру, срчану фреквенцу и количину знојења. Резултате испитиваних параметара приказују табеле 8-11 и слике 10-12. Напомињемо да, с обзиром да је комплетан експеримент у **0** групи завршио само један испитаник, резултати ове групе су, као средња вредност и стандардна девијација, приказани само до 70-тог минута, докле су и статистички обрађивани.

Средња температура коже била је најнижа у контролној групи испитаника, који су изложени физичком напору у комфорним условима и она се у сваком моменту мерења статистички значајно разликовала у односу на остале испитиване групе ($p < 0.001$).

Средње кожне температуре у испитиваним групама су у току првих 20 минута експеримента расле, да би након тога до краја експеримента задржавале сличне вредности (слика 10). Испитаници у групама **II** и **A** се према средњој температури коже нису међу собом разликовали ни у једном моменту мерења ($p > 0.05$). Међутим, у **0** групи су измерене статистички значајно веће температуре коже и то у периоду између 50-ог и 70-ог минута (50-ти минут: **0**: 37.2 ± 0.3 °C, **II** и **A**: 36.9 ± 0.4 , $p < 0.05$; 70-ти минут: **0**: 37.5 ± 0.4 , **II** и **A**: 37.0 ± 0.5 , $p < 0.05$).

Како показује слика 11, почетна вредност унутрашње температуре, односно вредност тимпаничне температуре измерена у "нултом минуту" (по завршеној припреми, а непосредно пре почетка физичке активности) значајно се разликовала између група ($p < 0.05$). У **K** групи је забележена најмања вредност (36.7 ± 0.3 °C), а у **0** групи највећа (37.8 ± 0.2). Вредности у **II** и **A** групи се у "нултом минуту" нису међусобно разликовале (37.4 ± 0.2 ; односно 37.2 ± 0.3 °C).

Током целог експеримента, унутрашња температура у испитаника **K** групе била је статистички значајно најмања у односу на све остале групе ($p > 0.001$), што показују табела 8 и слика 11.

Насупрот томе, од 15-ог минута надаље, статистички највеће вредности тимпаничне температуре измерене су у **0** групи. Ова значајност разлике се одржава до 70-ог минута, када је више нисмо тестирали, пошто је дотле експеримент прекинут код свих испитаника из ове групе осим једног.

У групама **П** и **А** вредности тимпаничне температуре нису се међусобно разликовале све до 80-ог минута, када је измерена значајно већа вредност у **П** групи (39.1 ± 0.2 °C vs. 38.7 ± 0.3 , $p > 0.05$) и та разлика се одржава до краја експеримента (90-ти минут: 39.2 ± 0.1 °C vs. 38.6 ± 0.6 , $p > 0.05$).

Како показује слика 10, почетна вредност срчане фреквенце се такође значајно разликовала између група. Најмање вредности измерене су у **К** групи (82.4 ± 9.2 /min, $p < 0.05$), а највеће у **0** групи (94.5 ± 6.3 , $p > 0.05$). Групе **П** и **А** нису се према срчаној фреквенци разликовале међу собом ни у једном моменту мерења ($p > 0.05$). Испитаници из **0** групе су имали највеће вредности фреквенце све до 50-ог минута експеримента, али та разлика није била статистички значајна.

К група је од 5-ог до 20-ог минута показивала сличан пораст фреквенце као све остале групе, али након тог момента па све до краја експеримента, у овој групи су забележене статистички значајно најмање вредности ($p < 0.05$).

Интензитет знојења је статистички значајно најмањи у **К** групи (0.32 ± 0.04 l/m²/h; $p < 0.001$), и то у односу на све остале групе, које се нису разликовале међу собом: 0.78 ± 0.14 у **0** групи, 0.76 ± 0.13 у **П** групи и 0.75 ± 0.08 l/m²/h у **А** групи; $p > 0.05$. Слика 13 показује разлике у интензитету знојења између група.

Табела 8. Показатељи терморегулације у контролној групи

min	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	
n	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
Tsk (°C)	Ар. сред	32.9	33.8	34.1	34.3	34.5	34.4	34.3	34.2	34.1	34.1	34.0	34	34.0	33.9	33.7	33.8	33.7	33.7	33.6
	SD	0.9	0.9	0.6	0.8	0.7	0.7	0.8	0.7	0.8	0.8	0.8	0.7	0.6	0.8	0.8	0.8	0.7	0.7	0.8
	min	31.7	31.9	32.5	32.8	33.1	32.9	32.5	32.5	32.5	32.4	32.3	32.3	32.3	32.1	32.0	32.0	31.8	31.9	31.9
	max	34.2	34.8	35.2	35.3	35.2	35.2	35.0	35.1	35.1	35.1	35.2	35.2	35.1	35.1	35.0	35.0	35.0	35.0	34.9
Ty (°C)	Ар. ред	36.7	36.8	36.8	36.9	37.0	37.0	36.9	36.9	36.9	36.9	36.9	36.9	36.8	36.8	36.8	36.8	36.8	36.8	36.8
	SD	0.3	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.3	0.2	0.2	0.1	0.1	0.1	0.1	0.2	0.2	0.1	0.2	0.1
	min	36.0	36.2	36.2	36.5	36.7	36.7	36.7	36.6	36.5	36.6	36.7	36.6	36.5	36.5	36.4	36.4	36.5	36.5	36.4
	max	37.4	37.4	37.3	37	37.4	37.4	37.4	37.4	37.4	37.3	37.2	37.2	37.1	37.1	37.1	37.1	37.2	37.1	37.0
f (min)	Ар. сред	82.4	112.0	114.0	115.1	116.7	116.7	116.7	117.0	117.3	117.0	116.9	118.3	119.2	119.0	118.4	118.9	119.5	120.1	120.5
	SD	9.2	8.2	7.0	8.1	8.1	8.2	8.6	8.5	8.8	8.3	9.3	8.2	7.6	8.3	9.1	8.8	9.2	8.7	7.6
	min	75	91	100	102	105	102	100	101	105	100	98	102	100	102	105	105	105	108	110
	max	108	130	132	129	128	128	130	133	135	136	136	136	136	136	136	135	135	135	135

Табела 9. Показатељи терморегулације у нултој групи

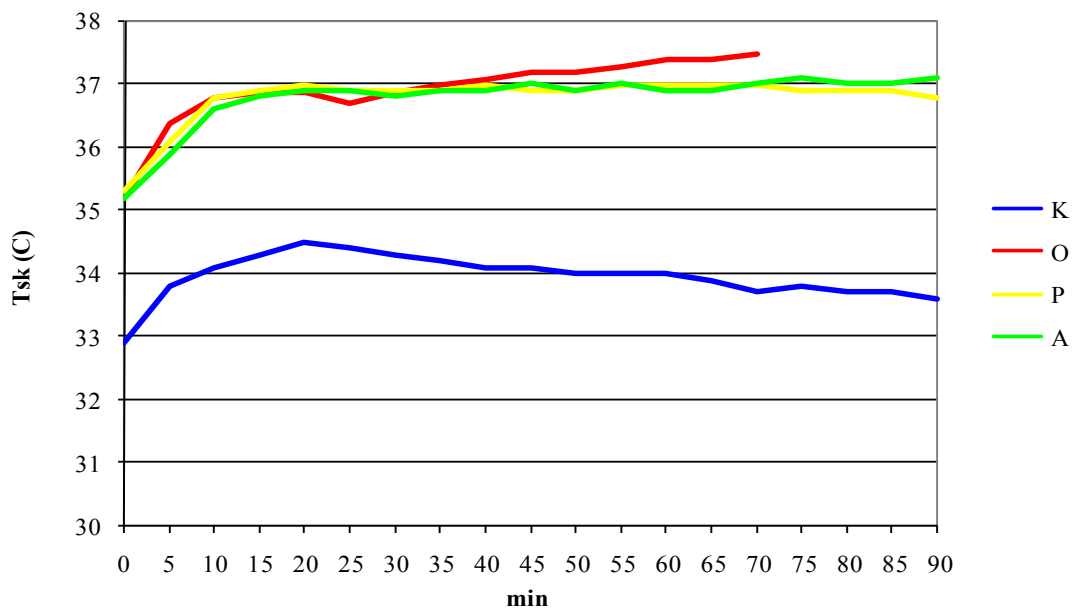
min	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	
n	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	8	7	7	6	3	1	1	1	1	
Tsk (°C)	Ар. сред	35.2	36.4	36.8	36.9	36.9	36.7	36.9	37.0	37.1	37.2	37.2	37.3	37.4	37.4	37.5	37.1	37.1	37.1	37.3
	SD	0.5	0.5	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.2	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.4				
	min	34.4	35.2	35.5	35.7	35.8	35.7	35.5	35.9	36.3	36.2	36.3	36.5	36.6	36.9	37.2				
	max	36.2	37.3	37.6	37.2	37.5	37.3	37.3	37.3	37.5	37.7	37.6	37.7	37.8	38.0	38.1				
Ty (°C)	Ар. сред	37.8	38.0	38.1	38.2	38.3	38.4	38.5	38.6	38.7	38.9	38.9	39.0	39.2	39.3	39.4	38.8	38.9	39.2	39.5
	SD	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.3	0.3	0.3	0.4	0.3	0.3	0.1	0.2	0.3	0.4				
	min	37.3	37.6	37.8	37.9	38.0	38.1	38.1	38.2	38.2	38.3	38.3	38.6	38.7	38.6	38.7				
	max	38.2	38.4	38.5	38.6	38.7	39.0	39.0	39.1	39.3	39.4	39.6	39.4	39.5	39.5	39.5				
f (min)	Ар. сред	94.5	114.3	123.4	124.4	127.9	128.3	132.3	135.1	136.0	139.3	139.0	136.7	140.0	142.7	137.7	130	135	138	140
	SD	8.9	11.9	13.5	13.1	14.1	13.9	11.9	12.8	13.8	14.6	14.7	12.9	11.7	9.4	6.9				
	min	65	95	95	102	103	105	113	115	115	115	115	120	122	125	130				
	max	105	135	145	142	150	153	153	160	160	160	168	160	160	155	148				

Табела 10. Показатељи терморегулације у пасивно аклиматисаној групи

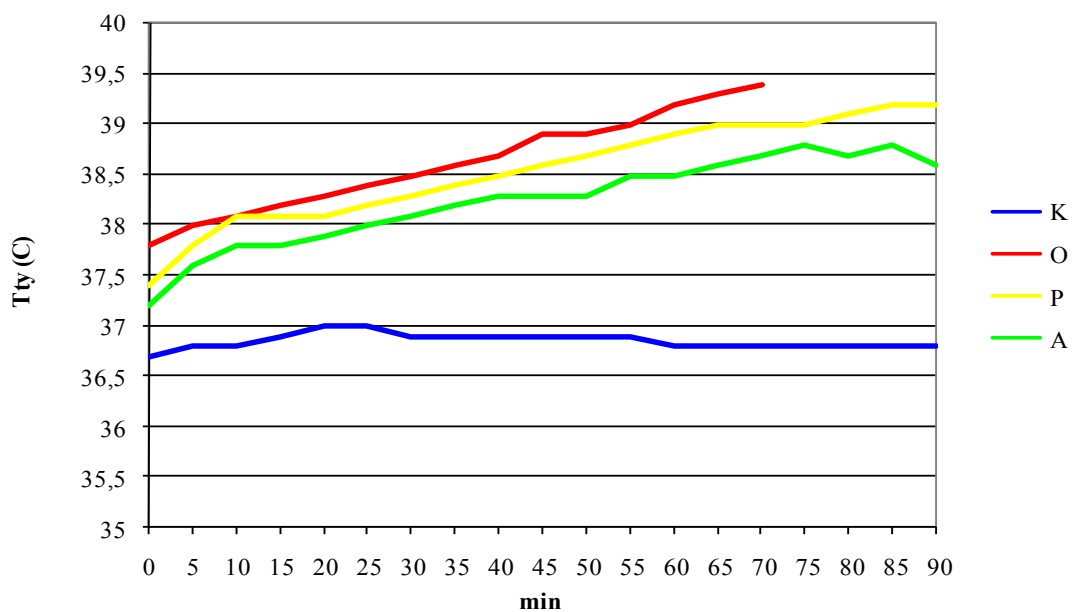
min		0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90
n		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	9	9	8	8	8	7
Tsk (°C)	Ар. сред	35.3	36.1	36.8	36.9	37.0	36.9	36.9	36.9	37.0	36.9	36.9	37.0	37.0	37.0	37.0	36.9	36.9	36.9	36.8
	SD	0.4	0.4	0.3	0.2	0.3	0.4	0.3	0.3	0.3	0.4	0.4	0.4	0.4	0.5	0.5	0.7	0.7	0.8	0.8
	min	34.6	35.4	36.4	36.5	36.2	36.0	36.0	35.9	36.0	35.9	35.8	35.6	35.6	35.4	35.3	34.7	34.6	34.5	34.5
	max	36.2	37.3	37.6	37.7	37.7	37.6	37-7	37.7	37.7	37.7	37.8	37.8	37.8	37.8	37.8	37.8	37.8	37.8	37.9
Tty (°C)	Ар. сред	37.4	37.8	38.1	38.1	38.1	38.2	38.3	38.4	38.5	38.6	38.7	38.8	38.9	39.0	39.0	39.0	39.1	39.2	39.2
	SD	0.2	0.2	0.1	0.2	0.2	0.2	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.2	0.2	0.2	0.2	0.1
	min	37.3	37.3	37.8	37.8	37.7	38.0	38.0	38.1	38.2	38.3	38.5	38.6	38.6	38.7	38.7	38.8	38.7	38.9	39.0
	max	38.2	38.3	38.3	38.4	38.4	38.5	38.5	38.6	38.8	38.8	39.0	39.0	39.1	39.2	39.3	39.2	39.4	39.6	39.4
f (min)	Ар. сред	89.4	112.6	118.1	122.8	122.0	125.1	126.2	128.4	130.3	133.4	135.6	138.2	140.4	141.7	145.7	146.9	152.1	153.1	155.0
	SD	6.3	11.7	11.2	9.4	8.2	7.3	7.4	6.6	5.9	6.9	8.2	6.3	6.7	6.9	6.9	7.0	5.9	6.4	5.0
	min	70	97	100	105	108	110	110	115	119	120	123	125	125	130	135	135	138	142	145
	max	110	138	138	143	145	145	145	145	145	150	153	155	155	158	160	160	165	165	165

Табела 11. Показатељи терморегулације у активно аклиматисаној групи

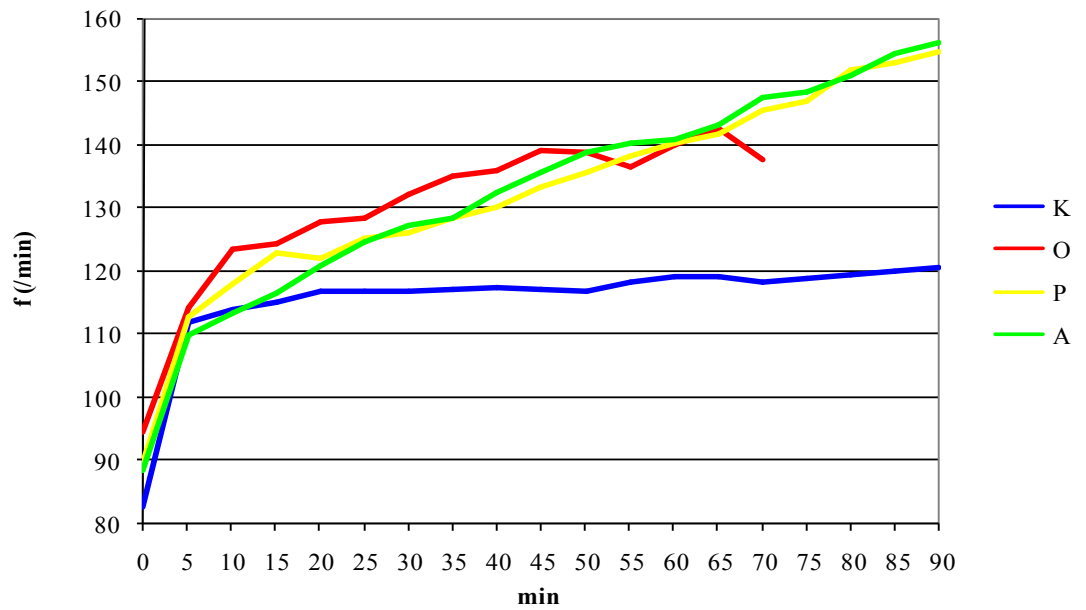
min		0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	
n		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	9	9	9	
Tsk (°C)	Ар. сред	35.2	35.9	36.6	36.8	36.9	36.9	36.8	36.9	36.9	37.0	36.9	37.0	36.9	36.9	37.0	37.1	37.0	37.0	37.1	
	SD	0.4	0.5	0.4	0.4	0.3	0.3	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.4	
	min	34.5	35.3	35.8	36.1	36.3	36.4	36.4	36.4	36.4	36.3	36.5	36.4	36.4	35.6	35.6	35.8	35.8	35.9	35.8	36.5
	max	35.9	36.9	37.4	37.5	37.4	37.5	37.5	37.5	37.5	37.5	37.6	37.6	37.7	37.8	37.9	37.9	38.0	38.0	37.9	38.0
Tty (°C)	Ар. сред	37.2	37.6	37.8	37.8	37.9	38.0	38.1	38.2	38.3	38.3	38.3	38.5	38.5	38.6	38.7	38.8	38.7	38.8	38.6	
	SD	0.3	0.2	0.2	0.2	0.2	0.1	0.2	0.2	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.2	0.3	0.3	0.3	0.3	0.6	
	min	36.9	37.2	37.2	37.3	37.5	37.6	37.7	37.6	37.8	37.8	37.9	37.8	37.9	38.0	38.0	38.0	38.1	38.1	38.0	
	max	37.8	38.0	38.2	38.0	38.4	38.2	38.6	38.7	38.9	38.8	39.0	39.2	39.1	39.4	39.4	39.6	39.1	39.1	39.1	
f (min)	Ар. сред	88.2	109.8	113.2	116.6	121.0	124.7	127.3	128.4	132.4	135.6	139.0	140.3	140.9	143.3	147.6	148.6	151.0	154.7	156.4	
	SD	4.8	5.4	6.7	5.9	7.1	4.3	4.9	5.7	6.6	8.0	5.6	5.7	5.2	6.2	6.0	6.2	7.7	6.5	6.7	
	min	80	100	105	105	108	118	118	118	120	118	128	125	133	132	138	140	135	145	145	
	max	102	123	125	125	133	135	137	140	145	145	150	150	150	155	158	160	160	165	167	



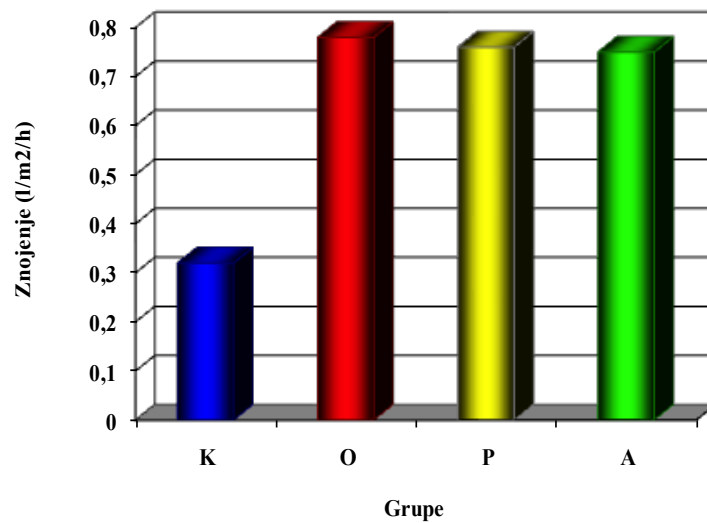
Слика 10. Средња кожна температура у испитиваним групама током експеримента



Слика 11. Тимпанична температура у испитиваним групама током експеримента



Слика 12. Срчана фреквенца у испитиваним групама током експеримента



Слика 13. Интензитет знојења у испитиваним групама током експеримента

4. БИОХЕМИЈСКИ ПОКАЗАТЕЉИ

Табела 12. Биохемијски показатељи у контролној (К) групи

Параметар	Минимум	Максимум	X±SD	Статистичка значајност
Leukociti pre	5,85	9,12	7,05 ±1,01	p=0.003**
Leukociti posle	7,17	14,82	9,66 ±2,42	
Trombociti pre	190,00	310,00	242,60 ±42,82	p=0.001**
Trombociti posle	202,00	331,00	267,00 ±45,02	
PTT pre	,95	1,10	1,04 ±0,05	p>0.05
PTT posle	1,00	1,10	1,05 ±0,04	
AT pre	,95	1,19	1,11 ±0,09	p>0.05
AT posle	,89	1,24	1,11 ±0,10	
Glc pre	4,70	5,60	5,07±0,34	P=0.004**
Glc posle	5,30	6,10	5,58 ±0,31	
BUN pre	3,50	6,30	4,86 ±1,07	p>0.05
BUN posle	3,70	8,00	6,16 ±1,70	
NH ₃ pre	5,00	22,00	12,10 ±5,49	p=0.023*
NH ₃ posle	11,00	28,00	18,35 ±5,90	
ALT pre	36,00	89,00	49,90 ±15,16	p>0.05
ALT posle	24,00	71,00	44,10 ±12,56	
AST pre	24,00	59,00	34,20 ±10,29	p>0.05
AST posle	22,00	45,00	32,30 ±7,12	
LDH pre	152,00	224,00	190,00 ±21,06	p=0.009**
LDH posle	173,00	220,00	201,90 ±15,30	
CK pre	99,00	592,00	352,70 ±149,90	p>0.05
CK posle	124,00	536,00	272,50 ±141,89	

Табела 13. Биохемијски показатељи у нултој (О) групи

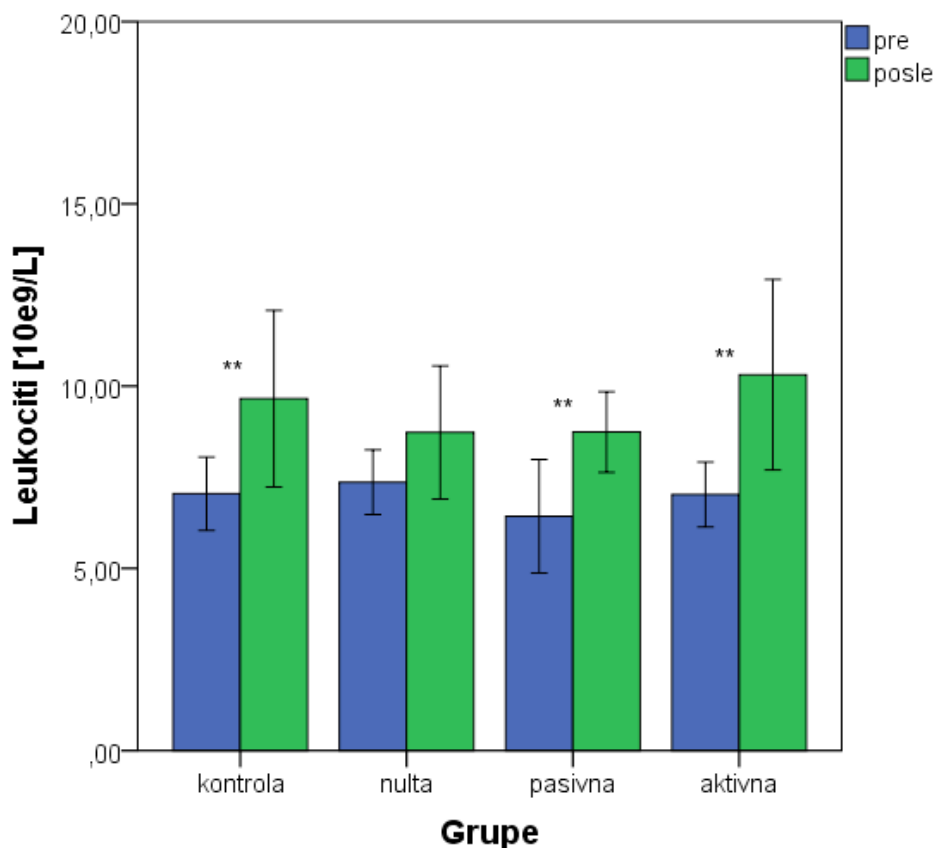
Параметар	Минимум	Максимум	X±SD	Статистичка значајност
Leukociti pre	6,27	9,56	7,37±0,89	p>0.05
Leukociti posle	6,36	12,28	8,73 ±1,83	
Trombociti pre	202,00	305,00	257,30 ±38,00	p=0.004**
Trombociti posle	246,00	377,00	300,80 ±49,97	
PTT pre	,85	1,15	0,94 ±0,08	p=0.003**
PTT posle	,95	1,10	1,01 ±0,04	
AT pre	1,05	1,64	1,16 ±0,17	p>0.05
AT posle	1,05	1,54	1,19 ±0,13	
Glc pre	4,40	5,60	5,04 ±0,40	p=0.009**
Glc posle	5,00	6,50	5,69 ±0,47	
BUN pre	3,80	8,10	5,10 ±1,35	p=0.035*
BUN posle	5,00	7,80	5,91 ±0,84	
NH ₃ pre	8,00	13,00	10,50 ±1,72	p=0.005**
NH ₃ posle	21,00	49,00	31,00 ±8,25	
ALT pre	37,00	55,00	42,50 ±5,42	p=0.005**
ALT posle	44,00	56,00	48,10 ±4,36	
AST pre	15,00	35,00	24,90 ±6,45	p=0.005**
AST posle	25,00	45,00	33,40 ±5,83	
LDH pre	124,00	210,00	160,60 ±26,06	p=0.000**
LDH posle	144,00	260,00	195,70 ±32,00	
CK pre	77,00	505,00	215,50 ±124,32	p=0.02*
CK posle	132,00	509,00	279,10 ±135,97	

Табела 14. Биохемијски показатељи у пасивној (II) групи

Параметар	Минимум	Максимум	X±SD	Статистичка значајност
Leukociti pre	4,30	8,71	6,43 ±1,56	p=0.003**
Leukociti posle	7,19	10,12	8,74 ±1,10	
Trombociti pre	130,00	304,00	225,90 ±55,81	p=0.012*
Trombociti posle	160,00	367,00	267,30 ±69,43	
PTT pre	1,00	1,15	1,07 ±0,04	p>0.05
PTT posle	1,00	1,20	1,05 ±0,07	
AT pre	,97	1,22	1,10 ±0,08	p>0.05
AT posle	,96	1,25	1,07 ±0,09	
Glc pre	4,50	5,40	5,13 ±0,26	p=0.000**
Glc posle	5,40	6,30	5,90 ±0,38	
BUN pre	4,00	6,70	5,31 ±1,00	p>0.05
BUN posle	4,40	7,10	5,82 ±0,98	
NH ₃ pre	7,00	32,00	13,20 ±7,84	p=0.008**
NH ₃ posle	31,00	49,00	38,00 ±6,13	
ALT pre	34,00	56,00	44,40 ±7,85	p>0.05
ALT posle	36,00	69,00	45,90 ±12,58	
AST pre	21,00	39,00	29,80 ±5,81	p>0.05
AST posle	24,00	42,00	32,60 ±6,35	
LDH pre	146,00	228,00	180,60 ±26,22	p>0.05
LDH posle	165,00	244,00	194,20 ±27,10	
CK pre	137,00	644,00	318,20 ±152,11	p>0.05
CK posle	164,00	643,00	306,70 ±172,54	

Табела 15. Биохемијски показатељи у активној (А) групи

Параметар	Минимум	Максимум	X±SD	Статистичка значајност
Leukociti pre	5,73	8,63	7,02 ±0,89	p=0.008**
Leukociti posle	6,92	14,72	10,31 ±2,61	
Trombociti pre	204,00	369,00	252,56 ±56,37	p=0.004**
Trombociti posle	213,00	472,00	313,89 ±83,26	
PTT pre	,90	1,00	0,97 ±0,04	p=0.031*
PTT posle	,95	1,10	1,03 ±0,05	
AT pre	1,03	1,17	1,10 ±0,05	p>0.05
AT posle	,98	1,15	1,06 ±0,06	
Glc pre	4,60	5,70	5,19 ±0,38	p=0.014*
Glc posle	5,20	8,00	6,19 ±0,93	
BUN pre	4,30	6,60	5,37 ±0,74	p=0.004**
BUN posle	5,50	8,40	6,76 ±0,99	
NH ₃ pre	7,00	18,00	11,22 ±3,49	p=0.008
NH ₃ posle	29,00	46,00	36,78 ±5,09	
ALT pre	36,00	64,00	46,00 ±9,14	p>0.05
ALT posle	39,00	64,00	49,00 ±9,12	
AST pre	19,00	30,00	25,00 ±3,91	p=0.021*
AST posle	20,00	52,00	31,00 ±9,29	
LDH pre	140,00	206,00	169,50 ±21,13	p=0.000**
LDH posle	172,00	239,00	213,30 ±19,17	
CK pre	71,00	292,00	163,67 ±64,73	p=0.008**
CK posle	122,00	1040,00	310,44 ±277,82	



Слика 14. Леукоцити у испитиваним групама током експеримента

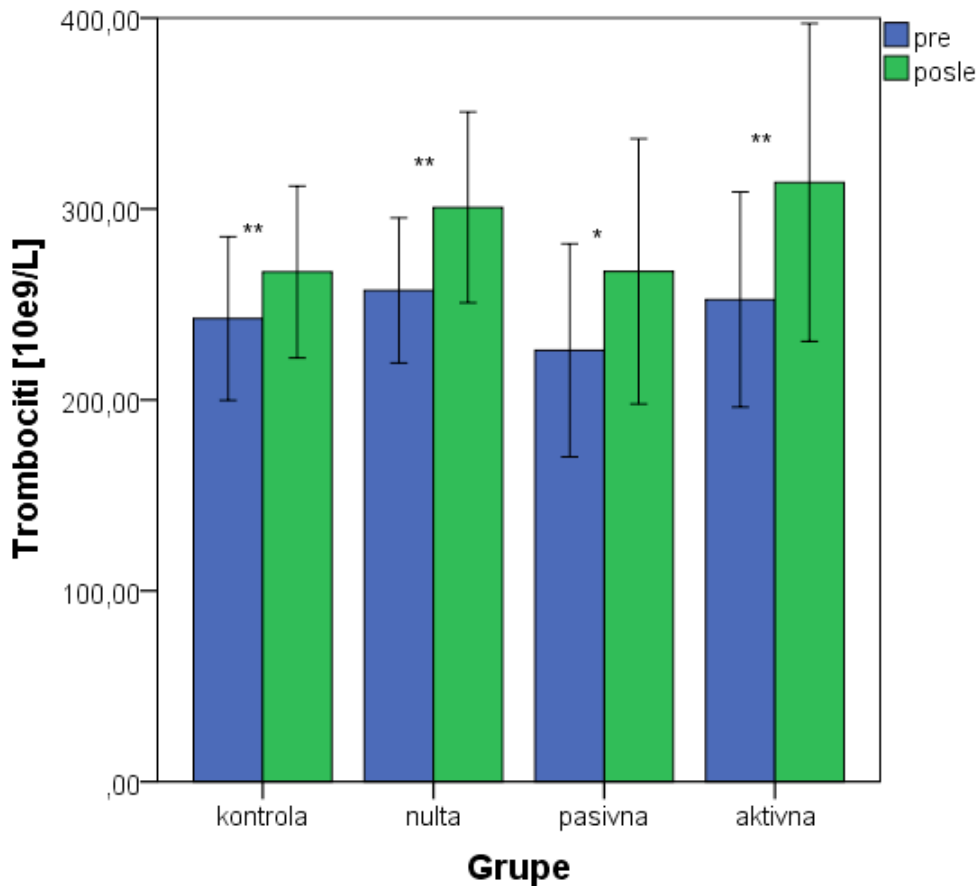
Употребом непараметарског теста (Wilcoxon Test) дошли смо до закључка да је разлика између мерених леукоцита пре и после статистички високо значајна ($p=0.000$). Употребом Kruskal – Wallis теста у оквиру првог мерења леукоцита, између група се нису јавиле статистички значајне разлике. Употребом Kruskal – Wallis теста у оквиру другог мерења леукоцита, између група се нису јавиле статистички значајне разлике.

Поређењем мерених леукоцита пре и мерених леукоцита после у контролној групи, дошли смо до закључка да постоји статистички значајна разлика између ова два мерења ($p=0.003$).

Поређењем мерених леукоцита пре и мерених после у нултој групи, дошли смо до закључка да нема статистички значајне разлике између ова два мерења ($p>0.05$).

Поређењем мерених леукоцита пре и мерених леукоцита после у пасивној групи, дошли смо до закључка да постоји статистички значајна разлика између ова два мерења ($p=0.003$).

Поређењем мерених леукоцита пре и мерених леукоцита после у активној групи, дошли смо до закључка да постоји статистички значајна разлика између ова два мерења ($p=0.008$).



Слика 15. Тромбоцити у испитиваним групама током експеримента

$P>0,05$ нема статистичке значајности

$p<0,05$ статистички значајно *

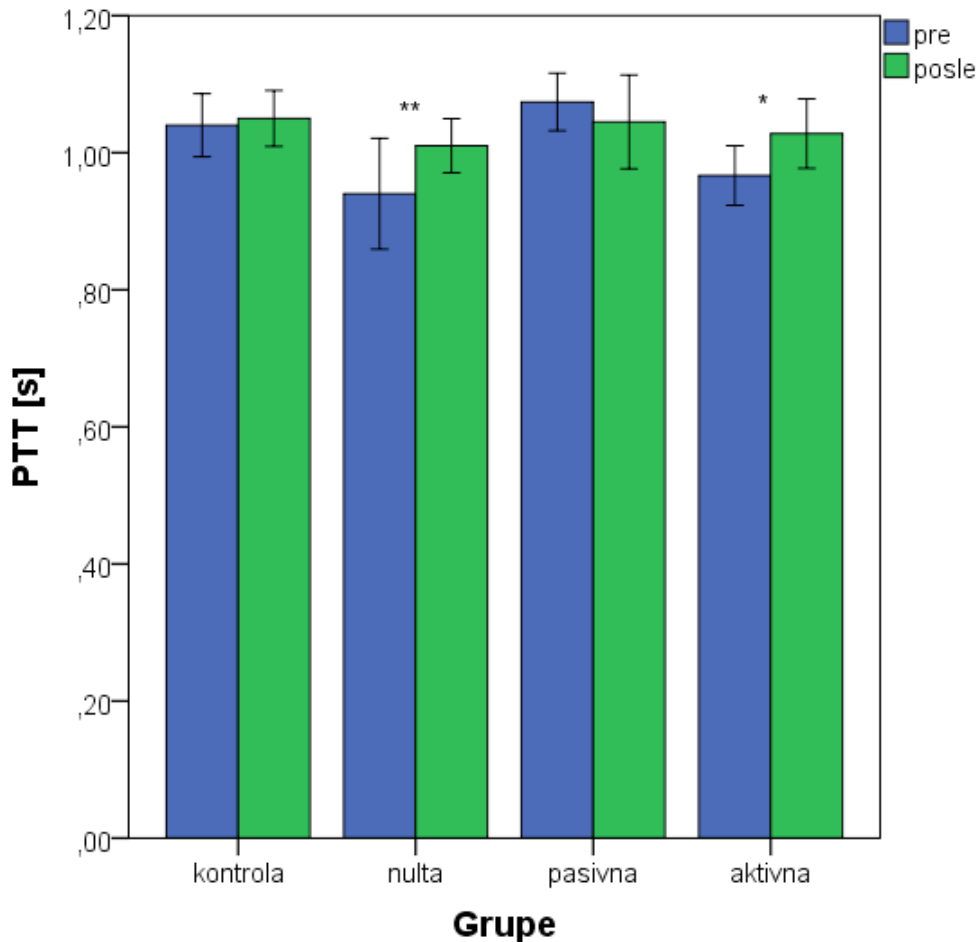
$p<0,01$ високо статистички значајно **

У поређењу добијених вредности тромбоцита пре и након интервенције, у контролној испитиваној групи дошли смо до закључка да је разлика високо статистички значајна где је p вредност износила $p=0.001$.

У поређењу добијених вредности тромбоцита пре и након интервенције, у нулној испитаној групи дошли смо до закључка да је разлика високо статистички

значајна, где је р вредност износила $p=0.004$. У поређењу добијених вредности тромбоцита пре и након интервенције, у пасивној испитаној групи дошли смо до закључка да је разлика статистички значајна где је је р вредност износила $p=0.012$.

У поређењу добијених вредности тромбоцита пре и након интервенције, у активној испитаној групи дошли смо до закључка да је разлика високо статистички значајна, где је р вредност износила $p=0.004$.

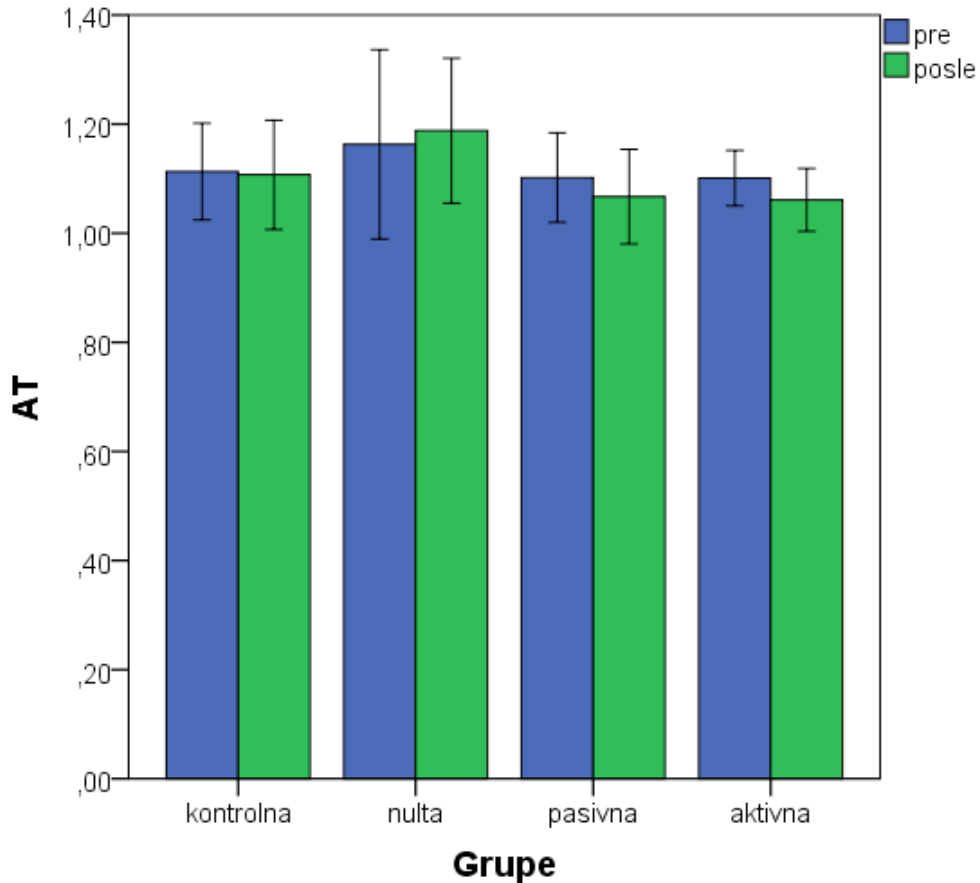


Слика 16. PTT у испитиваним групама током експеримента

Разлика између мереног параметра пре и након интервенције је статистички значајна $p=0.014$.

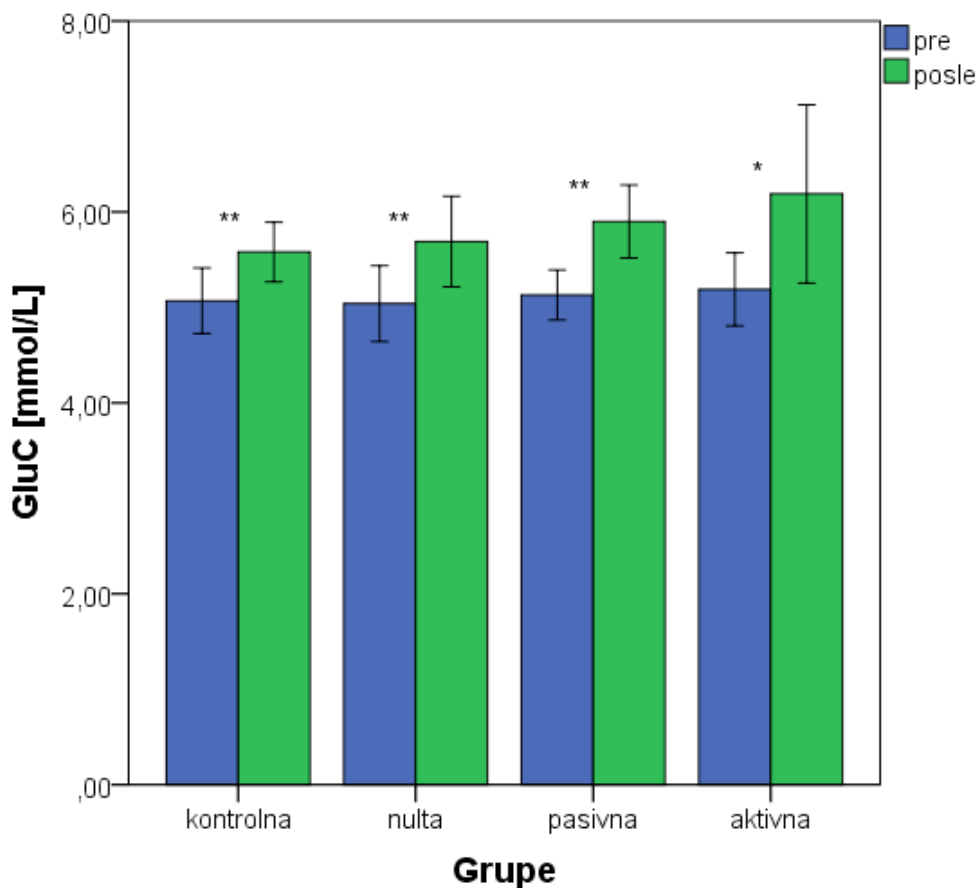
Однос између мереног параметра пре и након интервенције у нултој групи показао се као високо статистички значајан ($p=0.003^{**}$) док је овај однос у активној

групи статистички значајан ($p=0.031^*$). У осталим групама се није могла уочити статистички значајна разлика.



Слика 17. АТ у испитиваним групама током експеримента

За тестирање хипотезе користили смо непараметарске тестове јер расподела у оквиру првог мерења параметра АТ није била нормална. Коришћене статистичке методе указују да не постоји статистички значајна разлика између мереног параметра пре и након интервенције. Статистичка значајност није се јавила ни у једној од испитиваних група приликом тестирања испитиваног параметра пре и након интервенције.



Слика 18. Gluc у испитиваним групама током експеримента

Како вредности нису пратили нормалну расподелу, коришћени су непараметарски тестови за утврђивање статистичке значајности.

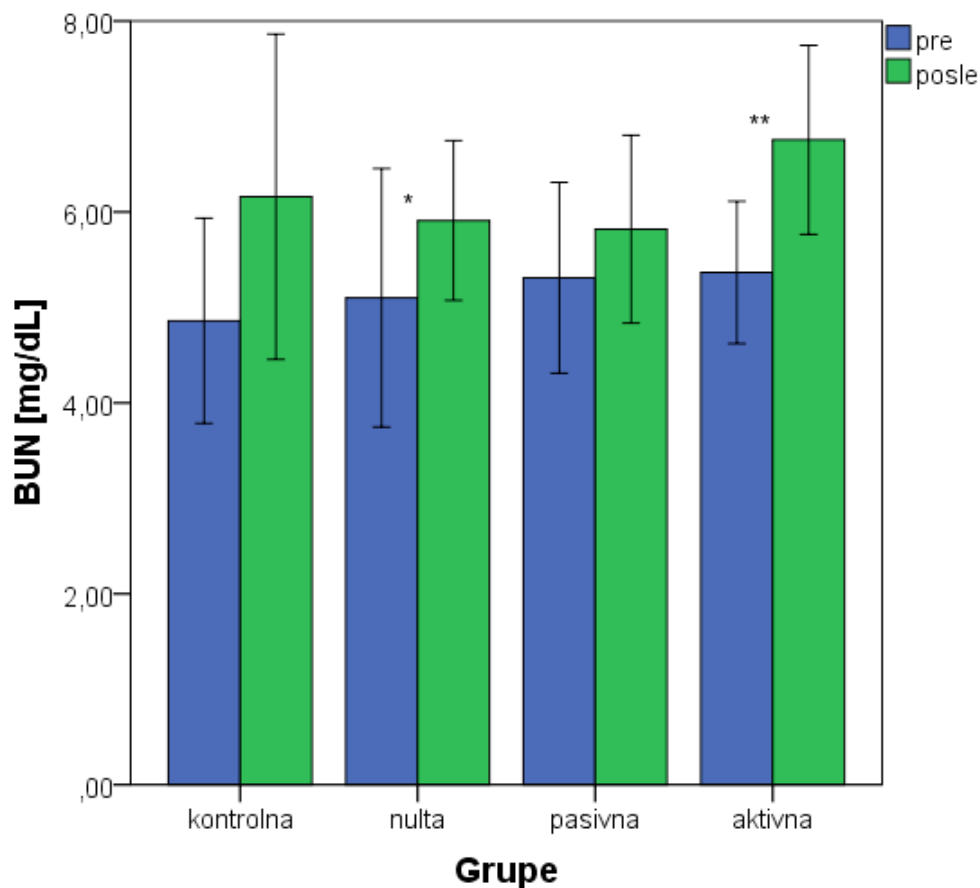
Обрадом података утврђено је да се вредности параметра ГЛЦ пре и након интервенције статистички значајно разликују кроз све посматране групе.

Разлика вредности параметра ГЛЦ у контролној групи пре и након интервенције високо је статистички значајна $p=0.004$.

Разлика вредности параметра ГЛЦ у нултој групи пре и након интервенције високо је статистички значајна $p=0.009$.

Разлика вредности параметра ГЛЦ у пасивној групи пре и након интервенције високо је статистички значајна $p=0.000$.

Разлика вредности параметра ГЛЦ у активној групи пре и након интервенције је статистички значајна $p=0.014$.



Слика 19. BUN у испитиваним групама током експеримента

Како у групама није постојала нормална расподела, за статистичку анализу коришћени су непараметарски тестови.

У оквиру вредности тестираног параметра БУН пре интервенције, међу испитиваним групама није било статистичке значајности.

У оквиру вредности тестираног параметра БУН после интервенције, међу испитиваним групама није било статистичке значајности.

Међутим, генерално гледано, постоји висока статистичка значајност у поређењу вредности испитиваног параметра пре и након интервенције $p=0.000^{**}$.

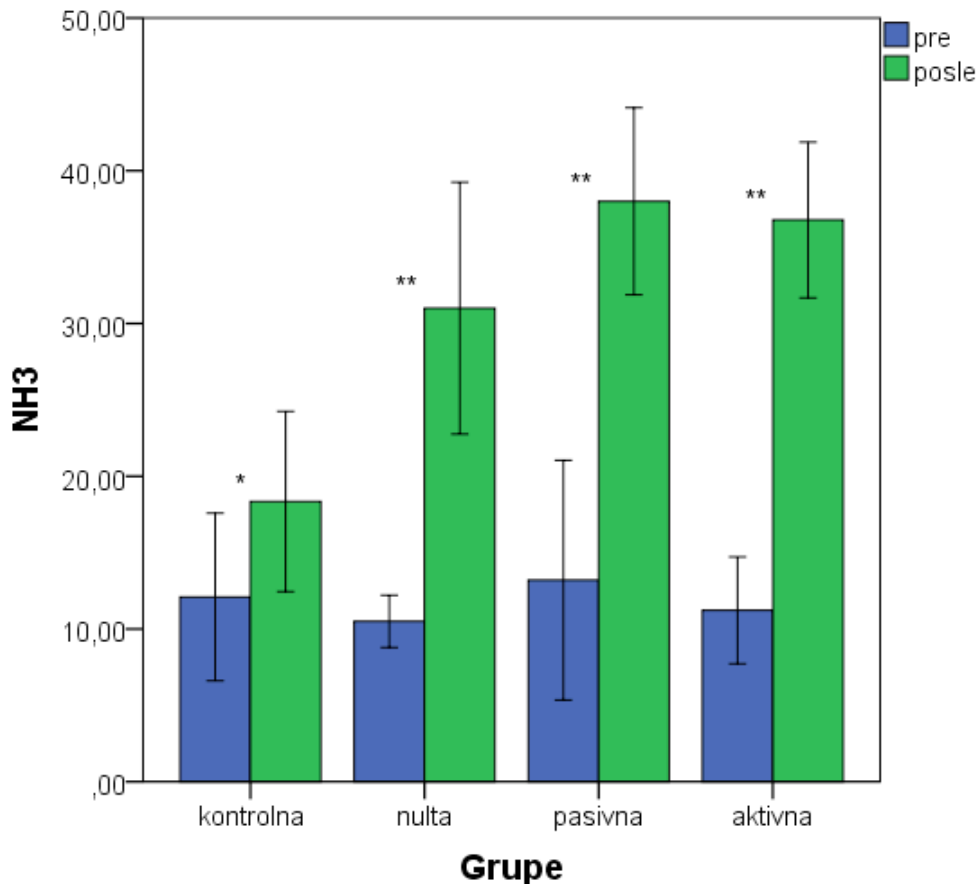
Приликом поређења вредности испитиваног параметра пре и након интервенције у оквиру од сваке тестиране групе:

У К групи нема статистички значајне разлике у посматраном параметру пре и након интервенције.

У О групи постоји статистички значајна разлика у посматраном параметру пре и након интервенције $p=0.035$.

У П групи нема статистички значајне разлике у посматраном параметру пре и након интервенције.

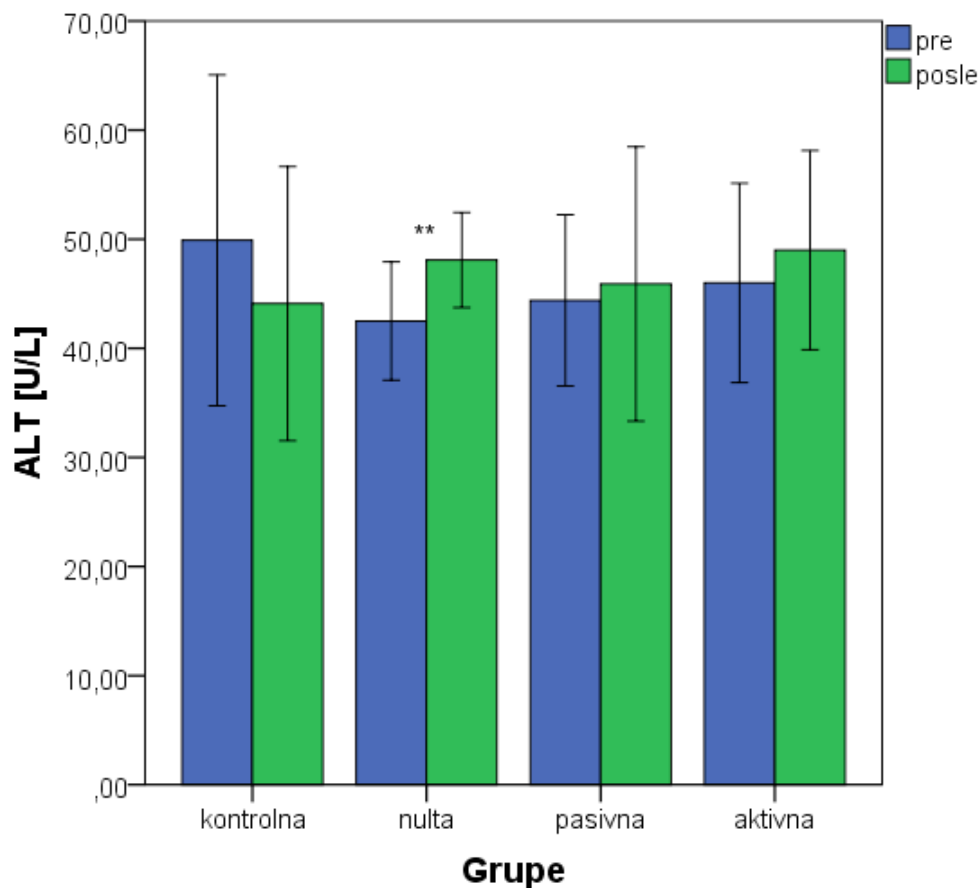
У А групи постоји статистички значајна разлика у посматраном параметру пре и након интервенције $p=0.004$ **.



Слика 20. NH_3 у испитиваним групама током експеримента

Због негативног теста нормалности за анализу користили смо непараметарске статистичке тестове. Поређење односа вредности посматраног параметра пре и након интервенције показује високу статистичку значајност.

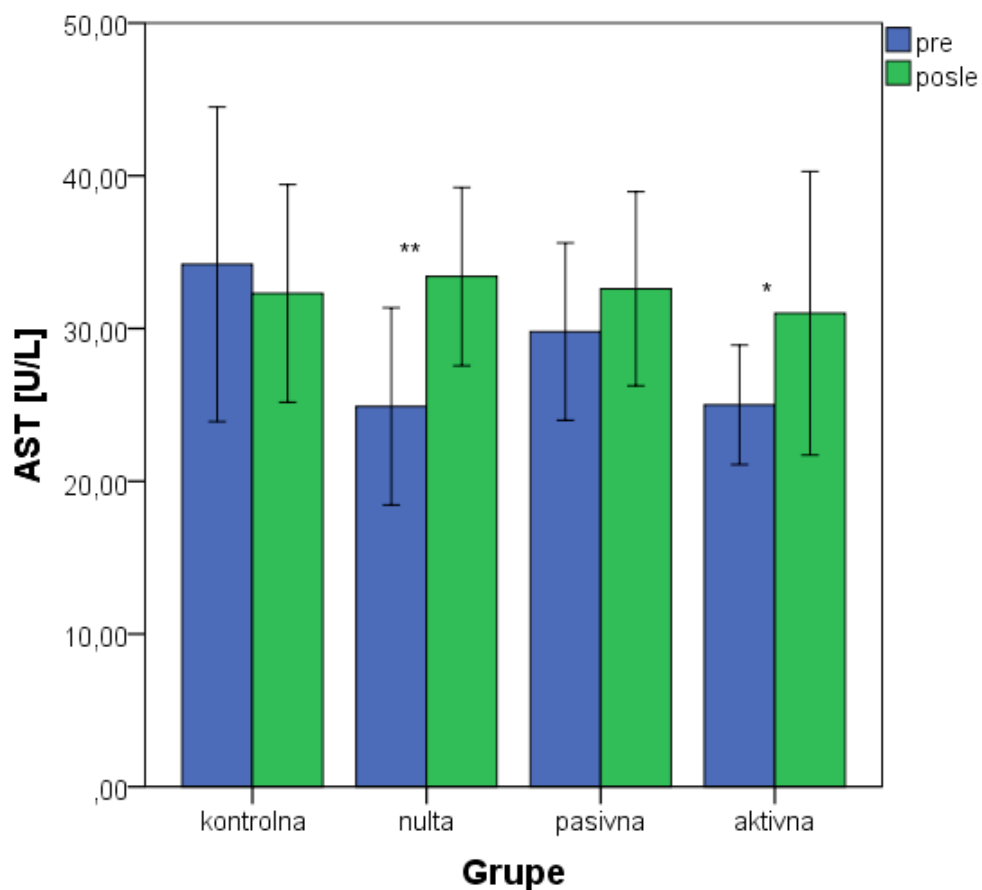
Поређење у оквиру група за посматрани параметар указују да постоји статистичка значајност пре и после интервенције у К групи где је $p=0.023$ *, у О групи јавља се висока статистичка значајност где је $p=0.005$ ** , у групи П јавља се, такође, висока статистичка значајност где је $p=0.008$, а са истом p вредношћу јавља се и статистичка значајност у А групи.



Слика 21. ALT у испитиваним групама током експеримента

Коришћењем непараметарских тестова утврдили смо да између добијених вредности за посматрани параметар пре и након интервенције не постоји статистичка значајност.

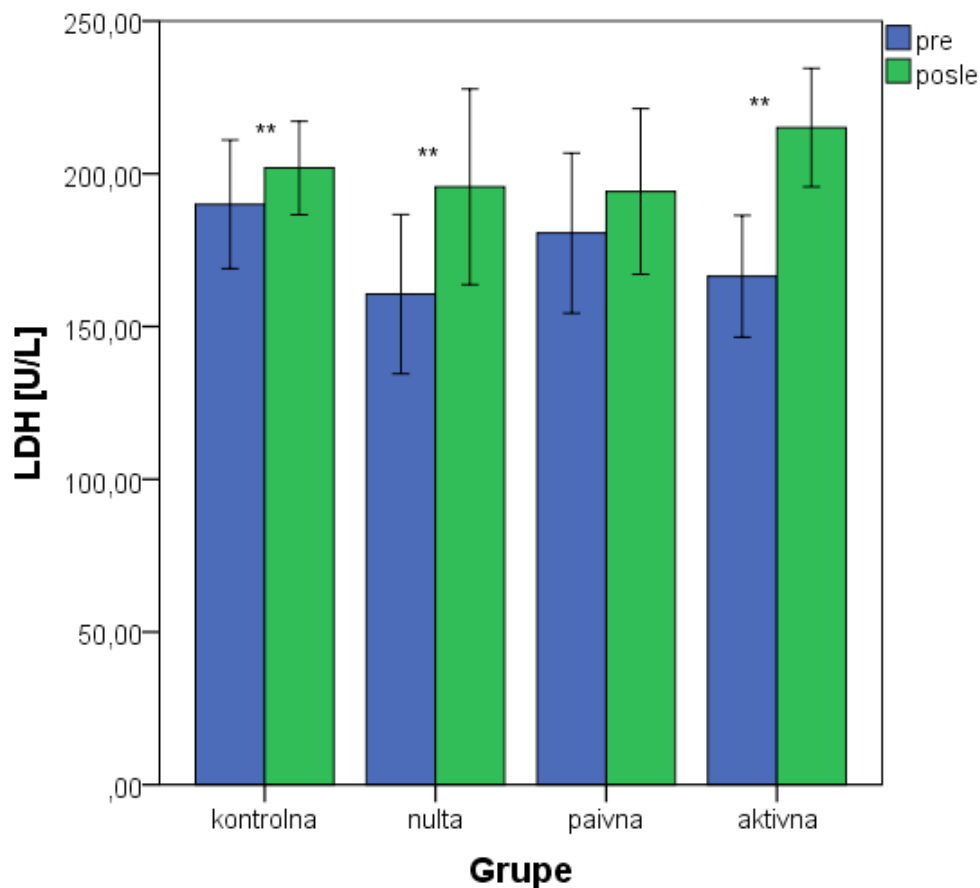
Посматрајући испитиване групе, једино се у нултој групи јавља висока статистичка значајност између вредности добијених пре и након интервенције за посматрани параметар, где је $p=0.005$.



Слика 22. AST у испитиваним групама током експеримента

Коришћеним непараметарским тестовима утврђено је да постоји високо статистичка значајност при поређењу вредности добијених за испитивани параметар пре и након интервенције $p=0.004$.

У оквиру испитиваних група, висока статистичка значајност показала се између првог и другог мерења код нулте групе ($p=0.005$), док је у активној групи ова разлика била статистички значајна са p вредношћу која је износила $p=0.021$.

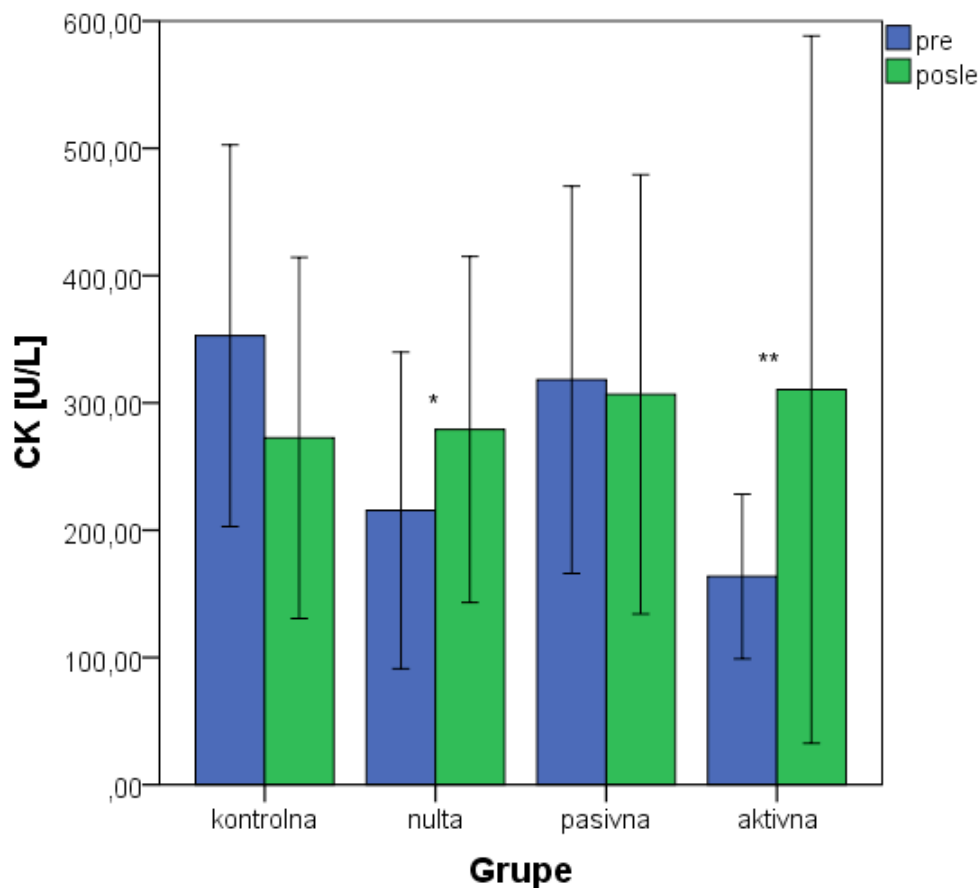


Слика 23. LDH у испитиваним групама током експеримента

Коришћени су параметарски тестови за анализу овог параметра јер се расподела показала нормално.

Између посматраних вредности LDH пре и након интервенције статистичке методе показују да постоји висока статистичка значајност где је $p=0.000^{**}$.

У оквиру тестираних група постоји статистички висока значајност у контролној ($p=0.009^{**}$), нулној ($p=0.000^{**}$) и у активној групи ($p=0.000^{**}$) за посматрани параметар пре и након интервенције.



Слика 24. СК у испитиваним групама током експеримента

Коришћени су за анализу непараметарски тестови због неправилне расподеле података у посматраном параметру.

Анализом је утврђено да не постоји статистички значајна разлика између тестираних вредности за посматрани параметар пре и након интервенције. Статистичка значајност се јавља у разлици вредности пре и након интервенције у нултој групи где је $p=0.02^*$, висока статистичка значајност јавља се затим у активној групи где је $p=0.008^{**}$, међутим у овој групи се за последњег испитаника у колони вредности СК после јавља једна неправилност, заправо вредност која далеко одскаче од свих до тада приказаних вредности, што се касније одражава на високу значајност али и на јако високу стандардну девијацију што се може уочити и са графика.

Резултати тестирања хипотезе о разликама између добијених вредности за сваки параметар појединачно и за два различита мерења између тестираних група

Табела 16. Прво мерење: статистичка значајност између група за сваки од тестираних параметара

Испитивани Параметар	Leu <i>npe</i>	Tr <i>npe</i>	ПТТ <i>npe</i>	АТ <i>npe</i>	Glc <i>npe</i>	BUN <i>npe</i>	NH ₃ <i>npe</i>	ALT <i>npe</i>	AST <i>npe</i>	LDH <i>npe</i>	СК <i>npe</i>
Статистичка значајност између група	$p > 0.05$	$p > 0.05$	KvsO $p = 0.003^{**}$ KvsA $p = 0.004^{**}$ OvsP $p = 0.001^{**}$ PvsA $p = 0.000^{**}$	$p > 0.05$	$p > 0.05$	$p > 0.05$	$p > 0.05$	$p > 0.05$	KvsO $p = 0.029^*$ KvsA $p = 0.013^*$	$p > 0.05$	KvsA $p = 0.006^{**}$ PvsA $p = 0.006^{**}$

Табела 17. Друго мерење: статистичка значајност између група за сваки од тестираних параметара

Испитивани Параметар	Leu <i>после</i>	Tr <i>после</i>	ПТТ <i>после</i>	АТ <i>после</i>	Glc <i>после</i>	BUN <i>после</i>	NH ₃ <i>после</i>	ALT <i>после</i>	AST <i>после</i>	LDH <i>после</i>	СК <i>после</i>
Статистичка значајност између група	$p > 0.05$	$p > 0.05$	$p > 0.05$	OvsP $p = 0.011^*$ OvsA $p = 0.003^{**}$	$p > 0.05$	$p > 0.05$	KvsO $p = 0.001^{**}$ KvsP $p = 0.000^{**}$ KvsA $p = 0.000^{**}$ OvsP $p = 0.023^*$	$p > 0.05$	$p > 0.005$	$p > 0.05$	$p > 0.005$

5. ХОРМОНСКИ ПОКАЗАТЕЉИ

Табела 18. Хормонски показатељи за К (контролну) групу

Parametar	Minimum	Maximum	X±SD	Statistička značajnost
TSH pre	0,80	1,80	1,09±0,34	p>0.05
TSH posle	0,70	1,80	1,14±0,37	
FT4 pre	8,50	13,80	11,48±1,50	p>0.05
FT4 posle	6,00	16,30	12,26 ±2,96	
Kortizol pre	230,00	1111,00	639,10 ±283,70	p>0.05
Kortizol posle	214,00	1039,00	529,10 ±238,00	
Prolaktin pre	50,00	463,00	164,80 ±131,39	p>0.05
Prolaktin posle	51,00	632,00	190,40 ±170,17	
Insulin pre	4,10	22,50	10,00 ±5,20	p>0.05
Insulin posle	7,70	21,50	14,37 ±5,13	
Testosteron pre	12,60	29,10	20,82 ±4,89	p>0.05
Testosteron posle	7,70	31,20	17,88 ±7,53	

Табела 19. Хормонски показатељи за О (нулту) групу

Parametar	Minimum	Maximum	X±SD	Statistička značajnost
TSH pre	0,50	3,10	1,43 ±0,77	p>0.05
TSH posle	0,60	1,60	0,96 ±0,31	
FT4 pre	7,40	21,60	14,17 ±4,82	p>0.05
FT4 posle	7,10	17,30	11,73 ±3,09	
Kortizol pre	303,00	891,00	628,90 ±162,18	p>0.05
Kortizol posle	242,00	589,00	477,20 ±120,28	
Prolaktin pre	50,00	384,00	159,40 ±108,77	p=0.007**
Prolaktin posle	157,00	658,00	378,40 ±165,36	
Insulin pre	9,20	37,10	15,42 ±9,32	p>0.05
Insulin posle	8,40	22,50	14,45 ±5,36	
Testosteron pre	6,80	35,00	19,25 ±9,40	p>0.05
Testosteron posle	10,30	35,30	17,91 ±7,19	

Табела 20. Хормонски показатељи за П (пасивну) групу

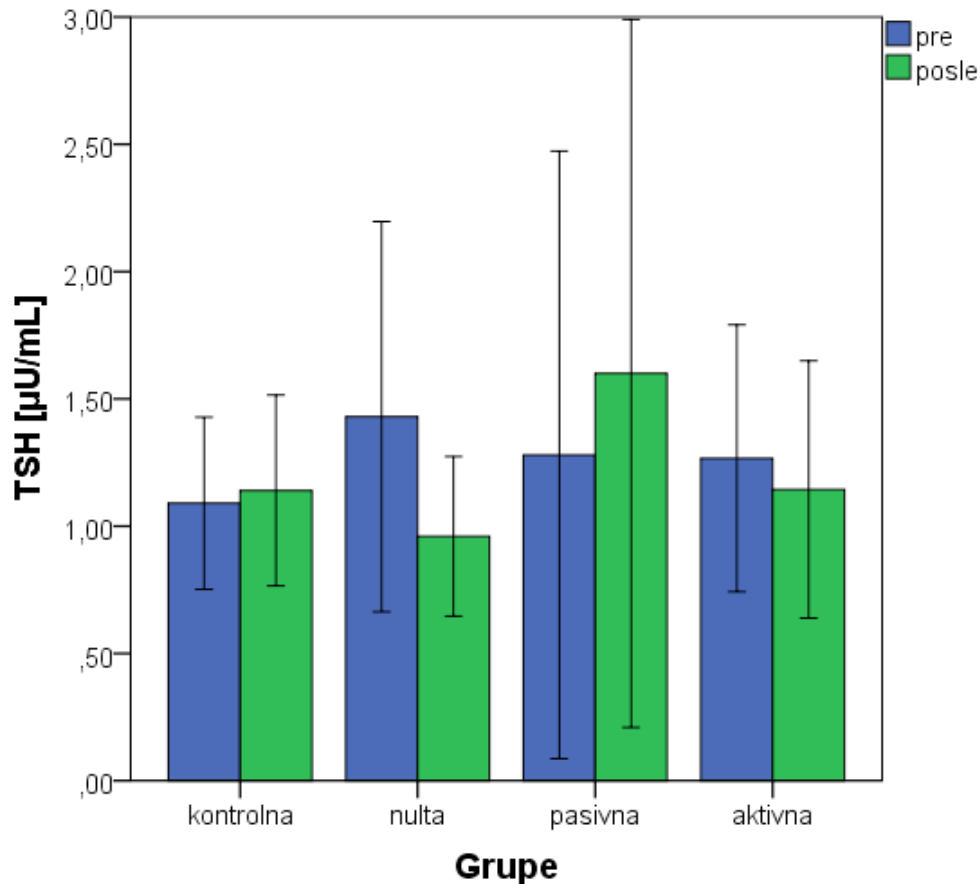
Parametar	Minimum	Maximum	X±SD	Statistička značajnost
TSH pre	0,60	4,60	1,28 ±1,19	p>0.05
TSH posle	0,70	5,20	1,60 ±1,39	
FT4 pre	9,10	14,80	11,47 ±1,74	p>0.05
FT4 posle	8,00	13,10	11,13 ±1,61	
Kortizol pre	368,00	963,00	554,90 ±175,72	p>0.05
Kortizol posle	365,00	1040,00	591,50 ±237,45	
Prolaktin pre	55,00	522,00	193,60 ±131,03	p=0.005**
Prolaktin posle	322,00	956,00	584,50 ±203,08	
Insulin pre	6,20	25,60	13,28 ±6,66	p>0.05
Insulin posle	9,50	29,00	15,70 ±6,82	
Testosteron pre	9,80	35,70	19,19 ±7,20	p>0.05
Testosteron posle	9,90	25,30	15,86 ±4,82	

Табела 21. Хормонски показатељи за А (активну) групу

Parametar	Minimum	Maximum	X±SD	Statistička značajnost
TSH pre	0,70	2,00	1,27±0,52	p>0.05
TSH posle	0,70	2,40	1,14 ±0,51	
FT4 pre	8,70	20,90	14,04 ±4,35	p>0.05
FT4 posle	9,10	20,80	12,58 ±3,42	
Kortizol pre	298,00	937,00	616,33 ±195,92	p>0.05
Kortizol posle	525,00	702,00	633,00 ±65,81	
Prolaktin pre	50,00	354,00	131,44 ±92,65	p=0.008**
Prolaktin posle	182,00	1362,00	438,33 ±356,63	
Insulin pre	8,70	30,30	16,20 ±8,11	p>0.05
Insulin posle	11,00	158,80	35,58 ±46,55	
Testosteron pre	9,40	42,00	22,94 ±9,30	p=0.011*
Testosteron posle	9,80	35,50	15,13 ±7,91	

*X±SD представља средњу вредност података добијених за одређени параметар (плус-минус) стандардна девиација

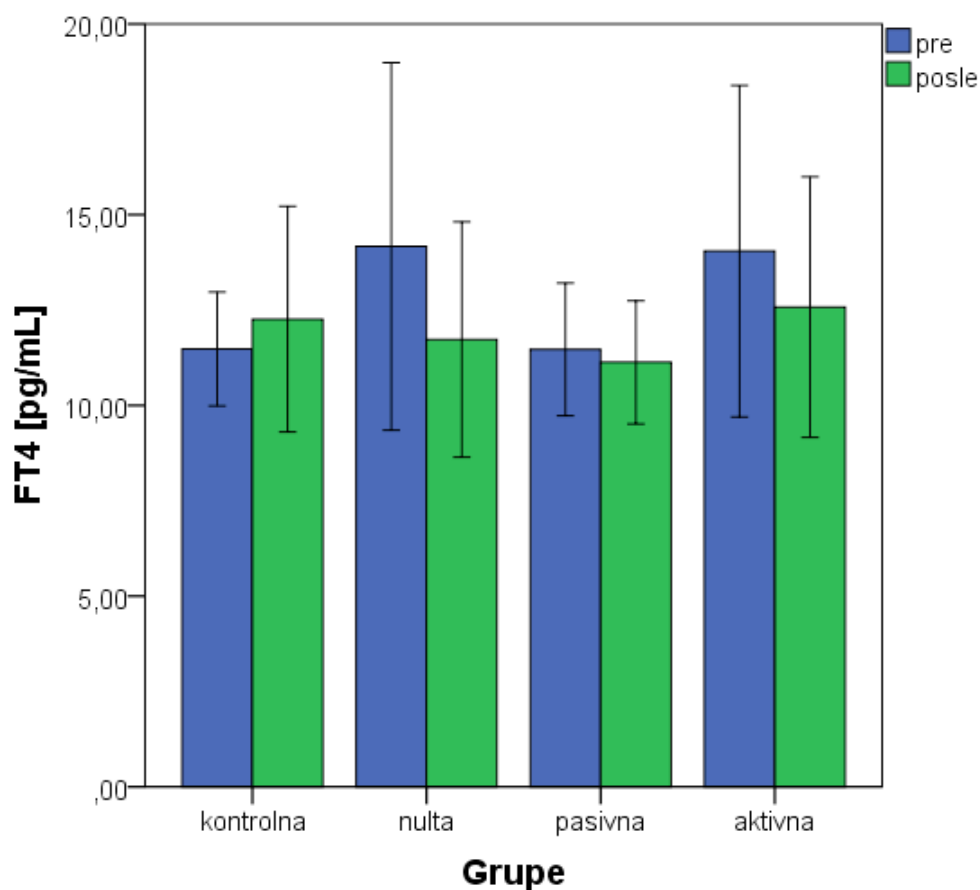
**статистичка значајност односи се на статистички значајну разлику у оквиру једне групе за мерени параметар, ове вредности тј. Ове значајности унете су на графицима



Слика 25. TSH у испитиваним групама током експеримента

Како расподела у датим групама не прати нормалну расподелу, коришћени су непараметарски тестови за статистичку обраду података. Резултати показују да не постоји статистичка значајност између резултата добијених пре и након интервенције за посматрани параметар.

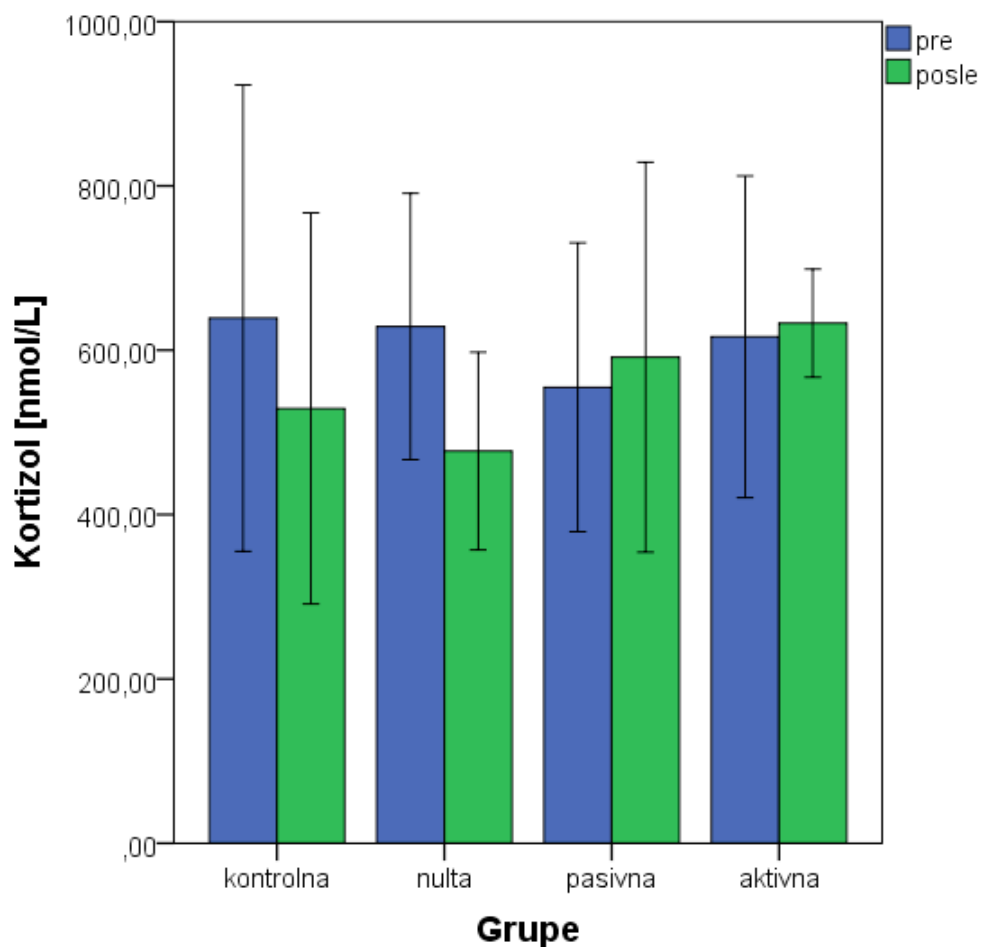
Нема статистичке значајности ни у оквиру самих испитиваних група за мерени параметар пре и након интервенције.



Слика 26. FT4 у испитиваним групама током експеримента

Како вредности испитиваног параметра нису пратили нормалну расподелу за статистичку обраду података користили смо непараметарске тестове.

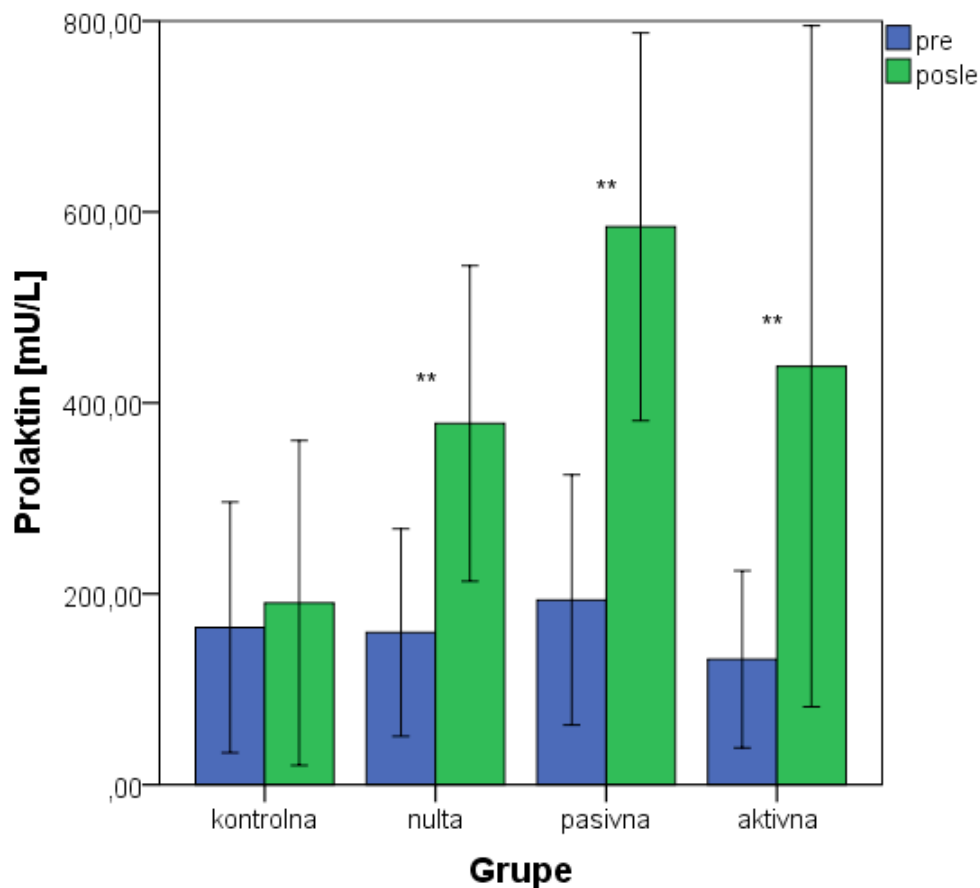
Нема разлике између вредности добијених пре и вредности добијених после интервенције за мерени параметар. У оквиру испитиваних група, такође, нема статистички значајне разлике.



Слика 27. Кортизол у испитиваним групама током експеримента

Како групе нису пратиле нормалну расподелу коришћени су непараметарски тестови. Нема статистички значајне разлике између вредности добијених за кортизол пре и вредности добијених после интервенције.

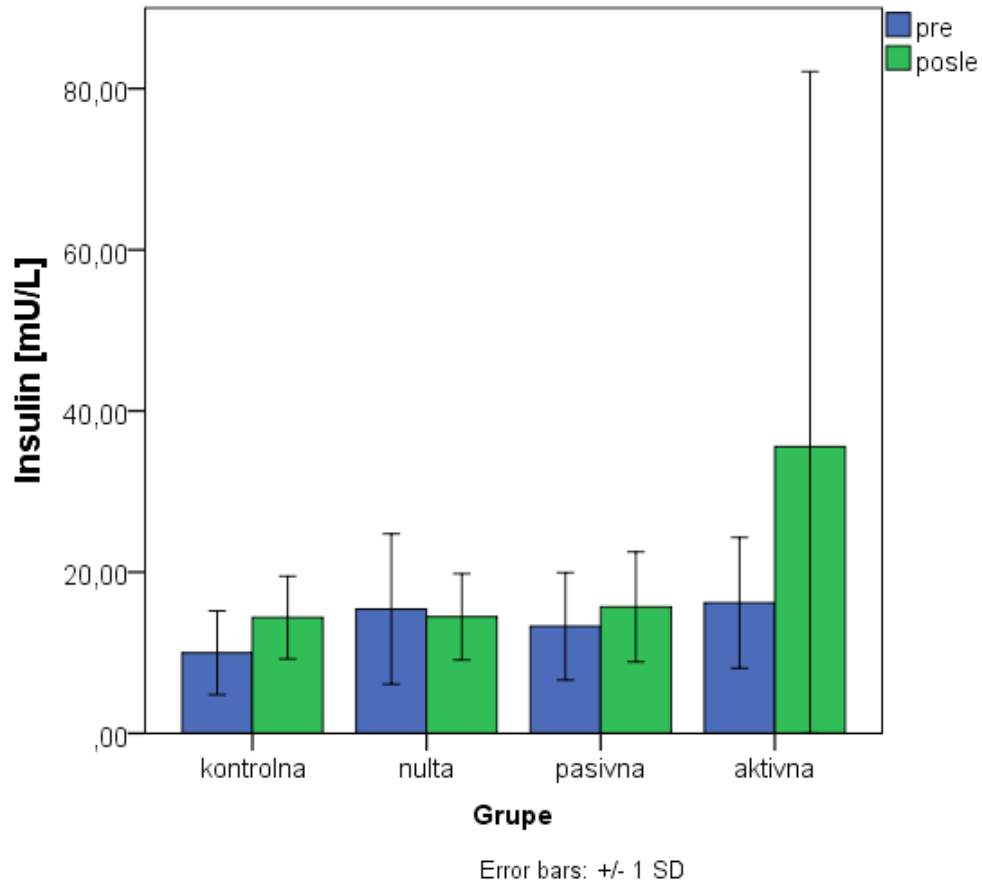
Такође, ни у оквиру једне испитиване групе није се јавила статистичка значајност пре и после интервенције.



Слика 28. Пролактин у испитиваним групама током експеримента

Добијене вредности за параметар пролактин нису пратиле нормалну расподелу па су због тога коришћени непараметарски тестови за анализу резултата. Статистичке методе показују да постоји висока статистичка значајност између вредности пролактина пре и након интервенције $p=0.000^{**}$.

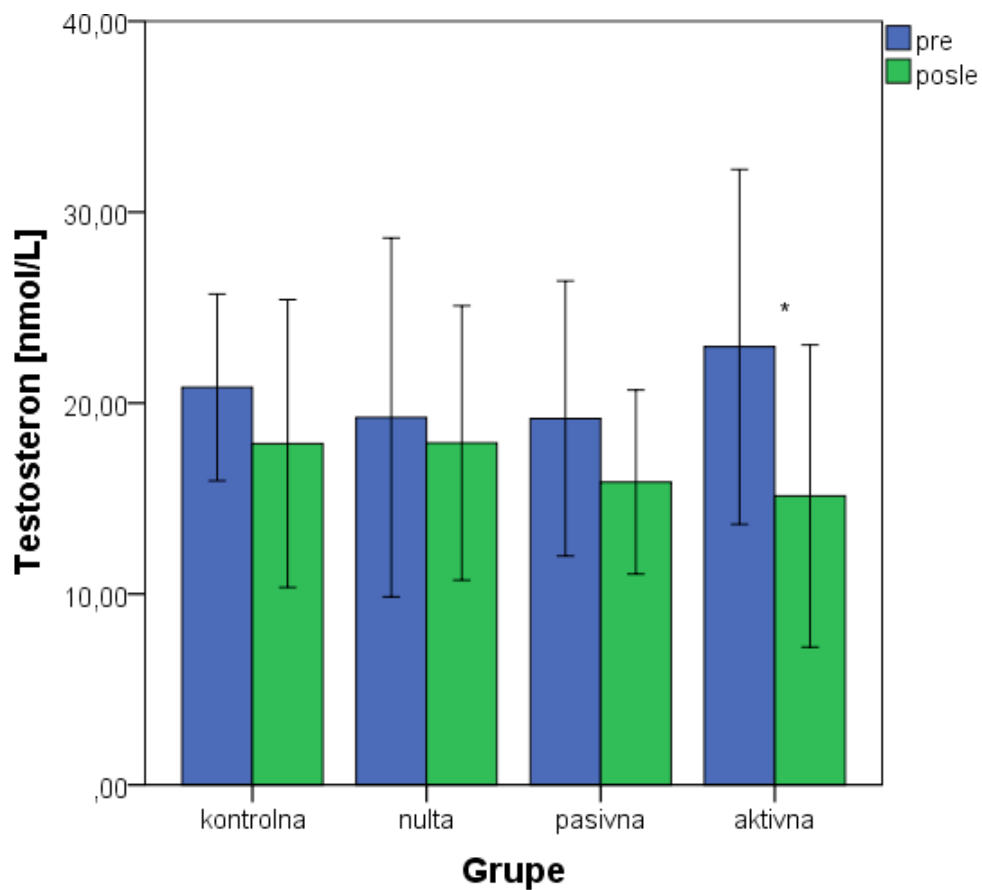
У оквиру испитиваних група у нултој групи постоји висока статистичка значајност у вредностима пре и након интервенције $p=0.007^{**}$, у пасивној такође се јавља оваква значајност где је $p=0.005^{**}$. И у активној групи имамо идентичну ситуацију где је $p=0.008^{**}$.



Слика 29. Инсулин у испитиваним групама током експеримента

За анализу су коришћени непараметарски тестови јер вредности добијене за параметар инсулин нису пратиле нормалну расподелу.

Нема статистичке значајности између добијених вредности пре и након интервенције, такође, ни у једној од испитиваних група се не јавља статистичка значајност у поређењу вредности добијених пре и након интервенције.



Слика 30. Тестостерон у испитиваним групама током експеримента

Како мерене вредности нису пратиле нормалну расподелу коришћени су непараметарски тестови за анализу. Постоји статистичка значајност између измерених вредности пре и након интервенције за посматрани параметар тестостерон $p=0.012^*$. Међутим, то потиче од једине статистичке значајности у оквиру испитиваних група и то у активној групи где је $p=0.011^{**}$.

Резултати тестирања хипотезе о разликама између добијених вредности за сваки параметар појединачно и за два различита мерења између тестираних група

Табела 22. Прво мерење: статистичка значајност између група за сваки од тестираних параметара

Испитивани Параметар	TSH <i>пре</i>	FT4 <i>пре</i>	Кортизол <i>пре</i>	Пролактин <i>пре</i>	Инсулин <i>пре</i>	Тестостерон <i>пре</i>
Статистичка значајност између група	$p > 0.05$	$p > 0.05$	$p > 0.05$	$p > 0.05$	$p > 0.05$	$p > 0.05$

Табела 23. Друго мерење: статистичка значајност између група за сваки од тестираних параметара

Испитивани Параметар	TSH <i>после</i>	FT4 <i>после</i>	Кортизол <i>после</i>	Пролактин <i>после</i>	Инсулин <i>после</i>	Тестостерон <i>после</i>
Статистичка значајност између група	$p > 0.05$	$p > 0.05$	$p > 0.05$	KvsO $p = 0.011^*$ KvsP $p = 0.000^{**}$ KvsA $p = 0.006^{**}$ OvsP $p = 0.029^*$ PvsA $p = 0.028^*$	$p > 0.05$	$p > 0.05$

V

ДИСКУСИЈА

5. 1. АНТРОПОМЕТРИЈСКЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ ИСПИТАНИКА

Целокупан експериментални протокол у овој студији је започет мерењем и упоређивањем основних и изведених антропометријских параметара. Основне антропометријске карактеристике наших испитаника (телесна висина и телесна маса) су представљене на Табели 5, на којој јасно уочавамо да се ови антропометријски показатељи нису статистички значајно разликовали међу свим испитиваним групама. Ови резултати показују да постоји висок степен хомогености студијског узорка што нам је било изузетно важно за валидност и објективност анализе осталих спроведених тестова тј. добијених резултата.

У даљем делу истраживања смо на основу измерених вредности телесне висине, телесне масе и дебљине кожних набора (на четири тачке), израчунали тзв. изведене антропометријске показатеље: површину тела, индекс телесне масе, проценат масти у телу и безмасну ("мршаву") телесну масу (Табела 6). Анализом ових резултата можемо запазити да се ни они, такође, нису статистички значајно разликовали између група. Ови налази на тај начин представљају потврду претходних резултата (из Табеле 5) и омогућавају нам да изједначимо нашу популацију испитаника према оним антропометријским параметрима који могу утицати, односно евентуално модификовати остале резултате од примарног значаја за ову студију (показатељи терморегулације, степен дехидратације и ергометријска испитивања).

5. 2. ЕРГОМЕТРИЈСКЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ

Ергометријско тестирање у нашој студији је подразумевало мерење максималне потрошње кисеоника (VO_{2max}). VO_{2max} представља најчешће коришћен показатељ за процену аеробног капацитета, односно физичке утренираности индивидуе. Он се постиже у тренутку кад потрошња кисеоника организма достигне равнотежно стање (не повећава се) упркос даљем повећању физичког оптерећења (109). Овај параметар се може изразити као апсолутна вредност (Л/мин), или као релативна максимална потрошња кисеоника (мл/кг/мин). Обзиром да релативни VO_{2max} омогућава представљање максималне потрошње кисеоника по килограму

телесне тежине и тако даје прецизнију процену аеробног стања појединца, у новије време се чешће користи у пракси, тако да смо се и ми одлучили да га употребимо.

Поред тога, да би се избегао утицај садржаја телесне масти, максимална потрошња кисеоника је изражена у милилитрима по килограму безмасне "мршаве" масе у току једног минута (VO_{2max}/LBM). У садашњој студији смо VO_{2max} одређивали индиректно, преко пулса, методом прогресивног оптерећења по Брусу, уз коришћење покретне траке, тј тредмила (105). Иначе у циљу процене адекватног стања кардиоваскуларног система, сваком испитанику је пре започињања теста урађен електрокардиограм и измерен крвни притисак у миру

Вредности VO_{2max} које смо добили ергометријским испитивањем показују да целокупна популација војника коју смо обухватили студијом (у све четири групе), има изузетно високе вредности овог параметара (Табела 7) које су веома блиске онима који се срећу код професионалних (врхунски утренираних) спортиста (110). То значи да наши испитаници поседују одличан аеробни капацитет и физичку утренираност која може бити потврда доследно спроведене и стручно планиране војне обуке.

Анализом овог ергометријског налаза између испитиваних група можемо уочити да међу њима није било разлике у вредностима VO_{2max} (Табела 7). Ови налази нам сугеришу да наши испитанци имају уједначени степен физичке спремности, односно, да постоји хомогеност студијског узорка и у погледу овог параметра, што такође може бити важно за тачнију процену и компарацију осталих резултата међу групама.

5. 3. ПОКАЗАТЕЉИ ТЕРМОРЕГУЛАЦИЈЕ

Терморегулација се може дефинисати као способност организма да одржава телесну температуру у оптималним границама и један је од основних аспеката процеса хомеостазе. Многе физичке особине материје, од агрегатног стања преко густине, растворљивости, напона паре, електричне проводљивости до индекса преламања зависе од температуре. Слично, од температуре зависи којом ће се брзином одвијати нека хемијска реакција у сложеном систему функционисања ћелија и ткива, и које ће реакције у њима да се одиграју.

То је један од разлога што код животиња и човека постоји неколико врло сложених механизма за одржавање телесне температуре у оптималним границама, како њено значајније одступање не би пореметило функционисање организма. Ако тело није у стању да одржава нормалну телесну температуру, у оквиру физиолошких вредности, она значајно расте изнад нормале. Такво стање је познато као хипертермије (прегревање). За људе, то се дешава када је тело изложено константним температурама од око 55°C, дуже време (више од неколико сати). Супротно стање, од хипертермије је хипотермија (расхлађивање) када телесна температура опада испод нормалног нивоа (111).

Зато што промене телесне температуре утичу на различите виталне процесе у организму као што је одвијање ензимских реакција, метаболизам, (нпр. повећањем температуре за 10°C, ензимске реакције, стопа метаболизма и срчани рад се убрзавају се 2-3 пута), физичке особине ћелијске мембране, нарочито њене липидне компоненте итд, терморегулација има посебан значај у изучавању физиологије хомеостазе у организму животиња и човека.

Као и код других сисара, терморегулација је важан аспект људске хомеостазе. Људски организам топлоту највише генерише у дубоким органима, посебно у јетри, мозгу и срцу, и контрахованим скелетним мишићима (86, 87). Људи су кроз еволутивни развој били приморани да се адаптирају на велику разноврсност климе, укључујући ту и топло-влажну и топло-суву, а то чине и данас. Високе температуре представљају озбиљно напрезање за људско тело, стављајући га у велику опасност од озледа па чак и смрти. За људе, прилагођавање различитим климатским условима укључује не само физиолошке механизме које је он стекао кроз еволутивни развој, већ и свесно развијене механизме културне адаптације боравка у животној средини (112).

Физиолошки се телесна температура човека креће у распону од 36,3°C – 37,1°C (+/- 1,95 стандардна девијација), с`тим што различити делови тела имају различиту температуру, која варира у односу на температуру околине. екстремитети су углавном хладнији од осталих делова тела. Ректална (чмарна) температура представља унутрашњу температуру тела и најмање варира зависно од спољашње температуре. Орална (устна) температура је физиолошки за 0,5°C нижа

од ректалне, али на њу могу да утичу многи фактори, као што су уношење топлих и хладних напитака, жвакање гуме и дисање на уста.

Организам човека користи четири основна начина (механизма) за губитак топлоте: конвекцију, кондукцију, зрачење и испаравање. Ако је температура коже виша од околине, тело може изгубити топлоту зрачењем и проводљивошћу. Међутим, ако је температура околине виша од коже, тело заправо добија топлоту зрачењем и проводљивошћу. У таквим условима, једино средство којим тело може да се ослободи вишка топлоте је механизам испаравања. Дакле, када је температура виша од температуре коже, који год фактор да спречава адекватно испаравање изазваће пораст унутрашње телесне температуре (86, 87).

Са аспекта наше студије је важно напоменути да током физичког напрезања (спортских активности), испаравање постаје главни начин губитка топлоте (113). Иначе, влага утиче на терморегулацију тако што ограничава испаравање зноја и на тај начин смањује губитка топлоте (113).

Коже помаже у хомеостази организма (одржавањем различитих фактора тела константним нпр. температуру). Она то чини тако што реагује другачије у топлим и хладним условима, тако да унутрашња температура тела стално остаје мање-више константна. Вазодилатација крвних судова и знојење су примарни начина на који људи покушавају да изгубе вишак топлоте тела (114).

Централни нервни систем утиче на стварање вишка топлоте кроз безбројне реакције које се у њему одигравају. Занимљиво, неке студије су показале да чак и мисаони процеси стварају топлоту. Зато мозак има комплексан систем крвних судова, који га чувају од прегрејавања, тако што повећавају проток крви кроз танак слој коже на глави, омогућавајући топлоти да лако напушта тело (115, 116).

У нашој студији смо током експерименталног периода, односно излагања физичком напору у условима топле средине и у условима комфора, код сваког испитаника континуирано пратили средњу температуру коже, унутрашњу (тимпаничну) температуру, срчану фреквенцу и количину знојења. И на овом месту је важно истаћи да с обзиром да је комплетан експеримент у 0 групи завршио само један испитаник, резултати ове групе су приказани само до 70-тог минута, докле су и статистички обрађивани.

Средња температура коже била је најнижа у контролној групи испитаника (Табела 8), (који су изложени физичком напору у комфорним условима) и она се у сваком моменту мерења статистички значајно разликовала у односу на остале испитиване групе (Табеле 9-11). Овај резултат се може сматрати очекиваним, будући да су испитаници из контролне групе били изложени физичкој активности у најоптималнијим температурним (климатским) условима спољне средине.

На овај начин смо потврдили све претходно изнете податке о ефектима спољне температуре на температуру тела, поготово у условима физичке активности, што су показали резултати у остале три испитиване групе (у којима је физичко оптерећење, без обзира на тип аклиматизације, било спроведено на температури од 40 °C). Другим речима, повишена температура околине, превазилази (исцрпљује) механизме организма за снижење и контролу температуре тела, што последично умањује и физичку способност. Механизам по коме ће прегрејаност организма умањити (угрозити) физичку радну способност војника и на самом крају, уколико се не коригује, потпуно је зауставити, се вероватно заснива на постојању тзв. *хомеостатске хијерархије* људског организма (87).

Наиме, предложени механизам се базира на већ поменутој чињеници да је одражавање терморегулације један од најзначајнијих хомеостатских задатака нашег организма (87). У условима какви су били у нашем експерименту, где је поред повећања телесне температуре дошло и до обављања мишићног рада (ходања на покретној траци), организам је морао да, између осталог, усклади две хомеостатске варијабле - 1) одржавање адекватне терморегулације и 2) омогућавање одговарајуће прокрвљености мишића ногу за ходање при додатом терету. Поштујући принцип хомеостатске хијерархије организам ће се за примарну варијаблу коју треба да избалансира одлучити за терморегулацију (и спречити опасност од хипертермије која може довести до денатурације ћелијских протеина) и усмеравањем крви у кожу, ради одавања топлоте, смањити доток крви у мишиће, што ће убрзати настанак мишићног замора, односно умањити физичку издржљивост (87).

Динамика средњих кожных температурама у испитиваним групама су у току првих 20 минута експеримента расле, да би након тога до краја експеримента задржавале сличне вредности (Слика 10). Врло интересантно, испитаници у

групама **II** и **A** се према средњој температури коже нису међу собом разликовали ни у једном моменту мерења, што може да нам укаже да врста аклиматизације не утиче битно на способност организма да контролише терморегулацију.

Са друге стране, у **0** групи (чији чланови нису били изложени било ком облику аклиматизације) су измерене статистички значајно веће температуре коже (и то у периоду између 50-ог и 70-ог минута). То показује да, генерално гледано, присуство аклиматизације може позитивно да утиче на одржавање односно контролу терморегулације организма у условима физичке активности и високе температуре тела.

Сумарно посматрано ови налази нам сугеришу да 1. постојање аклиматизације побољшава адаптабилност организма на физичку активност током високе температуре спољне средине, 2. облик аклиматизације (пасивна или активна) не мења битно ефекат излагања самој аклиматизацији, 3. аклиматизација може представљати врло корисну методу за припрему војника за које се очекује да ће своје војне задатке обављати у условим топле климе, као што је случај са нашим војницима који у склопу мировних мисија одлазе у Авганистан.

Као што смо већ напоменули, унутрашњу температуру смо мерили преко одређивања температуре бубне опне. Почетна вредност унутрашње температуре, односно вредност тимпаничне температуре измерена у "нултом минути" (по завршеној припреми, а непосредно пре почетка физичке активности) се значајно разликовала између група. Тако је у **K** групи (током целог експеримента) забележена најмања вредност унутрашње температуре (Табела 8, слика 11), а у **0** групи највећа (37.8 ± 0.2), док се вредности у **II** и **A** групи у "нултом минути" нису међусобно разликовале (Слика 11). Овај налаз представља потврду претходних резултата кожних температура, где је такође у групи која је била изложена физичком оптерећењу на комфорној температури ($20\text{ }^{\circ}\text{C}$), и кожна температура била најнижа (Табела 8). У том смислу вредности тимпаничне температуре могу бити показатељ унутрашњег температурног стања организма.

Поред тога, непостојање разлике у вредностима тимпаничне температуре између група **II** и **A**, нам још једном указује да тип аклиматизације нема битнијег утицаја на укупну (спољашњу и унутрашњу) температуру тела.

Међутим, треба поменути да су се вредности унутрашње температуре у **II** групи након 80-ог минута тестирања, постала значајно већа у односу на групу **A** (и та разлика се одржавала до краја експеримента), што јасно сугерише да, ипак активан тип аклиматизације може имати позитивне ефекте на адаптацију организма током дуготрајнијих излагања физичком напору, односно да корисни ефекти овог облика аклиматизације почињу да се остварују тек након дужег временског периода.

Насупрот томе, од 15-ог минута надаље, статистички највеће вредности тимпаничне температуре измерене су у **0** групи. Ова значајност разлике се одржавала до 70-ог минута, када је више нисмо тестирали, пошто је дотле експеримент прекинут код свих испитаника из ове групе осим једног. И овај резултат може такође бити очекиван и ићи у прилог претходним, будући да показује да код неаклиматизованих војника који су били изложени високој температури, знатно брже наступа повећање укупне телесне температуре која прети да умањи њихову физичку способност.

Што се тиче резултата које се односе на срчану фреквенцу, можемо увидети, да се почетна вредност срчане фреквенце такође значајно разликовала између група. И овде су, као и услучају спољашње и унутрашње температуре, најмање вредности измерене у **K** групи, а највеће у **0** групи (Слика 10). Анализом овог резултата нам се опет намеће закључак да је пораст срчане фреквенце био у директној корелацији са порастом температуре тела и претходном аклиматизацијом. На тај начина изгледа да се, у одсуству аклиматизације, са повећањем телесне температуре повећава фреквенца срца. То другим речима значи да се повећањем температуре тела редукује физичка способност војника. У том смислу претходна аклиматизација може да буде од изузетног значаја, што су и показали резултати у групама **II** и **A** (ниже вредности срчане фреквенце од неаклиматизованих група, али без значајности у вредностима међу собом ни у једном моменту мерења) (Слика 10). Све ове резултате можемо сагледати у светлу значајне потврде великог утицаја температуре на физичку издржљивост војника, али и значаја аклиматизације за њихову бољу адаптацију на задате услове окружења и радне задатке.

И на крају, један од значајних показатеља способности организма да очува задовољавајућу терморегулацију, може бити интензитет знојења. У нашој студији је интензитет знојења (Sweat rate - SwR) израчунат из разлике у телесној маси пре и после излагања топлотном стресу, који је био коригован за унос воде и излучивање урина у том периоду. Вредност смо изразили као изгубљену масу, односно запремину течности по јединици површине тела за сат времена ($l/m^2/h$).

Интезитет знојења је био статистички значајно најмањи у **К** групи (Слика 13), и то у односу на све остале групе, које се нису разликовале међу собом: (Слика 13). Анализом ових резултата, такође уочавамо да су они сасвим логични, те да је у групи која је била изложена најмањем топлотном стресу, дошло до најмање потребе организма за одавањем топлоте, што је овој групи испитаника омогућило да најлакше одржи адекватан ниво терморегулације. Поред тога, одсуство разлике у овом параметру између остале три групе сугерише да је на интензитет знојења много већи утицај имала температура околине, него претходна изложеност аклиматизацији.

5. 4. БИОХЕМИЈСКИ ПОКАЗАТЕЉИ

Одређивањем вредности различитих биохемијских маркера у крви наших испитаника, пре и после експерименталног протокола и поређењем добијених резултата, смо желели да добијемо увид у реакцију унутрашњих система организма на излагање физичком напору у условима топлотног стреса.

Да би смо испитивање учинили што валиднијим и што реалније представимо реалну ситуацију каква се среће приликом обављање војничких активности, сваку групу испитаника смо изложили ходању на покретној траци при оптерећењу додатном тежином која симулира тежину опреме и личног наоружања (ранац на леђима, напуњен врећицама са песком, укупне масе 20 kg). Познато је да се током оваквог физичког напора, односно акутног наступа (пролонгиране), поготово интензивне физичке активности (војнички марш или остале активности војника под комплетном ратном опремом-оптерећењем) јавља стање познато као "нема" или "тиха" инфламација организма, нарочито мишићног система (117).

Наиме, познато је да напорно вежбање провоцира запаљења мишићних влакана (118-119), што доводи до његовог оштећења, замора и смањења мишићних перформанси (117).

Међу главним етиолошким чиниоцима оштећења и некрозе мишића се наводе смањење расположивости АТП-а, поремећаји у хомеостазу калцијума и прекомерно стварање слободних радикала (120). Мишићна оштећења пролазе кроз више фаза. Иницијално, долази до оштећења миофибрила, саркоплазматског ретикулума, и сарколеме (121). Запажено је да током првих 15 минута ексцентричних контракција, настаје поремећај у архитектури цитоскелета (122). Повећање интрацелуларног калцијума може да активира ензиме типа протеаза и фосфолипаза и тако настави даље оштећење ћелијских органела (120, 121).

Иначе, разлике у степену оштећења мишића су забележене међу половима и на хуманим и анималним моделима (123). Те разлике се најчешће огледају у концентрацији креатин киназе (ЦК) (124), инфламаторном одговору (125). Претпоставља се да један од фактора који могу утицати на ове разлике представља женски полни хормон 17 β -естрадиол (126). Због своје способности да делују као антиоксиданси и стабилизатор ћелијске мембране, преко своје интеракције са фосфолипидним двослојем, 17 β -естрадиол може имати позитиван ефекат на мишићну снагу и смањити оштећења мишићне мембране (126).

Са аспекта наше студије је важно истаћи да исцрпљујућа физичка активност може бити праћена порастом броја укупних леукоцита у периферној крви, односно повишеним вредностима апсолутне и релативне леукоцитарне формуле. Тако су новија истраживања показала да интензивни физички напор изазива инфилтрацију леукоцита (поготово гранулоцита) (127) и осталих инфламаторних ћелија и последичну секрецију проинфламаторних цитокина (128), што са своје стране доводи до мишићних оштећења. Поред повећања броја гранулоцита (нарочито неутрофила), у појединим студијама се истиче и пораст броја лимфоцита, који такође могу изазвати накнадна оштећења ткива и тиме отежати опоравак односно умањити физичку способност појединца (129).

Биохемијски показатељи у нашој студији су у корелацији са овим сазнањима. Наиме, у свим групама (осим у групи **0**) смо забележили повећање броја леукоцита након излагања физичкој активности током топлотног стреса

(Табеле 12-15). Треба рећи да је и у групи **0** такође дошло до пораста броја леукоцита, али он није био статистички значајан (Табела 13). Ови резултати јасно показују да је, као и у претходним студијама, и у организму наших испитаника дошло до реакције имуног система (повећања броја леукоцита) на физички стрес током топлотног напора. Овај одговор имуног система свакако прети да изазове оштећења склетених мишића што неизоставно може да умањи њихову физичку издржљивост. Поред тога, на основу ових резултата уочавамо да у овом случају, аклиматизација није протективно деловала на ову имунску реакцију, што се види на основу упоредне анализе вредности леукоцита између група (Слика 14).

Као што смо већ поменули као последица мишићне инфилтрације односно укупног увећања броја леукоцита, може доћи до мишићних оштећења или чак некрозе овог ткива, про чему се за манифестацију ових оштећења најчешће користе концентрације креатин киназе ЦК, лактат дехидрогеназе (ЛДХ), и осталих ензима мишићног ткива (124, 125). Резултати наше студије показују да је у свим испитиваним групама (осим у групи **II**) дошло до значајног пораста концентрације ЦК и ЛДХ (Табеле 12-15). Налаз повишених концентрација ових ензима може да индикује да је након топлотног стреса у комбинацији са физичким оптерећењем, започет процес инфилтрације и оштећења мишићног ткива наших војника који заједно са другим факторима убрзава њихову исцрпљеност односно осећај замора што се одразило прекидањем физичке активности (ходања). Наши резултати су у сагласности са студијом Армстронга и сарадника који су такође доказали да код војника изложених топлотном стресу долази до повећања вредности ЦК у првим часовима након физичког оптерећења (130).

Резултат групе **II** у којој није дошло до пораста вредности поменутих ензима, може да нам укаже на позитиван ефекат пасивне аклиматизације у овом случају. Наиме, очигледно да аклиматизација која не укључује претходну физичку активност (као у групи **A**) не индукује појаву ткивних оштећења која би се манифестовала кроз пораст концентрације ЦК и ЛДХ (Табела 14). То значи да додатна физичка активност као саставни део активне аклиматизације продужено оптерећује организам (коме након тога следи интензивна физичка активност) односно убрзава развој оштећења мишићних ћелија групи (Табела 15).

Управо због тога разлике у овим резултатима између група **II** и **A** могу да буду одличан показатељ за избор аклиматизације код војника који се припремају за боравак у топлим климатским условима. У овом случају наши резултати јасно истичу корисно дејство пасивне аклиматизације.

Уколико потенцијално настане, деградација мишића се може даље пратити кроз низ биохемијских реакција које се надовезују једна на другу и које са својим међупродуктима могу бити изузетно корисне у добијању комплетне слике мишићних промена, односно догађаја на целуларном нивоу. У том смислу централни молекул у овим процесима може бити глутамат. Глутамат представља карбоксилатни ањон или со не-есенцијалне глутаминске киселине (131). То је један од кључних молекула у ћелијском метаболизму, посебно важан за метаболизам протеина. Код људи, дијетарни протеини се разлажу у аминокиселине, које служе као метаболичко гориво за друге функционалне процесе у телу. Кључни процес у деградацији аминокиселина је трансминација, у коме се амино група једне аминокиселине преноси на α -кетокиселину, што је типично катализовано трансминазама (АСТ и АЛТ).

Као резултат ових реакција разградње протеина (поготово у мишићима) односно аминокиселина настаје између осталог и глутамат. Глутамат игра важну улогу у одстрањивању из тела сувишног или бескорисног азота који је значајан показатељ мишићног метаболизма, односно разградње мишића. Глутамат подлеже деаминацији, при чему се добија амонијак (NH_3) (131). Амонијак (као амонијум) се онда излучује првенствено као уреја, синтетизована у јетри. Трансминација може тако бити повезана са деаминацијом, ефективно дозвољавајући азоту из амино група аминокиселина да буде одстрањен, путем глутамата као интермедијара, и коначно излучен из тела у облику уреје (132). Из свега наведеног можемо увидети да управо "осовина АСТ/АЛТ-глутамат- NH_3 -уреа" може бити један од најпоузданијих маркера даљег мишићног оштећења. Зато смо поред одређивања вредности трансминаза пратили и вредности амонијачног јона (NH_3), и тзв. однос уреја-азот у крви - БУН тест (blood urea nitrogen (BUN)).

У нашој студији вредности трансминаза (АСТ и АЛТ) се нису значајно мењале пре и после експерименталног периода (изузев повећања њихових нивоа у

групи **0**). Ови резултати показују да иако постоји евидентно нарушавање интегритета мишићног ткива (манифестовано кроз пораст концентрације ЦК и ЛДХ), ово оштећење није дубљег, односно интензивнијег карактера, што се одражава кроз непромењене вредности АСТ, АЛТ, као рефлектора метаболизма глутамата, али и непромењених вредности NH_3 (осим опет у групи **0**). Ови налази су у сагласности са сазнањима претходно поменутог истраживања (132), али се разликују од резултата једне од најсвежијих студија Leibowitz-а и коаутора који су забележили пораст нивоа ових трансминаза до 6 сати након излагања интензивној физичкој активности (133).

Ипак, разлика у добијеним резултатима може бити последица нешто другачијег експерименталног протокола јер у наведеној студији није било излагања топлотном стресу (као важном фактору убрзања мишићног замора, а самим тим и прекида активности која би довела до обимнијег мишићног оштећења), и испитанике су чинили здрави добровољци (133). Пораст нивоа АСТ и АЛТ у групи **0** говори у прилог значају аклиматизације (било пасивне или активне) у смислу ублажавања ткивних оштећења приликом излагања физичком напору у условима топлотног стреса.

Коришћењем БУН теста смо били у прилици да испитамо количину азота који се ослободи у нашем организму преко уреје, што може бити од значаја за добијање комплетне слике метаболизма (катаболизма) протеина наших испитаника. Резултати које смо добили везано за овај биохемијски показатељ су врло интересантни и сумарно показују да је повећан однос уреа-азот уочен у групама **0** и **A** (Табеле 13, 14), те да код ових испитаника очигледно постоји обимније оштећење мишића, поготово у групи **0** код које је већ забележен пораст концентрације NH_3 који је у директној вези са вредностима БУН-а, као што смо већ објаснили раније. Такође, логичан налаз је и пораст БУН-а у групи **A**, обзиром да је овај тип аклиматизације укључивао и претходну физичку активност, на коју се надовезао тест оптерећења током топлотног стреса.

Са друге стране, један од примарних циљева ове студије је био да испитамо коагулациони статус војника током физичке активности приликом излагања топлотном стресу и с`тим у вези да утврдимо утицај аклиматизације на биохемијске параметре хемостазе. Коагулациони статус у нашем истраживању смо

процењивали путем одређивања следећих хемостазних чинилаца: укупног броја тромбоцита, (активирано) парцијално тромбoplastинско време-(а)ПТТ, и активност антитромбина III (АТ).

Поред броја тромбоцита чије повишене вредности могу указивати на превагу про-коагулационих процеса у организму, на овом месту је важно напоменути и основни значај ПТТ-а и АТ-а. Укратко, ПТТ (активирано парцијално тромбoplastинско време представља индикатора ефикасности унутрашњег и спољашњег, односно заједничког пута коагулације крви. Осим откривања абнормалности у коагулацији крви, ПТТ се такође користи за праћење учинка лечења хепарином (87). Постоје подаци да, поред осталог, ПТТ може бити продужено приликом разних облика запаљенских реакција (134). ПТТ се готово увек користи у комбинацији са протромбинским временом (ПТ) ради испитивања очуваности целокупног каскадног система коагулације (134). Антитромбин III (АТ) је мали гликопротеински молекул који се синтетише у јетри и припада протеазама. Његова основна физиолошка функција се односи на инхибицију различитих про-коагулационих молекула, пре свега, тромбина, фактора IXa, и Xa, чиме ремети процес коагулације (135).

Анализом броја тромбоцита пре и након експерименталног протокола можемо уочити да је у свим испитиваним групама дошло до пораста њиховог броја након завршеног експерименталног периода (Табеле 12-15). То нам, генерално, показује да је физички напор код наших испитаника био повезан са порастом броја ових ћелијских елемената, без обзира на спровођење аклиматизације. Овај резултат нам на тај начин сугерише, да бар када је реч о броју тромбоцита, аклиматизација се није показала као ефикасна припремна процедура.

Пораст броја тромбоцита код свих експерименталних група се може објаснити као последица физичке активности (поготово интензивне) на ове ћелијске елементе (136). Наиме, најновија истраживања су доказала да се непосредно након исцрпљујућег физичког напора јавља пролазно повећање броја крвних плочица, који се враћа на базалне вредности најчешће након два часа (135). Такође, овај пораст је проминентнији код особа које су боље физичке спреме (код тренираних), што је свакако случај са припадницима војних јединица.

Као што смо напоменули поред броја тромбоцита, коагулациони статус наших испитаника само процењивали и на основу вредности ПТТ и АТ, односно очуваности комплетног каскадног пута коагулације, и активности антитромбина који се овом процесу успротставља. Налази које смо добили су врло занимљиви и на основу њих можемо запазити да је једино у групама **0** и **A** дошло до битнијих промена вредности ПТТ, у смислу његовог продужења (Табеле 12-15). Ови резултати нам на тај начин сугеришу који тип аклиматизације може бити благотворан и спречити појаву про-коагулантног стања код наших испитаника. У том смислу, продужење ПТТ у групи **0** (без аклиматизације) и групи **A** (активна аклиматизација) односно непостојање битнијих промена у групи **II** (пасивна аклиматизација), још једном истиче значај пасивне аклиматизације као најоптималнијег начина за припрему војника за обављање војних задатака у топлим климатским условима. Иначе, у доступним базама података нема релевантних студија које се баве испитивањем броја тромбоцита у оквиру ове проблематике, па је и тешко извршити одговарајућу компарацију са нашом студијом.

Сумарно посматрано наши резултати показују да аклиматизација може бити од значаја за контролу про-/анти коагулационог статуса, односно у зависности од типа аклиматизације овај баланс се може мењати, при чему позитивне ефекте остварује једино пасивни тип аклиматизације, који тиме може задобити већу пажњу у смислу укључења ове процедуре у припрему војника током боравка у топлим климатским условима.

Последњи биохемијски параметар кога смо испитивали је представљао ниво глукозе у крви пре и након спроведеног експерименталног протокола. Резултати које смо добили показују да је у свим испитиваним групама дошло до пораста вредности глукозе у крви (Табеле 12-15). То значи да је без обзира на присуство аклиматизације и топлотног стреса, пораст нивоа глукозе наших испитаника вероватно настао као последица физичке активности. Овај пораст може највероватније бити последица интензивне активности скелетних мишића и њихове акутне потребе за великом количином енергије, чиме је дошло до акумулације глукозе у крви коју скелетни мишићи непосредно након физичке активности (када смо и одређивали њен ниво) још увек нису могли да искористе, а чији се повратак на базалне (или чак ниже) вредности очекује у првим сатима одмора (137).

Поред тога, овај налаз показује, да када је реч о овом биохемијском показатељу, аклиматизација (пасивна и/или активна) није имала битнији утицај на његову динамику.

5. 5. ХОРМОНСКИ ПОКАЗАТЕЉИ

Последњи део нашег истраживања се односио на испитивање утицаја аклиматизације на хормонски статус војника изложених физичком напору у условима топлотног стреса. На овај начин смо желели да испитамо какав ефекат има физичко оптерећење и топлотни стрес на функцију хипоталамо-хипофизне осовине и да ли аклиматизациона припрема може да модификује те ефекте.

Увид у хормонски статус смо добили одређивањем нивоа хормона основних ендокриних жлезда (ТСХ, ФТ4, инсулина, кортизола, пролактина и тестостерона). На самом почетку треба рећи да је ова тема поготово са аспекта војне проблематике веома слабо проучавана, те у литератури има свега неколико студија (138, 139) које се донекле базирају на експерименталном моделу који је сличан нашем.

У нашој студији смо функцију тиреоидне жлезде испитивали одређивањем нивоа тиреостимулишућег хормона (ТСХ) и слободне фракције тироксина (ФТ4). Најновија истраживања су указала да интензивна физичка активност (без обзира на топлотне услове спољне средине) могу да мењају функцију штитасте жлезде а самим тим и концентрације њених хормона у крви (140, 141). Наскнеу и сарадници се тако проучавали функцију ове жлезде код војника током неколико дана извођења војних вежби (142). Они су забележили драматичан пад нивоа ових хормона након експерименталног периода, који се могао поредити са хипотиреоидизмом (142). Поменуте студије које представљају сличне резултате, показују да се враћање нивоа штитне жлезде на физиолошке вредности очекује након 2-3 дана (140, 141).

Узрок редуковане функције тиреоидне жлезде у поменутим ситуацијама још увек није довољно познат, али се сматра да може бити последица повећаног коришћења Т3 и Т4 од стране мишићног ткива (и тиме смањења њиховог нивоа у

периферној крви) као и умањене секреције од стране саме жлезде услед ослабљене циркулације која се среће код продужене физичке активности (143, 144).

Резултати наше студије показују да ни у једној од група није било значајнијих промена у нивоима ТСХ и ФТ4 након завршеног експерименталног периода (Табеле 18-21, Сlike 25, 26). Једно од објашњења разлике у резултатима ове студије и истраживања Наскнеу и сарадника (који је такође обухватио војну популацију) (142), је временски интервал физичког оптерећења који је у поменутој студији трајао неколико дана, чиме је вероватно било више времена да дође до пада нивоа ових хормона. То потврђује и неподударност између вредности срчане фреквенце наших испитаника (Слика 10) и концентрације ТСХ и ФТ4, јер је пораст фреквенце у појединим групама био вероватно последица саме акутне физичке активности, а не ефекта ових хормона на срце, за шта је било потребно више времена. Поред тога ови налази показују да аклиматизација није имала битнији утицај на функцију штитасте жлезде, што може да иде у прилог њеног позитивног дејства јер није била повезана ни са повећањем ни са смањењем њене секреције.

Одговор наших испитаника на (физички и топлотни стрес) смо процењивали на основу нивоа кортизола. Већ је добро познато да поред адреналина, и норадреналина, кортизол представља најважнији хормон чија се концентрација у крви повећава непосредно, током и извесно време након било које врсте психичког и/или физичког стреса (145). Повишена секреција поменутих хормона мобилишући депое угљених хидрата, масти и протеина припрема организам за предстојећи психо-физички стресни догађај и омогућава му да га што лакше превезиђе (145).

Тако су недавне студије забележиле повишен ниво овог хормона као одговор на физичко оптерећење (146) које може бити врло корисно за постизање бољих спортских перформанси односно повећати мишићну издржљивост и снагу (147). Најновије студије међутим доносе податке и о повезаности кортизола са интензивним физичким напорима какви се јављају током војних активности. Истраживачка група Morgan-а и сарадника је једна од ретких која проучава динамику кортизола и уопште хормонску реакцију код припадника војника јединица током извођења различитих војних задатака који подразумевају сложене комбинације ментално-физичког стреса.

У једном од њихових истраживања они су показали да се нивои кортизола повећавају као одговор на исцрпљујуће физичко оптерећење - тзв. обука преживљавања (која обухвата и различите температурне варијације) код професионалних војника (148). Ипак осим сазнања ове групе аутора готово да нема других извора информација везаних за садашњу проблематику, што је чини и даље отвореном и потнецијално стратешки важном за даља испитивања.

У нашој студији није било значајнијих промена у нивоима кортизола након експерименталног протокола ни у једној од испитиваних група (Табеле 18-21, Слика 27). Базирајући се на претходно изнетим подацима, наши резултати могу да укажу да: а) физичка активност, али и топлотни стрес очигледно нису били довољног интензитета да би узроковали повећано ослобађање овог хормона из коре надбубрежне жлезде, б) испитивана популација војника поседује добру ментално-физичку припрему, те да добро подносе задате експерименталне услове, в) аклиматизација као начин припреме за обављање ових задатака није имала битнији утицај на динамику ослобађања кортизола.

Ови резултати су у корелацији са једном од ретких студија који су проучавали кортизолски одговор код припадника војних јединица (149). У овом истраживању Cuddy и коаутори су, проучавајући ефекат петодневног тактичко-тренажног теста на секрецију кортизола код чланова ратног ваздухопловства, показали да иако су нивои овог хормона порасли на самом почетку теста, током даљег трајања теста су се вратили на базалне вредности, односно нису се битније мењали (149).

Са друге стране реакцију хипоталамо-хипофизне осовине на стресне услове током наше студије смо желели да испитамо одређивањем нивоа пролактина. Пролактин, (ПРЛ), или лутеотропни хормон (ЛТХ) је протеин који је код људи кодиран ПРЛ геном (150). Хипофизно излучивање пролактина је регулисано неуроендокриним неуронима у хипоталамусу, од којих су најважнији неуросекреторни ТИДА неурони аркуатног језгра (лат. *nucleus arcuatus hypothalami*). Они излучују допамин који дејствује на допаминске рецепторе Д2 лакотрофа, изазивајући инхибицију секреције пролактина. Тиреотропин ослобађајући хормон стимулише ослобађање пролактина. Вазоактивни

интестинални пептид и хистидин изолеуцин пептид помажу у регулацији пролактинске секреције код људи (151).

Најновија истраживања су показала да различите врсте физичког оптерећења, поред кортизола и тиреоидних хормона, могу повећати ослобађање и пролактина (152), што говори о њиховом значају за адаптацију организма током физичког напора. Ипак, са аспекта нашег истраживања је врло занимљиво да се пролактин сматра кључним индикатором замора током исцрпљујућег топлотног стреса (153). То су утврдиле недавне студије у којима је забележена висока корелација између повећања температуре тела и повећане продукције пролактина (153). Према тзв. *централној теорији*, замор организма током топлотног стреса (и физичке активности) настаје као последица повишених концентрација серотонина, а снижених допамина, што узрокује ослабљен одговор организма на пораст температуре (вазодилатација) (154). Како је директно мерење серотонергичке и допаминергичке активности у мозгу немогуће, нивои пролактина могу послужити као њихов поуздан маркер (153, 154), обзиром да је показано да серотонергички и допаминергички неурони могу мењати (први стимулаторно, а други инхибиторно) степен секреције пролактина од стране хипофизе.

Са друге стране, изгледа да података о утицају претходне аклиматизације, на пролактинске одговоре у топлотном стресу, уопште нема, што свакако носи додатну оригинланост садашњој студији. У том смислу наши резултати су у потпуној подударности са претходно изнетим сазнањима, будући да су (изузев контролне групе, која није била изложена топлотном стресу), нивои пролактина значајно порасли у свим испитиваним групама (Табеле 18-21, Слика 28). Ово повећање је, међутим било нарочито изражено у групама које су биле подвргнуте аклиматизацији, што указује да се, и у овом случају аклиматизација није показала корисном. Такође, потврда претходних опажања се огледа и у више него јасној повезаности спољашње и унутрашње температуре тела (Табеле 8-11) и нивоа пролактина међу групама, обзиром да су најниже температура забележене у контролној групи у којој се вредности пролактина нису значајно мењале. Наша сазнања на тај начин потврђују оправданост одређивања нивоа пролактина као поузданог показатеља замора код војничке популације.

Повезаност инсулина и физичке активности у условима топлотног стреса, као и утицај аклиматизације на ове процесе, су као и у случају претходних хормона, врло оскудно проучавани. Подаци који постоје су прилично неусаглашени, јер док поједине студије бележе повећање секреције инсулина током физичког напора, друге указују на инхибицију секреције овог хормона као одговор на физички стрес (152). Такође, најскорија истраживања сугеришу да физичка активност (без обзира на присуство топлотног стреса) може да повећа осетљивост ткива на инсулин и олакша депоновање гликогена (155).

Резултати ове студије показују да ни у једној од испитиваних група није било разлике у нивоима инсулина након спроведеног експерименталног периода (Табеле 18-21, Слика 29). На основу тога можемо закључити да топлотни стрес у комбинацији са физичким оптерећењем није узроковао значајнију промену секреције инсулина, али и да аклиматизација са своје стране није имала битнији утицај на динамку ослобађања овог хормона. Поред тога, наши налази указују да овај тип стреса није био довољно интензиван да би стимулисао секрецију инсулина или да одређивање концентрације овог хормона није претерано корисна метода за процену стресног одговора организма војника, што би све требало потврдити даљим истраживањима.

Последњи хормон који нам је послужио да добијемо што комплетнију слику ендокриног одговора наших испитаника на стрес је био тестостерон. Иако је добро познато да је дугогодишња физичка активност повезана са повишеним нивоима тестостерона (156), нема много података о ефектима акутног физичког оптерећења на нивое овог хормона, поготово са становишта садашње студије. Ипак једна од најновијих студија је показала да различите врсте физичког напора могу бити повезане са непосредним порастом нивоа тестостерона (157). Подаци о повезаности топлотног стреса и нивоа тестостерона су још оскуднији и убедљиво највећим делом се односе на анимална истраживања. Тако су студије на мишевима указале да тестостерон може да погорша ефекат топлотног стреса на мултиорганску дисфункцију, односно да његов недостатак ублажава утицај топлотног стреса на организам миша (158).

Резултати наше студије показују да је једино у групи која је претходно била изложена активној аклиматизацији дошло дао битнијих промена у нивоима тестостерона након експерименталног протокола, у смислу смањења нивоа овог хормона (Табеле 18-21, Слика 30). Очигледно да топлотни стрес, (осим у групи А) у овом истраживању није изазвао значајније промене у динамици секреције тестостерона, ондосно односно није било поремећаја у функцији полних жлезда. Смањење нивоа овог хормона у групи А, може бити последица аклиматизације која је обухватила додатно излагање физичкој активности на коју се надовезао ефекат експерименталног процеса у виду физичког напора током топлотног стреса.

Поред тога, ови налази из још једног угла потврђују позитивнији ефекат пасивне у односу на активну аклиматизацију, што се може узети у обзир приликом укључивања ове адаптационе процедуре у припрему војника. Сумарно посматрано, утицај аклиматизације на хормонске показатеље истичу њен значај у одговору ендокриног система војника за обављање војних активности у топлим климатским условима, што се мора доказати будућим истраживањима.

VI

ЗАКЉУЧЦИ

На основу свега изложеног у овој студији можемо извести следеће закључке:

1. Услед непостојања разлике у антропометријским карактеристикама наших испитаника можемо да закључимо да постоји висок степен хомогености студијског узорка, што нам је омогућило да изједначимо нашу популацију испитаника према оним антропометријским параметрима који могу утицати, односно евентуално модификовати остале резултате од примарног значаја за ову студију.
2. Између испитиваних група није било разлике у вредностима VO_{2max} што нам показује да наши испитанци имају уједначени степен физичке припремљености, односно, да постоји хомогеност студијског узорка и у погледу овог параметра, што такође може бити важно за прецизнију процену и компарацију осталих резултата међу групама.
3. Аклиматизација побољшава способност организма да одржи терморегулацију током физичке активности уз присуство топлотног стреса, док облик аклиматизације (пасивна или активна) не мења битно ефекат излагања самој аклиматизацији.
4. Испитаници подвргнути аклиматизацији су имали ниже вредности срчане фреквенце током експерименталног протокола, док врста аклиматизације (пасивна или активна), такође, не мења значајније њен ефекат на брзину рада срца.
5. Анализом биохемијских параметра на основу којих смо процењивали запаљенску реакцију у условима топлотног стреса (број леукоцита, АСТ, АЛТ, NH_3 , БУН) генерално можемо закључити да аклиматизација повољно делује на ублажавање акутних упалних процеса и тиме ограничава последична мишићна оштећења, при чему изгледа да пасивна аклиматизација остварује позитивније дејство.
6. Генерално посматрано аклиматизација може бити од значаја за контролу про-/анти коагулационог статуса током топлотног стреса, односно у зависности од типа аклиматизације овај баланс се може мењати, при чему позитивне ефекте остварује пасивни тип аклиматизације, који тиме може

задобити већу пажњу у смислу укључења ове процедуре у припрему војника током боравка у топлим климатским условима.

7. Аклиматизација није имала битнији утицај на функцију испитиваних ендокриних жлезда током топлотног стреса (осим пролактина), што може да иде у прилог њеног повољног дејства, јер није била повезана ни са повећањем ни са смањењем секреције хормона ових жлезда.
8. Поред тога, ови налази још једном индикују на позитивнији ефекат пасивне у односу на активну аклиматизацију, што се може узети у обзир приликом избора ове адаптационе процедуре за припрему војника.
9. Сумарно посматрано, утицај аклиматизације на хормонске показатеље истичу њен значај у одговору ендокриног система војника за обављање војних активности у топлим климатским условима, али се мора доказати будућим истраживањима.

VII

ЛИТЕРАТУРА

1. Sriramachari S. Heat hyperpyrexia: time to act. *Indian J Med Res* 2004; 119(6): R7-10.
2. Katschinski DM. On heat and cells and proteins. *News Physiol Sci* 2004; 19: 11-5.
3. Technical Bulletin (TB MED) 2003, 507/AFPAM (I): 48-152.
4. Gisolfi CV, Mora F. *The hot brain: survival, temperature, and the human body*. 1st ed. Cambridge: MIT Press, 2000.
5. Nadel Er, Wenger CB, Roberts MF. Physiological defenses against hyperthermia of exercise. *Ann N Y Acad Sci* 1977; 301: 98-109.
6. Coris EE, Ramirez AM, Van-Durme DJ. Heat illness in athletes: the dangerous combination of heat, humidity and exercise. *Sports Med* 2004; 34(1): 9-16.
7. Havenith G. Individualized model of human thermoregulation for the simulation of heat stress response. *J Appl Physiol* 2001; 90: 1943-54.
8. Kellogg DL Jr, Zhao JL, Friel C, Roman LJ. Nitric oxide concentration increases in the cutaneous interstitial space during heat stress in humans. *J Appl Physiol* 2003; 94(5): 1971-7.
9. Bennett LA, Johnson JM, Stephens DP, Saad AR, Kellogg DL Jr. Evidence for a role for vasoactive intestinal peptide in active vasodilatation in the cutaneous vasculature of humans. *J Physiol* 2003; 552(Pt 1): 223-32.
10. Murray R. Dehydration, hyperthermia, and athletes. *J Athl Train* 1996; 31: 248-52.
11. Donoghue AM. Type A lactic acidosis in occupational heat exhaustion. *Occup Med* 2003; 53(2): 139-42.
12. Cian C, Koulmann N, Baraud PA, Raphel C, Jimenez C, Melin B. Influence of variations in body hydration on cognitive function: effect of hyperhydration, heat stress, and exercise-induced dehydration. *J Psychophysiol* 2000; 14(1): 29-36.
13. Donaldson GC, Keatinge WR, Saunders RD. Cardiovascular responses to heat stress and their adverse consequences in healthy and vulnerable human populations. *Int J Hyperthermia* 2003; 19(3): 225-35.
14. Myles WS, Saunders PL. The physiological cost of carrying light and heavy loads. *Eur J Appl Physiol* 1979; 42: 125-31.
15. Jentjens-Roy LPG; Wagenmakers-Anton JM; Jeukendrup-Asker E. Heat stress increases muscle glycogen use but reduces the oxidation of ingested carbohydrates during exercise. *J Appl Physiol* 2002; 92(4): 1562-72.

16. Febbraio MA. Alterations in energy metabolism during exercise and heat stress. *Sports Med* 2001; 31(1): 47-59.
17. Marino FE, Mbambo Z, Kortekaas E, Wilson G, Lambert MI, Noakes TD, Dennis SC. Influence of ambient temperature on plasma ammonia and lactate accumulation during prolonged submaximal and self-paced running. *Eur J Appl Physiol* 2001; 86(1): 71-8.
18. Alzeer AH, el Hazmi MA, Warsy AS, Ansari ZA, Yrkendi MS. Serum enzymes in heat stroke: prognostic implication. *Clin Chem* 1997; 43(7): 1182-7.
19. McLellan TM, Gannon GA, Zamecnik J, Gil V, Brown GM. Low doses of melatonin and diurnal effects on thermoregulation and tolerance to uncompensable heat stress. *J Appl Physiol* 1999; 87(1): 308-16.
20. Brenner I, Shek PN, Zamecnik J, Shepard RJ. Stress hormones and the immunological responses to heat and exercise. *Int J Sports Med* 1998; 19(2): 130-43.
21. Montain SJ, Laird JE, Latzka WA, Sawka MN. Aldosterone and vasopressin responses in the heat: hydration level and exercise intensity effects. *Med Sci Sports Exerc* 1997; 29(5): 661-8.
22. Kashmeery A. Physiological studies on heat exhaustion victims among Mecca pilgrims. *Acta Med Austriaca* 1995; 22(1-2): 16-22.
23. Shieh SD, Shiang JC, Lin YF, Shiao WY, Wyng JY. Circulation of angiotensin-converting enzyme, von Willebrand factor antigen and thrombomodulin in exertional heat stroke. *Clin Sci Colch* 1995; 89(3): 261-5.
24. Nylen ES, al Arifi A, Becker KL, Snider RH Jr, Alzeer A. Effects of classic heatstroke on serum procalcitonin. *Crit Care Med* 1997; 25(8): 1362-5.
25. Lin Mt. Pathogenesis of an experimental heatstroke model. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1999; 26: 826-7.
26. Lu KC, Wang JY, Lin SH, Chu P, Lin YF. Role of circulating cytokines and chemokines in exertional heatstroke. *Crit Care Med* 2004; 32(2): 399-403.
27. Pascoe DD, Shanley LA, Smith EW. Clothing and exercise. I: Biophysics of heat transfer between the individual, clothing and environment. *Sports Med* 1994; 18(1):38-54.
28. Booker RJ, Bricknell MCM. Heat illness - recent developments. *J R Army Med Corps* 2002; 148: 11-8.

29. Amos D, Hansen R, Lau WM, Michalski JT. Physiological and cognitive performance of soldiers conducting routine patrol and reconnaissance operations in the tropics. *Mil Med* 2000; 165(12): 961-6.
30. Sawka MN, Latzka WA, Montain SJ, Cadarette BS, Kolka MA, Kraning KK 2nd, Gonzalez RR. Physiologic tolerance to uncompensable heat: intermittent exercise, field vs laboratory. *Med Sci Sports Exerc* 2001; 33(3): 422-30.
31. Frank A, Belokopytov M, Shapiro Y, Epstein Y. The cumulative heat strain index--a novel approach to assess the physiological strain induced by exercise-heat stress. *Eur J Appl Physiol* 2001; 84(6): 527-32.
32. Nielsen B, Nybo L. Cerebral changes during exercise in the heat. *Sports Med* 2003; 33(1): 1-11.
33. Morrison SA, Sleivert GG, Cheung SS. Passive hyperthermia reduces voluntary activation and isometric force production. *Eur J Appl Physiol* 2004; 91: 729-36.
34. Cheung SS, Sleivert GG. Multiple triggers for hyperthermic fatigue and exhaustion. *Exerc Sport Sci Rev* 2004; 32(3): 100-6.
35. Deboer T. Brain temperature dependent changes in the electroencephalogram power spectrum of humans and animals. *J Sleep Res* 1998; 7: 254-62.
36. Nunneley SA, Martin CC, Slauson JW, Nhearon CM, Nickerson LD, Mason PA. Changes in regional cerebral metabolism during systemic hyperthermia in human. *J Appl Physiol* 2002; 92: 846-51.
37. Davies JM, Bailey SP. Possible mechanisms of central nervous system fatigue during exercise. *Med Sci Sports Exerc* 1997; 29: 45-57.
38. Marino FE, Lambert MI, Noakes TD. Superior performance of African runners in warm humid but not in cool environmental conditions. *JH Appl Physiol* 2004; 96: 124-30.
39. Chia SE, Teo KJ. Postural stability and neurobehavioural effects of heat exhaustion among adult men. *Neurotoxicol Teratol* 2001; 23(6): 659-64.
40. Cian C, Barraud PA, Melin B, Raphel C. Effects of fluid ingestion on cognitive function after heat stress or exercise-induced dehydration. *Int J Psychophysiol* 2001; 42(3):243-51.
41. Marsh SA, Jenkins DG. Physiological responses to the menstrual cycle: implications for the development of heat illness in female athletes. *Sports Med* 2002; 32(10): 601-14.

42. Kochling A, Wappler F, Winkler G, Schulte-am-Esch JS. Rhabdomyolysis following severe physical exercise in a patient with predisposition to malignant hyperthermia. *Anaesth Intensive Care* 1998; 26(3): 315-8.
43. Hsu YD, Lee WH, Chang MK, Shieh SD, Tsao WL. Blood lactate threshold and type II fibre predominance in patients with exertional heatstroke. *J Neurosurg Psychiatry* 1997; 62(2): 182-7.
44. Kark JA, Ward FT. Exercise and hemoglobin S. *Semin Hematol* 1994; 31(3): 181-225.
45. Howorth PJ. The biochemistry of heat illness. *J R Army Med Corps* 1995; 141(1): 40-1.
46. Thami GP, Kaur S, Kanwar AJ. Acquired idiopathic generalized anhidrosis: a rare cause of heat intolerance. *Clin Exp Dermatol* 2003; 28(3): 262-4.
47. Epstein Y, Albuqrek D, Kalmovite B, Moran DS, Shapiro Y. Heat intolerance induced by antidepressants. *Ann N Y Acad Sci* 1997; 813: 553-8.
48. Franklin QJ. Sudden death after typhoid and Japanese encephalitis vaccination in a young male taking pseudoephedrine. *Mil Med* 1999; 164(2): 157-9.
49. Bell DG, Jacobs I, McLellan TM, Miyazaki M, Sabiston CM. Thermal regulation in the heat during exercise after caffeine and ephedrine ingestion. *Aviat Space Environ Med* 1999; 70(6): 583-8.
50. Kheifets L, Repacholi M, Saunders R. Thermal stress and radiation protection principles. *Int J Hyperthermia* 2003; 19(3): 215-24.
51. Noakes TD. Fluid and electrolyte disturbances in heat illness. *Int J Sports Med* 1998; 19 Suppl 2: S146-9.
52. Bytomski JR, Squire DL. Heat illness in children. *Curr Sports Med Rep* 2003; 2(6): 320-4.
53. Akhtar MJ, al-Nozha M, al-Harhi S, Nouh MS. Electrocardiographic abnormalities in patients with heat stroke. *Chest* 1993; 104(2): 411-4.
54. Garcia-Rubira JC, Aguilar J, Romero D. Acute myocardial infarction in a young man after heat exhaustion. *Int J Cardiol* 1995; 47(3): 297-300.
55. al-Mashhadani SA, Gader AG, al-Hathi SS, Kangav D, Shaheen FA, Bogus F. The coagulopathy of heat stroke: alterations in coagulation and fibrinolysis in heat stroke patients during pilgrimage (Haj) to Makkah. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1994; 5(5): 731-6.

56. Bouchama A, al-Sedairy S, Siddiqui S, Shail E, Rezeig M. Elevated pyrogenic cytokines in heatstroke. *Chest* 1993; 104(5): 1498-502.
57. Meier-Ruge WA, Bertoni-Feddari C. Pathogenesis of decreased glucose turnover and oxidative phosphorylation in ischemic and trauma-induced dementia of the Alzheimer type. *Ann N Y Acad Sci* 1997; 826: 229-41.
58. Romero JJ, Clement PF, Belden C. Neuropsychological sequelae of heat stroke: report of three cases and discussion. *Mil Med* 2000; 165(6): 500-3.
59. Biary N, Madkour MM, Sharif H. Post-heatstroke parkinsonism and cerebellar dysfunction. *Clin Neurol Neurosurg* 1995; 97(1): 55-7.
60. Heled Y, Rav-Acha M, Shani Y, Epstein Y, Moran DS. The "golden hour" for heatstroke treatment. *Mil Med* 2004; 169(3): 184-6.
61. Durkot MJ, de Garavilla L. Exercise in the heat: effects of an adenosine antagonist. *Int J Sports Med* 2000; 21(4): 270-4.
62. Moran D, Epstein Y, Wiener M, Horowitz M. Dantrolene and recovery from heat stroke. *Aviat Space Environ Med* 1999; 70(10): 987-9.
63. Ikeda Y, Sakemi T, Nishihara G. Efficacy of blood purification therapy for heat stroke presenting rapid progress of a multiple organ dysfunction syndrome: a comparison of five cases. *Intensive Care Med* 1999; 25(3): 315-8.
64. Moran DS, Heled Y, Still L, Laor A, Shapiro Y. Assessment of heat tolerance for post exertional heat stroke individuals. *Med Sci Monit* 2004; 10(6): CR252-7.
65. Castellani JW, Maresh CM, Armstrong LE, Kenefick RW, Riebe D, Echegaray M, et al. Intravenous vs. oral rehydration: effects on subsequent exercise-heat stress. *J Appl Physiol* 1997; 82(3): 799-806.
66. Rowell LB. Cardiovascular aspects of human thermoregulation. *Circ Res* 1983; 52: 367-79.
67. Mittleman KD, Ricci MR, Bailey SP. Branched-chain amino acids prolong exercise during heat stress in men and women. *Med Sci Sports Exerc* 1998; 30(1): 83-91.
68. Bouchama A, el-Yazigi A, Yusuf A, al-Sedairy S. Alteration of taurine homeostasis in acute heatstroke. *Crit Care Med* 1993; 21(4):551-4.
69. Dickinson JG. Heat illness in the services. *J R Army Med Corps* 1994; 140 (1): 7-12.
70. Froom P, Caine Y, Shochat I, Ribak J. Heat stress and helicopter pilot errors. *J Occup Med* 1993; 35: 720-4.

71. Faerevik H, Reinertsen RE. Effects of wearing aircrew protective clothing on physiological and cognitive responses under various ambient conditions. *Ergonomics* 2003; 46(8): 780-99.
72. Li GH, Baker SP, Grabowski JG, Rebok GW. Factors associated with pilot error in aviation crashes. *Aviat Space Environ Med* 2001; 72: 52-8.
73. Banta GR, Braun DE. Heat strain during at-sea helicopter operations and the effect of passive microclimate cooling. *Aviat Space Environ Med* 1997; 68:126-31.
74. Sohar E, Shapiro Y, Epstein Y. Man in a hot climate - early studies of the Institute of Military Physiology. *Harefuah* 2000; 138(9): 723-7, 808, 807.
75. Hakre S, Gardner JW, Kark JA, Wenger CB. Predictors of hospitalization in male Marine Corps recruits with exertional heat illness. *Mil Med* 2004; 169(3): 169-75.
76. Epstein Y, Moran DS, Shapiro Y, Sohar E, Shemer J. Exertional heat stroke: a case series. *Med Sci Sports Exerc* 1999; 31(2): 224-8.
77. Reardon MJ, Gonzalez RR, Pandolf KB. Applications of predictive environmental strain models. *Mil Med* 1997; 162(2): 136-40.
78. Noakes T. Fluid replacement during marathon running. *Clin J Sport Med* 2003; 13(5): 309-18.
79. Latzka WA, Sawka MN, Montain SJ, Skrinar GS, Fielding RA, Matott RP, and al. Hyperhydration: tolerance and cardiovascular effects during uncompensable exercise-heat stress. *J Appl Physiol* 1998; 84(6): 1858-64.
80. Montain SJ, Latzka WA, Sawka MN. Fluid replacement recommendations for training in hot weather. *Mil Med* 1999; 164(7): 502-8.
81. Hadad E, Rav-Acha M, Heled Y, Epstein Y, Moran DS. Heat stroke : a review of cooling methods. *Sports Med* 2004; 34(8): 501-11.
82. Hong S, Kim SH, Heo MA, Choi YH, Park MJ, Yoo MA, Kim HD, Kang HS, Cheong J. Coactivator ASC-2 mediates heat shock factor 1-mediated transactivation dependent on heat shock. *FEBS Lett* 2004; 559(1-3): 165-70.
83. Ohtsuka K, Suzuki T. Roles of molecular chaperones in the nervous system. *Brain Res Bull* 2000; 53(2): 141-6.
84. Vigh L, Literati PN, Horvath I, Torok Z, Balogh G, Latz A, et al. Bimoclolmol: a nontoxic, hydroxylamine derivate with stress protein-inducing activity and cytoprotective effects. *Nat Med* 1997; 3(10): 1150-4.

85. Aoyagi Y, McLellan TM, Shepard RJ. Interactions of physical training and heat acclimation. The thermophysiology of exercising in a hot climate. *Sports Med* 1997; 23(3): 173-210.
86. Guyton, AC.; John E. (John Edward) (2006). *Textbook Of Medical Physiology* (11th ed.). Philadelphia: Elsevier Inc.
87. Mujović VM. *Medicinska Fiziologija-Textbook*, 2012., Izdavač: Fondacija "Solidarnost Srbije".
88. Leon LR, Helwig BG. Heat stroke: role of the systemic inflammatory response. *J Appl Physiol* 2010; 109(6): 1980-8.
89. Lee J, Lin M, Wang N, Lin C, Chang C. Platonin, a cyanine photosensitizing dye, causes attenuation of circulatory shock, hypercoagulable state, and tissue ischemia during heat stroke. *Shock* 2005; 24(6): 577-82.
90. Chen S, Niu K, Lin M. Cerebrovascular dysfunction is an attractive target for therapy in heat stroke. *Clin Experiment Pharmacol Physiol* 2006; 33(8): 663-72.
91. Gader AMA, Al-mashhadani SA, Al-harthy SS. Direct activation of platelets by heat is the possible trigger of the coagulopathy of heat stroke. *Br J Haematol* 1990; 74(1): 86-92.
92. Bouchama A, Kunzelmann C, Dehbi M, Kwaasi A, Eldali A, Zobairi F, et al. Recombinant Activated Protein C Attenuates Endothelial Injury and Inhibits Procoagulant Microparticles Release in Baboon Heatstroke. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28(7): 1318-25.
93. Smith JE. Effects of strenuous exercise on haemostasis. *Br J Sports Med* 2003;37:433–435.
94. El-Sayed MS, Lin X, Ratty AJM. Blood coagulation and fibrinolysis at rest and in response to maximal exercise before and after a physical conditioning programme. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1996;6:747–52.
95. El-Sayed MS. Fibrinolytic and hemostatic parameter response after resistance exercise. *Med Sci Sports Exerc* 1993;25:597–602.
96. El-Sayed MS, Jones PG, Sale C. Exercise induces a change in plasma fibrinogen concentration: fact or fiction? *Thromb Res* 1999;96:467–72.
97. Arai M, Yorifuji H, Ikematsu S, et al . Influences of strenuous exercise (triathlon) on blood coagulation and fibrinolytic system. *Thromb Res* 1990;57:465–71.
98. El-Sayed MS. Effects of exercise on blood coagulation, fibrinolysis and platelet aggregation. *Sports Med* 1996;22:282–98.

99. Prisco D, Paniccia R, Bandinelli B, et al . Evaluation of clotting and fibrinolytic activation after protracted physical exercise. *Thromb Res* 1998;89:73–8.
100. Bartsch P, Welsch B, Albert M, et al . Balanced activation of coagulation and fibrinolysis after a 2 h triathlon. *Med Sci Sports Exerc* 1995;27:1465–70.
101. Gonzales F, Manas M, Seiquer I, et al . Blood platelet function in healthy individuals of different ages. Effects of exercise and exercise conditioning. *J Sports Med Phys Fitness* 1996;36:112–16.
102. Heat Stress and Animal Productivity 2013, pp 27-51 Heat Stress and Hormones Anjali Aggarwal, Ramesh Upadhyay
103. Snedecor GW, Cochran WG. Statistički metodi. Vuk Karadžić, Beograd, 1971. pp: 477.
104. Krupp MA, Tierney LMJr, Jawetz E, Roe RL, Camargo C. Priručnik za lekare. 20. Izdanje. Savremena Administracija, Beograd, 1990. pp: 851.
105. Bruce RA. Exercise testing of patients with coronary heart disease. Principles and normal standards for evaluation. *Ann Clin Res* 1971; 3: 323-32.
106. ISO 9886: 1992(E): Evaluation of thermal strain by physiological measurements.
107. Newsham KR, Saunders JE, Nordin ES. Comparison of rectal and tympanic thermometry during exercise. *South Med J* 2002; 95(8): 804-10.
108. Nag PK, Ashtekar SP, Nag A, Kothari D, Bandyopadhyay P, Desai H. Human heat tolerance in simulated environment. *Indian J Med Res* 1997; 105: 226-34.
109. Dlugosz, E. M., M. A. Chappell, T. H. Meek, P. Szafranska, K. Zub, M. Konarzewski, J. H. Jones, J. E. P. W. Bicudo, V. Careau, and T. Garland, Jr. 2013. Phylogenetic analysis of mammalian maximal oxygen consumption during exercise. *Journal of Experimental Biology* 216:4712-4721.
110. Noakes, Tim. 2001. *The Lore of Running*. (3rd edition) Oxford University Press ISBN 978-0-88011-438-7.
111. Bynum GD, et al. (1978) Induced hyperthermia in sedated humans and the concept of critical thermal maximum. *Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol* 235:228–236.
112. Harrison, G.A., Tanner, J.M., Pilbeam, D.R., & Baker, P.T. (1988) *Human Biology: An introduction to human evolution, variation, growth, and adaptability*. (3rd ed). Oxford: Oxford University Press.

113. Wilmore, Jack H., & Costill, David L. (1999). *Physiology of sport and exercise* (2nd ed). Champaign, Illinois: Human Kinetics.
114. Romanovsky AA. Temperature regulation. In: *Lecture Notes on Human Physiology*, edited by Petersen O. Oxford: Blackwell, 2006, chap. 23, p. 603– 615.
115. Aoki K, Stephens DP, Zhao K, Kosiba WA, and Johnson JM. Modification of cutaneous vasodilator response to heat stress by daytime exogenous melatonin administration. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2006, 291: R619 –R624.
116. Van Someren EJW. Thermoregulation and aging. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2007, 292: R99 –R102.
117. Hortobagyi T, Houmard J, Fraser D, Dudek R, Lambert J, and Tracy J. Normal forces and myofibrillar disruption after repeated eccentric exercise. *J Appl Physiol* 84: 492–498, 1998.
118. Malm C, Lenkei R, and Sjoˆdin B. Effects of eccentric exercise on the immune system in men. *J Appl Physiol* 86: 461–468, 1999.
119. Miles MP, Naukam RJ, Hackney AC, and Clarkson PM. Blood leukocyte and glutamine fluctuations after eccentric exercise. *Int J Sports Med* 20: 322–327, 1999.
120. Ebbeling EB and Clarkson PM. Exercise-induced muscle damage and adaptation. *Sports Med* 7: 207–234, 1989.
121. Armstrong RB, Warren GL, and Warren JA. Mechanisms of exercise-induced muscle fiber injury. *Sports Med* 12: 184–207, 1991.
122. Lieber RL, Thornwell L-E, and Friden J. Muscle cytoskeletal disruption occurs within the first 15 min of cyclic eccentric contraction. *J Appl Physiol* 80: 278–284, 1996.
123. Clarkson PM and Sayers SP. Gender differences in exercise-induced muscle damage. In: *Gender Differences in Metabolism: Practical and Nutritional Implications*, edited by Tarnopolsky MA. Boca Raton, FL: CRC, 1999, p. 283–299.
124. Amelink GJ, Kamp HH, and Baˆr PR. Creatine kinase isoenzyme profiles after exercise in the rat: sex-link differences in leakage of CK-MM. *Pflugers Arch* 412: 417–421, 1988.
125. St. Pierre Schneider B, Correia LA, and Cannon JG. Sex differences in leukocyte invasion in injured murine skeletal muscle. *Res Nurs Health* 22: 243–250, 1999.
126. Tiidus PM. Can estrogens diminish exercise-induced muscle damage? *Can J Appl Physiol* 20: 26–38, 1995.

127. MacIntyre DL, Reid WD, Lyster DM, Szasz IJ, and Mc-Kenzie DC. Presence of WBC, decreased strength, and delayed soreness in muscle after eccentric exercise. *J Appl Physiol* 80:1006–1013, 1996.
128. Miles MP, Naukam RJ, Hackney AC, and Clarkson PM. Blood leukocyte and glutamine fluctuations after eccentric exercise. *Int J Sports Med* 20: 322–327, 1999.
129. Nielson HB, Secher NH, Kappel M, Hanel B, and Pedersen BK. Lymphocyte, NK, and LAK cell responses to maximal exercise. *Int J Sports Med* 17: 60–65, 1996.
130. Armstrong LE, Hubbard RW, Szlyk PC, Sils IV, Kraemer WJ. Heat intolerance, heat exhaustion monitored: a case report. *Aviat Space Environ Med.* 1988 Mar;59(3):262-6.
131. Evan E. Bolton, Yanli Wang, Paul A. Thiessen, Stephen H. Bryant (2008). „Chapter 12 PubChem: Integrated Platform of Small Molecules and Biological Activities“. *Annual Reports in Computational Chemistry* 4: 217-241.
132. David L. Nelson, Michael M. Cox (2005). *Principles of Biochemistry* (4th ed.). New York: W. H. Freeman.
133. Leibowitz A, Klin Y, Gruenbaum BF, Gruenbaum SE, Kuts R, Dubilet M, Ohayon S, Boyko M, Sheiner E, Shapira Y, Zlotnik A. Effects of strong physical exercise on blood glutamate and its metabolite 2-ketoglutarate levels in healthy volunteers. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*. 2012;72(4):385-96.
134. Fritsma, George A. "Evaluation of Hemostasis." *Hematology: Clinical Principles and Applications* . Ed. Bernadette Rodak. W.B. Saunders Company: Philadelphia, 2002. 719-53.
135. Bjork, I; Olson, JE (1997). Antithrombin, A bloody important serpin (in *Chemistry and Biology of Serpins*). Plenum Press. pp. 17–33.
136. Creighton BC, Kupchak BR, Aristizabal JC, Flanagan SD, Dunn-Lewis C, Volk BM, Comstock BA, Volek JS, Hooper DR, Szivak TK, Maresh CM, Kraemer WJ. Influence of training on markers of platelet activation in response to a bout of heavy resistance exercise. *Eur J Appl Physiol*. 2013 Sep;113(9):2203-9.
137. Yang J. Enhanced skeletal muscle for effective glucose homeostasis. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2014;121:133-63.
138. Tanner AV, Nielsen BV, Allgrove J. Salivary and plasma cortisol and testosterone responses to interval and tempo runs and a bodyweight-only circuit session in endurance-trained men. *J Sports Sci*. 2013 Nov 27. [Epub ahead of print]
139. Shin W. The effect of convalescent meridian acupuncture after exercise on stress hormones and lactic acid concentration changes. *J Exerc Rehabil*. 2013 Apr;9(2):331-5.

140. Moore AW, Timmerman S, Brownlee KK, Rubin DA, Hackney AC, 2005 Strenuous, fatiguing exercise: relationship of cortisol to circulating thyroid hormones. *Int J Endocrinol Metab* 1: 18-24.
141. Opstad PK, Aakvaag A, 1981 The effect of a high calorie diet on hormonal changes in young men during prolonged physical strain and sleep deprivation. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 46: 31-39.
142. Hackney AC, Hodgdon JA, Hesslink R, Trygg K, 1995 Thyroid hormone responses to military winter activities in the Arctic Region. *Arctic Medical Res* 54: 82-90.
143. Hackney AC 2011 Thyroid Axis, Prolactin and Exercise. In: Ghigo E, Lanfranco F, Strasburger CJ (eds), *Endocrine updates: hormone use and abuse by athletes*, Springer-Verlag Publisher, Stuttgart; Vol 29, pp, 17-24.
144. Ciloglu F, Peker I, Pehlivan A, et al, 2005 Exercise intensity and its effects on thyroid hormones. *Neuro Endocrinol Lett* 26: 830-834.
145. Drucker S, New MI. Disorders of adrenal steroidogenesis. *Pediatr Clin North Am.* 1987;2:1055-1066.
146. Haneishi K, Fry AC, Moore CA, Schilling BK, Li Y, Fry MD. Cortisol and stress responses during a game and practice in female collegiate soccer players. *J Strength Cond Res.* 2007;2:583-588.
147. Passelergue P, Robert A, Lac G. Salivary cortisol and testosterone variations during an official and a simulated weight-lifting competition. *Int J Sports Med.* 1995;2:298-303.
148. Morgan CA 3rd, Wang S, Mason J, Southwick SM, Fox P, Hazlett G, Charney DS, Greenfield G. Hormone profiles in humans experiencing military survival training. *Biol Psychiatry.* 2000;2:891-901.
149. Cuddy JS, Reinert AR, Hailes WS, Slivka DR, Ruby BC. Accelerometry and salivary cortisol response during Air Force Special Tactics Officer selection. *Extrem Physiol Med.* 2013 Oct 1;2(1):28.
150. Evans AM, Petersen JW, Sekhon GS, DeMars R (May 1989). „Mapping of prolactin and tumor necrosis factor-beta genes on human chromosome 6p using lymphoblastoid cell deletion mutants“. *Somat. Cell Mol. Genet.* 15 (3): 203-13.
151. Kulick R, Chaiseha Y, Kang S, Rozenboim I, El Halawani M (2005). „The relative importance of vasoactive intestinal peptide and peptide histidine isoleucine as physiological regulators of prolactin in the domestic turkey“. *Gen Comp Endocrinol* 142 (3): 267-73.

152. Stokes KA, Gilbert KL, Hall GM, Andrews RC, Thompson D. Different responses of selected hormones to three types of exercise in young men. *Eur J Appl Physiol*. 2013 Mar;113(3):775-83.
153. Wright HE, McLellan TM, Friesen BJ, Casa DJ, Kenny GP. Influence of circulating cytokines on prolactin during slow vs. fast exertional heat stress followed by active or passive recovery. *J Appl Physiol* (1985). 2012 Aug 15;113(4):574-83.
154. Leite LH, Rodrigues AG, Soares DD, Marubayashi U, Coimbra CC. Central fatigue induced by losartan involves brain serotonin and dopamine content. *Med Sci Sports Exerc* 42: 1469–1476, 2010.
155. Ryan AS, Katzell LI, Prior SJ, McLenithan JC, Goldberg AP, Ortmeier HK. Aerobic Exercise Plus Weight Loss Improves Insulin Sensitivity and Increases Skeletal Muscle Glycogen Synthase Activity in Older Men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2013 Dec 19. [Epub ahead of print].
156. Herbst KL, Bhasin S. Review Testosterone action on skeletal muscle. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2004 May; 7(3):271-7.
157. Tanner AV, Nielsen BV, Allgrove J. Salivary and plasma cortisol and testosterone responses to interval and tempo runs and a bodyweight-only circuit session in endurance-trained men. *J Sports Sci*. 2013 Nov 27. [Epub ahead of print]
158. Lin CY, Lin MT, Cheng RT, Chen SH. Testosterone depletion by castration may protect mice from heat-induced multiple organ damage and lethality. *J Biomed Biotechnol*. 2010;2010:485306.

VII
ПРИЛОГ И
БИОГРАФИЈА
АУТОРА СА
БИБЛИОГРАФИЈОМ

**7.1. КЉУЧНА ДОКУМЕНТАЦИЈСКА ИНФОРМАТИКА
УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА У КРАГУЈЕВЦУ**

Редни број: РБ	
Идентификациони број: ИБР	
Тип документације: ТД	Монографска публикација
Тип записа: ТЗ	Текстуални штампани материјал
Врста рада: ВР	Докторска дисертација
Аутор: АУ	Зоран Весић
Ментор/коментор: МН	Проф. др Владимир Јаковљевић
Наслов рада: НР	Испитивање утицаја аклиматизације на промену концентрације стресних хормона и чинилаца хемостазе у серуму војника изложених топлотном стресу у физичком напору
Језик публикације: ЈП	Српски (ћирилица)
Језик извода: ЈИ	Српски/Енглески
Земља публикавања: ЗП	Република Србија
Уже географско подручје: УГП	Шумадијски округ
Година: ГО	2014
Издавач: ИЗ	Ауторски репринт
Место и адреса: МС	34000 Крагујевац, Улица Светозара Марковића број 69
Физичи опис рада: ФО	141/23/30/158
Научна област:	Медицина
Научна дисциплина:	Физиологија спорта

ДИ	
Предметна одредница/ кључне речи ПО	аклиматизација, војници, топлотни стрес, хормони стреса, хемостаза, физички напор
Извод: ИД	<p>Циљ. Циљ ове студије је био да испита толеранцију на топлотни стрес услед физичког напора у групама испитаника подвргнутих физичком напору који су претходно изложени пасивној, односно активној аклиматизацији, као и да утврди утицај аклиматизације на физичку способност и функције хормонског, ензимског и хемостатског система.</p> <p>Методе. Испитивањем је обухваћено укупно 40 мушкараца, студената исте класе Војне Академије у Београду, одсек КОВ, старости од 19-21 године, подељених методом случајног избора према таблицама случајних бројева у 4 групе (К, 0, П и А група). Испитаници из К групе су подвргнути тесту термотолеранције у комфорним условима, уз субмаксимално физичко оптерећење; из 0 групе подвргнути су истом тесту у условима топле средине, П група се претходно излаже пасивној 10-дневној аклиматизацији, а А група активној аклиматизацији истог трајања.</p> <p>Испитивање антропометријских и ергометријских карактеристика обухватило је: мерење телесне висине (cm), телесне масе (kg), ухрањености и садржаја телесне масти. Ергометријске карактеристике (VO_2max) испитиване су индиректно, преко пулса, методом по Брусу, уз коришћење покретне траке. Сваком испитанику је у два наврата (пре и после теста топлотног стреса) узет узорак венске крви. Биохемијски параметри (број леукоцита и тромбоцита, протромбинско време, антитромбин III, глукоза, амонијак и BUN) мерени су стандардним методама, као и следећи ензими (AST, ALT, LDH, креатин-киназа) и хормони: FT4, TSH,</p>

	<p>кортизол, пролактин, тестостерон и инсулин.</p> <p>Резултати. Резултати истраживања систематично су приказани и добро документовани са 23 табеле и 30 графикона. Показано је да: 1) постоји висок степен хомогености студијског узорка, 2) између испитиваних група није било разлике у вредностима VO_2max, 3) аклиматизација побољшава способност организма да одржи терморегулацију током физичке активности уз присуство топлотног стреса, 4) испитаници подвргнути аклиматизацији су имали ниже вредности срчане фреквенце док врста аклиматизације не мења значајније њен ефекат на брзину рада срца; 5) анализа биохемијских параметара генерално показује да аклиматизација повољно делује на ублажавање акутних упалних процеса и тиме ограничава последична мишићна оштећења, при чему изгледа да пасивна аклиматизација остварује позитивније дејство, 6) аклиматизација може бити од значаја за контролу коагулационог статуса током топлотног стреса, 7) аклиматизација није имала битнији утицај на функцију испитиваних ендокриних жлезда током топлотног стреса (осим пролактина).</p> <p>Закључак. Аклиматизација побољшава способност организма да одржи терморегулацију током физичке активности уз присуство топлотног стреса, док облик аклиматизације (пасивна или активна) не мења битно ефекат излагања самој аклиматизацији. Анализом биохемијских параметра генерално можемо закључити да аклиматизација повољно делује на ублажавање акутних упалних процеса и тиме ограничава последична мишићна оштећења, при чему изгледа да пасивна аклиматизација остварује позитивније дејство. Генерално посматрано пасивни тип аклиматизације, може бити од</p>
--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	<p>значаја за контролу про-/анти коагулационог статуса који тиме може задобити већу пажњу у смислу укључења ове процедуре у припрему војника током боравка у топлим климатским условима. Сумарно посматрано, утицај аклиматизације на хормонске показатеље истичу њен значај у одговору ендокриног система војника за обављање војних активности у топлим климатским условима.</p>
УДК	
Чува се: ЧУ	У библиотеци Факултета медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу, Република Србија
Важна напомена: МН	
Датум прихватања теме од стране ННВ ДП	17.06.2013. године
Датум одбране: ДО	16.04.2014. године
Чланови комисије: КО	<p>1. Проф. др Гвозден Росић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Физиологија, председник, 2. Проф. др Соња Радаковић, ванредни професор Медицинског факултета ВМА Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Хигијена, члан, 3. Проф. др Никола Грујић, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Новом Саду за ужу научну област Физиологија, члан</p>

7.2. KEY WORDS DOCUMENTATION

UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC
FACULTY OF MEDICAL SCIENCES KRAGUJEVAC

Accession number: ANO	
Identification number: INO	
Documentation type: DT	Monographic publication
Type of record: TR	Textual material, printed
Contents code: CC	PhD thesis
Author: AU	Zoran Vesić
Menthor/co-mentor MN	Prof. Vladimir Jakovljević, MD, PhD
Title: TI	Investigation of the effect of acclimation on the concentration of stress hormones and hemostatic factors in serum of soldiers exposed to heat stress in physical activity
Language of text: LT	Serbian (cyrilic)
Language of abstract:	Serbian/English
Country of publication: CP	Republic of Serbia
Locality of publication: LP	Šumadija manucipality
Publication year: PY	2014
Publisher: PU	Author`s reprint
Publication place: PP	34000 Kragujevac, Svetozara Markovica Street, 69
Physical description PD	141/23/30/158
Scientific field: SF	Medicine
Scientific discipline: SD	Physiology of sport
Subject/key words: SKW	acclimatization, soldiers, heat stress, stress hormones, hemostasis, physical activity

Abstract:
AB

Aim. The aim of this study was to investigate the tolerance to heat stress due to physical exertion in groups of subjects undergoing physical exertion that were previously exposed to passive, or active acclimatization, as well as to determine the effect of acclimatization on physical ability and function of the hormone, enzymatic, and the hemostatic system.

Methods. The study involved 40 men, students of the same class of the Military Academy in Belgrade, Department of KOV, aged 19-21 years, divided randomly according to the table of random numbers into 4 groups (K, 0, P and A group). Respondents from K group were subjected to test thermotolerance in comfortable conditions, with submaximal physical load; from 0 group subjected to same test conditions in a warm environment; P group previously exposed to passive 10-day acclimatization; and A group of active acclimatization of the same duration. Investigation of anthropometric and ergometric characteristics included: body height (cm), body weight (kg), nutritional status and body fat composition. Ergometer characteristics (VO_2 max) were studied indirectly through pulse method by Bruce, with the use of a conveyor belt. Each subject, underwent venous blood sampling, on two occasions (before and after heat stress test). Biochemical parameters (white blood cell and platelets count, prothrombin time, antithrombin III, glucose, ammonia, and BUN) were measured by standard methods, and the following enzymes (AST, ALT, LDH, creatine kinase), and hormones: FT4, TSH, cortisol, prolactin, testosterone and insulin.

Results. The results are systematically presented and well documented within 23 tables and 30 charts. It is shown that: 1) there is a high degree of homogeneity of

the study sample, 2) between the groups there were no difference in the values of $VO_2\text{max}$, 3) acclimation improves the body's ability to maintain thermoregulation during exercise in the presence of heat stress, 4) subjects underwent acclimatization had lower heart rate, while type of acclimation does not change significantly heart rate; 5) analysis of biochemical parameters in generally shows that beneficial effect of acclimatization on the alleviation of acute inflammatory processes, and thus limiting consequential damage of muscles, where it appears that the passive acclimation achieves more positive effects, 6) acclimatization may be important in control of coagulation during the heat stress, 7) acclimation does not have significant influence on the function of an endocrine glands (except prolactin) during heat stress.

Conclusion. Acclimatization improves body's ability to maintain thermoregulation during exercise in the presence of heat stress, while the type of acclimatization (passive or active) does not change significantly the effect of acclimatization itself. By the analysis of biochemical parameters, in general, it can be concluded beneficial effect of acclimatization on the alleviation of acute inflammatory processes, and thus limiting consequential muscle damage, where it appears that passive acclimatization achieved more positive influence. Generally viewed, passive acclimatization may be of importance for the control of pro-/anti coagulation time, which can paid more attention in terms of involvement of these procedures in the preparation of soldiers during warm environment. In summary, the effect of acclimatization on hormonal indicators highlight its importance in the response of the endocrine system of soldiers performing military activities in warm

	climates.
UDC	
Holding data: HD	Library of Faculty of medical sciences, University of Kragujevac, Republic of Serbia
Note: N	
Accepted by the Scientific Board on: ASB	17 th of June, 2013.
Defended on: DE	16 th of April, 2014.
Thesis defended board (Degree/name/surname/title/faculty) DB	<ol style="list-style-type: none"> 1. Prof Gvozden Rosić, PhD, Full professor in the scientific field of Physiology, Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, president, 2. Prof. Dr. Sonja Radaković, Associate professor for the scientific field of Hygiene, University of Defence, VMA in Belgrade, member , 3. Prof. Nikola Grujić, Full professor for the scientific field of Physiology, Medical Faculty, University of Novi Sad, member

7.3. БИОГРАФИЈА АУТОРА

1. ЛИЧНИ ПОДАЦИ

Име и презиме: Зоран Весић

Датум и место рођења: 19.05.1971. године, Крушевац, Република Србија

Адреса: Сибињанин Јанка бр. 11, Београд

Телефон: 064/6116666

2. ОБРАЗОВАЊЕ

Краљевачка гимназија;

Медицински Факултет у Београду, дипломирао 1998. године;

Специјалиста физикалне медицине и рехабилитације.

3. ПОЗНАВАЊЕ СТРАНИХ ЈЕЗИКА

Енглески, напредни ниво

4. РАДНО ИСКУСТВО

Државни секретар у Министарству одбране;

Консултант у области здравствене заштите и здравственог осигурања.

5. РАЗНО

Главни и одговорни уредник часописа "Медицинска реч". Аутор шест књига из различитих области.

7.4. БИБЛИОГРАФИЈА

1. Surbatović M, **Vesić Z**, Djordjević D, Radaković S, Zeba S, Jovanović D, Novaković M. Hemodynamic stability in total intravenous propofol anesthesia with midazolam coinduction versus general balanced anaesthesia in laparoscopic cholecystectomy. Vojnosanit Pregl. 2012 Nov; 69(11): 967-72. Serbian.
2. Surbatović M, **Vesić Z**, Djordjević D, Radaković S, Zeba S, Jovanović D, Novaković M. Effect of mechanical pressure-controlled ventilation in patients with disturbed respiratory function during laparoscopic cholecystectomy. Vojnosanit Pregl. 2013 Jan; 70(1): 9-15. Serbian.
3. **Vesić Z**, Vukasinović-Vesić M, Dincić D, Surbatović M, Radaković SS. The effects of acclimatization on blood clotting parameters in exertional heat stress. Vojnosanit Pregl. 2013 Jul; 70(7): 670-4.

7.5. AUTHORS CURRICULUM VITAE

1. PERSONAL DATA

Name and surname: Zoran Vesić

Date and place of birth: 19.05.1971. Kruševac, Serbia

Address: Sibinjanin Janka 11, Belgrade

Phone: 064/6116666

2. EDUCATION

Kraljevačka gimnazija;

Medical Faculty in Belgrade, graduated – 1998;

Specialization in Physical Medicine and Rehabilitation.

3. FOREIGN LANGUAGE

English, advanced

4. WORK EXPERIENCE

State Secretary at the Ministry of Defence;

Health care and health insurance expert.

5. MISCELLANEOUS

Editor in chief of the journal "Medical word." The author of six books on various fields.

7.6. LIST OF PUBLICATIONS

1. Surbatović M, **Vesić Z**, Djordjević D, Radaković S, Zeba S, Jovanović D, Novaković M. Hemodynamic stability in total intravenous propofol anesthesia with midazolam coinduction versus general balanced anaesthesia in laparoscopic cholecystectomy. Vojnosanit Pregl. 2012 Nov; 69(11): 967-72. Serbian.
2. Surbatović M, **Vesić Z**, Djordjević D, Radaković S, Zeba S, Jovanović D, Novaković M. Effect of mechanical pressure-controlled ventilation in patients with disturbed respiratory function during laparoscopic cholecystectomy. Vojnosanit Pregl. 2013 Jan; 70(1): 9-15. Serbian.
3. **Vesić Z**, Vukasinović-Vesić M, Dincić D, Surbatović M, Radaković SS. The effects of acclimatization on blood clotting parameters in exertional heat stress. Vojnosanit Pregl. 2013 Jul; 70(7): 670-4.

7.7. ИДЕНТИФИКАЦИОНА СТРАНИЦА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

<i>I. Аутор</i>	
Име и презиме:	Зоран Весић
Датум и место рођења:	19.05.1971. године, Крушевац, Република Србија
Садашње запослење:	Консултант у области здравствене заштите и здравственог осигурања
<i>II. Докторска дисертација</i>	
Наслов:	Испитивање утицаја аклиматизације на промену концентрације стресних хормона и чинилаца хемостазе у серуму војника изложених топлотном стресу у физичком напору
Број страница:	141
Број табела:	23
Број графикона:	30
Број библиографских података:	158
Установа и место где је рад израђен:	Војно-медицнска Академија, Београд
Научна област (УДК):	Медицина, Физиологија
Ментор:	Проф. др Владимир Јаковљевић
<i>III. Оцена и одбрана</i>	
Датум пријаве теме:	17.06. 2013. године
Број одлуке и датум прихватања докторске дисертације:	404/9 12.07.2013. године
Комисија за оцену подобности теме и кандидата:	Проф. др Гвозден Росић, председник Проф. др Владимир Јаковљевић, члан. Проф. др Соња Радаковић, члан,
Комисија за оцену докторске дисертације:	Проф. др Гвозден Росић, председник Проф. др Соња Радаковић, члан, Проф. др Никола Грујић, члан.
Комисија за одбрану докторске дисертације:	Проф. др Гвозден Росић, председник Проф. др Соња Радаковић, члан, Проф. др Никола Грујић, члан.
Датум одбране дисертације:	16.04.2014. године

ОБРАЗАЦ 1.
ИЗЈАВА О АУТОРСТВУ

Потписник
др Зоран Весић

Број одлуке и датум прихватања:
404/9, 12.07.2013. године

ИЗЈАВЉУЈЕМ да је докторска дисертација под називом "Испитивање утицаја аклиматизације на промену концентрације стресних хормона и чинилаца хемостазе у серуму војника изложених топлотном стресу у физичком напору":

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

У Крагујевцу,
18. 03. 2014. године

Потпис аутора
др Зоран Весић

ОБРАЗАЦ 2.

**ИЗЈАВА О ИСТОВЕТНОСТИ ШТАМПАНЕ И ЕЛЕКТРОНСКЕ ВЕРЗИЈЕ
ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Потписник
др Зоран Весић

Број одлуке и датум прихватања:
404/9, 12.07.2013. године

Студијски програм:
Докторске академске студије

Наслов рада:
Испитивање утицаја аклиматизације на промену концентрације стресних хормона и
чинилица хемостазе у серуму војника изложених топлотном стресу у физичком
напору

Ментор:
Проф. Др Владимир Јаковљевић

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

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

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

У Крагујевцу,
18. 03. 2014. године

Потпис аутора
др Зоран Весић

ОБРАЗАЦ 3.
ИЗЈАВА О КОРИШЋЕЊУ

ОВЛАШЋУЈЕМ Универзитетску библиотеку да у дигитални репозиторијум Универзитета у Крагујевцу унесе моју докторску дисертацију под насловом "Испитивање утицаја аклиматизације на промену концентрације стресних хормона и чинилаца хемостазе у серуму војника изложених топлотном стресу у физичком напору", која је моје ауторско дело.

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

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

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

У Крагујевцу,
18. 03. 2014. године

Потпис аутора
др Зоран Весић
