



УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

Биљана М. Јаковљевић

**Утицај различитих модалитета физичке активности на крвни
притисак и функцију миокарда пацова**

Докторска дисертација

Ментор: др сци. мед. Владимир И. Живковић, доцент

Крагујевац, 2018. Године

САДРЖАЈ

1. УВОД.....	5
1.1 ЕПИДЕМИОЛОШКЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ ХИПЕРТЕНЗИЈЕ.....	7
1.2. ХИПЕРТЕНЗИЈА И РИЗИК НАСТАНКА КАРДИОВАСКУЛАРНИХ БОЛЕСТИ	7
1.3 ПАТОФИЗИОЛОШКИ МЕХАНИЗМИ НАСТАЈАЊА ХИПЕРТЕНЗИЈЕ	8
1.3.1 Улога система ренин-ангиотензин-алдостерон у патогенези хипертензије	9
1.3.2 Регулација хомеостазе натријума.....	12
1.3.3 Улога натриуретских пептида у развоју хипертензије	13
1.3.4 Улога ендотела у регулацији крвног притиска	14
1.3.5 Инфламација и имунски систем у патогенези хипертензије	18
1.3.6 Оксидациони стрес и хипертензија.....	20
1.4 ПОСТАВЉАЊЕ ДИЈАГНОЗЕ ХИПЕРТЕНЗИЈЕ И МЕРЕ ПРЕВЕНЦИЈЕ.....	28
1.4.1 Дијагностиковање хипертензије.....	28
1.4.2 Превенција хипертензије	30
1.5 ЛЕЧЕЊЕ ХИПЕРТЕНЗИЈЕ.....	32
2. ЦИЉ ИСТРАЖИВАЊА	37
3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ	39
3.1. МАТЕРИЈАЛ	39
3.1.1. Реагенаси за припремање Krebs-Hensenleit-овог раствора и одређивање биохемијских анализа.....	39
3.2. ПРОТОКОЛ ИСТРАЖИВАЊА.....	40
3.2.1. Експериментални модел физичке активности високог (High Intesity Interval Training-НИТ) и умереног (Moderate Intesity Training-МИТ) интензитета	41
3.2.2. Модел изолованог срца пацова по Оскару Лангендорфу	42
3.2.3. Апарат за ретроградну перфузију	43
3.2.4. Изоловање и метода ретроградно перфундованог срца пацова	44
3.2.5. Метода мерења артеријског крвног притиска пацова.....	45
3.3. Биохемијске анализе	46
3.3.1. Одређивање индекса липидне пероксидације (TBARS).....	46
3.3.2. Одређивање нитрита (NO_2^-).....	47
3.3.3. Одређивање супероксид анјон радикала (O_2^-).....	47

3.3.4. Одређивање водоник пероксида (H_2O_2)	47
3.3.5. Одређивање супероксид дисмутазе (SOD).....	48
3.3.6. Одређивање редукованог глутатиона (GSH)	48
3.3.7. Одређивање каталазе (CAT)	48
3.4. Статистичка обрада података	49
4. РЕЗУЛТАТИ.....	51
4.2. Ефекат различитих тренажних протокола на кардиодинамске параметре изоливаног срца пацова	54
4.3. Утицај умереног и физичког тренинга високог интензитета на кардиодинамске параметре изоливаног срца нормотензивних пацова	72
4.4. Ефекат различитих тренажних протокола на маркере оксидационог стреса у перфузату изоливаног срца пацова.....	84
4.5. Утицај умереног и физичког тренинга високог интензитета на маркере оксидационог стреса у перфузату изоливаног срца нормотензивних пацова.....	96
4.6. Утицај умереног и физичког тренинга високог интензитета на маркере оксидационог стреса у перфузату изоливаног срца хипертензивних пацова	100
4.7. Утицај умереног и физичког тренинга високог интензитета на маркере оксидационог стреса у крви нормотензивних и хипертензивних пацова.....	104
4.8. Утицај умереног и физичког тренинга високог интензитета на маркере антиоксидационог система заштите у крви	108
5. ДИСКУСИЈА.....	112
6. ЗАКЉУЧЦИ	126
7. ЛИТЕРАТУРА.....	128

I

УВОД

1. УВОД

Системска артеријска хипертензија (хипертензија) је стање хронично повишеног крвног притиска у системским артеријама. Крвни притисак се уобичајено изражава као однос систолног крвог притиска (притисак коју крв врши на зидове артеријских крвних судова током контракције комора – систоле) и дијастолног крвног притиска (притисак крви на зидове артерија током релаксације комора - дијастола). Граничне вредности крвног притиска који дефинишу хипертензију зависе од начина и времена мерења (Табела 1).

Табела 1. Дефиниција хипертензије засноване на препорукама Европског удружења кардиолога и Европског удружења за хипертензију из 2013. године.

Категорија	Подтип	Систолни крвни притисак (mmHg)	Дијастолни крвни притисак (mmHg)
Крвни притисак мерен на послу	/	≥ 140	≥ 90
Крвни притисак мерен у амбулантним условима	Током дана	≥ 135	≥ 85
	Током ноћи (спавање)	≥ 120	≥ 70
	24 h	≥ 130	≥ 80
Крвни притисак мерен у кућним условима	/	≥ 135	≥ 85

Постоји више различитих етиолошких узрочника хипертензије. Већина (90-95%) пацијената има етиолошки разнолику хипертензију, која се означава као есенцијална или примарна, и у чијој је основи се преплиће низ генских етиолошких фактора као и фактора окружења (1). Позитивна породична анамнеза се врло често среће код пацијената са хипертензијом, при чему се херeditет процењује на 35% до 50% у већини истраживања (2, 3). Резултати истраживања која се баве испитивањем генома (Genome-Wide Association Studies - GWAS) имају све већи значај у откривању и схватању нових метаболичких путева и биомаркера који би могли да нађу примену у модерном концепту дијагностике и лечења који је заснован на омикама, у ери прецизне медицине данашњице (4).

Постоји неколико, јако ретких, стања моногенске хипертензије, где се мутацијом једног јединог гена може у потпуности објаснити етиологија хипертензије, попут Лидловог (*Liddle*) синдрома (стање ектопичног лучења адренкортикотропног хормона) и мутације гена *PDE3A*, који кодира ензиме (*cGMP-inhibited cyclic nucleotide phosphodiesterase*) који хидролизују циклични АМР (сАМР) и циклични ГМР (сГМР) (5-8). У случају да је хипертензија последица другог патолошког стања, попут примарног хипералдостеронизма, феохромоцитома или стенозе реналне артерије, означава се као секундарна хипертензија.

Хипертензија је најчешћи и најзначајнији фактор ризика, на који се може деловати превентивно, за развој кардиоваскуларних обољења попут: коронарне болести срца, инфаркта миокарда, срчане слабости, možданог удара, атријумске фибрилације, болести периферних артерија, хроничне бубрежне инсуфицијенције и когнитивног пропадања. Успешна превенција и лечење хипертензије има кључну улогу у смањењу настајања кардиоваскуларних болести и повећања дуговечности светске популације. У лечењу хипертензије од велике важности је предикција укупног атеросклеротског ризика кардиоваскуларних болести (ASCVD ризик) уместо изолованог мерења артеријског крвног притиска, јер управо пацијенти који имају највиши ASCVD ризик имају и највише користи од антихипертензивне терапије (9).

1.1 ЕПИДЕМИОЛОШКЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ ХИПЕРТЕНЗИЈЕ

У преиндустријским друштвима вредности крвног притиска су се кретале у прилично уском распону са средњим вредностима које су врло мало варирале током године и просечно износиле око 115/75 mmHg, што је вероватно најидеалнија вредност крвног притиска за хуману популацију (10). Међутим, у већини савремених друштава, вредности систолног крвног притиска се континуирано повећавају током година и у мушкој и у женској популацији. Наведена чињеница упућује на закључак да старост повећава вероватноћу настајања хипертензије услед изложености бројним факторима средине попут прекомерног уноса натријума исхраном, са једне, и недовољног садржаја калијума у исхрани, са друге стране, гојазност, унос алкохола и физичка неактивност. Други фактори, попут генетске предиспозиције или неповољног интраутериног окружења

(гестацијски дијабетес и прееклампија) имају мали али доказан утицај на развој хипертензије у одраслом добу (11, 12).

Како напредује економски развој, хипертензија иницијално највише погађа популацију са вишим социо-економског статусом, али у каснијим ступњевима економског развоја преваленција хипертензије, као и компликација хипертензије највише захвата популацију нижег социо-економског статуса. Такође, брзина промене преваленције хипертензије у периоду од 2000. до 2010. године је много већа у односу на претходни период, при чему је стање најгоре у неразвијеним и земљама у развоју у којима је просек примања низак (13, 14). Неадекватно лечена хипертензија заузима водеће место међу појединачним факторима који доприносе глобалној оптерећености болешћу (енгл. *global burden of disease*) изазивајући 9,4 милиона смртних исхода годишње (15).

1.2 ХИПЕРТЕНЗИЈА И РИЗИК НАСТАНКА КАРДИОВАСКУЛАРНИХ БОЛЕСТИ

Проспективне опсервационе студије указују на снажну, позитивну повезаност између крвног притиска и кардиоваскуларних болести, без доказа за постојање граничне вредности крвног притиска при којој се ризик за настајање кардиоваскуларних болести повећава (16-18). Повезаност између крвног притиска и кардиоваскуларних болести односи се на систолни и на дијастолни крвни притисак, при чему се већа зачајност придаје систолном крвном притиску. Закључује се да код оба пола, у свим старосним категоријама одраслих особа хипертензија представља главни фактор ризика, потпуно независан од осталих фактора ризика, за настајање главних манифестација кардиоваскуларних болести, укључујући: мождани удар (исхемијски и хеморагијски), коронарну болест срца, срчану слабост, болест периферних артерија и терминалну фазу бубрежне инсуфицијенције (16-19). Вредност крвног притиска представља главну компоненту предиктивних модела за настајање компликација кардиоваскуларних болести (20). Приближно две трећине особа које током тридесетих година имају повишене вредности крвног притиска или узимају антихипертензивну терапију, имају 40% већи ризик за настајање неке кардиоваскуларне болести у поређењу са особама одговарајуће старости и пола са ниским вредностима крвног притиска. Поред тога, обољења кардиоваскуларног система настају око пет година раније код особа са хипертензијом у односу на особе са ниским вредностима крвног притиска (21).

Код особа старосне добе између 40 и 69 година, повећање систолног притиска за 20 mmHg и дијастолног за 10 mmHg, без обзира на почетне вредности, удвостручава ризик за настајање možданог удара или исхемијске болести срца. Са друге стране, смањење вредности систолног крвног притиска за 5 mmHg смањује ризик за настајање možданог удара за 14%, а за настајање инфаркта миокарда за 9% (17).

1.3 ПАТОФИЗИОЛОШКИ МЕХАНИЗМИ НАСТАЈАЊА ХИПЕРТЕНЗИЈЕ

Крвни притисак је резултанта више различитих детерминанти укључујући запремину крви у васкуларном кориту, минутни волумен срца и симпатички васкуларни тонус артерија, на који утиче запремина крви у артеријама и неурохуморални системи. Одржавање вредности крвног притиска у оквиру физиолошких вредности подразумева сложену интеракцију великог броја елемената интегрисаног неурохуморалног система, где спадају систем ренин-ангиотензин-алдостерон (РААС), функција натриуретских пептида и ендотела, симпатички нервни систем и имунски систем (Слика 1). Поремћај функције било ког од фактора који су интегрални део неурохуморалног система контроле артеријског крвног притисак изазива, директно или индиректно, повећање средње вредности крвног притиска или варијације у вредностима крвног притиска, што за последицу има оштећење органа, уколико траје дужи период (22).

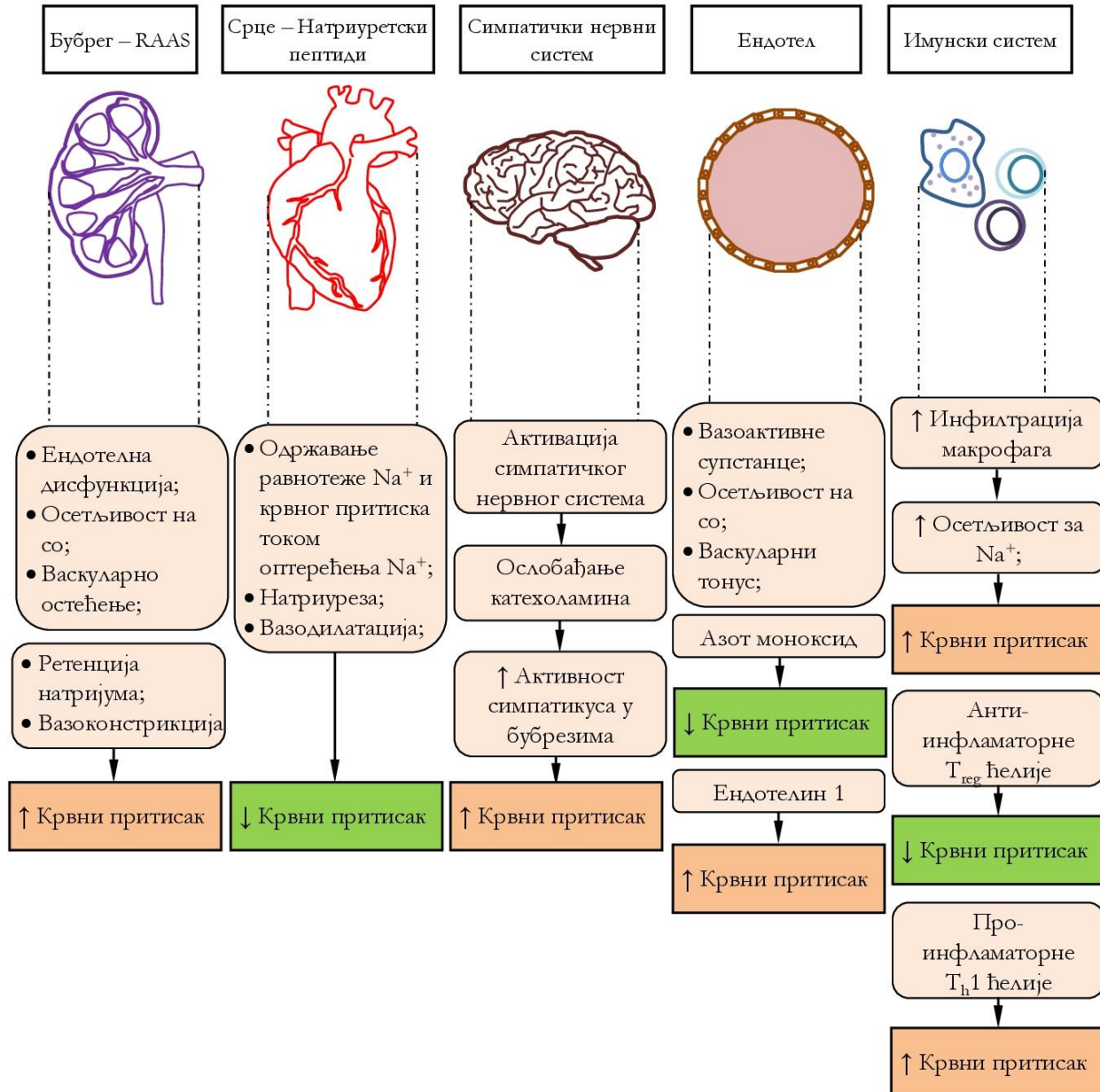
Патофизиолошки механизми укључени у настајање хипертензије су изузетно сложени и делују на генетској основи. Настајање примарне хипертензије је скопчано са више различитих генских варијетета – неки алелски облици неколико различитих гена повезани су са повећаним ризиком за настајање хипертензије, и у готово свим случајевима су праћени позитивном породичном анамнезом. Постојање наведене генетске предиспозиције у комбинацији са мноштвом фактора животне средине (висок унос натријума исхраном, поремећаји спавања, интензивно конзумирање алкохола, ментални стрес) у великој мери доприноси настајању хипертензије (1, 23-25). Вероватноћа настајања хипертензије се повећава са старењем услед повећања ригидности артеријских зидова, што је узроковано променом састава васкуларног колагена и атеросклерозом (26, 27). Имуни фактори, такође, чине значајан етиолошки удео у настајању хипертензије, поготово у основи заразних или реуматолошких болести, као што је реуматоидни артритис.

1.3.1 Улога система ренин-ангиотензин-алдостерон у патогенези хипертензије

Систем ренин-ангиотензин-алдостерон (РААС) испољава велики утицај на развој хипертензије так што посредује у одржавању хомеостазе натријума, натриурези (повећање перфузионог притиска у бубрегу изазива смањење реапсорпције натријума и повећање излучивања натријума урином), вазоконстрикцији, ендотелној дисфункцији и васкуларном оштећењу (28). РААС постоји на ћелијском нивоу у великом броју ткива и органа, али доминантна улога овог система је одржавање хомеостазе притиска и запремине екстрацелуларне течности на нивоу бубрега, где одржава перфузију у стањима смањења запремине екстрацелуларне течности које настаје као резултат смањења садржаја воде или електролита, док се његова функција супримира у стањима у којима је запремина екстрацелуларне течности повећана. Ренин, као и његов прекурсор, проренин, се синтетишу и складиште у јукстагломерулским ћелијама бубрега, а ослобађују се у системску циркулацију деловањем различитих стимулуса, пре свега услед смањења концентрације натријума у тубулској течности и смањења притиска у аферентној артериоли (Слика 2). Ренин испољава езимско дејство и преводи ангиотезиноген у циркулацији у ангиотензин I, док се ангиотензин I преводи у ангиотензин II деловањем ангиотезин-конвертујућег ензима (АСЕ) (Слика 2).

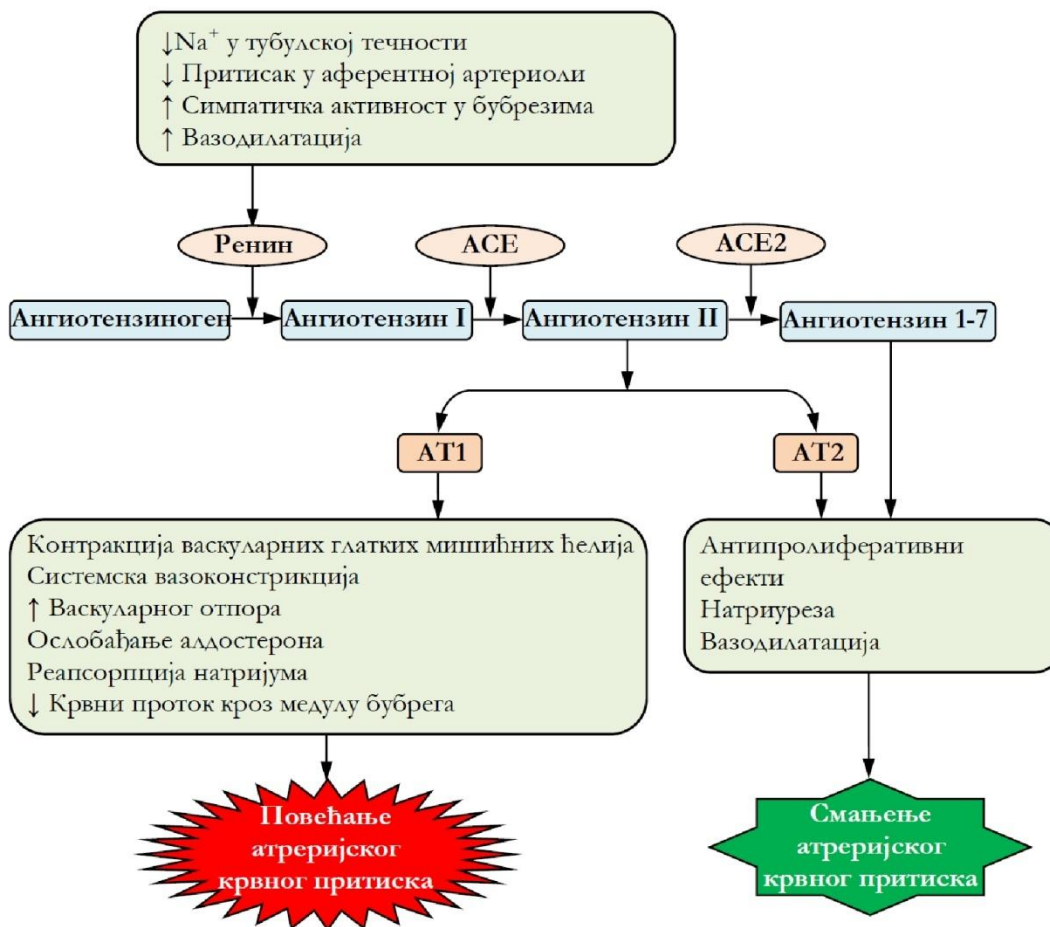
Ангиотензин II повећава реапсорпцију натријума у проксималним тубулима тако што изазива повећање активности натријумско-водоничног измењивача 3, електрогеног натријумско бикарбонатног котранспортера 1 и Na, K АТФ-азе, као и повећањем синтезе и ослобађања алдостерона из коре надбубрега (*zona glomerulosa*) (29). Ангиотензин II индукује ендотелну дисфункцију и фиброзу, а такође има проинфламаторно дејство, које је бар делимично посредовано индуковањем оксидационог стреса, што за последицу има поремећај функције срца, бубрега и васкуларног система (30). АСЕ2 је добио огроман значај у патогенези хипертензије, као и поремећајима функције кардиоваскуларног система и бубрега сазнањем његове улоге у метаболизму ангиотензина II у ангиотензин (1-7) (31, 32). Ангиотензин (1-7) изазива системску и регионалну вазодилатацију, диурезу и натриурезу, а такође испољава антипролиферативне ефекте и спречава раст васкуларних глатких мишићних ћелија, кардиомиоцита, фибробласта, као и ћелија гломерула и проксималних тубула (33, 34). Ангиотензин (1-7) испољава протективне ефекте на кардиоваскуларни систем и бубреге посредством Mas рецептора и сигналиних путева

који укључују митогеном-активирани протеин киназе (МАРК), Р13К-АКТ (фосфоинозитид 3-киназа-RAC серин/треонин-протеин киназа), NADPH оксидаза, трансформишући фактор раста $\beta 1$ (TGF $\beta 1$), рецептор за епидермални фактор раста (EGF) и активност нуклеарног фактора- κB (NF- κB) (35, 36).



Слика 1. Неуроендокрини механизми који имају кључне улоге у регулацији артеријског крвног притиска. Na⁺ – натријум; RAAS – систем ренин-ангиотезин-алдостерон.

Алдостерон има кључну улогу у хипертензији деловањем на више различитих начина. Везивањем за минералокортикоидне рецепторе испољава се негеномско дејство које подразумева активацију амилорид-сензитивних натријумских канала (познати као епителни натријумски канали - ENaC) што за последицу има повећање реапсорпције натријума у кортикалним сабирним каналићима бубрега (37). Алдостерон изазива и ендотелну дисфункцију и вазоконстрикцију, што за последицу има хипертензију, изазивањем хипертрофије васкуларних глатких мишића, депоновањем васкуларног екстрацелуларног матрикса, ремоделовањем, фиброзом и индукцијом оксидационог стреса (38).



Слика 2. Схематски приказ улоге система ренин-ангиотезин-алдостерон у регулацији артеријског крвног притиска.

1.3.2 Регулација хомеостазе натријума

Натријум је кључни фактор који регулише запремину крви - повећањем серумске концентрације натријума повећава се ретенција воде, услед чега се повећава укупна запремина течности у васкуларном корити, а самим тим и артеријски крвни притисак. Када се код здравих, нормотензивних особа повећа унос натријума исхраном, активирају се компензаторни механизми којима се вредност крвног притиска одржава у оквиру физиолошких вредности. Наведени компензаторни механизми подразумевају смањење периферног васкуларног отпора, као и смањење васкуларног отпора у бубрезима, као повећање синтезе и ослобађања азот-моноксида (NO) из ендотела. Са друге стране, уколико изостане ослобађање NO настаје повећање артеријског крвног притиска. Ендотелна дисфункција је фактор ризика за настајање осетљивости за со и последичне хипертензије. Повећана осетљивост за со се дефинише као значајно повећање вредности крвног притиска након повећаног уноса соли (≥ 5 g) и карактерише се повећањем вредности систолног крвног притиска за 10 mmHg или више у оквиру неколико сати од уноса соли. Особе које су осетљиве на повећан унос соли имају ендотелну дисфункцију насталу као последица генских фактора или фактора средине (39). Међутим, иницијална ретенција натријума је кључна за хипертензију код особа осетљивих на повећан унос соли. Према Гајтоновом моделу, веза између артеријског притиска и реналне екскреције натријума се помера удесно код пацијената са хипертензијом осетљивом на унос соли. Наведено указује на чињеницу да је код особа осетљивих на повећан унос соли потребна виша вредност артеријског крвног притиска како би се излучила довољна количина натријума у условима поремећене бубрежне функције. Као последица повећане осетљивости на унос соли, постоји прекомерна продукција TGF β , чиме се повећава ризик за настајање фиброзе, оксидационог стреса и смањене продукције NO (40, 41). Хронично висок унос соли исхраном изазива ендотелну дисфункцију и код особа које нису осетљиве на повећан унос соли, а такође изазива и цревну микрофлору, што за последицу има повећање артеријског крвног притиска и хипертензију и код особа које нису осетљиве на повећан унос соли (42, 43). Резултати више истраживања су указали на значај симпатичког нервног система хипертензији која је изазвана високим уносом соли. Активација симпатичког нервног система у бубрезима је значајна јер денервација бубрега спречава развој хипертензије на анималним моделима со-сензитивне хипертензије (44). Такође,

показано је да повећана симпатичка активација и оксидациони стрес у мозгу утичу на развој со-сензитивне хипертензије (45).

1.3.3 Улога натриуретских пептида у развоју хипертензије

Атријумски натриуретски пептид (енгл. *atrial natriuretic peptide* - ANP) и мождани натриуретски пептид (енгл. *brain natriuretic peptide* - BNP) имају важне улоге у регулацији осетљивости на унос соли и настанку хипертензије. ANP и BNP изазивају повећање излучивања натријума урином (натриуреза) и вазодилатацију услед чега омогућавају одржавање равнотеже између уноса натријума и артеријског крвног притиска, поготово у условима повећаног уноса натријума (46). Након уноса веће количине натријума, повећање артеријског крвног притиска и растезање преткомора и комора изазива повећано ослобађање ANP и BNP, који изазивају системску вазодилатацију и смањење запремине плазме, и последично смањење крвног притиска. ANP и BNP повећавају брзину гломерулске филтрације повећањем тонуса еферентне артериоле, као и смањење реапсорпције натријума директним и индиректним механизмима. Директни механизми подразумевају инхибицију Na, K АТФ-азе и натријум-глукоза котранспортера у проксималним тубулима, као и инхибицију ENaC у дисталним, док индиректни механизми укључују инхибицију ослобађања ренина и алдостерона (47, 48).

Недостатак натриуретских пептида изазива хипертензију. Ензим корин (енгл. *corin*) или атријумски натриуретски пептид-конвертујући ензим је у великој мери заступљен у срцу и катализује превођење неактивних форми ензима ANP и BNP (про-ANP и про-BNP) у њихове активне форме. Недостатак овог ензима се доводи у везу за оптерећењем волуменом, срчаном инсуфицијенцијом и со-сензитивном хипертензијом (49).

Метаболички ефекти натриуретских пептида укључени су и у регулацију дејства инсулина и петогенезу дијабетеса тип 2 (50). Смањење вредности ANP у циркулацији представља предиспонирајући фактор за развој инсулинске резистенције а потом и дијабетеса тип 2. Такође, постоји негативна корелација између серумских вредности ANP и метаболичког синдрома. Наиме ниске вредности ANP су забележене код старијих, гојазних особа са метаболичким синдромом (51).

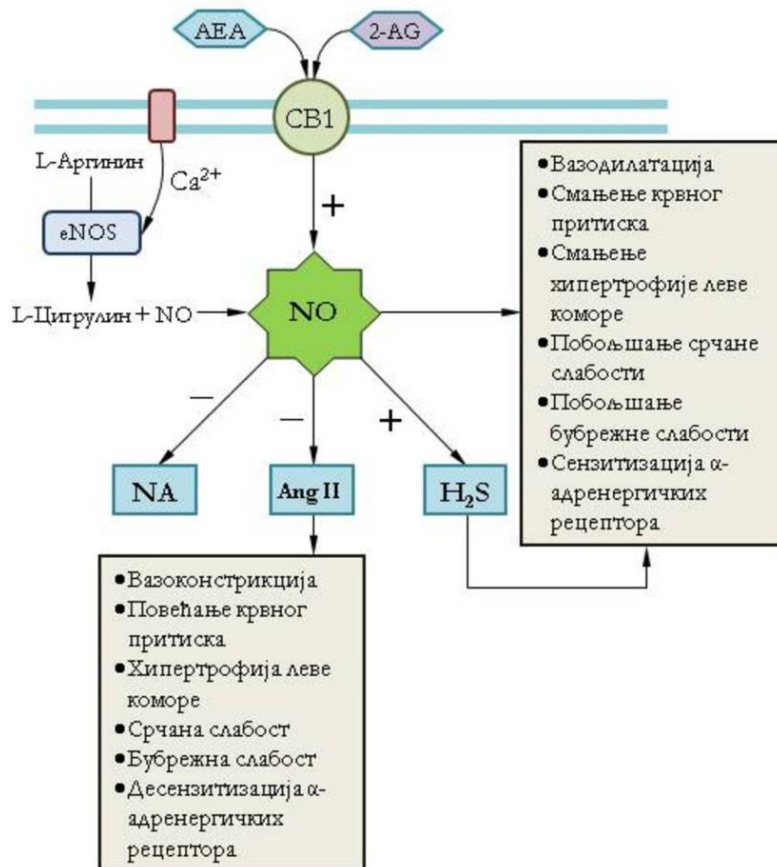
1.3.4 Улога ендотела у регулацији крвног притиска

Ендотел је главни регулатор васкуларног тонуса, а такође у великој мери доприноси остљивости на унос соли кроз секрецију NO. Ендотелне ћелије синтетишу већи број вазоактивних супстанци, при чему NO има кључну улогу у регулацији крвног притиска. NO се синтетише из L-аргинина кроз реакције које су катализоване деловањем ензима азот-моноксид синтетаза (енгл. *nitric oxide synthase* - NOS). Постоје три изоформе NOS: ендотелна NOS (eNOS), неуронална NOS (nNOS), које су конститутивне и Ca²⁺-зависне, као и једна индуцибилна форма NOS – iNOS (52). Обе конститутивне форме, eNOS и nNOS, су заступљене у кардиомиоцитима леве коморе, али постоје извесне разлике везане за субцелуларну локализацију, доминантан механизам активације (eNOS – фосфорилација и активација калцијумом, nNOS – само активација калцијумом) и степен продукције NO (eNOS 16 nmol NO/min, nNOS 96 nmol NO/min) (53-55).

Код пацијената са есенцијалном хипертензијом концентрација NO у плазми је смањена, као и ендотелом посредована вазодилатација. Доступност и биорасположивост NO у васкуларном систему може се повећати нефармаколошким методама, као и фармаколошким. Најзначајнији нефармаколошки механизам којим се повећава синтеза NO и функција ендотела код хипертензивних пацијената је физичка активност (56). Повећање доступности супстрата, L-аргинина, као и кофактора који су укључени у синтезу NO може да допринесе побољшању функције eNOS. Хронична орална суплементација тетрахидробиоптерином превенира настајање хипертензије код пацова код којих је нефректомијом уклоњено 5/6 бубрега (57). Кључни доказ о значају NO у настајању хипертезије је чињеница да мишеви којима недостаје ген за eNOS обавезно развијају хипертензију (58). Инхибиција продукције NO применом блокатора ензимског пута за његову синтезу (NG-monomethyl-L-arginine - L-NMMA или N(ω)-nitro-L-arginine methyl ester - L-NAME) се врло често користи у експерименталним условима за индуковање хипертензије и испитивање значаја NO у регулацији крвног притиска (59). NO интерагује са другим системима и прилагођава њихова дејства на кардиоваскуларни систем (Слика 3).

Ендотелне ћелије секретују и велики број других супстанци које имају улогу у регулацији васкуларног система, било да изазивају вазодилатацију попут: простациклина и хиперполаризујућег фактора из ендотела (енгл. *endothelium-derived hyperpolarizing*

factors), или вазоконстрикцију попут: ендотелина 1 (ET1), локално продукованог ангиотензина II, тромбоксана A2 и простагландина A2. ET1 је снажан вазоконстриктор који своје дејство остварује посредством ET1 рецептора на васкуларним глатким мишићним ћелијама (60). Вазоконстрикторно дејство ET1 се делимично заснива и на инхибицији синтезе NO (61). Велики број супстанци које изазивају вазодилатацију делују тако што повећавају продукцију NO, а међусобна равнотежа између ефеката вазоконстрикторних и вазодилаторних супстанци одређује коначан, укупни ефекат ендотела на васкуларни тонус и крвни притисак. Антагонисти ET1 рецептора снижавају вредности крвног притиска на експерименталним моделима хипертензије, као и код људи (62).



Слика 3. Схематски приказ интеракције азот-монооксида (NO) са другим системима и промена њихове функције. АЕА, анандамид; 2-AG, 2-арахидонилглицерол; CB1, канабионидни рецептор тип 1; eNOS, ендотелна азот-монооксид синтетаза; NA, норадреналин; AngII, ангиотензин II; H₂S, водоник сулфид.

Ендотелна дисфункција представља основу за развој хипертензије. Нормотензивни потомци хипертензивних родитеља имају поремећену вазодилатацију посредовану ендотелом (63). Ендотелна дисфункција у хроничној хипертензији настаје као последица комбинације непосредног деловања високог притиска на ендотела и повреде ендотела и индуковања оксидационог стреса, који настаје као последица деловања више ензима, NADPH оксидаза, ксантин оксидаза, циклооксигеназа, као и смањења дејства ензима антиоксидационе заштите попут супероксид дисмутазе (64). Синтеза супероксид анјон радикала ($O_2^{\cdot-}$) у вишку, изазива смање биорасположивости NO и повећану продукцију изузетно токсичног, проинфламаторног пероксинитрита ($ONOO^{\cdot}$). Смањење биорасположивости NO је кључни фактор који повезује ендотелну дисфункцију и оксидациони стрес у патогенези хипертензије (65). Сви фактори који повећавају активност NADPH оксидазе, као што је ангиотензин II, мокраћна киселина, ET1, системска инфламација, норадреналин, слободна масне киселине (65).

1.3.5 Симпатички нервни систем и хипертензија

Механорецептори осетљиви на притисак (барорецептори), лоцирани на различитим местима у артеријском стаблу имају веома важну улогу у регулацији артеријског крвног притиска. Каротидни синус (лат. *sinus caroticus*), проширење унутрашње каротидне артерије, непосредно изнад бифуркације заједничке каротидне артерије, садржи велики број барорецептора који реагују истезање зида артерије, као последице повећања крвног притиска, шаљу импулсе у централни нервни систем, а као резултат се смањује број импулса симпатичког нервног система који, симпатички васкуларни тонус, и на крају артеријски крвни притисак – каротидни барорефлекс (66, 67). Симпатички нервни систем је активнији код особа са хипертензијом у односу на нормотензивне особе, као и код гојазних особа, код мушкараца у односу на жене, код млађих особа у односу на старије, као и код пацијената са инсуфицијенцијом бубрега (68-70). Активност симпатичког нервног система има улогу како у настајању, тако и у перзистирању хипертензије. Поред активације симпатичког нервног система, постоји инактивација парасимпатичког нервног система.

Постоји више различитих метода за процену активности симпатичког нервног система, попут мерења концентрације норадреналина у плазми, регионално и укупно

ослобађање норадреналина и микронеурографија (71). Мерење концентрације норадреналина у плазми је традиционална и уобичајена метода мерења адренергичке активности, која се лако изводи и има широку примену, али, са друге стране, сензитивност и репродуцибилност мерења вло често није на задовољавајућем нивоу (72). Мерење регионалног и укупног ослобађања норадреналина је метода која подразумева употребу радиообележивача, и превазилази више ограничења која постоје код претходне методе. Микронеурографија је минимално инвазивна метода која подразумева директно интранеурално бележење еферентне постганглијске нервне активности у скелетним мишићима и кожи (72).

Резултати великог броја истраживања показују да у раним фазама развоја хипертензије, пре свега код младих особа, постоји изразита адренергичка активација. Током последње две деценије постоји изузетно интересовање за улогу симпатичког нервног система у спречи гојазности, хипертензије и метаболичког синдрома. Користећи микронеурографска мерења и мерења регионалног ослобађања норадреналина у истраживањима на хуманој популацији, показано је да и код гојазних особа и код особа са есенцијалном хипертензијом постоји повећана активност симпатичког нервног система. Међутим, образац активности симпатичког нервног система код особа са есенцијалном хипертензијом и хипертензијом која је повезана са гојазношћу се разликује (73, 74). Значај симпатичког нервног система у настајању хипертензије је вишеструко доказан кроз велики број експерименталних модела хипертензије. Код хипертензије повезане са гојазношћу постоји повећана бубрежна симпатичка нервна активност и последично повећање реапсорпције натријума у бубрезима, што за последицу има развој хипертензије (75). Повећање крвног притиска, на експерименталном моделу хипертензије изазване високим садржајем соли у исхрани, било је директно сразмерно степену реналне фиброзе и смањењу стопе гломерулске филтрације. Поред тога, повећана активност симпатичког нервног система изазива ендотелну дисфункцију активацијом α_1 адренергичких рецептора, вазоконстрикцију, пролиферацију васкуларних глатких мишићних ћелија и повећање ригидности крвних судова, што доприноси настајању и перзистирању хипертензије (75). Ренална денервација изазива смањење крвног притиска, чиме се поткрепљује значај симпатичког нервног система у етиопатогенези хипертензије (76). Антинатриуретски ефекти повећане активности симпатичког нервног система се остварују

кроз три главна механизма: повећана секреција ренина, смањен проток крви кроз бубреге (и последично смањена гломерулска филтрација) и повећана тубуларна реасорпција (77). WNK4 (*With-no-lysine kinase 4*), серин-треонин коназа, је негативни регулатор тиазид-сензитивног натријум-хлорид котранспортера (NCC). У физиолошким условима WNK4 инхибира активност NCC у дисталним тубулима, чиме се смањује реасорпција натријума и одржавају физиолошке вредности крвног притиска (78). Промене у уносу натријума исхраном и повећана симпатичка активност смањују реналну експресију WNK4, повећавају активност NCC, а самим тим и реасорпцију натријума, што за последицу има повећање крвног притиска (79).

1.3.6 Инфламација и имунски систем у патогенези хипертензије

Инфламација у великој мери доприноси развоју хипертензије, као и оштећењу појединих органа. Запаљенска реакција је удружена са повећаном пропустљивошћу васкуларног корита и ослобађању моћних медијатора, као што су реактивне врсте кисеоника, NO, цитокини и металопротеиназе. Цитокини изазивају формирање додатног слоја у интими артерија (неоинтима) чиме се смањује лумен артерије, а што је најзначајније смањује се лумен артериола, које стварају највећи отпор протицању крви. Артериоле су богато инервисане симпатичким нервима, тако да појачана адренергичка активност, уз фиброзу повећавају ригидитет артерија и отпор протицању крви. Цитокини повећавају локалну синтезу ангиотензиногена и ангиотензина II у бубрезима, чиме додатно, уз повећање ретенције натријума и течности, доприносе настајању хипертензије (80). Показано је да постоји дисбаланс између концентрације појединих цитокина код особа са хипертензијом и код здравих особа, при чему су концентрације проинфламаторних цитокина: IL-1 α , IL-2, IL-8, васкуларног ендотелног фактора раста, интерферона γ (IFN- γ), фактора туморске некрозе α (TNF- α), моноцитнох хемоатрактног протеина 1 (MCP-1) и епидермалног фактора раста, биле повишене, док је концентрација аинтиинфламаторног цитокина, IL-10, била снижена (80). Матриксне металопротеиназе катализују разградњу ванћелијског матрикса, чиме се омогућава инфилтрација имунских ћелија кроз зид крвних судова у интерстицијум органа захваћеног запаљенским процесом, чиме се поспешује апоптоза и стварање колагена, што за резултат има оштећење органа (81, 82).

У експерименталним моделима хипертензије показано је да постоји инфилтрација периваскуларног масног ткива ћелијама урођеног имунског система (дендритске ћелије, НК (енгл. *natural killer*) ћелије и моноцити/макрофаги). Резултати већег броја истраживања указују на потенцијалну улогу макрофага у патогенези васкуларне повреде и хипертензије. На пример, мишеви који развијају остеопорозу и који имају функционално дефицијентне макрофаге (мутација гена за фактор који стимулише развој хематопоезне линије из које настају макрофаги – *Csf1*), остају нормотензивни и имају мање оштећење ендотела, развијају мањи степен васкуларног ремоделовања и оксидационог стреса током инфузије ангиотензина II или током примене деоксикортикостерон-ацетата (DOCA) (83-85). Такође, код мишева, којима је експерименталном процедуром и применом токсина дифтерије извршена аблација система моноцита и макрофага, изостало је повећање крвног притиска, као и васкуларна хипертрофија, ендотелна дисфункција, и повећана продукција реактивних врста и инфламаторних медијатора (86). Моноцити и макрофаги експримирају рецепторе за ангиотензин II, као и минералокортикоидне рецепторе, чија активација изазива повећање активности NADPH оксидазе и следствену индукцију оксидационог стреса, као и повећање продукције проинфламаторних цитокина. Активирани макрофаги стимулишу НК ћелије да продукују проинфламаторне цитокине, као што је IFN- γ (87). Повећана синтеза реактивних врста под утицајем макрофага изазива повећану продукцију хемокина и адхезивних молекула, смањење биорасположивости NO, хипертрофију васкуларних глатких мишића и активацију матриксних металопроотеиназа, што резултује васкуларном дисфункцијом и ремоделовањем (88, 89).

Генетска предиспозиција за одређене облике стеченог имунитета се доводи у везу са смањеним имунским надзором и повећањем запаљенске реакција. Смањен имунски надзор вероватно настаје као последица поремећеног броја или функције регулаторних Т лимфоцита (T_{reg}). Једна од хипотеза заступа становиште да појачан инфламаторни одговор стеченог имунског система има везе са генском предиспозицијом условљеном локусом на хромозому 2, који садржи више проинфламаторних гена који кодирају адхезивни молекул васкуларних ћелија (VCAM) 1, IL-2, рецептор за IL-6, фибробластни фактор раста 2 и рецептор за ангиотензин (AT1b) (90, 91).

Што се тиче хумане популације, највећи број истраживања се бави везом између повећања вредности артеријског крвног притиска и вредности појединих маркера

инфламације у плазми. Резултати једног од првих истраживања чија је тема била повезаност између вредности крвног притиска и вредности маркера тихе инфламације у плазми, указали су на чињеницу су је повећање вредности систолног крвног притиска, пулног притиска и средњег артеријског притиска у позитивној корелацији са вредностима интерлеуина 6 (IL-6) и интерцелуларног адхезивног молекула 1 (енгл. *intercellular adhesion molecule 1* - sICAM-1), медијатора који посредују у адхезији и миграцији леукоцита кроз ендотелну баријеру (92). Наредна истраживања су указала на везу између других медијатора запаљења, попут С-реактивног протеина (CRP) и TNF- α са есенцијалном хипертензијом (93). Са друге стране, показано је да су број Th17 лимфоцита повећан у циркулацији пацијената са коронарном васкуларном болешћу (94).

Запаљенски механизми имају једну од кључних улога у патофизиологији хипертензије и кардиоваскуларних обољења. Поремећај равнотеже између протективних T_{reg} лимфоцита и проинфламаторних и цитотоксичних макрофага и ефекторских Т лимфоцита можда представљају један од иницијалих фактора у развоју хипертензије. Даља истраживања која би дубље обухватила улогу Т лимфоцита, можда омогуће нова, боља терапијска решења, као и повољније исходе хипертензије и кардиоваскуларних болести.

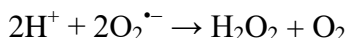
1.3.7 Оксидациони стрес и хипертензија

Заједнички именитељ највећег дела патофизиолошких механизма који су наведени у претходном тексту је оксидациони стрес. Оксидациони стрес представља поремећај равнотеже између продукције и елиминације реактивних врста, било због повећања продукције или због смањења степена елиминације. Најзначајнији облици реактивних врста у физиологији и патофизиологији кардиоваскуларног система свакако представљају реактивне врсте кисеоника (енгл. *Reactive Oxygen Species* - ROS) и реактивне врсте азота (енгл. *Reactive Nitrogen Species* - RNS).

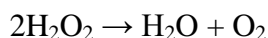
Поред традиционалнх схватања улоге ROS, као штетних споредних продуката енергетског метаболизма у митохондријама, у патогенези широког дијапазона болести, све више пажње се посвећује улози ROS у физиолошким функцијама ћелије. Наиме, ROS утичу на велики број сигналних путева, укључујући митогеном активирани протеин киназе (MAPK), тирозин киназе, Rho киназу, факторе транскрипције (NF κ B, AP-1, и HIF-

1), и протеин тирозин фосфатазе, који имају кључне улоге у регулацији најзначајнијих ћелијских функција (95).

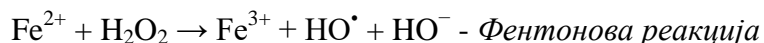
ROS настају у каскади реакција коју иницира продукција супероксид анјон радикала ($O_2^{\bullet-}$), који има релативно кратак полуживот, и брзо се преводи у водоник пероксид (H_2O_2) у реакцији дисмутације:



Наведена реакција се одвија спонтано, мада је много чешће катализована неким од изоформи ензима супероксид дисмутаза (SOD). $O_2^{\bullet-}$ настаје одузимањем једног електрона молекулском кисеонику, услед чега може да делује и као редукујући и као оксидујући агенс у биолошким системима, у зависности од редокс потенцијала молекула са којим ступа у реакцију. Имајући у виду да $O_2^{\bullet-}$ има кратак полуживот, његов значај се у већој мери огледа у продукцији других реактивних врста, који имају дужи полуживот и већи деструктивни потенцијал, попут хидроксил радикала (HO^{\bullet}) или пероксинитрита ($ONOO^-$). За разлику од $O_2^{\bullet-}$, H_2O_2 је знатно стабилнији у физиолошким условима, а имајући у виду да нема електрични набој, липофилан је и лако пролази кроз мембране, услед чега ступа у реакције са молекулима који су на већој удаљености од места његове продукције. У физиолошким условима H_2O_2 има већи број биолошких ефеката: изазивање вазодилатације, активација процеса транскрипције гена, мењање фосфатазне активности или активација других облика ROS. Каталаза и глутатион пероксидаза, као антиоксидациони чиниоци даље редукују H_2O_2 до воде и молекулског кисеоника:



Мијелопероксидазе, представљају групу ензима који катализују реакцију између H_2O_2 и хлоридног јона (Cl^-), при чему се награђује хипохлорна киселина ($HOCl$), јак оксиданс изузетно високе реактивности. Друге пероксидазе катализују реакције између H_2O_2 и других анјона, при чему настају други оксиданси. Претходно помешати хидроксил радикал (HO^{\bullet}) настаје у Хабер-Вејсовој (*Haber-Weiss*) реакцији, када $O_2^{\bullet-}$ предаје један електрон H_2O_2 . HO^{\bullet} настаје и у Фентоновој (*Fenton*) реакцији где H_2O_2 преузима електрон са феро-јона (Fe^{2+}):



HO[•] представља један од најреактивнијих облика ROS, који врло лако ступа у реакције са великим бројем биомолекула као што су протеини, липиди, ДНК. ONOO⁻ настаје у спонтаној реакцији између O₂^{•-} и NO, а при физиолошким вредностим углавном постоји у протонаном облику - HONO. HONO не поседује електрични набој и лако дифундује кроз липидни двослој мембрана, и може хомолизом да да знатне количине HO[•]. Попут HO[•], и ONOO⁻ је изузетно реактиван и лако изазива оксидационо оштећење великог броја биомолекула (липиди, протеини, ДНК).

Главни извор ROS у организму су ензими NADPH оксидазе. NADPH оксидазе први пут откривене у ћелијској популацији фагоцита, као ензимски комплекс који се састоји из више субјединица, и који има централну улогу у индукцији оксидационог праска, чиме се практично изазива смрт инвазивних микроорганизама. Након тога откривено је више изоформи NADPH оксидазе, Nox ензими (Nox1 – Nox5) и Duox ензими. Ови ензими су различито дистрибуирани у ткивима, па тако је Nox1 ензим више заступљен у колону, мишићима, простати, материци и крвним судовима, где има важну улогу у регулацији крвног притиска. Nox2 изазива претходно поменути оксидациони прасак у фагоцитима, а такође је заступљен у ендотеним ћелијама и тубуларним ћелијама бубрега. Nox3 постоји у феталним ткивима и унутрашњем уву, где има важну улогу у функцији вестибуларног апарата, а Nox4 ензим је заступљен у крвним судовима, бубрезима и костима, и његова функција је важна у регулацији васкуларног система и синтези еритропоетина. Nox5 је Ca²⁺ зависни ензим који се активира услед повећања унутарћелијске концентрације Ca²⁺ у лимфним чворовима, тестисима и крвним судовима. Повећана експресија Nox5 је забележена у атеросклеротским лезијама и изгледа да је степен експресије сразмеран комплексности лезије (96). Duox1/2 ензими имају улогу у синтези хормона штитасте жлезде.

Активација Nox ензима зависи од транслокације и везивања различитих цитоплазматских субјединица, чија је улога стабилизација протеинских субјединица ензима. Везивање цитоплазматских субјединица и активацију ензима изазивају различити фактори попут инфламаторних цитокина, фактора раста, механичке силе и разних агониста G-протеин повезаних рецептора. Што се тиче кардиоваскуларних обољења, значајна је чињеница да AngII активира NADPH оксидазе, посредством ангиотензинских 1

(AT1) рецептора и сигналног пута који укључује *c-Src*, протеин киназу C (PKC), фосфолипазу D (PLD) и фосфолипазу A₂ (PLA₂) (97).

NADPH оксидазе помоћу хем групе која садржи двовалентно гвожђе (Fe²⁺) преносе један електрон кисеонику, при чему се он редукује. Услед тога, главни продукт ензимске активности NADPH оксидазе требало би да буде O₂^{•-}, али мерењем се показало да се повећава продукција H₂O₂. Структурне особине Nox4 ензима указују на могућност задржавања O₂^{•-} док се спонтано не дисмутује у H₂O₂ (98).

У извесним стањима ензими азот моноксид синтетазе (енгл. *nitric oxide synthase* - NOS), уместо синтезе NO могу да постану знатан извор реактивних врста и слободних радикала. У недостатку кофактора тетрахидробиоптерина (BH₄) или L-аргинина, као супстрата, долази до раздвајања (енгл. *uncoupling*) NOS, при чему синтетишу веће количине O₂^{•-}. Раздвајање NOS и последично повећање продукције ROS је документовано у различитим обољењима, попут хипертензије, атеросклерозе, дијабетеса и исхемијско-реперфузионог оштећења, при чему орална суплементација BH₄ битно побољшава функцију ендотела услед враћања NOS и повећања продукције NO уместо O₂^{•-}. Суплементација BH₄ смањује повећање артеријског крвног притиска експериментално изазвано ангиотензином II или исхраном богатом сољу, док у хуманој популацији смањује вредност крвног притиска код особа са хипертензијом (99-103).

Ксантин оксидоредуктаза је други квантитативно битан извор ROS у ћелији. Ксантин оксидоредуктаза постоји у два облика, ксантин дехидрогеназа и касптин оксидаза, при чему ксантин дехидрогеназа катализује пренос електрона са хипоксантина и ксантина на NAD⁺ при чему настаје NADH и мокраћна киселина, док касптин оксидаза катализује трансфер електрона са поменутих супстрата на O₂, при чему настају O₂^{•-} и H₂O₂ (104). Однос ензима ксантин дехидрогеназе и ксантин оксидазе је од кључног значаја за продукцију ROS у ћелији, при чему се ксантин дехидрогеназа преводи у ксантин оксидазу оксидовањем цистеинских аминокиселинских остатака деловањем ONOO⁻ (105). Наведена трансформација ензима се дешава у стањима попут инфламације и хипоксије, и вероватно доприноси повећању продукције ROS и индукцији оксидационог стреса у овим стањима (106). Резултати више истраживања, како на експерименталним моделима хипертензија, тако и на хуманој популацији пацијената са хипертензијом, показало је везу између ксантин оксидазе и хипертензије (107-110).

Митохондрије су ћелијске органеле које садрже 5 ензимских комплекса (I - V) у којима се кроз транспорт електрона синтетише АТФ. Електронни се секвенцијално транспортују са NADPH кроз сваки од комплекса од I до V, при чему је V комплекс АТФ синтетаза. Током овог транспорта електрона долази до „цурења“ електрона, при чему настају $O_2^{\cdot-}$ и H_2O_2 . Дисфункција митохондрија представља главни извор ROS у ћелији у различитим патофизиолошким стањима. Показано је да у патогенези хипертензије ROS настале као последица активности NADPH оксидазе, улазе у митохондрије и изазивају цурење електрона и повећање синтезе ROS (110). Такође, истраживање аутора *Doughan* и сарадника указује на чињеницу да антиоксиданси који делују на нивоу митохондрија ефикасно превенирају настајање хипертензије, а такође имају повољне терапијске ефекте не експерименталним моделима хипертензије (111).

Антиоксиданси су молекули који спречавају оксидацију других молекула, углавном тако што сами бивају оксидовани. Сви организми, од бактерија до човека, развили су бројне механизме антиоксидационе заштите, имајући у виду висок садржај кисеоника у нашој атмосфери. Главни унутарћелијски антиоксидациони механизми укључују ензиме супероксид дисмутазу (SOD), каталазу (CAT) и глутатион пероксидазу (GPx). SOD, као што је претходно поменуто катализује реакцију дисмутације $O_2^{\cdot-}$, при чему настаје H_2O_2 . Ензимским деловањем CAT и GPx H_2O_2 се даље разлаже до H_2O и O_2 . Редуковани глутатион (GSH) је трипептид који се састоји од глутаминске киселине, цистеина и глицина, а његову синтезу катализује ензим глутамат цистеин лигаза - GCL (раније назван GSH синтетаза). GSH се синтетише у цитоплазми свих ћелија сисара брзином која зависи од доступности цистеина, као есенцијалне аминокиселине, и активности ензима GCL. Један од главних фактора који повећавају експресију гена за GCL, повећавају активност GCL, а последично и количину GSH је оксидациони стрес. Глутатион се лако оксидује у дисулфидни облик (GSSG), који може поново да се врати у редуковани облик деловање ензима глутатион редуктазе, која као коензиме користи NADPH и FAD (112):



Код здравих особа највећи део глутатиона се налази у редукованом облику (GSH), док је само мала количина оксидована (GSSG). Неколико глутатион-зависних ензимских путева

спречавају оксидациона оштећења ћелија: глутатион пероксидаза (GPx), која користи GSH као кофактор током редукције H_2O_2 и органских хидропероксида, и глутатион трансфераза, која такође користи GSH као фактор у реакцијама детоксикације великог броја штетних једињења, укључујући ксенобиотике (113). Резултати више истраживања су показали да постоји корелација између метаболизма глутатиона и хипертензије. Показано је да је концентрација GSH смањена у еритроцитима хипертензивних пацијената, као и да је концентрација GSH у негативној корелацији са висином систолног крвног притиска (114, 115). Такође, показано је да постоји поремећај активности ензима укључених у метаболизам глутатиона код хипертензивних пацијената. Са друге стране, резултати истраживања указују на чињеницу да антихипертензивна терапија смањује оксидациони стрес, повећава концентрацију GSH и смањује концентрацију GSSG (116).

Иако постоје јаки докази који указују на кључну улогу ROS и оксидационог стреса у патогенези великог броја болести, терапијска примена антиоксиданаса није дала жељене резултате. Клиничка студија из 2005. године је указала на неуспешност суплементације витамином Е, као снажним антиоксидансом, у превенцији карцинома и кардиоаскуларних болести, а такав став су потврдили и резултати скорије мета-анализе која је обухватила 300.000 испитаника (117, 118). Ранија истраживања су показала извесне бенефите код пацијената са хипертензијом услед примене појединих антиоксиданаса, док су резултати скоријих истраживања указали на чињеницу да примена антиоксиданаса нема утицај на вредности крвног притиска код хипертензивних пацијената (119, 120).

Ендотел регулише васкуларни тонус ослобађањем ендотелних вазоконстрикторних фактора и ендотелних вазодилаторних фактора, при чему оксидациони стрес изазива поремећај равнотеже у синтези и биорасположивости ових молекула, што изазива ендотелну дисфункцију. Један од кључних медијатора који изазива ендотел-зависну релаксацију крвних судова је свакако NO. Један од кључних механизма којима оксидациони стрес смањује доступност NO, као што је претходно наведено, је реакција између NO и $O_2^{\cdot-}$. Такође, „раздвајање“ субјединица NOS у условима оксидационог стреса изазива повећану синтезу $O_2^{\cdot-}$, уместо NO, чиме се додатно смањује расположивост NO. ONOO⁻ и H_2O_2 повећавају експресију и активност ензима аргиназе, који као супстрат користи L-аргинин, као и eNOS, услед чега се смањује количина L-аргинина као супстрата за синтезу NO (121). Оксидација масних киселина ћелијских мембрана, пре свега

арахидонске киселине, изазива стварање F_2 -изопростана, чија концентрација је повишена код особа са повећаним оксидационим стресом, али такође и код особа са хипертензијом (122, 123). F_2 -изопростани преко тромбоксанских рецептора изазивају вазоконстрикцију (124, 125). ROS мењају структуру и функцију средњег слоја (*tunica media*) зидова крвних судова тако што изазивају хипертрофију васкуларних глатких мишића, чиме се изазива задебљавање зида и смањење дијаметра крвних судова. Имајући у виду да, према Поазејевом закону, дијаметар најзначајније утиче на кондуктансу крвних судова, смањењем дијаметра крвних судова, повећава се отпор протисању крви, а самим тим и артеријски крвни притисак (126). Повећана продукција ROS у васкуларном систему стимулише синтезу колагена и фибронектина, чиме се додатно мења структура крвних судова и повећава васкуларни отпор, што погоршава хипертензију (127).

Поред промена које захватају кардиоваскуларни систем при чему се повећава артеријски крвни притисак, и промене које захватају поједине делове ЦНС су кључне за настајање и одржавање хипертензије. У експерименталним моделима хипертензије деструкција делова мозга који окружују антеровентралну трећу мождану комору превенирају развој хипертензије код глодара (128). Мождане структуре које се налазе у овој регији и које имају улогу у регулацији крвног притиска су еминенција медијана (лат. *eminentia mediana*), органум васкулозум ламине терминалис (лат. *organum vasculosum laminae terminalis*) и преоптичко перивентрикуларно једро (128-130). У култури неурона је показано да AngII изазива повећану продукцију $O_2^{\cdot-}$ и већи садржај Ca^{2+} у ћелијама (131). AngII изазива повећање активности NADPH оксидазе и последично повећање продукције $O_2^{\cdot-}$ у предњим и паравентрикуларним једрима хипоталамуса (132). Наведене чињенице наводе на закључак да AngII и ефекти AngII на NADPH оксидазу координишу активацију више центара у мозгу који изазивају хипертезивни одговор.

Орган који такође има једну од кључних улога у регулацији крвног притиска је бубрег, а резултати више истраживања указују на значај ROS које настају у бубрегу у патогенези хипертензије. Практично све ћелије у бубрегу, укључујући ћелије крвних судова, гломерула, подоците, интерстицијске фибробласте, ћелије макуле дензе, дисталних тубула и сабирних каналића садрже компоненте NADPH оксидазе. Структуре које су најосетљивије на деловање ROS и оксидационог стреса су аферентна артериола, гломерул, проксимални тубул и кортикални сабирни каналићи. Као и у другим крвним

судовима, повећана синтеза $O_2^{\cdot-}$ у аферентној артериоли може да узрокује оксидациону деградацију NO, што за последицу има вазоконстрикцију аферентне артериоле и смањење гломерулске филтрације. На експерименталним моделима где је хипертензија индукована применом AngII показано је да се повећава експресија p22^{phox} субјединице NADPH оксидазе, активација NADPH оксидазе и ендотелна дисфункција аферентне артериоле (133). Давање егзогених нитрата и нитрита повећава расположивост NO и смањује активност NADPH оксидазе, смањује вазоконстрикторне ефекте ROS и смањује вредност крвног притиска (134). ROS се стварају у аферентним артериолама спонтанохипертензивних пацова, као и услед примене вазоконстриктивних супстанци попут ендотелина-1 (135, 136). Оштећење подоцита изазива протеинурију и претходи гломерулосклерози, при чему протеинурија изазива додатно оштећење подоцита. Висок унос соли изазива повећање експресије p22^{phox} субјединице и Nox2, док антиоксидациона терапија смањује гломерулосклерозу и протеинурију код ових животиња (137, 138). ROS такође изазивају пролиферацију мезангијумских ћелија и стварање екстрацелуларног матрикса, што представља карактеристике гломерулосклерозе изазване AngII или алдостероном (139).

Наведене чињенице наводе на закључак да хипертензивни стимулуси, попут високог уноса соли или AngII, изазивају повећану продукцију ROS у мозгу, бубрезима и васкуларном систему, при чему сваки од наведених система доприноси развоју хипертензије или њеним компликацијама. NADPH оксидаза је дефинитивно главни извор ROS у наведеним ткивима и органима, али битну улогу такође имају и други ензими. Упркос наведеним чињеницама, главни клинички изазов представља изостанак терапијског или превентивног деловања антиоксиданаса. Основа за овакве ефекте антиоксиданаса је вероватно њихова неселективност, односно примена лекова који не делују на циљна ткива и циљне сигналне путеве, већ уклањају како штетне ROS, тако и оне чије дејство је пожељно у оквиру сигналне трансдукције већег броја метаболичких путева.

1.4 ПОСТАВЉАЊЕ ДИЈАГНОЗЕ ХИПЕРТЕНЗИЈЕ И МЕРЕ ПРЕВЕНЦИЈЕ

Примарна хипертензија је најчешће асимптоматска, због чега одраслим особама треба мерити артеријски крвни притисак при сваком прегледу. Дијагноза хипертензије се најчешће поставља на основу понављаних мерења крвног притиска при редовним лекарским прегледима. Прецизно мерење крвног притиска и бележење вредности су од кључног значаја за категоризацију хипертензије, процену кардиоваскуларног ризика и примену одговарајуће терапије. Кућно мерење крвног притиска подразумева мерење крвног притиска у правилним интервалима код куће или било где ван здравствене установе, док амбулантно мерење подразумева мерење вредности крвног притиска у правилним временским интервалима током 24 сата док особа обавља уобичајене дневне активности. Мерење крвног притиска на овај начин омогућава разликовање и раздвајање различитих фенотипа хипертензије, попут „хипертензије белог мантила“ или маскиране хипертензије. Хипертензија белог мантила подразумева повећање вредности крвног притиска при мерењу на лекарском прегледу, док су вредности мерене у кућним условима и током дневних активности у оквиру физиолошких граница. Са друге стране, маскирана хипертензија се одликује физиолошким вредностима крвног притиска при мерењима на лекарском прегледу, док су вредности мерене у кућним условима повишене (140, 141).

1.4.1 Дијагностиковање хипертензије

Процена пацијента са повишеним крвним притиском се не завршава дијагностиковањем хипертензије, већ иде даље и обухвата процену кардиоваскуларног ризика, процену оштећења циљних органа и удружених клиничких стања која би могла да узрокују повећање вредности крвног притиска и оштећење циљних органа, као и евентуалних особина које би могле да укажу на секундарну хипертензију. Неке од ових процена спадају у домен рутинских анализа и спроводе се код свих пацијената, док су поједине јако специфичне и спроводе се код оних пацијената код којих постоје индикације на основу историје болести, клиничког прегледа и резултата рутинских испитивања. У ретким, наследним облицима хипертензије мутације поједних гена дају објашњење за настанак и развој хипертензије (142). Код релативно мале групе пацијената узрок настанка хипертензије је могуће отклонити, чиме би се постигло излечење или знатно побољшање стања и смањење кардиоваскуларног ризика. Због наведене чињенице је важно

спроводити скрининг за секундарну хипертензију који обухвата историју болести, клинички преглед и рутинске лабораторијске анализе. На секундарну хипертензију треба мислити и у случајевима наглог погоршања хипертензије, нереаговања на терапију или озбиљним оштећењем циљних органа које није сразмерно трајању и тежини хипертензије. У овим стањима индиковани су специфични дијагностички тестови.

Историја болести подразумева период од тренутка дијагностиковања хипертензије, и подразумева кретање вредности крвног притиска у овом периоду, као и употребу антихипертензива. Податак о постојању повећања вредности крвног притиска у трудноћи (прееклампсија и еклампсија) је битан у процени стања жена са хипертензијом. Хипертензија има за последицу повећање ризика за настајање кардиоваскуларних компликација, услед чега је потребно узети детаљне податке о историји болести који обухватају навике конзумирања дувана и евентуалну дислипидемију и дијабетес. На основу добијених података се процењује глобални кардиоваскуларни ризик помоћу одговарајућих калкулатора (на пример, Америчког кардиолошког колеца), при чему одрасле особе са високим ризиком за настајање кардиоваскуларних компликација имају веће користи од антихипертензивне терапије и промене животних навика (143). Циљ физикалног прегледа је постављање дијагнозе хипертензије, као и процене оштећења циљних органа и могућности секундарних узрока хипертензије. Пацијент би требало ирно да седи 5 минута пре мерења крвног притиска, а манжетна за мерење крвног притиска би требало да се постави у нивоу срца. Средња вредност 2 до 3 мерења у 2 до 3 различите прилике је прецизна основа за процену вредности крвног притиска (144, 145). Код свих пацијената би требало спровести аускултацију срца, каротидних артерија и реналних артерија, а постојање шумава би требало да усмери пажњу на потенцијани патолошки супстрат и потребу за додатним анализама попут ехокардиографије, *Doppler* ултрасонографије каротидних артерија и ултразвука бубрега. Неправилан ритам срчаних откуцаја би требало додано испитати уз електрокардиографски налаз. Пратеће лабораторијске анализе се користе за процену укупног кардиоваскуларног ризика, испитивање могућности постојања секундарне хипертензије и испитивање оштећења циљних органа.

Имајући у виду чињеницу да упркос вишеструко доказаном постулату о хипертензији као главном фактору ризика за настајање кардиоваскуларних компликација

највећи део популације особа са хипертензијом или не зна да има хипертензију или је неадекватно лече, постоји потреба за спровођењем скрининга у средовечној популацији, па чак и код млађих особа, у циљу дијагностиковања хипертензије.

1.4.2 Превенција хипертензије

Повезаност између крвног притиска и ризика за настанак кардиоваскуларних болести наглашава значај лечења хипертензије. Такође, све више пажње се поклања стратегијама којима се смањује ризик за настанак кардиоваскуларних болести и код особа које имају висок нормалан крвни притисак (сistolни притисак у опсегу од 120 до 129 mmHg), чиме се практично превенира или бар успорава развој хипертензије током старења. У већини земаља постоји тренд повећања вредности крвног притиска од детињства до старости, али испитивања у изолованим популацијама показују да вредности крвног притиска нису неизоставно повезане са старењем (146). Праћење чланова ових изолованих заједница који су мигрирали у развијене земље наводи на закључак да развој хипертензије има везе са навикама у исхрани, смањеном физичком активношћу и конзумацијом алкохола, и на основу ових сазнања су постављени постулати за предузимање превентивних мера у настајању хипертензије (147-149).

Велики број нефармаколошких мера ефикасно смањују вредности крвног притиска и успешно превенирају настанак хипертензије. У најефикасније нафармаколошке методе регулације крвног притиска спадају: повећање физичке активности, смањење телесне масе, смањење уноса натријума и повећање уноса калијума, смањен унос алкохола, као и специфичне дијете које смањују хипертензију, при чему, наравно, комбиновање више наведених метода има бољи ефекат (150-156). Промена животних навика је најбољи начин за усвајање наведених метода које могу знатно да смање вредности крвног притиска, при чему чак и најмање промене могу да донезу мерљиво побољшање. Прецизно и пажљиво мерење крвног притиска је неизоставно у циљу процене ефеката примењених метода.

Специфичан начин исхране дизајниран 1990. године се успешно примењује у циљу смањења крвног притиска код хипертензивних пацијената - DASH дијета (енгл. *Dietary Approaches to Stop Hypertension*). Наиме, уобичајена савремена исхрана се занима на уносу већих количина ω -6 масних киселина, засићених масних киселина, глукозе и угљених хидрата, као и различитих адитива. Комбинација овакве нездраве исхране и смањене

физичке активности представља основу за развој најчешћих хроничних незаразних болести данашњице, пре свега хипертензије, али и дијабетеса, карцинома и коронарне болести срца (157). Истраживање које је обухватило хипертензивне пацијенте који су применили искључиво DASH исхрану, без других промена животних навика, показало је да је само промена исхране довољна за знатно смањење вредности систолног крвног притиска, при чему се знатно смањује и ризик од компликација хипертензије, попут можданог удара (157, 158). DASH исхрана је једноставна и подразумева већи унос воћа и поврћа, посног меса и намирница које су богате микронутритијентима, уз ограничавање уноса натријума на 1,5 g дневно (Табела 1). Промена начина исхране и позитиван утицај на вредности крвног притиска би могао да се постигне организовањем едукација, обележавањем намирница, смањењем калоријске вредности намирница и садржаја натријума, као и утицајем на продавце брзе хране да побољшају квалитет производа, уз смањење калоријске вредности. Такође је потребно инсистирати на повећању физичке активности олакшавањем бављења спортом и рекреацијом широј популацији.

Табела 1. DASH исхрана у терапији хипертензије.

Група намирница	Број сервирања	Пример
Интегралне житарице	6-8 дневно	1 парче интегралног хлеба
Поврће	4-5 дневно	1 шоља свежег лиснатог поврћа
Воће	4-5 дневно	1 воћка средње величине
Млечни производи (са мало или без масноће)	2-3 дневно	1 шоља млека или јогурта
Маси и уља	2-3 дневно	1 супена кашика маргарина или биљног уља, или 1 супена кашика мајонеза, или 2 супене кашике дресинга за салату
Посно месо, живинско месо или риба	2-3 дневно	60 g куваног меса, пилетине или рибе
Ораси, семенка и легуминозе	4-5 недељно	1/3 шоље ораха, или 2 супене кашике семенки, или 1/2 шоље куваног грашка или пасуља
Слаткиши и концентровани шећери	≤5 недељно	1 супена кашика шећера, џема, или, 1 шоља лимунаде

Такође, једна од могућности за смањење инциденције настајања хипертензије је и примена ниских доза антихипертензива код особа са високим нормалним крвним притиском (сistolни: 120-129 mmHg). Резултати једне од клиничких студија су показали да примена рамиприла, инхибитора ангиотензин-ангиотензин конвертујућег ензима, код особа са високим нормалним крвним притиском узроковала значајно смањење ризика за настајање хипертензије (159). Иако је примена лекова једноставнија у односу на промену животних навика, постоји разумљива одбојност пацијената према доживотном узимању лекова у циљу превенције хипертензије. Услед тога превентивну примену антихипертензива треба стриктно ограничити на особе који имају већи ризик за настајање хипертензије и поред напора уложеног за промену животних навика.

1.5 ЛЕЧЕЊЕ ХИПЕРТЕНЗИЈЕ

До објављивања резултата *Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT)*, 2015 године, већина водича за крвни притисак је као оптималне, физиолошке вредности крвног притиска наводила вредности испод 140/90 mmHg, као и вредности испод 150/90 mmHg за старије пацијенте (160). Након резултата овог истраживања новији водичи за крвни притисак имају знатно амбициозније циљеве, пре свега за особе код којих постоји повећан ризик за настајање кардиоваскуларних компликација. Класификација хипертензије према *American College of Cardiology* и *American Heart Association* је приказана на Табели 2.

Табела 2. Класификација хипертензије у складу са АСС/АНА препорукама.

Систолни крвни притисак (mmHg)		Дијастолни крвни притисак (mmHg)	АСС/АНА 2017
< 120	и	< 80	Физиолошке вредности
120-129	и	< 80	Повишен крвни притисак
130-139	или	80-89	Први стадијум хипертензије
140-159	или	90-99	Други стадијум хипертензије
≥ 160	или	≥ 100	Други стадијум хипертензије

Што се тиче нефармаколошких метода лечења хипертензије, најефикасније су исте оне које се примењују у превенцији настајања хипертензије. Смањен унос соли смањује вредности крвог притиска код пацијената са хипертензијом. Наиме, за одржавање метаболичке равнотеже неопходно је да унета количина соли буде еквивалентна количини која се из организма излучи. Под уобичајеним животним околностима унос соли од око 5 g дневно се сматра сувишним, што је у складу са препорукама Светске здравствене организације, при чему се процењује да се дневни унос соли креће од 9 до 12 g у већини земаља (161). Препоруке за унос соли у Европи прописане од стране *European Society of Hypertension* (ESH) и *European Society of Cardiology* (ESC) износе 5-6 g дневно, док су препоруке *American Heart Association* (АНА) знатно строжије и своде се на 2,3 g дневно, а дугорични циљ је мање од 1,5 g дневно (162, 163).

Рандомизирана контролисана истраживања показују да смањење дијатерног уноса натријума изазива смањење крвог притиска (164). Један од најубедљивијих доказа за узрочно-последичну везу између уноса натријума исхраном и вредности крвог притиска су резултати истраживања на пацијентима који су применили претходно поменуто DASH исхрану, при чему је DASH исхрана изузетно богата воћем и поврћем изазвала значајно смањење крвог притиска код пацијената са хипертензијом (165). Пошто се више од 75% соли унете храном налази у готовој, комерцијалној храни, стратегије за смањење уноса соли у циљу лечења и превенције хипертензије треба усмерити ка произвођачима хране и ресторанима како би се смањила количина соли која се додаје храни.

Смањење уноса натријума би требало да прати повећање уноса калијума. Дневни унос калијума уобичајено износи око 4,7 g, при чему вечи унос није скопчан са било каквим последицама уколико је функција бубрега очувана. Смањење крвог притиска повезана са повећаним уносом калијума постоји и код особа код којих је унос калијума низак, као и код особа код које уносе више калијума. Стратегија повећања уноса калијума даје предност уносу намирница богатих калијумом у односу на унос суплемената. Код особа са оштећеном функцијом бубрега дневни унос калијума би требало да буде мањи од 4,7 g (166).

Редовна физичка активност смањује крвни притисак код особа са хипертензијом. Аеробни тренинг (енгл. *endurance training*) у већој мери смањује крвни притисак код особа са хипертензијом у односу на здраве особе. Показано је да физичка активност значајно

смањује вредности крвног притиска и у случају резистентне хипертензије (вредности крвног притиска изнад 140/90 mmHg уз три различита антихипертензивна лека), као и да побољшава функцију леве коморе такође код хипертензивних пацијената на фармаколошкој терапији (167, 168). Поред аеробних протокола физичке активности, показано је да и изометричка физичка активност смањује вредности систолног, дијастолног и средњег артеријског крвног притиска (169). Ефекти физичке активности на крвни притисак, као и механизми који посредују у овој повезаности ће бити додано објашњени у даљем тексту.

Смањење телесне масе је такође изузетно ефикасан метод редуковања крвног притиска, јер вишак масног ткива повећава крвни притисак, а такође особама које имају виши ВМІ потребне су више дозе антихипертензивних лекова како би крвни притисак одржавале у вредностима што ближим физиолошким. Мета-анализа која је укључила 8 различитих студија и укупно 2100 испитаника потврдила је вишедеценијски постулат да смањење телесне масе дугорочно смањује вредност крвног притиска (170). Друго истраживање је показало да смањење телесне масе за 5,1 kg смањује систолни крвни притисак за 4,44 mmHg, а дијастолни за 3,57 mmHg (171).

Фармаколошка терапија хипертензије се развијала током више деценија, вођена развојем нових антихипертензивних лекова и истраживањима која су се бавила испитивањем њиховог утицаја на кардиоваскуларни систем. Данас постоји велики број различитих лекова који делују посредством великог броја различитих механизма. Антихипертензивна терапија најчешће започиње применом једног или више антихипертензива који се сврставају у такозвану прву линију антихипертензивне терапије, при чему је примена комбинације више лекова углавном резервисана за пацијенте са вишим вредностима крвног притиска. У прву линију антихипертензива спадају инхибитори ангиотензин-конверзујућег ензима (АСЕ инхибитори), блокатори рецептора за ангиотензин II (сартани), блокатори дихидропиридинских калцијумских канала и тиазидни диуретици (172, 173). Блокатори β -адренергичких рецептора су индиковани код пацијената који имају срчану слабост и смањену ејекциону фракцију или након инфаркта миокарда, док неки аутори сврставају лекове из ове групе у прву линију антихипертензивне терапије (174). Свакако избор антихипертензивних медикамената,

њихова комбинација и доза се прилагођава сваком пацијенту понаособ, имајући у виду да постоје велике индивидуалне разлике у реаговању и толеранцији на ове лекове.

II
ЦИЉ
ИСТРАЖИВАЊА

2. ЦИЉ ИСТРАЖИВАЊА

2.1. Општи циљ:

Испитати и упоредити утицај различитих модалитета физичке активности на кардиоваскуларни систем пацова у условима хипертензије и нормотензије.

2.2. Специфични циљеви:

1. Испитати утицај физичке активности на вредност крвног притиска пацова у стању нормотензије и хипертензије;
2. Утврдити ефекат различитих модалитета вежбања на функцију миокарда и коронарну циркулацију нормотензивних и хипертензивних пацова.
3. Испитати утицај различитих модалитета физичке активности на кардиодинамику изолованог срца пацова у условима нормотензије и хипертензије мерењем вредности следећих параметара: максимална и минимална стопа раста притиска у левој комори (dp/dt_{max} ; dp/dt_{min}), систолни и дијастолни притисак леве коморе (SLVP; DLVP), срчана фреквенца (HR) и коронарни проток (CF).
4. Испитати утицај различитих модалитета физичке активности на динамику редокс равнотеже у условима нормотензије и хипертензије мерењем вредности следећих маркера: индекса липидне пероксидације (TBARS), азот монооксида - NO (мерен у облику нитрита), супероксид анион радикала (O_2^-), водоник пероксида (H_2O_2), каталазе (CAT), супероксид-дизмутазе (SOD) и редукованог глутатиона (GSH).

III
МАТЕРИЈАЛ И
МЕТОДЕ

3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

3.1. МАТЕРИЈАЛ

Према протоколу истраживања, коришћене су супстанце за лабораторијску употребу изузетне чистоће, произведене од стране *Sigma–Aldrich Chemie GmbH*, Немачка.

3.1.1. Реагенаси за припремање Кребсовог раствора и квантификацију биомаркера оксидационог статуса:

NaCl (натријум хлорид, 27.216 g/4L), KCl (калијум хлорид, 1.4 g/4L), MgSO₄×7H₂O (магнезијум сулфат хептахидрат, 1.636 g/4L), KH₂PO₄×2H₂O (калијум дихидроген фосфат дихидрат, 0.0644 g/4L), NaHCO₃ (натријум бикарбонат, 8.36g/4L), C₆H₁₂O₆×H₂O (глукоза, 8.8g/4L) и CaCl₂(anh.) (калцијум хлорид <,1.117 g/4L).

За анализу прооксидационих и антиоксидативних маркера, употребљени су:

ТВА (2-тиобарбитурна киселина, C₄H₄N₂O₂S), NaOH (натријум хидроксид); Сулфанилна киселина (4-амино бензенсулфонска киселина, C₆H₇NO₃S), NEDA (N-(1-нафтил)-етилендиамин дихидрохидрат, C₁₂H₁₅C₁₂N), NH₄Cl (амонијум хлорид), Боракс (Na₂B₄O₇×10H₂O), 85% орто-фосфорна киселина (H₃PO₄), ρ=1,685 gcm⁻³; NaNO₂ (натријум нитрит);

TRIS (Трис (хидроксиметил) аминометан, C₄H₁₁NO₃), 37% хлороводонична киселина (HCl), ρ=1,19 gcm⁻³, Na₂EDTA, Нитро-тетразолијум плаво хлорид (NBT, C₄₀H₃₀ClN₁₀O₆), Желатин, Калијум хидрогенфосфат дихидрат (K₂HPO₄×2H₂O) калијум дихидрогенфосфат дихидрат (KH₂PO₄×2H₂O) натријум хлорид (NaCl) водоник пероксид (H₂O₂), D(+)-глукоза монохидрат (декстроза), фенол црвено (phenol red, C₁₉H₁₄O₅S), пероксидаза из коњске ротквице (енгл. *peroxidase from horse radish* – HRPO EC 1.11.1.7).

3.2. ПРОТОКОЛ ИСТРАЖИВАЊА

Ова експерименталне процедуре овог истраживања су изведене на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, у Лабораторији за физиологију кардиоваскуларног система. У погледу етичких принципа, студија је спроведена према одредбама европске директиве за заштиту експерименталних животиња и поштује све принципе етичности у истраживањима. Поред тога, истраживање одобрио Етички одбор за заштиту добробити експерименталних животиња Факултета медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу одлуком број 01-13340/1, као Министарство за пољопривреду и ветерину, решењем број 323-07-04422/2017-05.

Студија је обухватила 60 пацова Вистар албино соја мушког пола (6 недеља старости и телесне масе око 200 грама). Пре почетка истраживања, све животиње су биле подргнуте периоду адаптације у трајању од седам дана, а након тога чуване у строго контролисаним условима који подразумевају температуру ваздуха 25°C, и 12-то часовно смењивање светлости и таме у виваријуму, док су вода и храна били доступни у оптималној количини и неограничено (*ad libitum*). Животиње су рандомизацијом сврстане у две (2) експерименталне групе (свака група је додатно издељена на по три подгрупе, а свака од њих је садржала по 10 животиња):

1. Група нормотензивних пацова (n=30):
 - а. Контролна подгрупа нормотензивних пацова (CTRL);
 - б. Подгрупа нормотензивних пацова који ће бити подвргнути МИТ тренажном процесу (МИТ);
 - в. Подгрупа нормотензивних пацова који ће бити подвргнути НИПТ тренажном процесу (НИПТ).
2. Контролна група спонтано хипертензивних (SHR) *Wistar kyoto* пацова (n=30):
 - а. Контролна група SHR пацова (SHR),
 - б. Група SHR пацова који ће бити подвргнути МИТ тренажном процесу (SHR+МИТ);
 - в. Група SHR пацова који ће бити подвргнути НИПТ тренажном процесу (SHR+НИПТ).

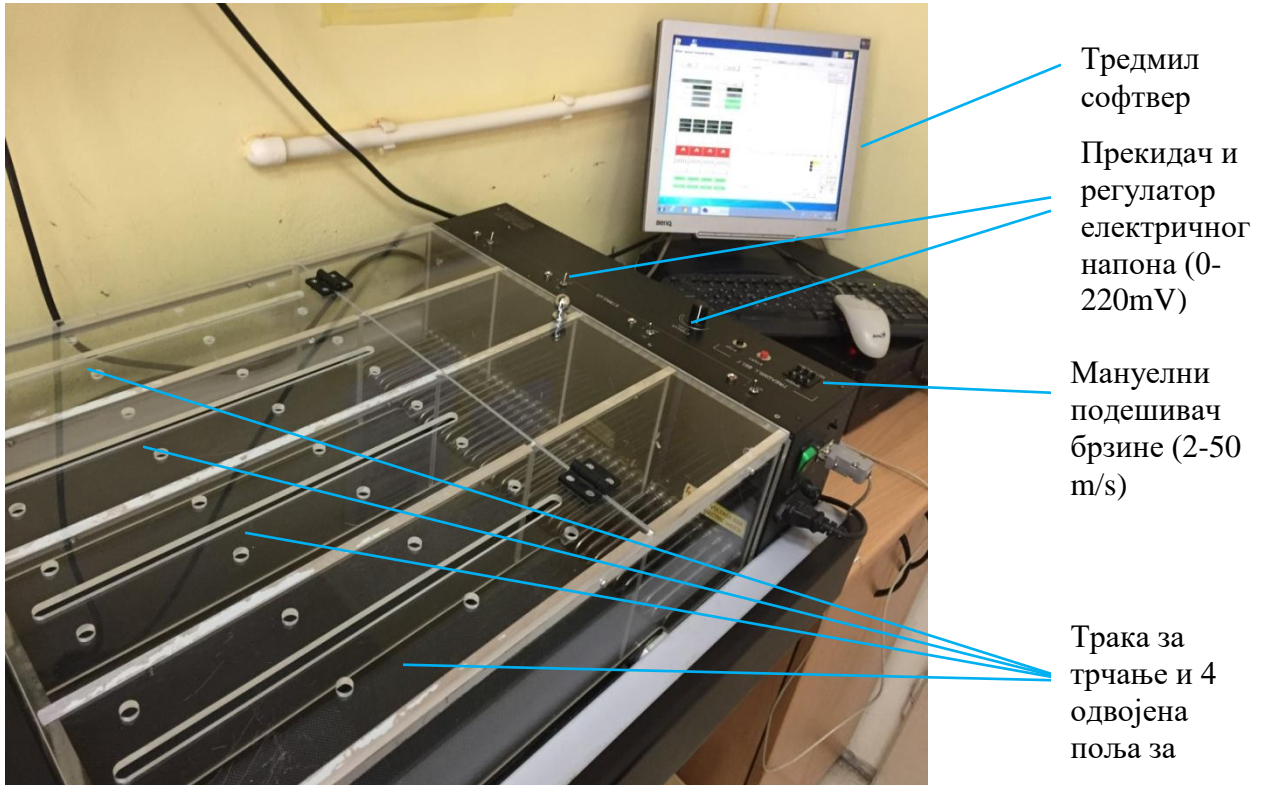
3.2.1. Експериментални модел физичке активности високог (High Intesity Interval Training-НИТ) и умереног (Moderate Intesity Training-МИТ) интензитета

Физичка активност је спроведена на специјализованој траци за трчање за пацове (*Treadmill for rats ELUNIT Medical Equipment*) која је прилагођена анатомским и физиолошким карактеристикама малих експерименталних животиња (максималан напон 220 V, 50 Hz, брзине од 2-50 m/min са убрзањем од 0.1m/min) са четири траке за употребу и тредмил-софтвером за континуирано праћење.

Физичка активност је спроведена на тредмилу за пацове и обухватила је два различита модалитета физичке активности, умерени и интензивни тренинг трчањем, при чему прве недеље су сви пацови који подлежу физичкој активности били подвргнути адаптацији на трчање која обухвата трчање брзином од 8m/min једном дневно, пет дана у недељи.

Након тог периода група пацова која је била подвргнута МИТ тренажном процесу је наредне четири недеље трчала 60 минута дневно при чему се постепено повећавала брзина да би последње недеље пацови трчали брзином од 15m/min. За разлику од њих група пацова која је била подвргнута НИТ тренажном процесу је друге недеље трчала интензитетом од 45m/min 30 секунди, при чему се након одмора од 3 минута овај поступак понављао у још четири циклуса. Током наредне три недеље се постепено повећавала и брзина, али и дужина трајања трчања да би последње недеље пацови трчали брзином од 55m/min у трајању од 90 секунди, при чему би се овај циклус понављао још 4 пута (13-15) (Слика 3) (175-177).

Слика 3. Трака за трчање за аеробну и анаеробну физичку активност за мале животиње са софтвер системом



Након хроничних третмана животиње су жртвоване, а изолована срца пацова су ретроградно перфундована у складу са Лангендорфовом (*Langendorff*) методом (*Langendorff apparatus, Experimetria Ltd, 1062 Budapest, Hungary*) уз промену вредности коронарног перфузног притиска од 40 cmH₂O до 120 cmH₂O.

3.2.2. Модел изолованог срца пацова по Оскару Лангендорфу

Давне 1895. године, чувени физиолог Оскар Лангендорф је поставивши хипотезу о могућности рада срца у одсуству крви у коморама и преткоморама у исто време и објаснио функционалност коронарних артерија. Од тада, па до данас добро познати модел ретроградног перфундованог срца је основни модел у многим истраживањима у кардиоваскуларној физиологији. У литератури се описују две верзије *Langendorff*-ове

технике перфузије које представљају алат за проучавање функције миокарда и коронарне циркулације:

- Ретроградна перфузија изолованог срца при чему је проток константан, а притисак променљив,
- Ретроградна перфузија изолованог срца при чему је перфузиони притисак константан а коронарни проток променљив.

Притисак као променљива варијабла у нашем истраживању се региструје помоћу система преносника тј. трансдјусера, а проток који је био константан смо регистровали директним скупљањем перфузата у тачно одређеном временском трајању.

Сматрамо да је одабир Лангендорфовог модела за испитивање функције миокарда и коронарне циркулације са варијабилним притиском сасвим прихватљив и са физиолошког аспекта може да да одговоре на наша истраживачка питања (262).

3.2.3. Апарат за ретроградну перфузију изолованог срца пацова по Лангендорфу

Основни делови Лангендорф апарата (произвођач Experimetria Ltd, Будимпешта, Мађарска) су следећи:

1. Систем цеви који се састоји од две цеви, једна већег калибра и једна мањег између којих констрантно пролази у воденом купатилу претходно загрејана вода. Кроз ужу цев пролази Кребсов раствор који претставља комплексну смешу супстанци растворену у дестилованој води која се такође загрева у воденом купатилу до температуре 37 °C;
2. Резервоар *Krebs-Henseleit*-оног раствора, са запремином од 4 литра;
3. Резервоари са смешом кисеоника и угљен диоксида у запреминском односу 95%:5%;
4. Аортне каниле, која служи као крајња тачка изводне цеви и место качења почетног дела асцедентне аорте изолованог срца;
5. Воденог купатила којим се омогућава загревање раствора до крајње температуре раствора од 37°C;
6. Инфузионе пумпе;

7. Софтвером са рачунарским компонентама;
8. Сензора, који константно региструје функцију миокарда односно леве коморе као најзначајније шупљине срца. Сензор се убацује у леву комору помоћу којег се региструју параметри функције леве коморе.
9. Комплексни раствор налик екстрацелуларној течности и који се састоји из: NaCl – 118mmol/L, KCl - 4,7 mmol/L, MgSO₄ - 1,66 mmol/L, NaHCO₃ - 24,88 mmol/L, KH₂PO₄ - 1,18 mmol/L, глукоза (C₆H₁₂O₆) - 5,55 mmol/L, и CaCl₂ - 2,52 mmol/L а pH раствора износи 7,4, а чија је основна улога да обезбеди одговарајуће хранљиве материје за изоловано срце и тиме му омогући функционисање ван организма.

Помоћу наведеног експерименталног модела, пратили смо континуирно следеће кардинамске параметре (178):

- максимална стопа промене притиска у левој комори, изражава се у mmHg/s, **dp/dt max**
- минимална стопа промене притиска у левој комори, изражава се у mmHg/s, **dp/dt min**
- систолни притисак у левој комори, изражава се у mmHg, **SLVP**
- дијастолни притисак у левој комори, изражава се у mmHg, **DLVP**
- фреквенца рада срца, изражава се као број откуцаја срца у минути (bpm), **HR**

3.2.4. Изоловање и метода ретроградно перфундованог срца пацова по *Langendorff*-у

У складу претходно наведеним регулативама којима се избегава патња експерименталних животиња, све процедуре су спроведене. Након анестезирања животиње (кетамин/ксилазин анестезија), приступа се хируршким процедурама следећим редоследом: отварање абдомена, отварање грудног коша, преливање срца хладним физиолошким раствором, пресецање перикарда и крвних судова базе срца. Након тога, изолује се срце пацова и ставља у ледени физиолошки раствор како би се сви процеси минимизирали и очувао виталност органа. Препорука је, и основно правило ове експерименталне процедуре да траје најдуже 3 минута како би експеримент био успешан.

На претходно поменути канилу Лангендорф апарата, након препарације почетног дела асцедентне аорте качи се изоловано срце и причвршћује. По отварању леве преткоморе и прокидања митралних валвула уводи се сензор помоћу којег се региструју

сви параметри функције срца. Након увођења сензора, стичу се услови за ретроградну перфузију срца где се перфузат слива кроз коронарне артерије и вене и одражава коронарну циркулацију.

Преко претходно поменутог сензора прати се функција срчаног мишића праћењем специфичних кардиодинамских параметара.

Након стабилизације рада срца, која обично траје око 30 минута, омогућени су услови за испитивање функције и кардиодинамике срца. У наставку истраживања, променом перфузионог притиска пратили смо и промене свих кардиодинамских параметара од значаја.

3.2.5. Метода мерења артеријског крвног притиска пацова

Крвни притисак је мерен у одговарајућим интервалима методом репне плетизмографије, од краја прве до краја пете недеље експерименталног протокола. Неинвазивна метода мерења крвног притиска помоћу методе ВР система (*Rat Tail Cuff Method Blood Pressure Systems (MRBP-R)*, *IITC Life Science Inc. USA*) омогућава прецизно мерење систолног, дијастолног, средњег артеријског притиска и срчаног пулса помоћу специјалног сензора за детектовање промена притиска волумена унутар крвног суда (*VPR sensor*) (Слика 4) (179).



Слика 4. Апарат за мерење крвног притиска за пацове

3.3. Биохемијске анализе

Други део истраживања је део који се односи на одређивање прооксидационих маркера и активности антиоксидационих ензима стандардним биохемијским анализама у узорцима перфузата.

1. индекс липидне пероксидације - мерен као TBARS
2. азот моноксид у форми нитрита (NO_2^-)
3. супероксид ањон радикал (O_2^-)
4. водоник пероксид (H_2O_2)

Биохемијске анализе су спроведене и у узорцима крви коју смо прикупили приликом жртвовња животиње и то спектрофотометријском методом (спектрофотометар Specord S-600 Analytik Jena, Велика Британија). Из узорака крви мерени су нивои прооксидационих параметара (TBARS, NO_2^- , O_2^- , H_2O_2), и елемената антиоксидационе заштите: активност антиоксидационих ензима каталазе (CAT), супер-оксид дизмутаза (SOD), као и вредност редукованог глутатиона (GSH).

3.3.1. Одређивање индекса липидне пероксидације (TBARS)

Индиректним методама одређивања концентрације продуката реакције липидне пероксидације са тиобарбитурном киселином (Thiobarbituric Acid Reactive Substances) у узорцима венског ефлуента и плазми мерили смо индекс липидне пероксидације и то спектрофотометријски (180). Реакција се заснива на реакцији 800 μl коронарног венског ефлуента и 200 μl 1% ТВА у 0.05 М NaOH и слепој проби са истом количином *Krebs-Hensenleitov*-ог раствора уместо ефлуента. Инкубација у воденом купатилу траје 15 минута на 100 °C, након чега су узорци су адаптирани собној температури а тек онда мерени спектрофотометријски на таласној дужини од $\lambda=530\text{nm}$, и то на основу једначине:

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

где A_u представља апсорбанцу узорка, A_{sp} апсорбанцу слепе пробе, а 1.56 и 1.25 су корекциони фактори за овај есеј.

3.3.2. Одређивање нитрита (NO_2^-)

Индијектна метода одређивања нитрита у коронарном венском ефлуенту претставља спекторфотометријску методу одређивања количине ослобођених нитрита (181) и веома поуздану методу.

За извођење ове индијектне методе се користе уз коришћење Griess-овог реагенса, употребљавали смо и: 1 ml коронарног венског ефлуента, 250 μl свеже направљеног Griess-ов реагенса и 125 μl амонијачног пуфера (pH=9.0), кога сачињавају NH_4Cl (амонијум хлорид) и $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$ (натријум тетраборат). На таласној дужини од $\lambda=550\text{ nm}$ и после стабилизовања су одређене концентracије овог маркера.

3.3.3. Одређивање супероксид анјон радикала (O_2^-)

Квантификовање количине супероксид анјон радикала (O_2^-) у коронарном венском ефлуенту базира се на реакцији O_2^- до нитроформаза плавог (182) и то на таласној дужини $\lambda_{\text{max}}=550\text{nm}$.

Одређивање започиње пипетирањем 50 μl коронарног венског ефлуента и 950 μl есејне смеше, при чему се измери екстинкција смеше и означи се као екстинкција E_1 . На сваких 60 секунди узорак се меша пластичним штапићем а екстинкција се бележи након сваког мешања до своје стабилизације, при чему се последња екстинкција означава као E_2 .

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

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

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

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

$$\text{nmol } \text{O}_2^-/\text{ml ефлуента} = \Delta E / 0.015 \times 1 / 0.05$$

3.3.4. Одређивање водоник пероксида (H_2O_2)

Квантификовање укупне количине водоник пероксида (H_2O_2) базира се на реакцији оксидације фенол црвеног водоник пероксидом у реакцији коју катализује ензим пероксидаза и мерењем на максимуму апсорпције $\lambda_{\text{max}}=610\text{nm}$ (183). За реакцију је потребно следеће: 200 μl узорка и 800 μl раствора фенол црвеног (*Phenol Red Solution-PRS*) који садржи 140 mM NaCl, 10 mM калијум фосфатног пуфера ($\text{pH}=7$), 5,5 mM D(+)-глукозе и 0,28 mM фенол црвеног, 10 μl (1:20) HRPO, припремљен *ex tempore*. Након инкубације на собној температури 10 минута, и подешавања $\text{pH}\approx 12$, израчунава се концентрација ослобођеног H_2O_2 у коронарном венском ефлуенту (183).

3.3.5. Одређивање супероксид дисмутазе (SOD)

Метода мерења концентрације супероксид дисмутазе се заснива на епинефрин-методи по *Beutler-у*. Дакле, спајањем 100 μl хемолизата и 1 ml С-буфера отпочиње реакција која се прекида додавањем епинефрина а детерминисање се обавља спектрофотометријски на таласној дужини од 470nm (184).

3.3.6. Одређивање редукованог глутатиона (GSH)

Метода мерења активности редукованог глутатиона у лизату еритроцита је спектрофотометријска метода која се заснива реакцији оксидације глутатиона са 5,5-dithio-bis-6.2-nitrobenzoic киселином, према аутору *Beutler-у* (185).

3.3.7. Одређивање каталазе (CAT)

Каталаза се одређивала методом растварања лизата дестилованом водом у односу 1:7 а након тога уз додатак етанола у односу 0,6:1 приступило се даљој процедури. 50 μl CAT буфера, 100 μl узорка и 1 ml 10 mM H_2O_2 су пипетирани у епрувету а затим се приступило се детерминисању при таласној дужини од $\lambda=360\text{ nm}$ (186).

3.4. СТАТИСТИЧКА ОБРАДА ПОДАТАКА

Резултати нашег истраживања су приказани табеларно и графички и статистички обрађени при чему су употребљене следеће методе обраде података:

- 1) У зависности од врсте података, користила се: средња вредност, медијана, стандардна девијација, средња стандардна грешка. Резултати у фигурама су приказани као средња вредност \pm средња стандардна грешка ($X \pm SEM$).
- 2) За анализу дистрибуције података употребљен је тест *Shapiro Wilk* и хистограм.
- 3) За процену варијабилности параметара између група користио се *Mann-Whitney* тест и Student-T тест, Wilcoxon-ов тест, *ANOVA* и *Kruskal-Wallis H* тест и одговарајући post hoc тест (Bonferroni, Tuckey, Dunnett T3), са нивоом значајности од 0,05.
- 4) Употребљени су следећи статистички софтверски пакети за обраду података: *SPSS 22.0 for Windows*, и *MedCalc* програм верзија 17.9 (*Acacialaan 22, 8400 Ostend, Belgium 2018*). Ниво значајности у свим тестирањима је 0,05 са интервалом поверења од 95%.

IV

РЕЗУЛТАТИ

4. РЕЗУЛТАТИ

4.1. Ефекат различитих тренажних протокола на артеријски крвни притисак пацова

Динамика систолног (SP), дијастолног артеријског крвног притиска (DP) и срчане фреквенце (HR) је процењена пре (у току периода адаптације) после прве, друге, треће и четврте недеље тренинга. У нормотензивним групама, примећена је значајна промена SP, DP и HR након друге недеље тренинга, док су ови параметри били значајно смањени у МИТ групи у односу на CTRL групу, а значајно повећани у НИТ групи у односу на CTRL групу. После треће недеље тренинга, само у МИТ групи су значајно смањене вредности SP, DP и HR у поређењу са другим групама, док након четврте недеље није било статистички значајних промена у овим параметрима (Табеле 3 и 4).

У хипертензивним групама, пре почетка тренинг-протокола, SP, DP, као и HR, нису били значајно различити у поређењу са нормотензивним. После прве седмице, SP је значајно смањен у групи SHR-МИТ у поређењу са SHR-НИТ групом, али након друге недеље, ови параметри у истој групи су такође значајно смањени, али у поређењу са SHR и SHR-НИТ групама. Интересантно је да су у току тренинга SP, DP и HR значајно смањени у SHR-НИТ и SHR-МИТ у поређењу са сендентарном контролном групом (SHR група), са најистакнутијим променама у хипертензивној групи пацова који су били подвргнути тренингу умереног интензитета. На крају, после последње недеље рада, ХИИТ је снажно утицао на SP, DP и HR у SHR пацовима у поређењу са другим хипертензивним пацовима на умереном режиму хроничног тренинга, уз значајно смањење ових параметара управо у групи SHR-МИТ (Табеле 3 и 4).

Табела 3. Вредности систолног притиска (SP: mmHg), дијастолног притиска (DP: mmHg) и фреквенце срца (HR: отк/мин) пре почетка експерименталног периода, након прве и друге недеље експеримента. Групе: CTRL, седентарни нормотензивни пацови; МИТ, тренинг умереног интензитета; НИИТ, тренинг високог интензитета; SHR, спонтано хипертензивни седентарни пацови; SHR+МИТ, спонтано хипертензивни пацови на тренингу умереног интензитета; SHR+НИИТ, спонтано хипертензивни пацови на тренингу високог интензитета. Аритметичка средина са одговарајућим суперскриптом представља статистичку значајну разлику у односу на одговарајућу групу према следећем алгоритму: a=МИТ vs CTRL; b=НИИТ vs. CTRL; c= МИТ vs НИИТ; e=SHR-МИТ vs. SHR; f=SHR-НИИТ vs. SHR; g= SHR-МИТ vs. SHR-НИИТ (^{a-f}p<0.05).

Група	Пре почетка експеримента			Након I недеље експеримента			Након II недеље експеримента		
	SP	DP	HR	SP	DP	HR	SP	DP	HR
CTRL	119±4/76±3/345±16			113±6/71±4/355±15			117±5/75±4/364±17		
МИТ	125±5/81±6/351±18			119±3/77±5/360±12			123±4/80±3/354±11 ^a		
НИИТ	118±6/80±7/359±15			121±5/84±3/371±14			126±7/79±3/376±15 ^b		
SHR	188±9/94±5/423±21			182±5/96±5/412±16			191±6/99±4/408±19 ^e		
SHR МИТ	180±7/96±7/401±15			179±3/92±4/389±14 ^g			164±7/89±6/369±17 ^{e,g}		
SHR НИИТ	192±7/97±3/421±16			187±5/94±3/401±11 ^g			189±7/99±7/398±13 ^g		

Табела 4. Вредности ситолног притиска (SP: mmHg), дијастолног притиска (DP: mmHg) и фреквенце срца (HR: отк/мин) након треће и четврте недеље експеримента. Групе: CTRL, седентарни нормотензивни пацови; MIT, тренинг умереног интензитета; НИИТ, тренинг високог интензитета; SHR, спонтано хипертензивни седентарни пацови; SHR+MIT, спонтано хипертензивни пацови на тренингу умереног интензитета; SHR+НИИТ, спонтано хипертензивни пацови на тренингу високог интензитета. Аритметичка средина са одговарајућим суперскриптом представља статистичку значајну разлику у односу на одговарајућу групу према следећем алгоритму: a=MIT vs CTRL; b= НИИТ vs. CTRL; c= MIT vs НИИТ; e=SHR-MIT vs. SHR; f=SHR-НИИТ vs. SHR; g= SHR-MIT vs. SHR-НИИТ (^{a-f}p<0.05).

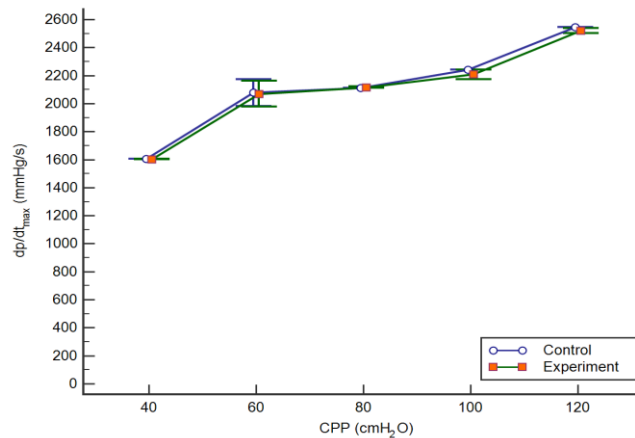
Група	Након III недеље експеримента			Након IV недеље експеримента		
	SP	DP	HR	SP	DP	HR
CTRL	121±3/77±6/361±12			123±5/78±5/358±13		
MIT	115±6/74±4/349±10 ^a			126±5/81±5/359±13		
НИИТ	128±8/71±4/359±13			124±5/67±3/348±16		
SHR	196±10/103±11/411±21 ^{e,f}			199±11/107±9/406±14 ^{e,f}		
SHR MIT	158±6/85±6/343±21 ^e			151±8/79±6/329±16 ^{e,g}		
SHR НИИТ	168±5/88±6/389±11 ^f			137±6/77±4/341±1 ^{f,g}		

4.2. Ефекат различитих тренажних протокола на кардиодинамику изолованог срца пацова

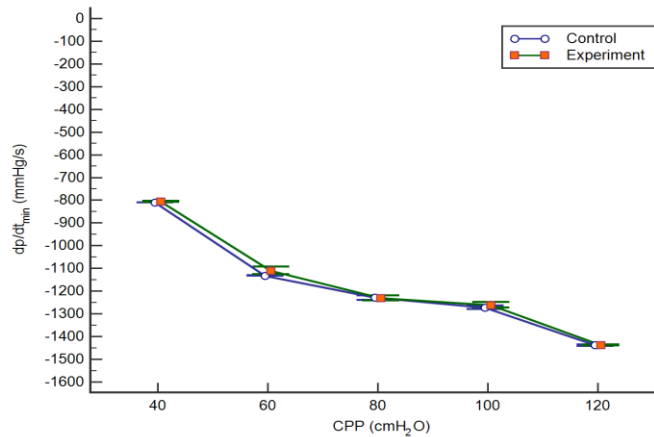
4.2.1. Контролна група седентарних нормотензивних пацова (CTRL група)

У контролној групи седентарних пацова, промене вредности перфузионог притиска у коронарним артеријама у опсегу од 40 до 120 cmH_2O нису изазвале статистички значајне промене dp/dt_{max} као ни dp/dt_{min} (Графикони бр. 1 и 2).

Графикон бр. 1. Промене максималне стопе раста притиска у левој комори (dp/dt_{max}) при различитом коронарном перфузионом притиску (CPP; 40-120 cmH_2O).

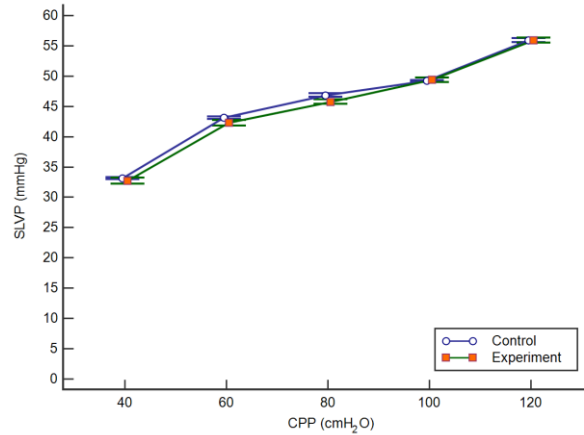


Графикон бр. 2. Промене минималне стопе раста притиска у левој комори (dp/dt_{min}) при различитом коронарном перфузионом притиску (CPP; 40-120 cmH_2O).

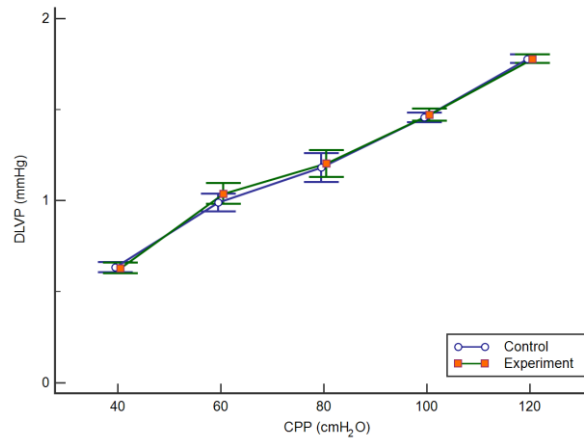


У контролној групи седентарних пацова, промене вредности перфузионог притиска у коронарним артеријама у опсегу од 40 до 120 cmH_2O нису изазвале статистички значајне промене SLVP и DLVP (Графикони бр. 3. и 4.).

Графикон бр. 3. Промене систолног притиска у левој комори (SLVP) при различитом коронарном перфузионом притиску (CPP; 40-120 cmH_2O).

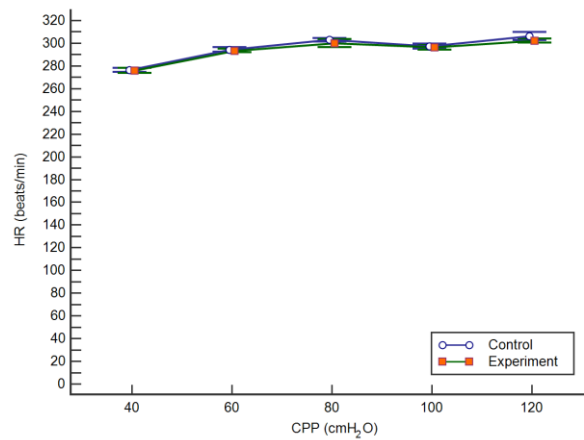


Графикон бр. 4. Промене дијастолног притиска у левој комори (DLVP) при различитом коронарном перфузионом притиску (CPP; 40-120 cmH_2O).

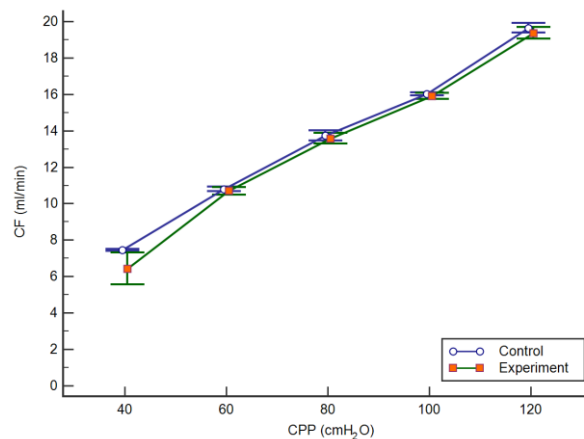


У контролној групи седентарних пацова, промене вредности перфузионог притиска у коронарним артеријама у опсегу од 40 до 120 cmH_2O нису изазвале статистички значајне промене HR и CF (Графикони бр. 5. и 6.).

Графикон бр. 5. Промене срчане фреквенце (HR) при различитом коронарном перфузионом притиску (CPP; 40-120 cmH_2O).



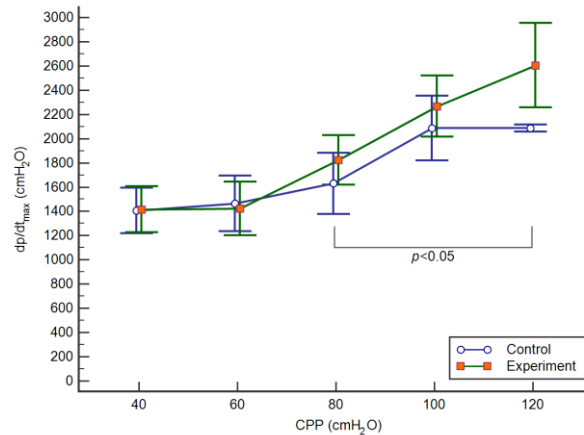
Графикон бр. 6. Промене коронарног протока (CF) при различитом коронарном перфузионом притиску (CPP; 40-120 cmH_2O).



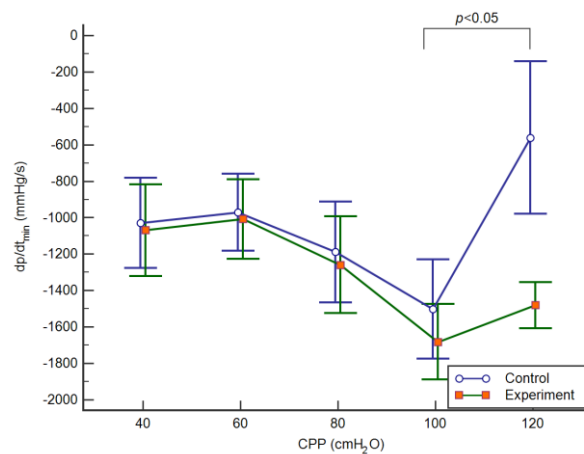
4.2.2. Контролна група седентарних спонтано хипертензивних пацова (SHR група)

У групи спонтано хипертензивних седентарних пацова, услед промене вредности перфузионог притиска у коронарним артеријама у опсегу од 40 до 120 cmH₂O статистички значајне промене dp/dt_{max} су утврђене на притисцима од 80 до 120 cmH₂O, а dp/dt_{min} на притисцима од 100 и 120 cmH₂O (Графикони бр. 7. и 8.). Статистичка значајност утврђена је Ман-Whitney тестом (* $p < 0,05$).

Графикон бр. 7. Промене максималне стопе раста притиска у левој комори (dp/dt_{max}) при различитом коронарном перфузионом притиску (CPP; 40-120 cmH₂O).



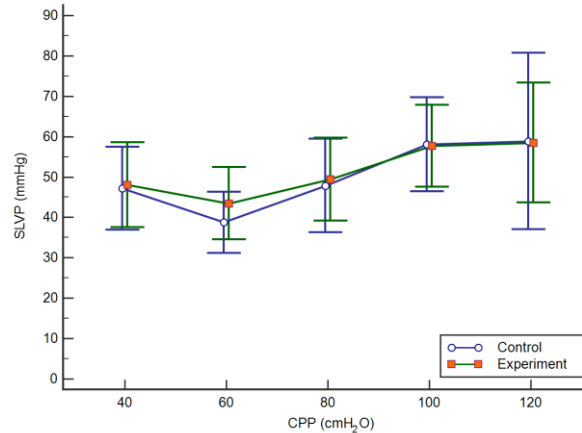
Графикон бр. 8. Промене минималне стопе раста притиска у левој комори (dp/dt_{min}) при различитом коронарном перфузионом притиску (CPP; 40-120 cmH₂O).



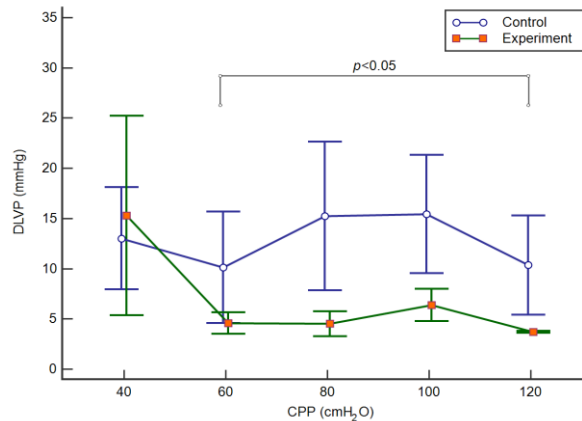
У групи спонтано хипертензивних седентарних пацова, услед промене вредности перфузионог притиска у коронарним артеријама у опсегу од 40 до 120 cmH₂O,

статистички значајне промене DLVP су утврђене на притисцима од 80 до 120 cmH₂O, док вредности SLVP се нису значајно разликовале у експерименталном периоду и контролном периоду (Графикони бр. 9. и 10.).

Графикон бр. 9. Промене систолног притиска у левој комори (SLVP) при различитом коронарном перфузионом притиску (CPP; 40-120 cmH₂O).



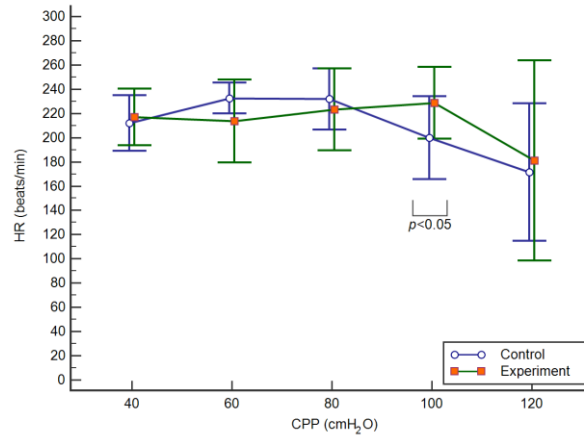
Графикон бр. 10. Промене дијастолног притиска у левој комори (DLVP) при различитом коронарном перфузионом притиску (CPP; 40-120 cmH₂O).



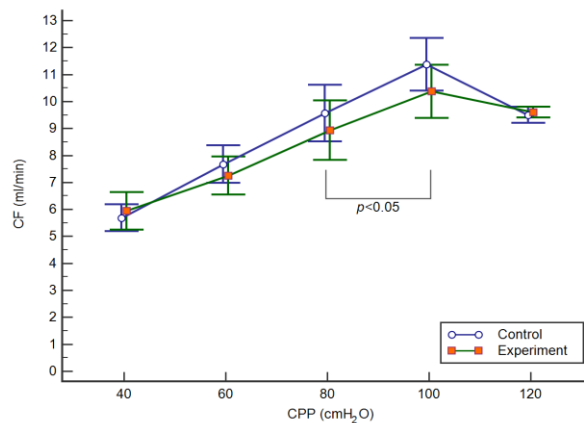
У групи спонтано хипертензивних седентарних пацова, услед промене вредности перфузионог притиска у коронарним артеријама у опсегу од 40 до 120 cmH₂O, статистички значајне промене HR-а су утврђене само на притиску од 100 cmH₂O, док су вредности CF биле значајно различите на притисцима од 80 и 100 cmH₂O у

експерименталном периоду у односу на контролни период (*Графикони бр. 11. и 12.*). Статистичка значајност утврђена је Ман-Whitney тестом (* $p < 0,05$).

Графикон бр. 11. Промене срчане фреквенце (HR) при различитом коронарном перфузионом притиску (CPP; 40-120 cmH₂O).



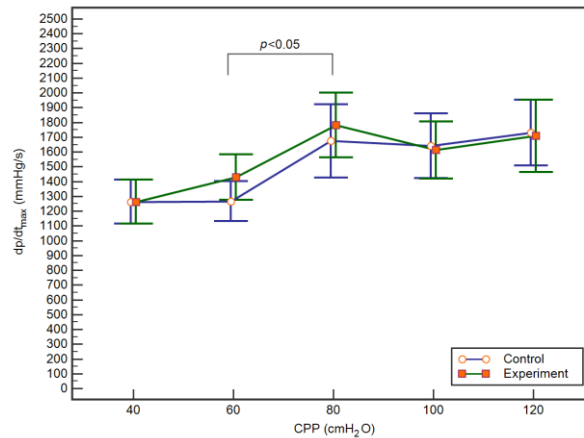
Графикон бр. 12. Промене коронарног протока (CF) при различитом коронарном перфузионом притиску (CPP; 40-120 cmH₂O).



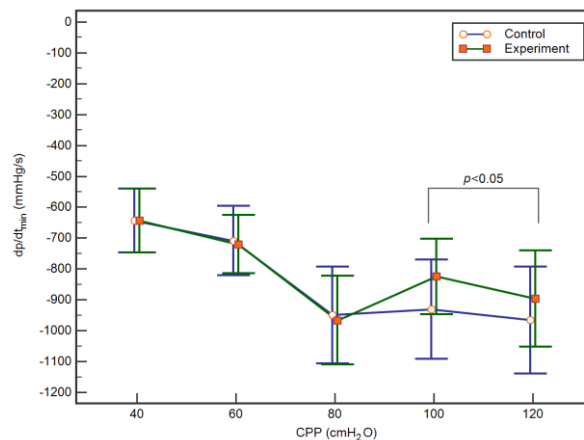
4.2.3. Експериментална група нормотензивних пацова подвргнутих умереном физичком тренингу (MIT група)

У групи нормотензивних пацова на умереном физичком тренингу у трајању од четири недеље, услед промене вредности перфузионог притиска у коронарним артеријама у опсегу од 40 до 120 cmH₂O, статистички значајне промене dp/dt_{max} -а су утврђене само на притисцима од 40 и 60 cmH₂O, док су вредности dp/dt_{min} -а биле значајно различите на притисцима од 100 и 120 cmH₂O при поређењу експерименталног и контролног периода (Графикони бр. 13. и 14.). Статистичка значајност утврђена је Ман-Whitney тестом (* $p < 0,05$).

Графикон бр. 13. Промене максималне стопе раста притиска у левој комори (dp/dt_{max}) при различитом коронарном перфузионом притиску (CPP; 40-120 cmH₂O).

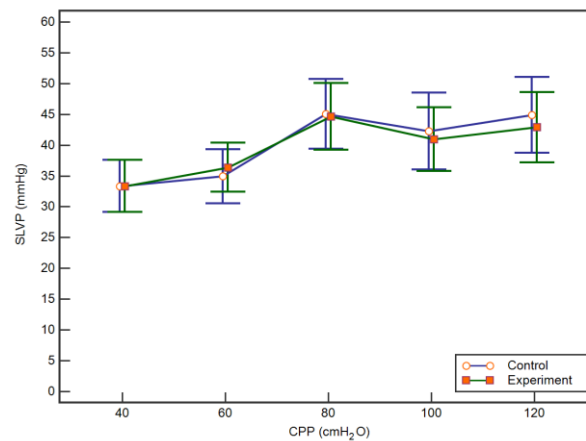


Графикон бр. 14. Промене максималне стопе раста притиска у левој комори (dp/dt_{min}) при различитом коронарном перфузионом притиску (CPP; 40-120 cmH₂O).

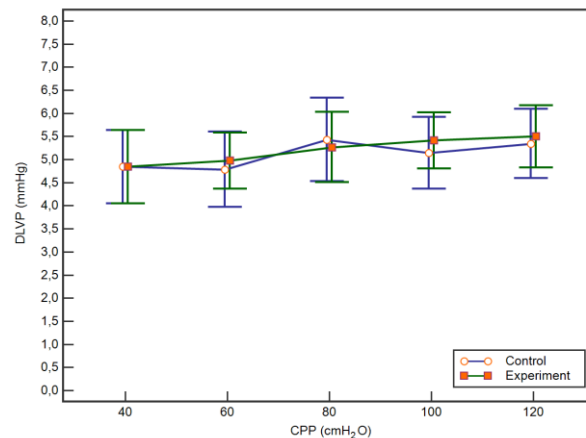


У групи нормотензивних пацова на умереном физичком тренингу у трајању од четири недеље, услед промене вредности перфузионог притиска у коронарним артеријама у опсегу од 40 до 120 cmH₂O, нису примећене статистички значајне промене SLVP као ни промене вредности DLVP при поређењу контролних и експерименталних вредности (Графикони бр. 15. и 16.).

Графикон бр. 15. Промене систолног притиска у левој комори (SLVP) при различитом коронарном перфузионом притиску (CPP; 40-120 cmH₂O).



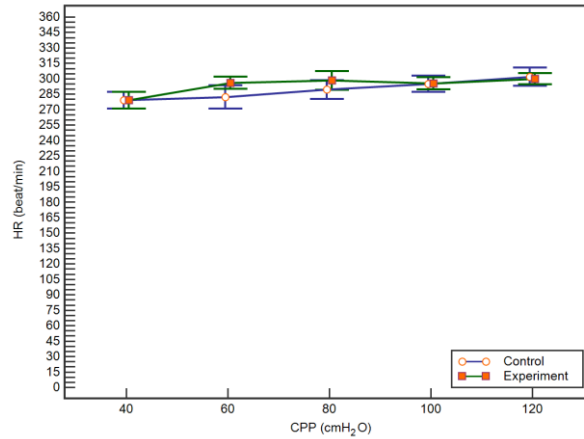
Графикон бр. 16. Промене дијастолног притиска у левој комори (DLVP) при различитом коронарном перфузионом притиску (CPP; 40-120 cmH₂O).



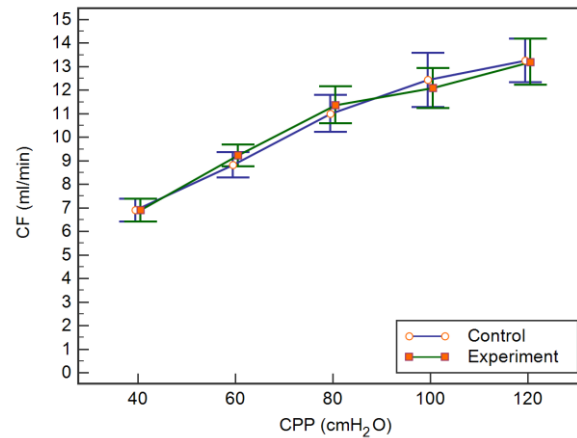
У групи нормотензивних пацова на умереном физичком тренингу у трајању од четири недеље, услед промене вредности перфузионог притиска у коронарним артеријама у опсегу од 40 до 120 cmH₂O, нису примећене статистички значајне промене HR-а као ни

промене вредности CF-а при поређењу експерименталног и контролног периода (Графикони бр. 17. и 18.).

Графикон бр. 17. Промене срчане фреквенце (HR) при различитом коронарном перфузионом притиску (CPP; 40-120 cmH₂O).



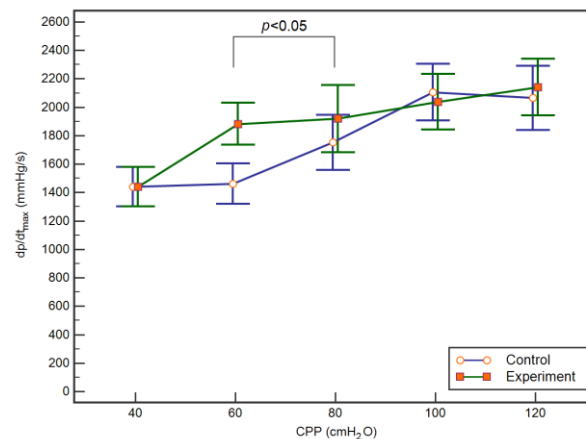
Графикон бр. 18. Промене коронарног протока (CF) при различитом коронарном перфузионом притиску (CPP; 40-120 cmH₂O).



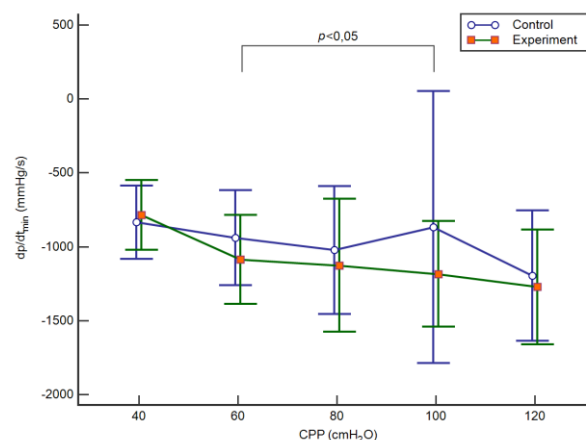
4.2.4. Експериментална група нормотензивних пацова подвргнутих физичком тренингу високог интензитета (НПТ група)

У групи нормотензивних пацова на физичком тренингу високог интензитета у трајању од четири недеље, статистички значајне промене dp/dt_{max} -а су утврђене само при вредностима коронарног префузионог притиска од 40 и 60 cmH_2O , док су вредности dp/dt_{min} -а биле значајно различите на притисцима од 60 до 100 cmH_2O у експерименталном периоду (Графикони бр. 19. и 20.). Статистичка значајност утврђена је Ман-Whitney тестом (* $p < 0,05$).

Графикон бр. 19. Промене максималне стопе раста притиска у левој комори (dp/dt_{max}) при различитом коронарном перфузионом притиску (CPP; 40-120 cmH_2O).

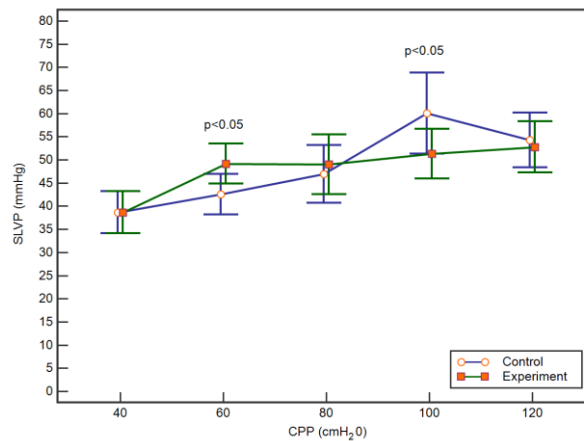


Графикон бр. 20. Промене минималне стопе раста притиска у левој комори (dp/dt_{min}) при различитом коронарном перфузионом притиску (CPP; 40-120 cmH_2O).

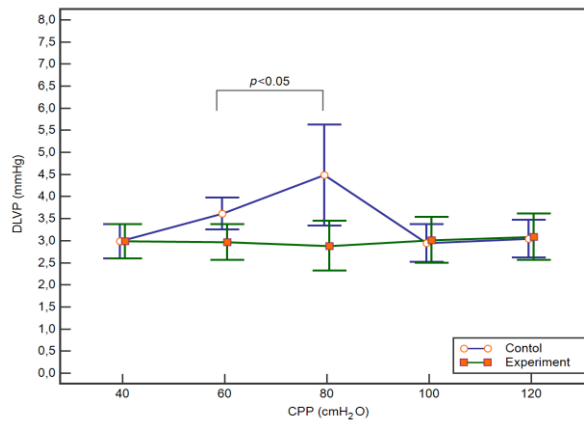


У групи нормотензивних пацова на физичком тренингу високог интензитета у трајању од четири недеље, услед промене вредности перфузионог притиска у коронарним артеријама у опсегу од 40 до 120 cmH₂O, статистички значајне промене SLVP-а су утврђене само на притисцима од 60 и 100 cmH₂O, док су вредности DLVP-а биле значајно различите на притисцима од 60 до 80 cmH₂O при поређењу контролних и експерименталних вредности (Графикони бр. 21. и 22.).

Графикон бр. 21. Промене систолног притиска у левој комори (SLVP) при различитом коронарном перфузионом притиску (CPP; 40-120 cmH₂O).

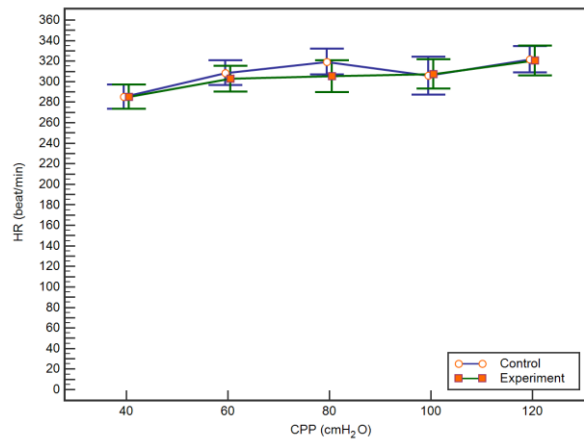


Графикон бр. 22. Промене дијастолног притиска у левој комори (DLVP) при различитом коронарном перфузионом притиску (CPP; 40-120 cmH₂O).

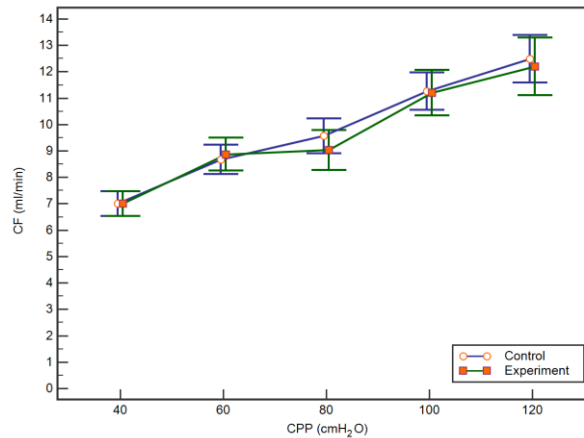


У групи нормотензивних пацова на физичком тренингу високог интензитета у трајању од четири недеље, услед промене вредности перфузионог притиска у коронарним артеријама од 40 до 120 cmH₂O, статистички значајне промене HR-а и CF-а нису утврђене при поређењу контролних и експерименталних вредности (Графикони бр. 23. и 24.).

Графикон бр. 23. Промене срчане фреквенце (HR) при различитом коронарном перфузионом притиску (CPP; 40-120 cmH₂O).



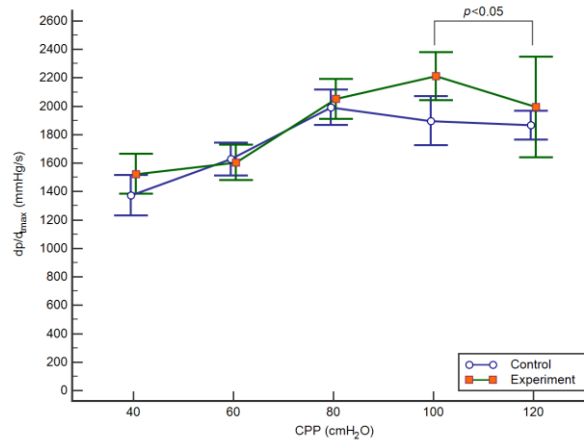
Графикон бр. 24. Промене коронарног протока (CF) при различитом коронарном перфузионом притиску (CPP; 40-120 cmH₂O).



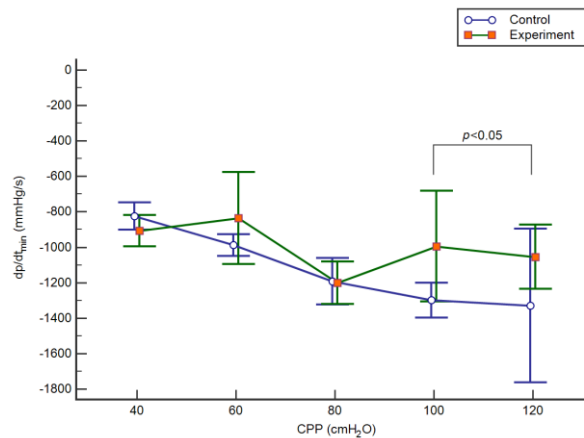
4.2.5. Експериментална група хипертензивних пацова подвргнутих умереном физичком тренингу (SHR+MIT група)

У групи хипертензивних пацова на умереном физичком тренингу у трајању од четири недеље, услед промене вредности перфузионог притиска у коронарним артеријама у опсегу од 40 до 120 cmH₂O, статистички значајне промене dp/dt_{max}-а су утврђене само на притисцима од 100 и 120 cmH₂O, као и вредности dp/dt_{min}-а при поређењу контролних и експерименталних вредности (Графикони бр. 25. и 26.). Статистичка значајност утврђена је Ман-Whitney тестом (*p<0,05).

Графикон бр. 25. Промене максималне стопе раста притиска у левој комори (dp/dt_{max}) при различитом коронарном перфузионом притиску (CPP; 40-120 cmH₂O).

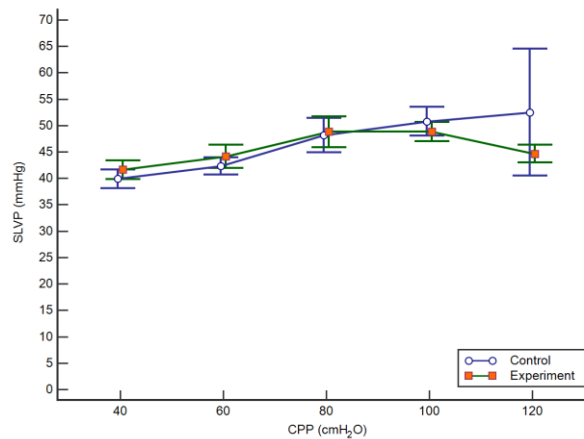


Графикон бр. 26. Промене минималне стопе раста притиска у левој комори (dp/dt_{min}) при различитом коронарном перфузионом притиску (CPP; 40-120 cmH₂O).

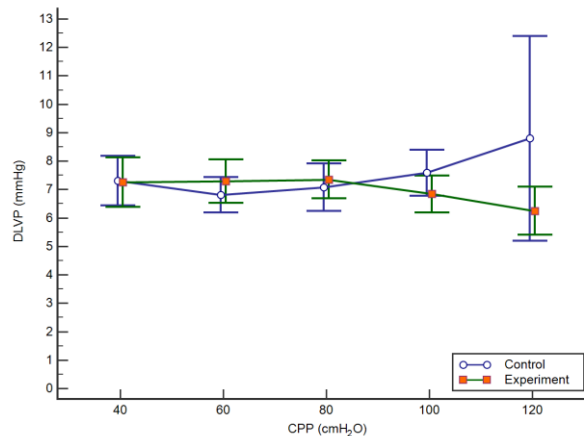


У групи хипертензивних пацова на умереном физичком тренингу у трајању од четири недеље, услед промене вредности перфузионог притиска у коронарним артеријама у опсегу од 40 до 120 cmH_2O , статистички значајне промене SLVP-а нису утврђене као ни промене вредности DLVP-а при поређењу контролних и експерименталних вредности (Графикони бр. 27. и 28.). Статистичка значајност утврђена је Ман-Витнеи тестом (* $p < 0,05$).

Графикон бр. 27. Промене систолног притиска у левој комори (SLVP) при различитом коронарном перфузионом притиску (CPP; 40-120 cmH_2O).

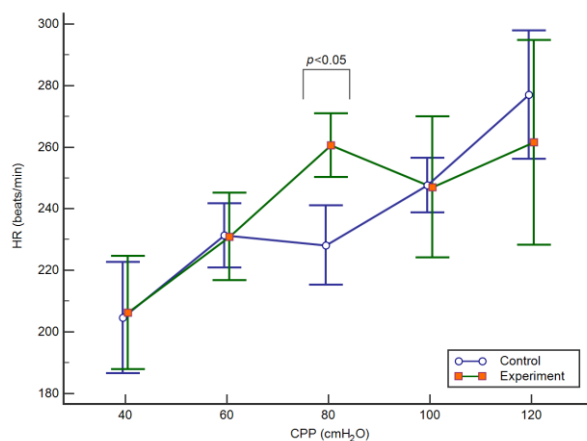


Графикон бр. 28. Промене дијастолног притиска у левој комори (DLVP) при различитом коронарном перфузионом притиску (CPP; 40-120 cmH_2O).

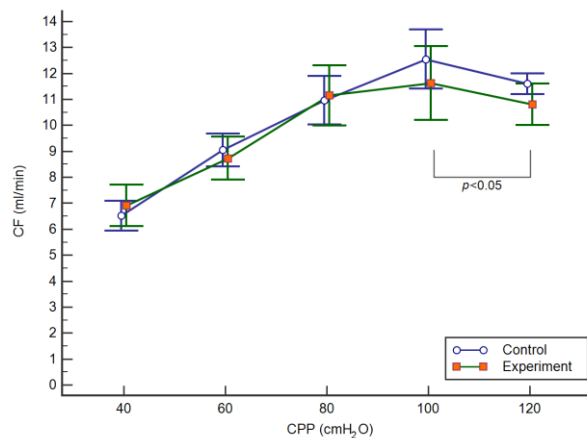


У групи хипертензивних пацова на умереном физичком тренингу у трајању од четири недеље, услед промене вредности перфузионог притиска у коронарним артеријама у опсегу од 40 до 120 cmH₂O, статистички значајне промене HR-а су утврђене на притиску од 80 cmH₂O, док вредности CF-а су значајно промењене на притисцима од 100 и 120 cmH₂O при поређењу контролних и експерименталних вредности (Графикони бр. 29. и 30.). Статистичка значајност утврђена је Ман-Whitney тестом (*p<0,05).

Графикон бр. 29. Промене срчане фреквенце (HR) при различитом коронарном перфузионом притиску (CPP; 40-120 cmH₂O).



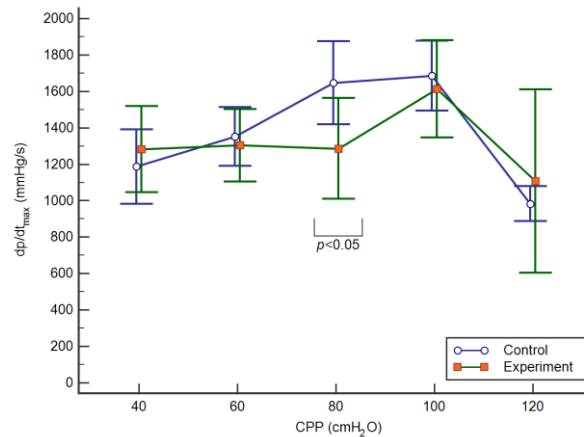
Графикон бр. 29. Промене коронарног протока (CF) при различитом коронарном перфузионом притиску (CPP; 40-120 cmH₂O).



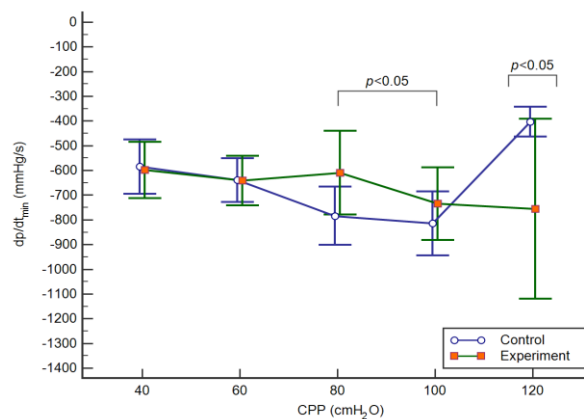
4.2.6. Експериментална група хипертензивних пацова подвргнутих физичком тренингу високог интензитета (SHR+НПТ група)

У групи хипертензивних пацова на физичком тренингу високог интензитета у трајању од четири недеље, услед промене вредности перфузионог притиска у коронарним артеријама у опсегу од 40 до 120 cmH₂O, статистички значајне промене dp/dt_{max} -а су утврђене само на притиску од 80 cmH₂O, док су вредности dp/dt_{min} -а биле значајно различите на притисцима од 80, 100 и 120 cmH₂O при поређењу контролних и експерименталних вредности (Графикони бр. 31. и 32.). Статистичка значајност утврђена је Ман-Whitney тестом (* $p < 0,05$).

Графикон бр. 31. Промене максималне стопе раста притиска у левој комори (dp/dt_{max}) при различитом коронарном перфузионом притиску (CPP; 40-120 cmH₂O).

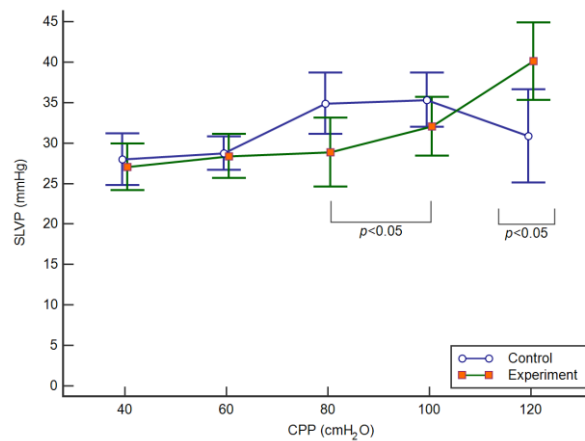


Графикон бр. 32. Промене минималне стопе раста притиска у левој комори (dp/dt_{min}) при различитом коронарном перфузионом притиску (CPP; 40-120 cmH₂O).

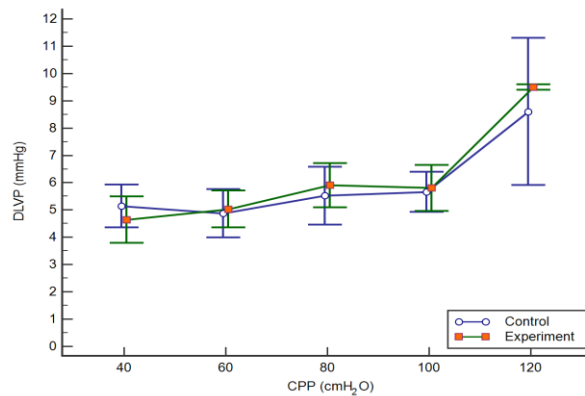


У групи хипертензивних пацова на физичком тренингу високог интензитета у трајању од четири недеље, статистички значајне промене SLVP-а су утврђене на притисцима од 80 до 120 cmH_2O , док вредности DLVP-а нису биле значајно различите на притисцима од 80, 100 и 120 cmH_2O при поређењу контролних и експерименталних вредности (Графикони бр. 33. и 34.). Статистичка значајност утврђена је Ман-Витнеу тестом (* $p < 0,05$).

Графикон бр. 33. Промене систолног притиска у левој комори (SLVP) при различитом коронарном перфузионом притиску (CPP; 40-120 cmH_2O).

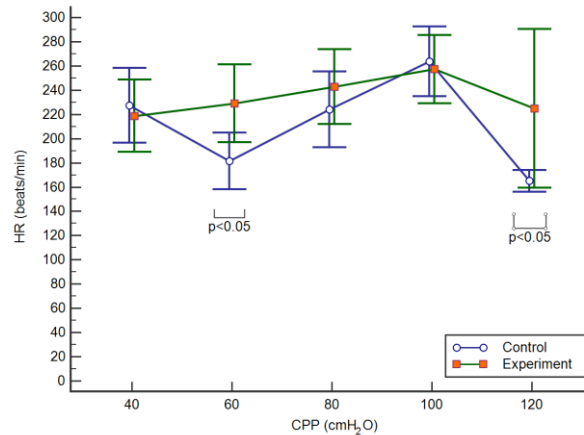


Графикон бр. 34. Промене дијастолног притиска у левој комори (DLVP) при различитом коронарном перфузионом притиску (CPP; 40-120 cmH_2O).

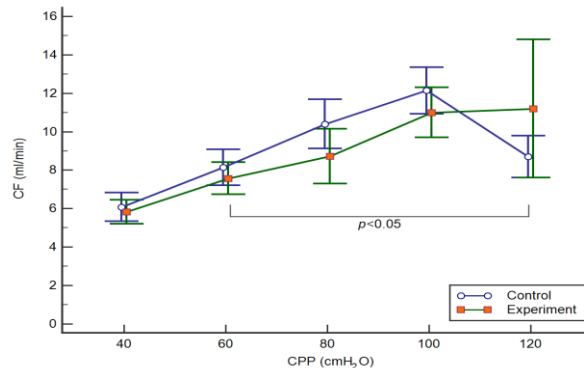


У групи хипертензивних пацова на физичком тренингу високог интензитета у трајању од четири недеље, услед промене вредности перфузионог притиска у коронарним артеријама у опсегу од 40 до 120 cmH_2O , статистички значајне промене HR-а су утврђене на притисцима од 60 и 120 cmH_2O , док вредности CF-а су биле значајно различите на притисцима од 60 до 120 cmH_2O при поређењу контролних и експерименталних вредности (Графикони бр. 35. и 36.).

Графикон бр. 35. Промене срчане фреквенце (HR) при различитом коронарном перфузионом притиску (CPP; 40-120 cmH_2O).



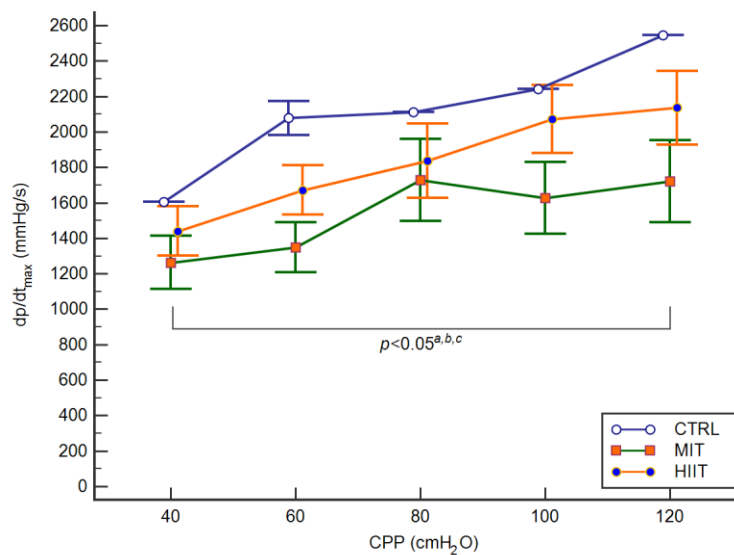
Графикон бр. 36. Промене коронарног протока (CF) при различитом коронарном перфузионом притиску (CPP; 40-120 cmH_2O).



4.3. УТИЦАЈ УМЕРЕНОГ И ФИЗИЧКОГ ТРЕНИНГА ВИСОКОГ ИНТЕЗИТЕТА НА КАРДИОДИНАМСКЕ ПАРАМЕТРЕ ИЗОЛОВАНОГ СРЦА НОРМОТЕНЗИВНИХ ПАЦОВА

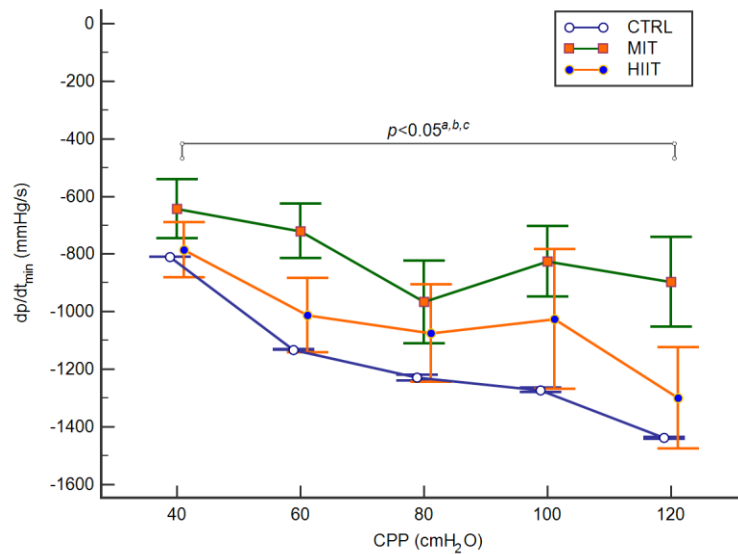
Максимална стопа раста притиска у левој комори је статистички значајно промењена на свим притисцима поређењем свих нормотензивних група међусобно, са изражено нижим вредностима у МИТ групи (*Графикон бр. 37*). Резултати су приказани као средња вредност \pm средња стандардна грешка ($X \pm SEM$), а статистичка значајност утврђена је ANOVA и Tukey post hoc тестом ($*p < 0,05$). a=CTRL vs. MIT, b=CTRL vs. HIIT, c=MIT vs. HIIT.

Графикон бр. 37. Утицај физичког тренинга умереног и високог интензитета у трајању од четири недеље на промене максималне стопе раста притиска у левој комори (dp/dt_{max}) при различитом коронарном перфузионом притиску (CPP; 40-120 cmH₂O).



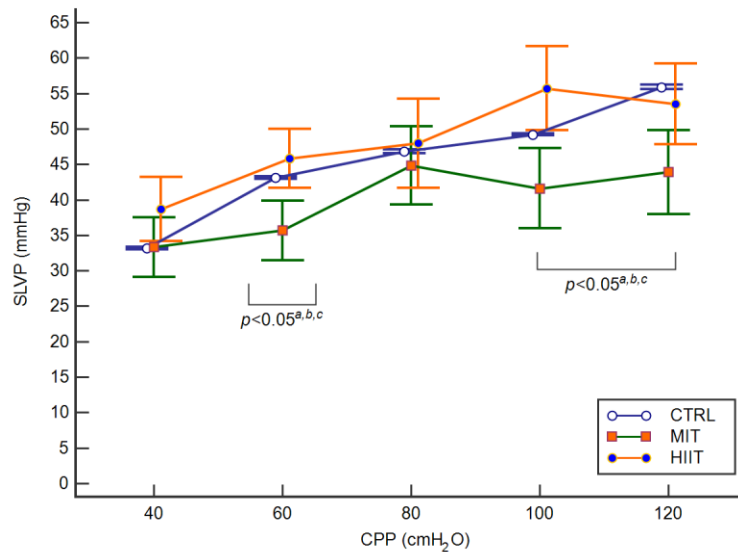
Минимална стопа раста притиска у левој комори је статистички значајно промењена на свим притисцима поређењем свих нормотензивних група међусобно, са изражено нижим вредностима у МИТ групи (Графикон бр. 38).

Графикон бр. 38. Утицај физичког тренинга умереног и високог интензитета у трајању од четири недеље на промене минималне стопе раста притиска у левој комори (dp/dt_{\min}) при различитом коронарном перфузионом притиску (CPP; 40-120 cmH_2O). (* $p < 0,05$): a=CTRL vs. MIT, b=CTRL vs. HIIT, c=MIT vs. HIIT.



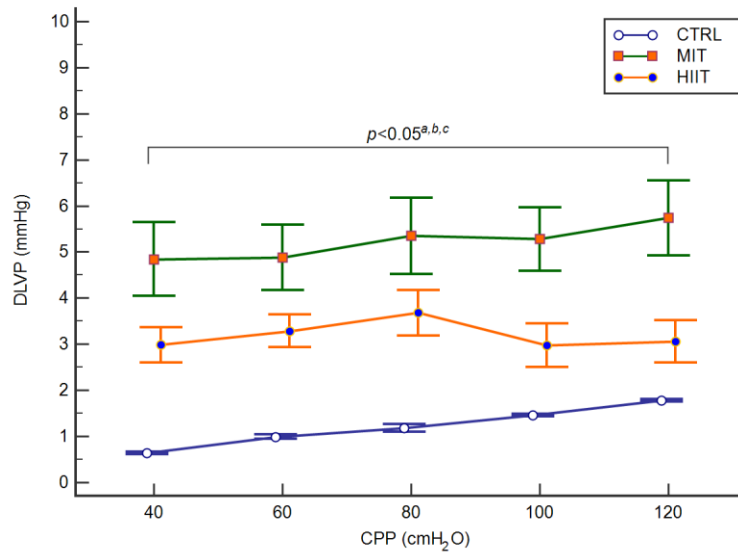
Вредности систолног притиска у левој комори су се статистички значајно разликовале при вредностима перфузионог притиска у коронарном артеријама од 60, 100 и 120 cmH₂O поређењем свих нормотензивних група међусобно, са изражено нижим вредностима у МИТ групи (Графикон бр. 39).

Графикон бр. 39. Утицај физичког тренинга умереног и високог интензитета у трајању од четири недеље на промене систолног притиска у левој комори (SLVP) при различитом коронарном перфузионом притиску (CPP; 40-120 cmH₂O). (* $p < 0,05$): a=CTRL vs. MIT, b=CTRL vs. HIIT, c=MIT vs. HIIT.



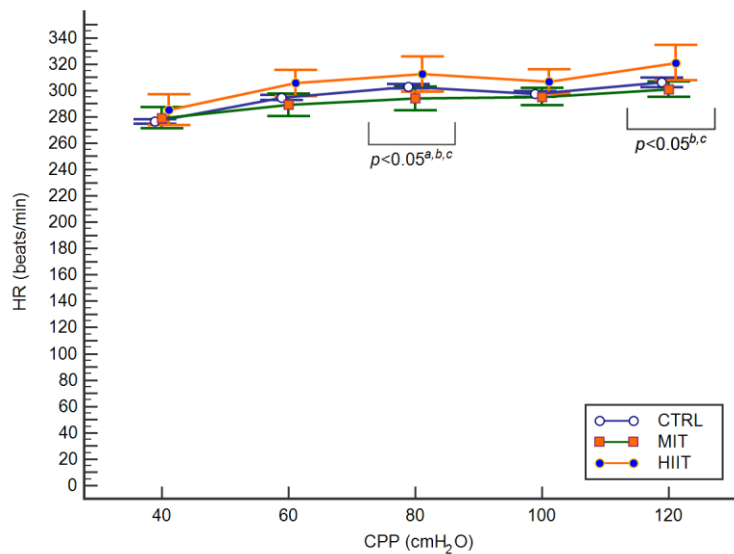
Дијастолни притисак у левој комори је статистички значајно промењена на свим перфузионим притисцима поређењем свих нормотензивних група међусобно, са изражено нижим вредностима у CTRL групи (Графикон бр. 40).

Графикон бр. 40. Утицај физичког тренинга умереног и високог интензитета у трајању од четири недеље на промене дијастолног притиска у левој комори (DLVP) при различитом коронарном перфузионим притиску (CPP; 40-120 cmH₂O). (*p<0,05): a=CTRL vs. MIT, b=CTRL vs. HIIT, c=MIT vs. HIIT.



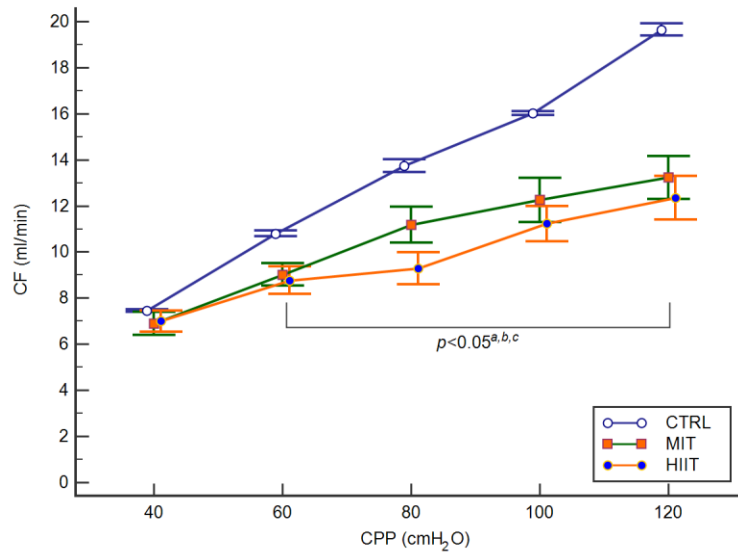
Срчана фреквенца је статистички значајно промењена на само на перфузионим притисцима од 80 cmH₂O поређењем свих нормотензивних група међусобно, као и на притиску од 120 cmH₂O поређењем НИТ групе да осталим групама, са изражено нижим вредностима у МИТ групи (Графикон бр. 41).

Графикон бр. 41. Утицај физичког тренинга умереног и високог интензитета у трајању од четири недеље на промене срчане фреквенце (HR) при различитом коронарном перфузионим притиску (CPP; 40-120 cmH₂O). (*p<0,05): a=CTRL vs. MIT, b=CTRL vs. НИТ, c=MIT vs. НИТ.



Коронарни проток је статистички значајно промењена на на перфузионим притисцима од 60 до 120 cmH₂O поређењем свих нормотензивних група међусобно, са изражено нижим вредностима у НИТ групи (Графикон бр. 42).

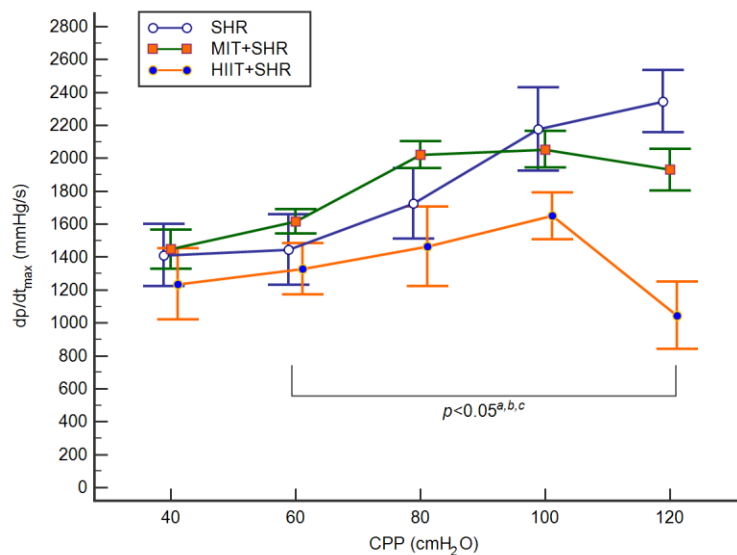
Графикон бр. 42. Утицај физичког тренинга умереног и високог интензитета у трајању од четири недеље на промене коронарног протока (CF) при различитом коронарном перфузионом притиску (CPP; 40-120 cmH₂O). (* $p < 0,05$): a=CTRL vs. MIT, b=CTRL vs. НИТ, c=MIT vs. НИТ.



4.4. УТИЦАЈ УМЕРЕНОГ И ФИЗИЧКОГ ТРЕНИНГА ВИСОКОГ ИНТЕЗИТЕТА НА КАРДИОДИНАМИКУ ИЗОЛОВАНОГ СРЦА ХИПЕРТЕНЗИВНИХ ПАЦОВА

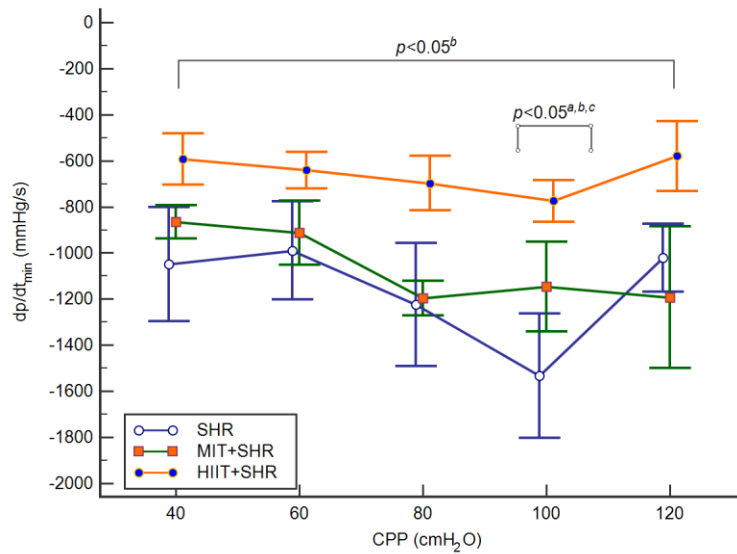
Максимална стопа раста притиска у левој комори је статистички значајно промењена на перфузионим притисцима од 60 до 120 cmH₂O поређењем свих хипертензивних група међусобно, са упадљиво нижим вредностима у НИИТ+SHR групи (Графикон бр. 43). Резултати су приказани као средња вредност ± средња стандардна грешка ($X \pm SEM$), а статистичка значајност утврђена је ANOVA и Tukey post hoc тестом (* $p < 0,05$).

Графикон бр. 43. Утицај физичког тренинга умереног и високог интензитета у трајању од четири недеље на промене максималне стопе раста притиска у левој комори (dp/dt_{max}) при различитом коронарном перфузионом притиску (CPP; 40-120 cmH₂O). a=SHR vs. MIT+SHR, b=SHR vs. НИИТ+SHR, c=MIT+SHR vs. НИИТ+SHR.



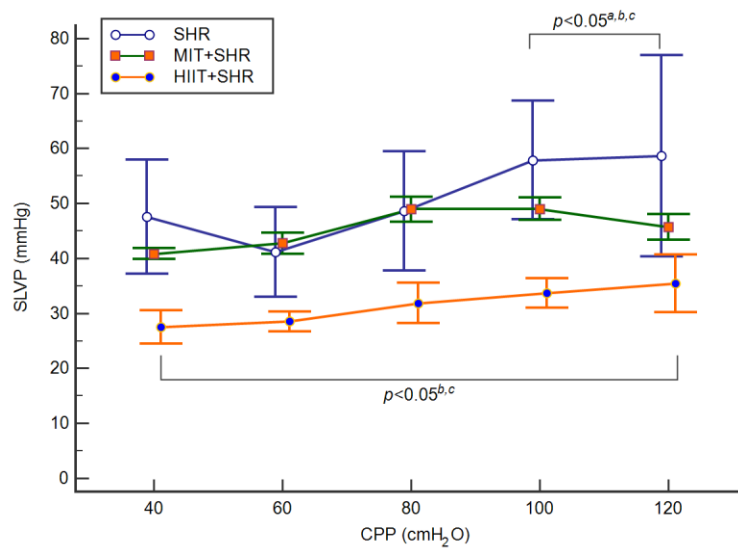
Минимална стопа раста притиска у левој комори је статистички значајно промењена на перфузионим притисцима од 60 до 100 cmH_2O поређењем свих хипертензивних група међусобно, а на притисцима од 40 и 120 значајно разликују вредности овог маркера поређењем SHR и НИИТ+SHR групе са изражено нижим вредностима у SHR групи (Графикон бр. 44).

Графикон бр. 44. Утицај физичког тренинга умереног и високог интензитета у трајању од четири недеље на промене минималне стопе раста притиска у левој комори (dp/dt_{\min}) при различитом коронарном перфузионим притиску (CPP; 40-120 cmH_2O). (* $p < 0,05$): a=SHR vs. MIT+SHR, b=SHR vs. НИИТ+SHR, c=MIT+SHR vs. НИИТ+SHR.



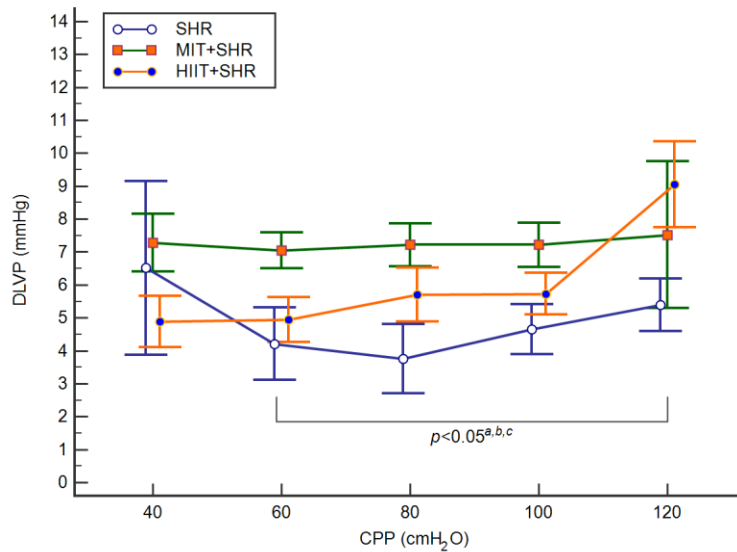
Вредност систолног притиска у левој комори је статистички значајно промењена при перфузионим притисцима од 100 до 120 cmH_2O поређењем свих хипертензивних група међусобно, а на притисцима од 40 и 120 доминантно су снижене вредности у НИИТ+SHR групи (Графикон бр. 45).

Графикон бр. 45. Утицај физичког тренинга умереног и високог интензитета у трајању од четири недеље на промене систолног притиска у левој комори (SLVP) при различитом коронарном перфузионим притиску (CPP; 40-120 cmH_2O). (* $p < 0,05$): a=SHR vs. MIT+SHR, b=SHR vs. НИИТ+SHR, c=MIT+SHR vs. НИИТ+SHR.



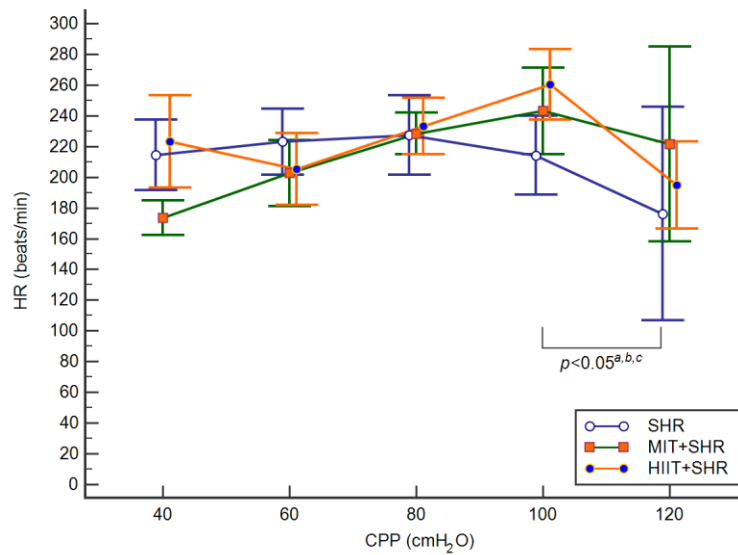
Дијастолни притисак у левој комори је статистички значајно промењен на перфузионим притисцима од 60 до 120 cmH₂O поређењем свих хипертензивних група међусобно. (Графикон бр. 46).

Графикон бр. 46. Утицај физичког тренинга умереног и високог интензитета у трајању од четири недеље на промене дијастолног притиска у левој комори (DLVP) при различитом коронарном перфузионим притиску (CPP; 40-120 cmH₂O). (* $p < 0,05$): a=SHR vs. MIT+SHR, b=SHR vs. HIIT+SHR, c=MIT+SHR vs. HIIT+SHR.



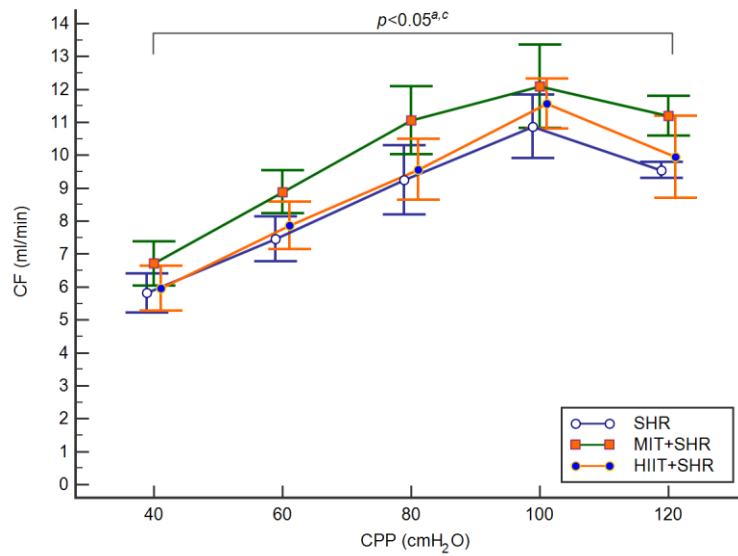
Срчана фреквенца је статистички значајно промењен на перфузионим притисцима од 100 до 120 cmH₂O поређењем свих хипертензивних група међусобно. На осталим притисцима вредности овог кардиодинамског маркера није било значајно промењена (Графикон бр. 47).

Графикон бр. 47. Утицај физичког тренинга умереног и високог интензитета у трајању од четири недеље на промене срчане фреквенце (HR) при различитом коронарном перфузионом притиску (CPP; 40-120 cmH₂O). (* $p < 0,05$): a=SHR vs. MIT+SHR, b=SHR vs. HIIT+SHR, c=MIT+SHR vs. HIIT+SHR.



Вредности коронарног протока су се статистички значајно разликовале при свим перфузионим притисцима од 40 до 120 cmH₂O поређењем SHR vs. MIT+SHR и MIT+SHR vs. HIIT+SHR, са доминантно повишеним вредностима овог маркера у SHR групи (Графикон бр. 48).

Графикон бр. 48. Утицај физичког тренинга умереног и високог интензитета у трајању од четири недеље на промене коронарног протока (CF) при различитом коронарном перфузионим притиску (CPP; 40-120 cmH₂O). (*p<0,05): a=SHR vs. MIT+SHR, b=SHR vs. HIIT+SHR, c=MIT+SHR vs. HIIT+SHR.

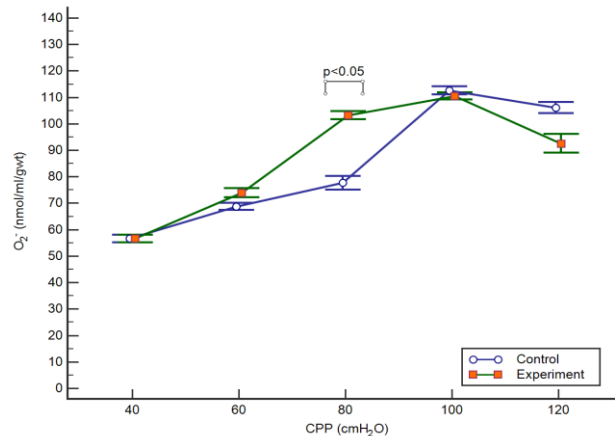


4.5. Ефекат различитих тренажних протокола на маркере оксидационог стреса у перфузату изолованог срца пацова

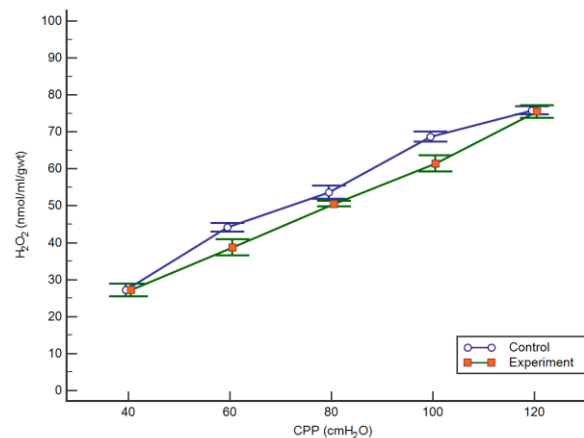
4.5.1. Контролна група седентарних нормотензивних пацова (CTRL група)

У контролној групи седентарних пацова, променом перфузионог притиска у коронарним артеријама од 40 до 120 cmH₂O, статистички значајне промене O₂⁻ су примећене на притиску од 80 cmH₂O, док промене вредности H₂O₂ нису примећене (Графикони бр. 49 и 50). Резултати су приказани као средња вредност ± средња стандардна грешка (X±SEM), а статистичка значајност утврђена је Ман-Whitney тестом (*p<0,05).

Графикон бр. 49. Вредности супероксид анјон радикала (O₂⁻) при различитом коронарном перфузионом притиску (CPP; 40-120 cmH₂O).

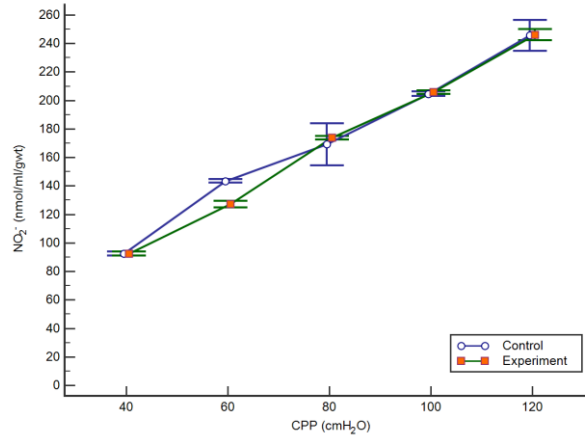


Графикон бр. 50. Вредности водоник пероксида (H₂O₂) при различитом коронарном перфузионом притиску (CPP; 40-120 cmH₂O).

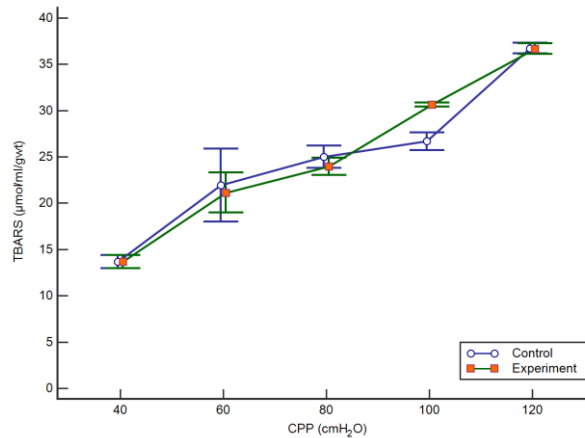


У контролној групи седентарних пацова, услед промена вредности перфузионог притиска у коронарним артеријама од 40 до 120 cmH_2O , статистички значајне промене NO_2^- и TBARS-а нису примећене (Графикони бр. 51. и 52).

Графикон бр. 51. Вредности азот монооксида у форми нитрита (NO_2^-) при различитом коронарном перфузионом притиску (CPP; 40-120 cmH_2O).



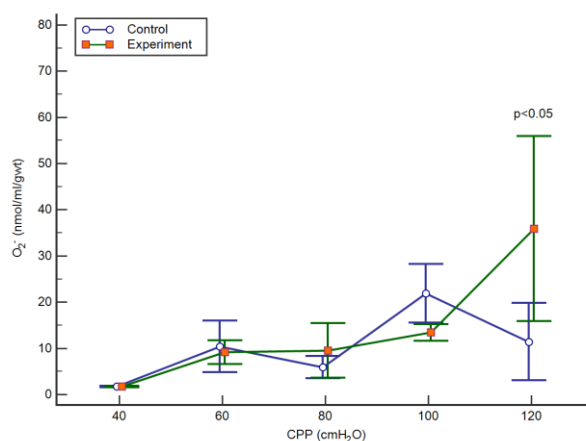
Графикон бр. 52. Вредности индекса липидне пероксидације у форми TBARS-а (TBARS) при различитом коронарном перфузионом притиску (CPP; 40-120 cmH_2O).



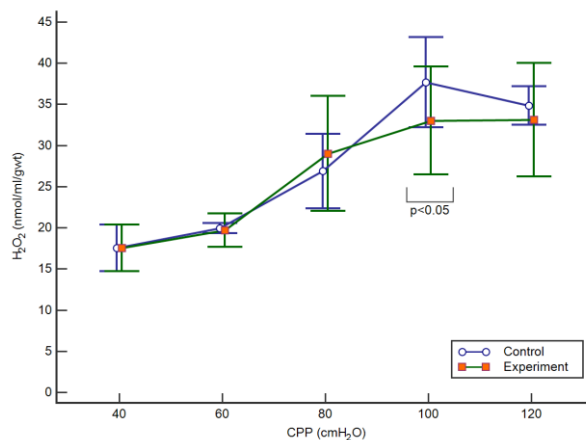
4.5.2. Контролна група седентарних хипертензивних пацова (SHR група)

У контролној групи седентарних хипертензивних пацова, услед промена вредности перфузионог притиска у коронарним артеријама од 40 до 120 cmH₂O, статистички значајне промене O₂⁻ су примећене на притиску од 120 cmH₂O, док су промене вредности H₂O₂ примећене на притиску од 100 cmH₂O (Графикони бр. 53. и 54).

Графикон бр. 53. Вредности супероксид анјон радикала (O₂⁻) при различитом коронарном перфузионом притиску (CPP; 40-120 cmH₂O).

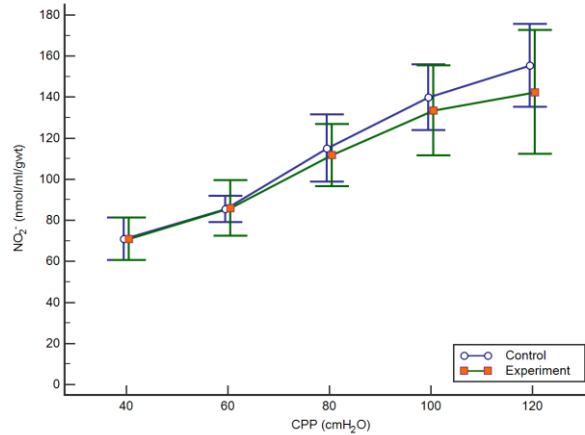


Графикон бр. 54. Вредности водоник пероксида (H₂O₂) при различитом коронарном перфузионом притиску (CPP; 40-120 cmH₂O).

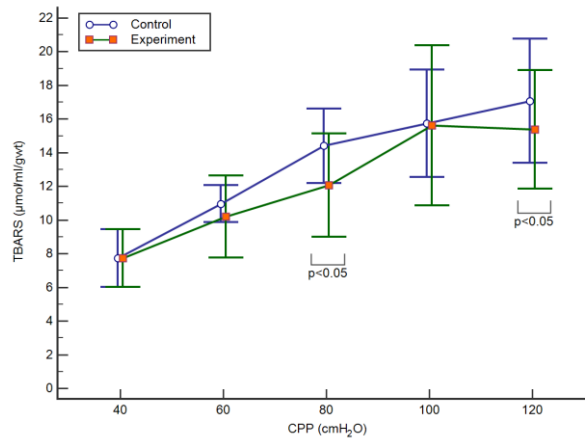


У контролној групи седентарних хипертензивних пацова, услед промена вредности перфузионог притиска у коронарним артеријама од 40 до 120 cmH₂O, статистички значајне промене NO₂⁻ нису примећене, док су промене вредности TBARS-s статистички значајно промењене на притиску од 80 и 120 cmH₂O (Графикони бр. 55. и 56).

Графикон бр. 55. Вредности азот монооксида у форми нитрита (NO₂⁻) при различитом коронарном перфузионом притиску (CPP; 40-120 cmH₂O).



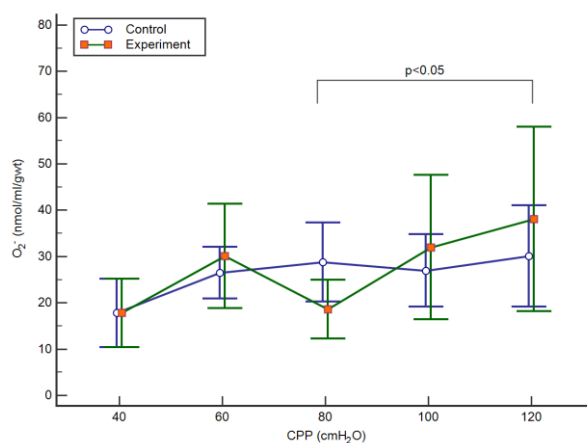
Графикон бр. 56. Вредности индекса липидне пероксидације у форми TBARS-a (TBARS) при различитом коронарном перфузионом притиску (CPP; 40-120 cmH₂O).



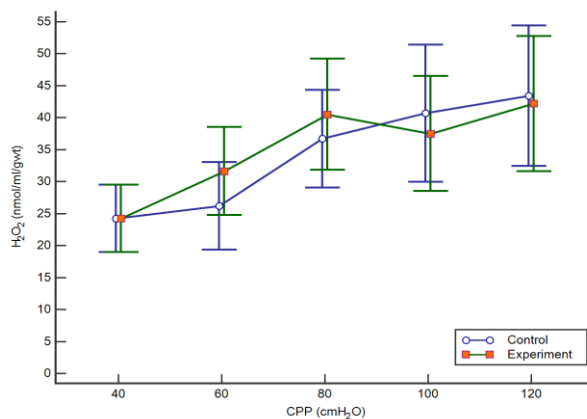
4.5.3. Експериментална група нормотензивних пацова подвргнутих умереном физичком тренингу (MIT група)

У групи нормотензивних пацова на умереном физичком тренингу у трајању од четири недеље, услед промена вредности перфузионог притиска у коронарним артеријама од 40 до 120 cmH₂O, статистички значајне промене O₂⁻ су утврђене на притисцима од 80-120 cmH₂O, док су вредности H₂O₂ нису биле значајно различите при поређењу контролних и експерименталних вредности (Графикони бр. 57. и 58.).

Графикон бр. 57. Вредности супероксид анјон радикала (O₂⁻) при различитом коронарном перфузионом притиску (CPP; 40-120 cmH₂O).

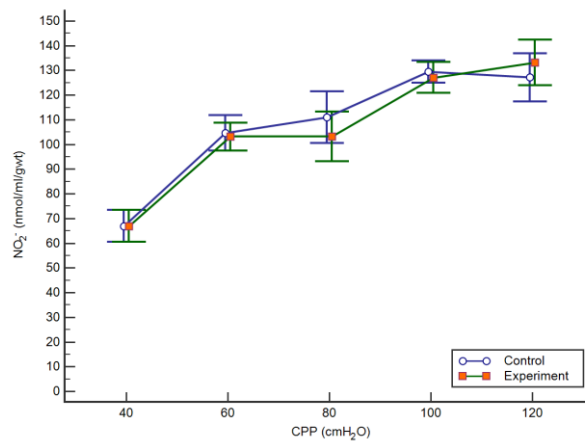


Графикон бр. 58. Вредности водоник пероксида (H₂O₂) при различитом коронарном перфузионом притиску (CPP; 40-120 cmH₂O).

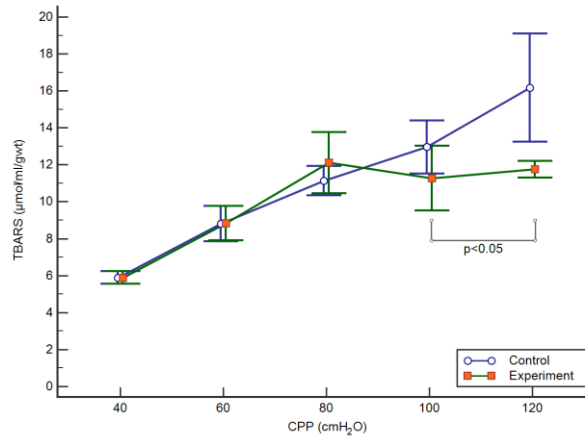


У групи нормотензивних пацова на умереном физичком тренингу у трајању од четири недеље, услед промена вредности перфузионог притиска у коронарним артеријама од 40 до 120 cmH_2O , статистички значајне промене NO_2^- нису утврђене док су вредности TBARS-а биле значајно различите у експерименталном периоду у односу на контролни период на притисцима од 100 и 120 cmH_2O (Графикони бр. 57. и 58.).

Графикон бр. 57. Вредности азот монооксида у форми нитрита (NO_2^-) при различитом коронарном перфузионом притиску (CPP; 40-120 cmH_2O).



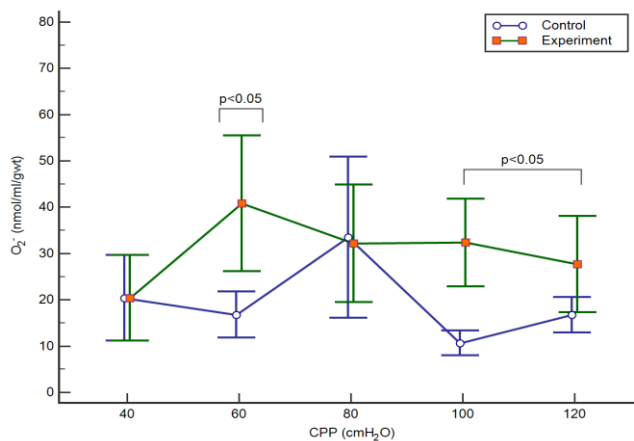
Графикон бр. 58. Вредности индекса липидне пероксидације у форми TBARS-а (TBARS) при различитом коронарном перфузионом притиску (CPP; 40-120 cmH_2O).



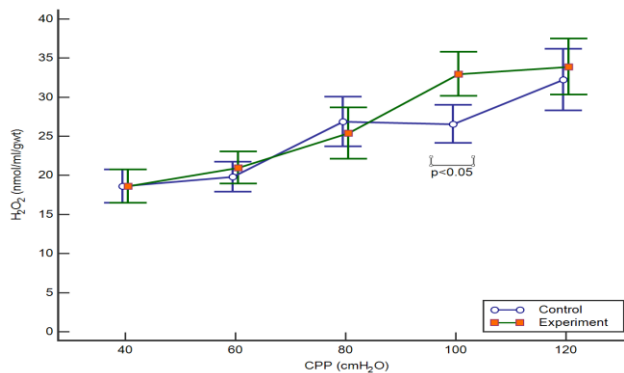
4.5.4. Експериментална група нормотензивних пацова подвргнутих физичком тренингу високог интензитета (НПТ група)

У групи нормотензивних пацова на физичком тренингу високог интензитета у трајању од четири недеље, услед промена вредности перфузионог притиска у коронарним артеријама од 40 до 120 cmH₂O, статистички значајне промене O₂⁻ су утврђене на притисцима од 60, 100 и 120 cmH₂O, док су вредности H₂O₂ биле значајно различите на притиску од 100 cmH₂O при поређењу контролних и експерименталних вредности (Графикони бр. 59. и 60.).

Графикон бр. 59. Вредности супероксид анјон радикала (O₂⁻) при различитом коронарном перфузионом притиску (CPP; 40-120 cmH₂O).

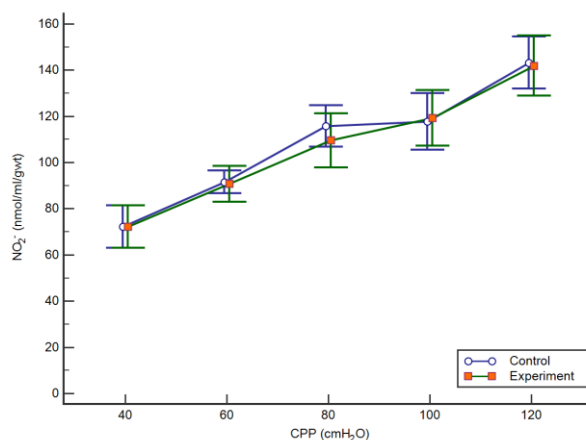


Графикон бр. 59. Вредности водоник пероксида (H₂O₂) при различитом коронарном перфузионом притиску (CPP; 40-120 cmH₂O).

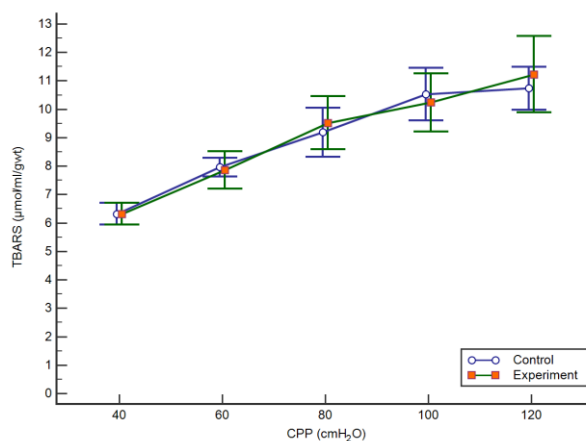


У групи нормотензивних пацова на физичком тренингу високог интензитета у трајању од четири недеље, услед промена вредности перфузионог притиска у коронарним артеријама од 40 до 120 cmH₂O, статистички значајне промене NO₂⁻ нису утврђене, као ни промене вредности TBARS-а при поређењу контролних и експерименталних вредности (Графикони бр. 60. и 61.).

Графикон бр. 60. Вредности азот монооксида у форми нитрита (NO₂⁻) при различитом коронарном перфузионом притиску (CPP; 40-120 cmH₂O).



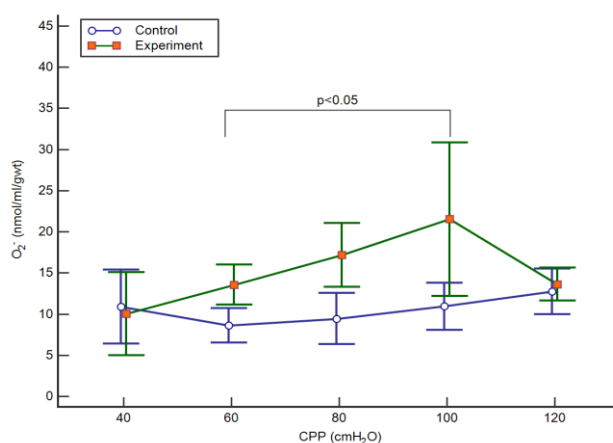
Графикон бр. 61. Вредности индекса липидне пероксидације у форми TBARS-а (TBARS) при различитом коронарном перфузионом притиску (CPP; 40-120 cmH₂O).



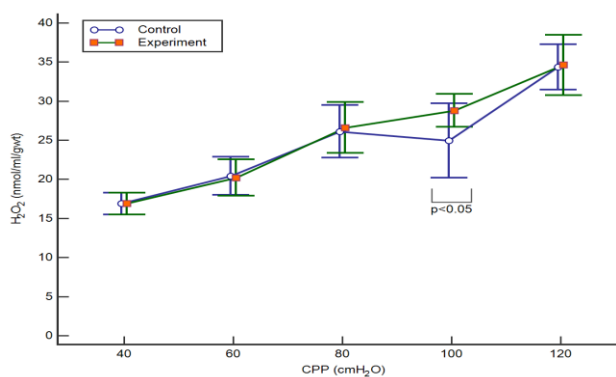
4.5.5. Експериментална група хипертензивних пацова подвргнутих умереном физичком тренингу (MIT+SHR група)

У групи хипертензивних пацова на физичком тренингу умереног интензитета у трајању од четири недеље, услед промена вредности перфузионог притиска у коронарним артеријама од 40 до 120 cmH₂O, статистички значајне промене O₂⁻ су утврђене на притисцима од 60 до 100 cmH₂O, док су вредности H₂O₂ биле значајно различите на притиску од 100 cmH₂O при поређењу контролних и експерименталних вредности (Графикони бр. 62. и 63.).

Графикон бр. 62. Вредности супероксид анјон радикала (O₂⁻) при различитом коронарном перфузионом притиску (CPP; 40-120 cmH₂O).

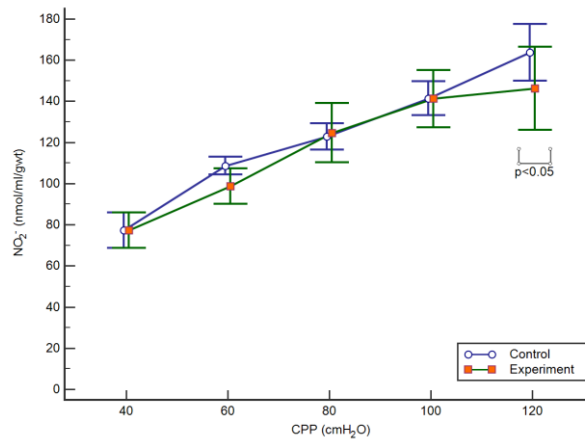


Графикон бр. 62. Вредности водоник пероксида (H₂O₂) при различитом коронарном перфузионом притиску (CPP; 40-120 cmH₂O).

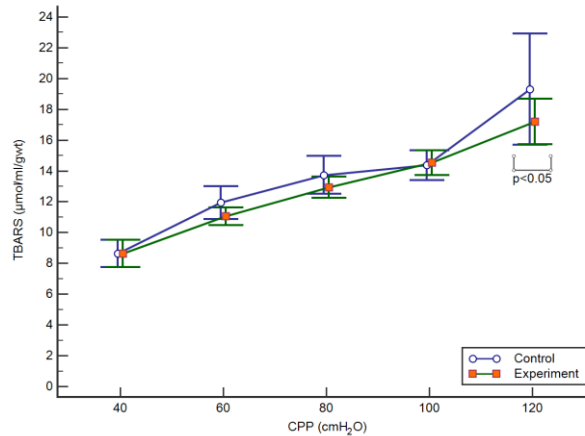


У групи хипертензивних пацова на физичком тренингу умереног интензитета у трајању од четири недеље, услед промена вредности перфузионог притиска у коронарним артеријама од 40 до 120 cmH_2O , статистички значајне промене NO_2^- и TBARS-а су утврђене на притиску од 120 cmH_2O при поређењу контролних и експерименталних вредности (Графикони бр. 64. и 65.).

Графикон бр. 64. Вредности азот монооксида у форми нитрита (NO_2^-) при различитом коронарном перфузионом притиску (CPP; 40-120 cmH_2O).



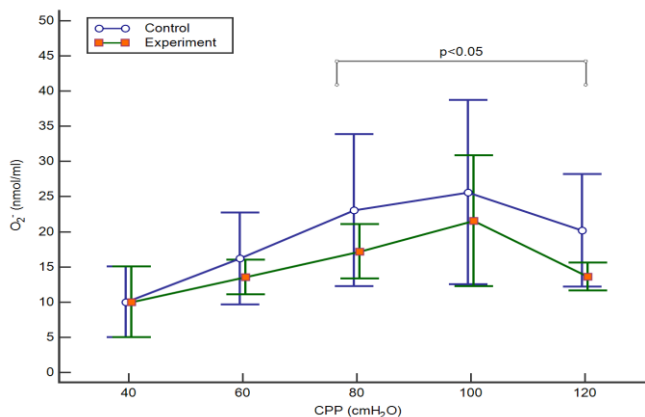
Графикон бр. 64. Вредности индекса липидне пероксидације у форми TBARS-а (TBARS) при различитом коронарном перфузионом притиску (CPP; 40-120 cmH_2O).



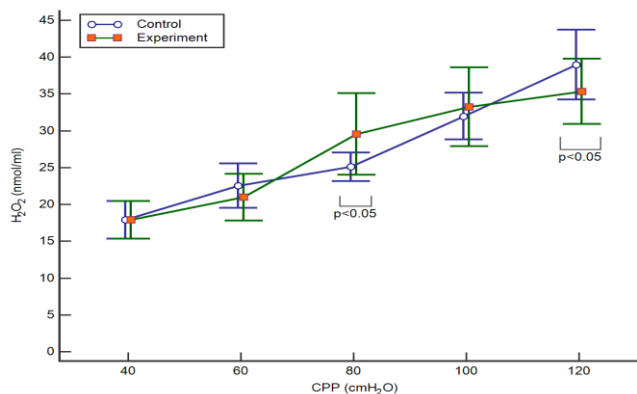
4.5.6. Експериментална група хипертензивних пацова подвргнутих физичком тренингу високог интензитета (НИТ+SHR група)

У групи хипертензивних пацова на физичком тренингу високог интензитета у трајању од четири недеље, услед промена вредности перфузионог притиска у коронарним артеријама од 40 до 120 cmH₂O, статистички значајне промене O₂⁻ су утврђене на притисцима од 80 до 120 cmH₂O, док су вредности H₂O₂ биле значајно различите на притиску од 80 и 120 cmH₂O при поређењу контролних и експерименталних вредности (Графикони бр. 64. и 65.).

Графикон бр. 64. Вредности супероксид анјон радикала (O₂⁻) при различитом коронарном перфузионом притиску (CPP; 40-120 cmH₂O).

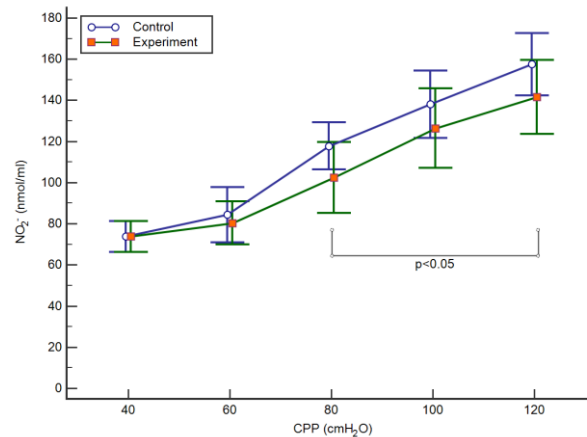


Графикон бр. 65. Вредности водоник пероксида (H₂O₂) при различитом коронарном перфузионом притиску (CPP; 40-120 cmH₂O).

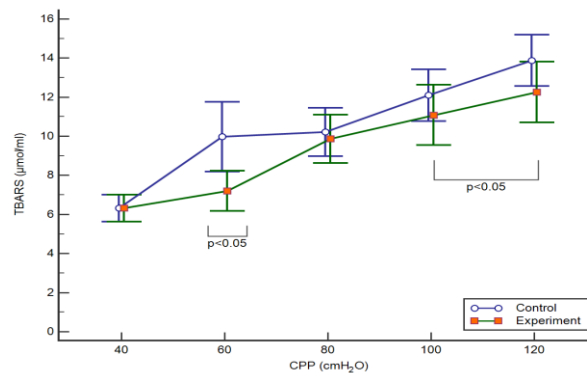


У групи хипертензивних пацова на физичком тренингу високог интензитета у трајању од четири недеље, услед промена вредности перфузионог притиска у коронарним артеријама од 40 до 120 cmH₂O, статистички значајне промене NO₂⁻ су утврђене на притисцима од 80 до 120 cmH₂O, док су вредности TBARS-а биле значајно различите на притиску од 60, 100 и 120 cmH₂O при поређењу контролних и експерименталних вредности (Графикони бр. 66. и 67.).

Графикон бр. 66. Вредности азот монооксида у форми нитрита (NO₂⁻) при различитом коронарном перфузионом притиску (CPP; 40-120 cmH₂O).



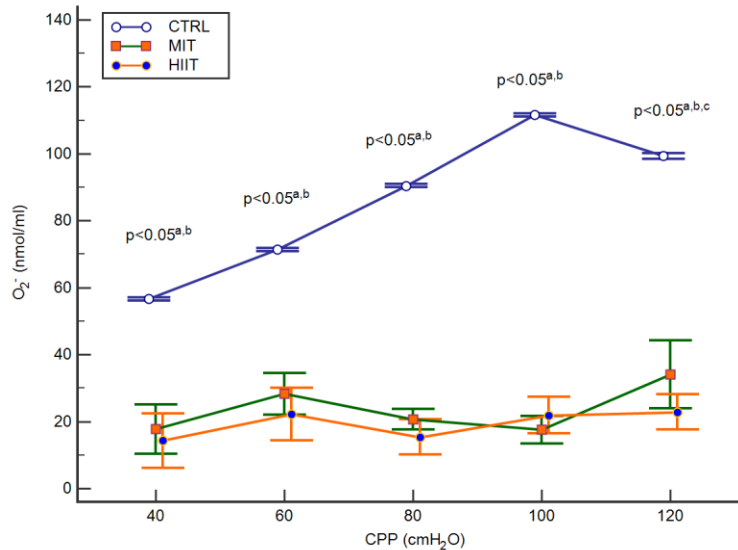
Графикон бр. 67. Вредности индекса липидне пероксидације у форми TBARS-а (TBARS) при различитом коронарном перфузионом притиску (CPP; 40-120 cmH₂O).



4.6. УТИЦАЈ УМЕРЕНОГ И ФИЗИЧКОГ ТРЕНИНГА ВИСОКОГ ИНТЕЗИТЕТА НА МАРКЕРЕ ОКСИДАЦИОНОГ СТРЕСА У ПЕРФУЗАТУ ИЗОЛОВАНОГ СРЦА НОРМОТЕНЗИВНИХ ПАЦОВА

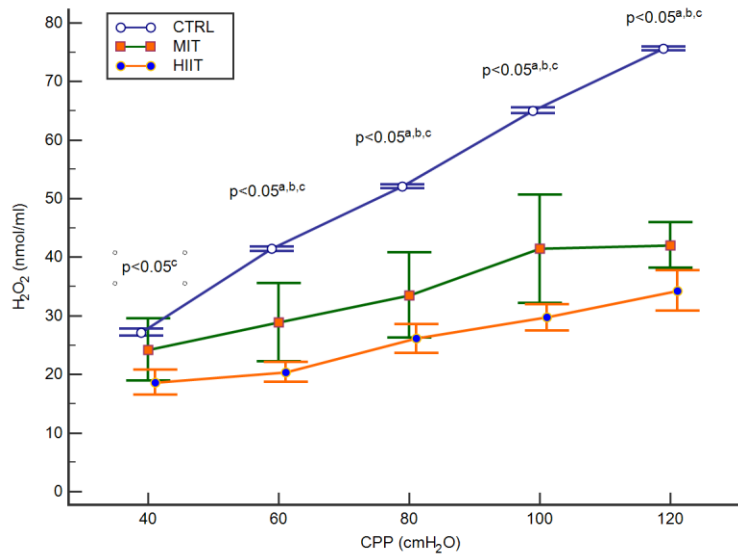
Концентрација супероксид анјон радикала је била значајно нижа на свим перфузионим притисцима у МИТ и НИТ групама у односу на контролну групу. Вредности овог маркера у ефлуенту у поређењу два различита режима тренинга нису се разликовале (Графикон бр. 68). Резултати су приказани као средња вредност \pm средња стандардна грешка ($X \pm SEM$), а статистичка значајност утврђена је ANOVA и Tukey post hoc тестом.

Графикон бр. 68. Утицај физичког тренинга умереног и високог интензитета у трајању од четири недеље на промене вредности супероксид анјон радикала (O_2^-) при различитом коронарном перфузионом притиску (CPP; 40-120 cmH_2O). (* $p < 0,05$). a=CTRL vs. MIT, b=CTRL vs. НИТ, c=MIT vs. НИТ.



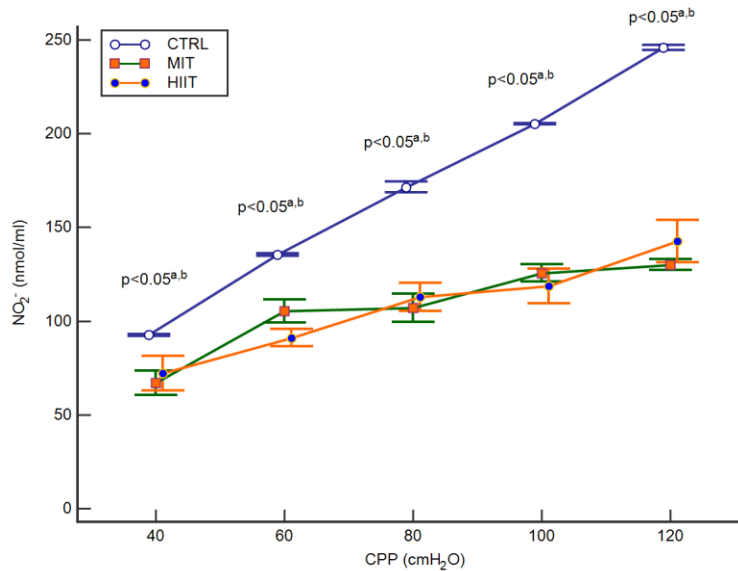
Концентрација водоник пероксида је била значајно нижа на свим перфузионим притисцима у МИТ и НИИТ групама у односу на контролну групу. Вредности овог маркера у ефлуенту у поређењу два различита режима тренинга нису се разликовале (Графикон бр. 69).

Графикон бр. 69. Утицај физичког тренинга умереног и високог интензитета у трајању од четири недеље на промене вредности водоник пероксида (H_2O_2) при различитом коронарном перфузионим притиску (CPP; 40-120 cmH_2O). (* $p < 0,05$): a=CTRL vs. МИТ, b=CTRL vs. НИИТ, c=МИТ vs. НИИТ.



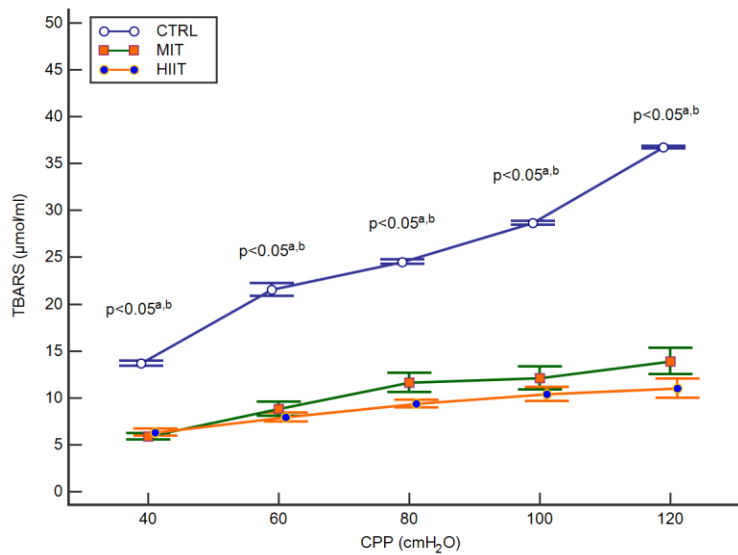
Концентрација нитрита је била значајно нижа на свим перфузионим притисцима у МИТ и НИТ групама у односу на контролну групу. Вредности овог маркера у ефлуенту у поређењу два различита режима тренинга нису се разликовале (Графикон бр. 70).

Графикон бр. 70. Утицај физичког тренинга умереног и високог интензитета у трајању од четири недеље на промене вредности азот монооксида у форми нитрита (NO_2^-) при различитом коронарном перфузионим притиску (CPP; 40-120 cmH_2O). (* $p < 0,05$): a=CTRL vs. MIT, b=CTRL vs. НИТ, c=MIT vs. НИТ.



Концентрација индекса липидне пероксидације је била значајно нижа на свим перфузионим притисцима у МИТ и НИТ групама у односу на контролну групу. Вредности овог маркера у ефлуенту у поређењу два различита режима тренинга нису се разликовале (Графикон бр. 71).

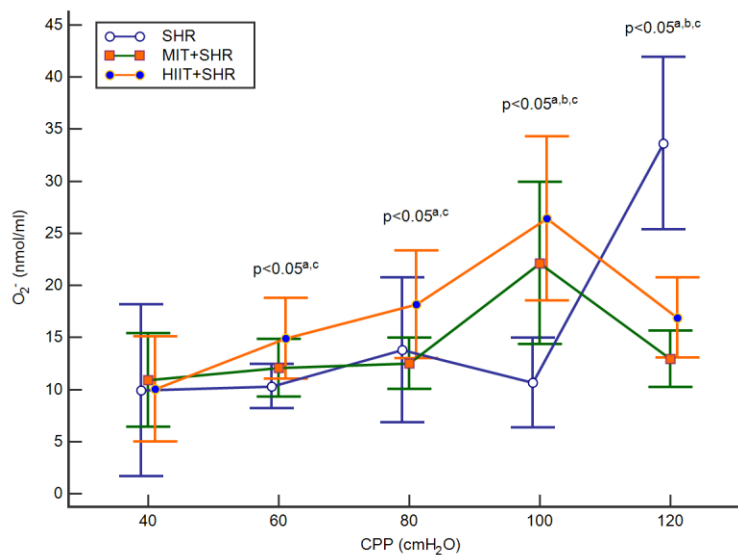
Графикон бр. 71. Утицај физичког тренинга умереног и високог интензитета у трајању од четири недеље на промене вредности индекса липидне пероксидације у форми ТВАРС-а (ТВАРС) при различитом коронарном перфузионим притиску (СРР; 40-120 cmH_2O). (* $p < 0,05$): a=CTRL vs. MIT, b=CTRL vs. НИТ, c=MIT vs. НИТ.



4.7. УТИЦАЈ УМЕРЕНОГ И ФИЗИЧКОГ ТРЕНИНГА ВИСОКОГ ИНТЕЗИТЕТА НА МАРКЕРЕ ОКСИДАЦИОНОГ СТРЕСА У ПЕРФУЗАТУ ИЗОЛОВАНОГ СРЦА ХИПЕРТЕНЗИВНИХ ПАЦОВА

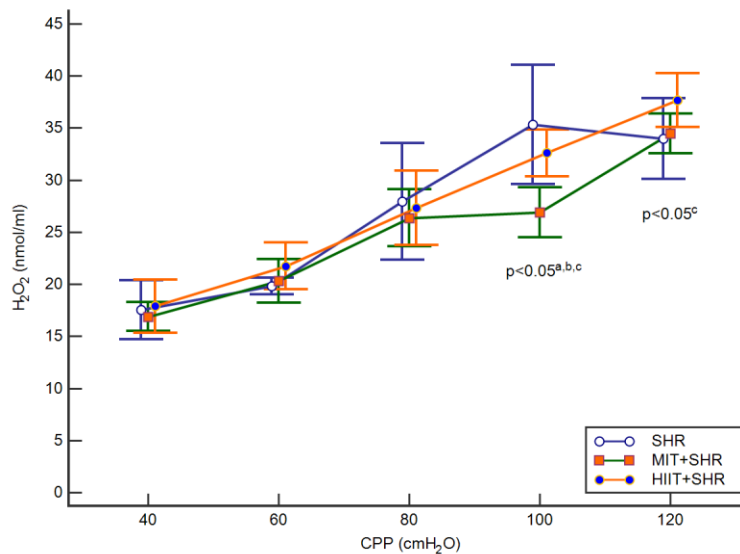
Концентрација супероксид анјон радикала је била значајно различита на притиску од 100 и 120 cmH₂O у контролној групи у односу на МИТ и НИТ групе у току хипертензије као и међусобним поређењем свих група на овом притиску, док на осталим притисцима вредности супероксид анјон радикала се разликовала у МИТ+SHR групи у односу на SHR и НИТ+SHR групу. (Графикон бр. 72).

Графикон бр. 72. Утицај физичког тренинга умереног и високог интензитета у трајању од четири недеље на промене вредности супероксид анјон радикала (O₂⁻) при различитом коронарном перфузионом притиску (CPP; 40-120 cmH₂O). a=SHR vs. МИТ+SHR, b=SHR vs. НИТ+SHR, c=МИТ+SHR vs. НИТ+SHR.



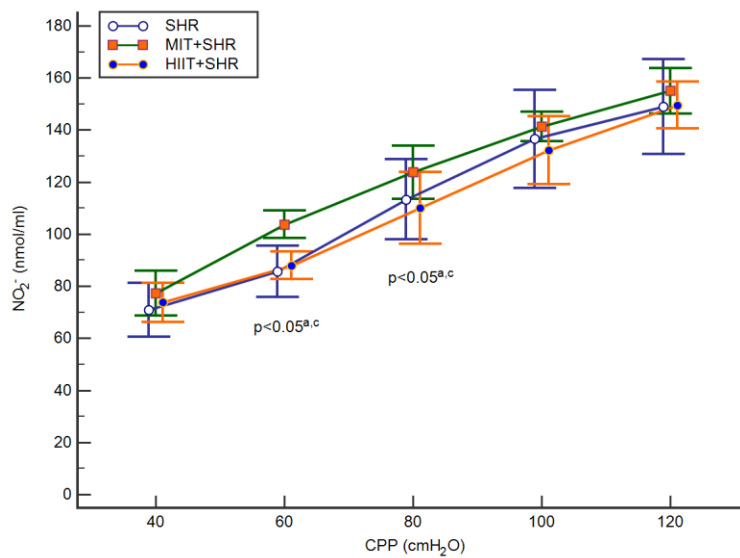
Концентрација водоник пероксида је била значајно различита на притиску од 100 cmH₂O у контролној групи у односу на МИТ и НИИТ групе у току хипертензије као и међусобним поређењем свих група на овом притиску, као и на притиску од 120 cmH₂O поређењем два различита режима тренинга. На осталим притисцима није било статистички значајних разлика (*Графикон бр. 73*).

Графикон бр. 73. Утицај физичког тренинга умереног и високог интензитета у трајању од четири недеље на промене вредности водоник пероксида (H₂O₂) при различитом коронарном перфузионом притиску (CPP; 40-120 cmH₂O). a=SHR vs. МИТ+SHR, b=SHR vs. НИИТ+SHR, c=МИТ+SHR vs. НИИТ+SHR.



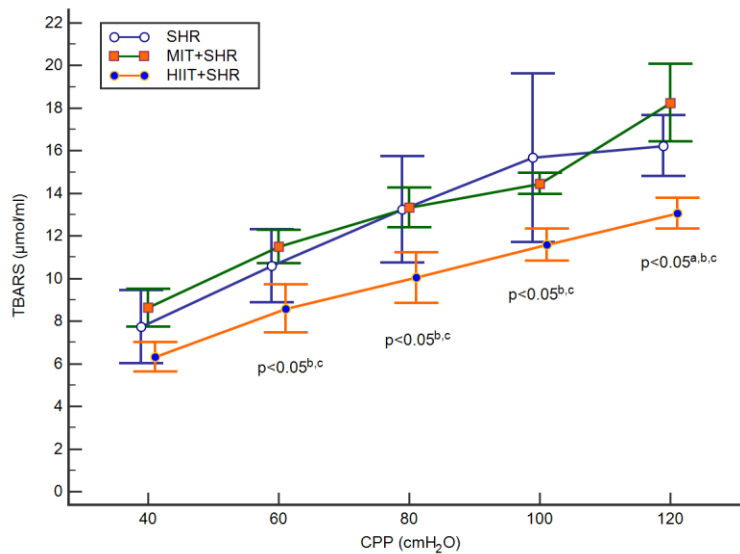
Концентрација нитрита је била значајно различита на притиску од 60 и 80 cmH₂O у контролној групи у односу на МИТ и НИИТ групе у току хипертензије као и међусобним поређењем свих група на овом притиску. На осталим притисцима није било статистички значајних разлика (Графикон бр. 74).

Графикон бр. 74. Утицај физичког тренинга умереног и високог интензитета у трајању од четири недеље на промене вредности азот монооксида у форми нитрита (NO₂⁻) при различитом коронарном перфузионом притиску (CPP; 40-120 cmH₂O). a=SHR vs. МИТ+SHR, b=SHR vs. НИИТ+SHR, c=МИТ+SHR vs. НИИТ+SHR.



Концентрација TBARS-a је била значајно различита на свим перфузионим притисцима, од 60 до 120 cmH_2O , односно значајно и доминантно снижена у НИИТ+SHR групи у односу на МИТ+SHR и SHR (Графикон бр. 75).

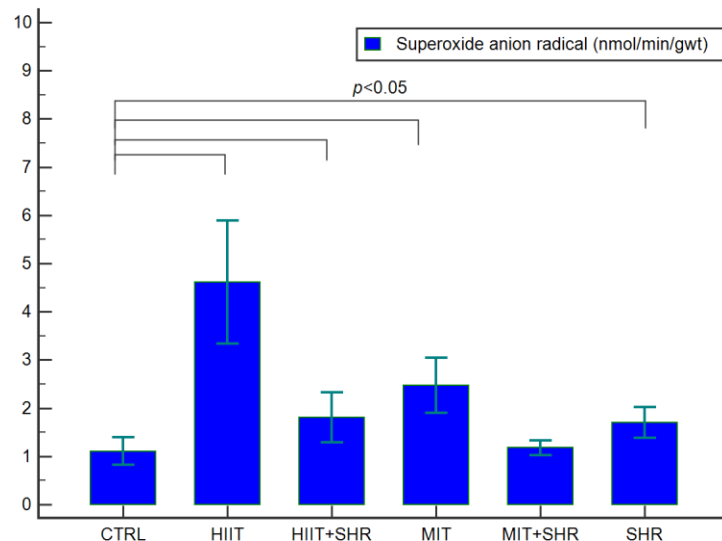
Графикон бр. 75. Утицај физичког тренинга умереног и високог интензитета у трајању од четири недеље на промене вредности индекса липидне пероксидације у форми TBARS-a (TBARS) при различитом коронарном перфузионим притиску (CPP; 40-120 cmH_2O). a=SHR vs. MIT+SHR, b=SHR vs. HIIT+SHR, c=MIT+SHR vs. HIIT+SHR.



4.7. УТИЦАЈ УМЕРЕНОГ И ФИЗИЧКОГ ТРЕНИНГА ВИСОКОГ ИНТЕЗИТЕТА НА МАРКЕРЕ ОКСИДАЦИОНОГ СТРЕСА У КРВИ НОРМОТЕНЗИВНИХ И ХИПЕРТЕНЗИВНИХ ПАЦОВА

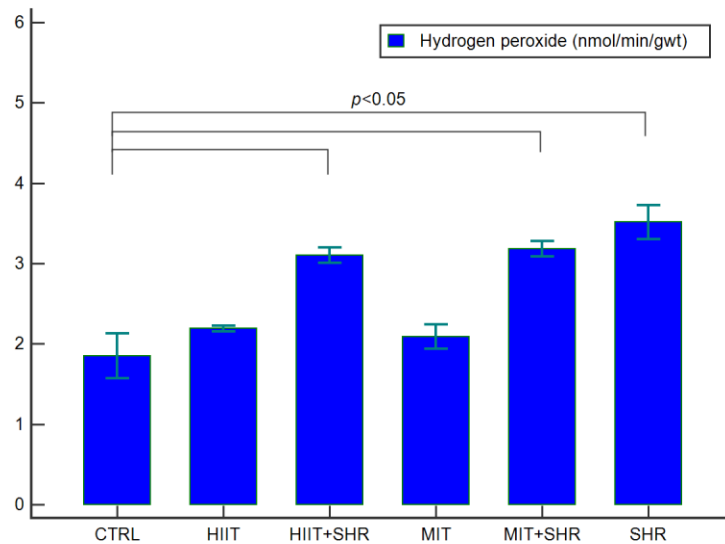
Након четири недеље тренинга трчањем, вредности супероксид анјон радикала су значајно биле повишене у односу на седентарне животиње. У стању нормотензије, тренинг високог интензитета је значајно повисио вредности супероксид анјон радикала у поређењу са тренингом умереног интензитета и у одноду на животиње које нису тренирале. Са друге стране, у току хипертензије, тренинг умереног интензитета је значајно индуковао повишене вредности овог маркера у односу на животиње које су тренирале високим интензитетом и у односу на групу пацова које нису тренирале (*Графикон бр. 76*). Резултати су приказани као средња вредност \pm средња стандардна грешка ($X \pm SEM$), а статистичка значајност представљена је у поређењу са CTRL групом и утврђена је ANOVA и Tukey post hoc тестом ($p < 0,05$).

Графикон бр. 76. Утицај физичког тренинга умереног и високог интензитета у трајању од четири недеље на вредности супероксид анјон радикала (O_2^-) код нормотензивних и хипертензивних пацова.



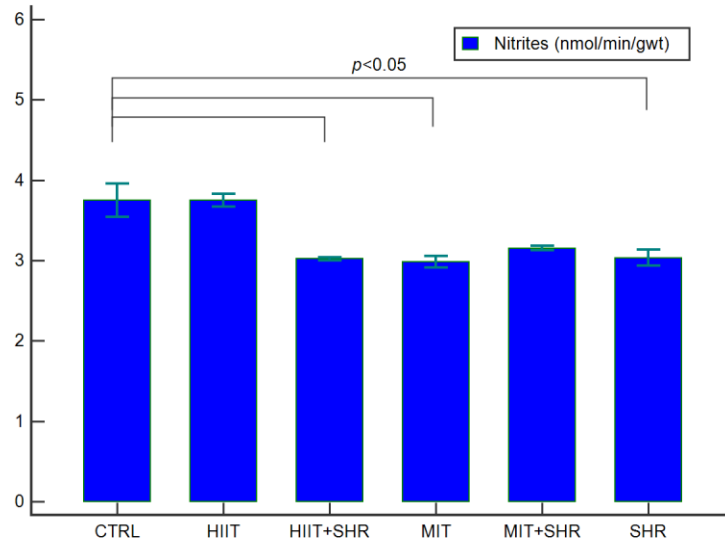
Вредности водоник пероксида су се након четири недеље физичког тренинга значајно разликовале у односу на групу пацова која није тренирала. Доминантно повишене вредности водоник пероксида су примећене у групи хипертензивних седентарних пацова у односу на све остале групе. Интересантно је то да је након тренинга високог и умереног интензитета настало благо снижавање вредности овог прооксидационог маркера како у стању хипертензије тако у току нормотензије (Графикон бр. 77).

Графикон бр. 77. Утицај физичког тренинга умереног и високог интензитета у трајању од четири недеље на промене вредности водоник пероксида (H_2O_2) код нормотензивних и хипертензивних пацова.



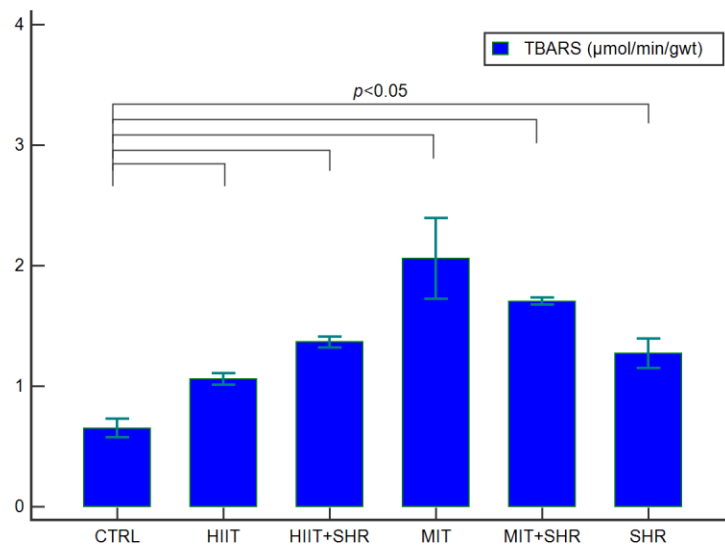
Мерењем азот монооксида у форми нитрита, примећено је да у поређењу са контролним условима, једино у групама HIIT+SHR, SHR и MIT су биле значајно снижене вредности овог маркера. Вредности водоник пероксида нису биле статистички значајно промењене у односу на CTRL и SHR групу (*Графикон бр. 77*).

Графикон бр. 77. Утицај физичког тренинга умереног и високог интензитета у трајању од четири недеље на промене вредности нитрита (NO_2^-) код нормотензивних и хипертензивних пацова.



У току нормотензије, вредности TBARS-а су се значајно промениле под утицајем физичког тренинга, са доминантно повишеним вредностима овог маркера у групи која је биле подвргнута умереном физичком тренингу. Слично, код хипертензивних животиња, тренинг умереног интензитета је статистички значајно повисио вредности индекса липидне пероксидације у односу на групу животиња које биле подвргнуте тренингу високог интензитета али и у односу на контролну групу (*Графикон бр. 78*).

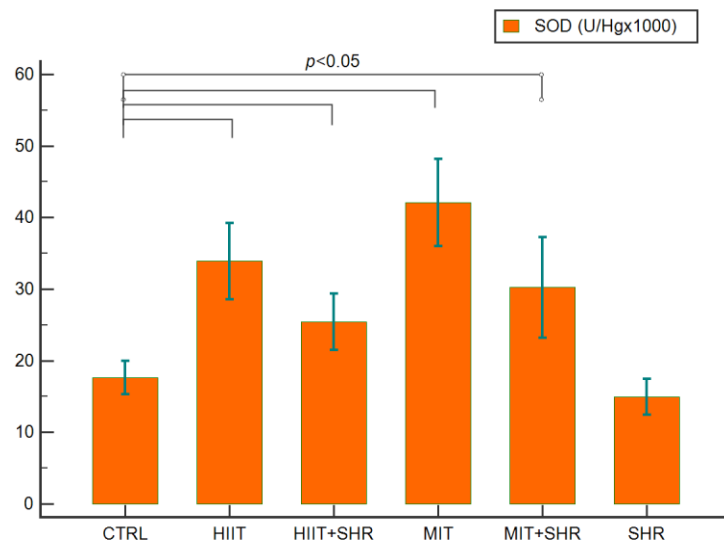
Графикон бр. 78. Утицај физичког тренинга умереног и високог интензитета у трајању од четири недеље на промене вредности индекса липидне пероксидације (TBARS) код нормотензивних и хипертензивних пацова.



4.8. УТИЦАЈ УМЕРЕНОГ И ФИЗИЧКОГ ТРЕНИНГА ВИСОКОГ ИНТЕЗИТЕТА НА МАРКЕРЕ АНТИОКСИДАЦИОНОГ СИСТЕМА ЗАШТИТЕ У КРВИ НОРМОТЕНЗИВНИХ И ХИПЕРТЕНЗИВНИХ ПАЦОВА

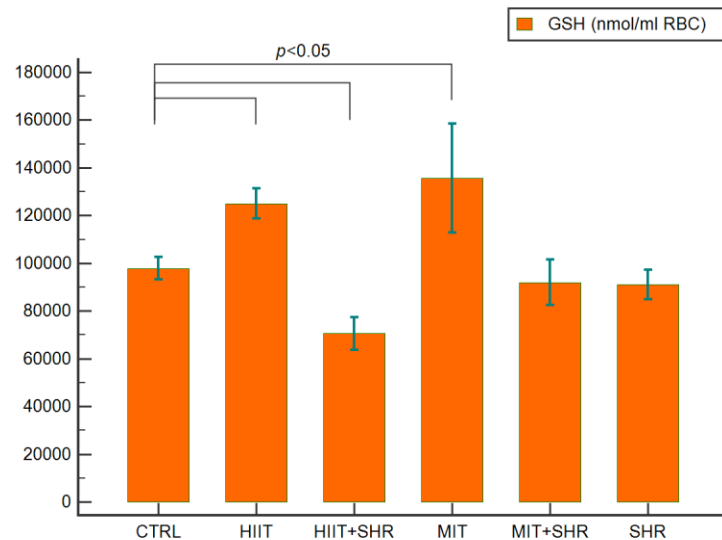
У хемолизату, мерили смо активност и концентрацију ензима антиоксидативног система заштите након различитих модалитета физичког тренинга у трајању од четири недеље код хипертензивних и нормотензивних пацова. Нивои супероксид димсутазе су у нормотензивним групама били значајно повишени код пацова који су били на MIT протоколу у односу на контролне услове и други тренажни протокол, док у хипертензивним групама, вредности овог маркера су били значајно повишене под утицајем НИТ режима физичког тренинга (Графикон бр. 79).

Графикон бр. 79. Утицај физичког тренинга умереног и високог интензитета у трајању од четири недеље на промене вредности супероксид дисмутазе (SOD) код нормотензивних и хипертензивних пацова.



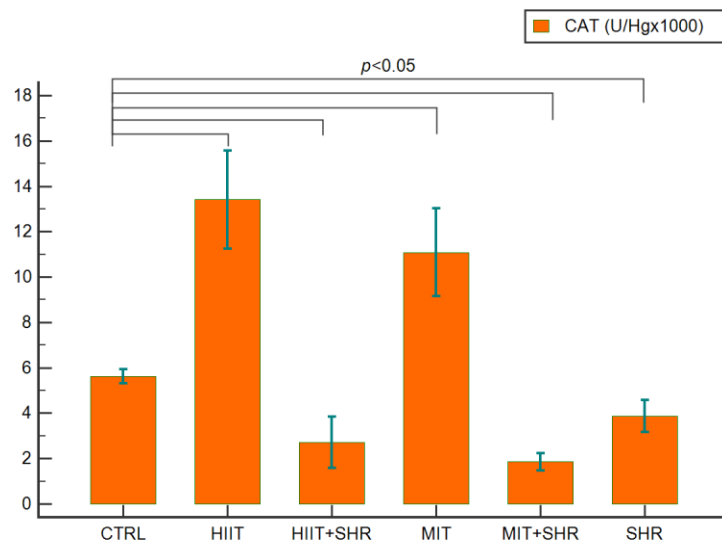
Редуковани глутатион је статистички значајно повишен у групи која је била подвргнута тренингу умереног интензитета у односу на групу на интензивном тренингу и у односу на седентарне животиње код нормотензије. Са друге стране, код хипертензивних пацова, тренинг високог интензитета је значајно снизио вредности редукованог глутатиона у хемолизату у односу на контролну групу и хипертензивне пацове на MIT протоколу (Графикон бр. 80).

Графикон бр. 80. Утицај физичког тренинга умереног и високог интензитета у трајању од четири недеље на промене вредности редукованог глутатиона (GSH) код нормотензивних и хипертензивних пацова.



На крају, активност каталазе мерена је у свим контролним и експерименталним групама. Каталаза је статистички значајно повишена у групи која је била подвргнута тренингу високог интензитета у односу на групу на умереном тренингу и у односу на седентарне животиње код нормотензије. Са друге стране, код хипертензивних пацова, генерално посматрано у свим групама су биле снижене вредности каталазе у односу на нормотензивне животиње, са доминантно сниженим вредностима у групи животиња која је била подвргнута умереном физичком тренингу у трајању од четири недеље. (Графикон бр. 81).

Графикон бр. 81. Утицај физичког тренинга умереног и високог интензитета у трајању од четири недеље на активност каталазе (CAT) код нормотензивних и хипертензивних пацова.



V
ДИСКУСИЈА

5. ДИСКУСИЈА

Као мултифакторско обољење које има висок епидемиолошки значај, хипертензија претставља хронично обољење које завређује велику пажњу научне јавности али и шире здравствене заједнице (187, 188). Дијагностика хипертензије се заснива на регистровању повишених вредности систолног и дијастолног крвног притиска (1). Сматра се да је све већи број пацијената са хипертензијом, а епидемиолошке студије наводе да у наредних седма година више од 30% адултног становништва у свету патити од неке форме хипертензије (187). Поред тога, значајно је напоменути да хипертензија већ сада представља водећи узрок морталитета у високо развијеним земљама света (189), са преваленцом од 55% код мушкараца, односно 65% код жена старијих од 60 година (190, 191).

Посматрајући резултате студија које се баве проценом трошкова и ефикасности терапије а нарочито данашње антихипертензивне терапије, постоји све веће интересовање за научним истраживањима на тему важности промена животних навика, а нарочито физичке активности у превенцији и лечењу хипертензије (192). Још увек, у савременој антихипертензивној терапији са нагласком на терапијске протоколе у нашој земљи, се недовољно пажње посвећује редовној физичкој активности, углавном због ограниченог знања трајању, интензитету и учесталости (192, 193).

Још увек, иако се претпоставља и нагађа о деловању физичке активности, није познато тачно дејство и објашњење на који начин може утицати на вредност крвног притиска. Ипак, претпоставка је да краткотрајна реакција организма на физички тренинг подразумева повећање и систолног али и смањење дијастолног притиска, да би касније након тога дошло до потпуног смањења нивое притиска (194).

Аеробна/анаеробна физичка активности битно одређује и каква ће бити реакција кардиоваскуларног система на исту (196, 197). Експерименталне студије које су претходиле су изучавале ову проблематику и добиле различите резултате: са једне стране наглашавају позитиван ефекат (198), са друге ипак истичу да физички напор било којих карактеристика не изазива промене нивоа артеријског притиска (197, 198). И веома важно, утицај физичке активности на кардиоваскуларну хомеостазу у одсуству било каквог патофизиолошког субстрата су такође мало познати.

У том смислу, циљ ове студије био је да се испита и упореди утицај различитих модалитета физичке активности на кардиоваскуларни систем пацова у условима хипертензије и нормотензије.

Да би смо испитали утицај аеробне и анаеробне физичке активности на артеријски притисак и функцију срца, употребили смо два различита режима тренинга, трчање високог и умереног интензитета у трајању од четири недеље. У првом делу истраживања испитиван је утицај физичког тренинга на контрактилност миокарда и коронарну циркулацију, а затим у другом делу истраживања, утицај различитих модалитета физичке активности на редокс равнотежу хипертензивних и нормотензивних пацова.

У литератури је познато да аеробни физички тренинг има значајан утицај на смањење ризика од кардиоваскуларних обољења, тачније на концентрацију липида у серуму и имфламаторних маркера, нивое крвног притиска али и на смањење ризика од možданог удара, акутног коронарног синдрома и укупног кардиоваскуларног морталитета.

Рани развој кардиометаболичких фактора ризика код младих повезан је са повећаним ризиком од прераног морталитета (199). Недовољна физичка активност, прекомерна тежина и гојазност, лоша исхрана, слаба кардиореспираторна способност, хипертензија, хронична запаљења и дислипидемија су очигледни у младости и могу се пратити у одраслом добу (200, 201). Актуелне међународне смернице о физичкој активношћу препоручују да деца и млади људи сваког дана буду изложени најмање 60 минута умереној и снажној физичкој активности и тиме остваре бенефите физичке активности у погледу здравља (202). За неактивну популацију, смернице препоручују континуирано аеробно вежбање умереног интензитета (203). Полазећи од такве идеје и тренутних препорука, развила су се истраживања на тему испитивања ефеката интензивније физичке активности не само код младих особа, већ и код старијих са присутним коморбидитетима, као што су хипертензија, шећерна болест, циркулацијске болести и метаболички поремећаји. У том смислу, тежња свих тренутних истраживања на тему аеробне и анаеробне физичке активности је усмерена на схватање значаја интензитета активности и смањења седентарног начина живота код људи свих старостних категорија (204).

Редовна физичка активност се сматра једним од корисних фактора правилног начина живота и данас се сматра неопходним елементом за добро здравље, и има могућност да смањи ризик од кардиоваскуларних болести (205). Интервални тренинг високог

интензитета (НПТ) представља серију краћих периода тренинга високог интензитета (под максималним оптерећењем) праћено дужим периодима вежбања или одмора ниског интензитета (206, 207). С друге стране, традиционалне методе обуке за кардиоваскуларно здравље углавном су се фокусирале на сесије са дужим трајањем које укључују вежбање интензитета које се спроводе континуирано без мировања, а често се називају тренингом средњег интензитета (МПТ) (208, 209).

Последњих година, све више је доказа у објављеним клиничким студијама у корист НПТ-а у поређењу са МПТ-ом у погледу кардиометаболичког бенефита, што тренинг високог интензитета чини апсолутно упоредивим са традиционалним начином вежбања што је до скора било потпуно неприхватљиво у научним круговима (210). Конкретније, НПТ тренинг је показао слично побољшање и метаболичко прилагођавање скелетних мишића, кардиоваскуларног фитнеса, васкуларне функције и састава тела у поређењу са МПТ-ом (211, 212). Међутим тренутна истраживања и објављени подаци су још увек недовољна за јасну потврду о предностима неког модалитета физичке активности, нарочито у клиничкој пракси. Из тог разлога, циљ ове студије био је процени ефекте НПТ и МПТ тренинга на кардиодинамске параметре и коронарни ток код нормотензивних и хипертензивних пацова, као и међусобно поређење добијених резултата између ових режима физичког тренинга.

Први и основни задатак ове студије био је процена промена у механици срчаног мишића код хипертензивних и нормотензивних пацова. Познато је да хипертензија подстиче значајно ремоделовање срца, као што су хипертрофија, интерстицијска фиброза и абнормална активност симпатичног нервног система срца, који су утврђени фактори ризика код неколико веома озбиљних срчаних болести, као што су вентрикуларна фибрилација и конгестивна срчана инсуфицијенција.

У том смислу, предности аеробне физичке активности у хипертензији су добро утврђене у литератури (211-213). Експерименталне студије и анимални модели хипертензије показали су ефикасност физичког тренинга у смањивању систолне дисфункције и враћању еластичности кардиомиоцита код спонтано хипертензивних женки. Поред тога, смањење експресије апоптотских протеина у миокарду такође је последица аеробног тренинга, чиме се повећава контрактилна способност леве коморе (214-217). Упркос свим доступним подацима још увек се мало зна која прецизна ``доза``

физичког тренинга може бити корисна а која штетна, и која је тачна граница између добре и лоше физичке активности на функцију и структуру миокарда.

За процену контрактилности миокарда користили смо максималну стопу раста притиска у левој комори (dp/dt_{max}) као индиректни индикатор инотропних особина срца док је стопа релаксације срца мерена помоћу минималне стопе раста притиска у левој комори (dp/dt_{min}).

Наши резултати у вези са dp/dt_{max} показују да код нормотензивних пацова оба типа трчања утичу на контрактилну способност срца. Са друге стране, у условима хипертензије, МПТ је значајно повећао контрактилни одговор срца и то при нижим перфузионим притисцима (СПП) (Графикони бр. 1-36, 37, 43). За разлику од нормотензивних пацова где су оба типа физичког тренинга снизила dp/dt_{max} , код хипертензивних пацова, МПТ протокол је индуковао је повећање контрактилне снаге изолованог срца. Релаксирајући параметар миокарда, dp/dt_{min} , је у складу са инотропним карактеристикама, наглашавајући да НПТ и МПТ код нормотензивних и хипертензивних пацова, смањујући моћ контракције, смањују и релаксацију миокарда (Графикони бр. 1-36, 38, 44).

Наиме, ово смањење (вредности dp/dt_{min} које су мање негативне) говори у прилог оштећене дијастолне функције срца. Насупрот нашим налазима, *MacDonnel* и сарадници који су помоћу Лангендорф технике открили да физичка активност у току хипертензије побољшава инотропну и луситропну реакцију на стимулацију бета-адренергичног рецептора упркос повећању дебљине зида леве коморе (218).

Проценом притисака дијастоле и систоле у ЛК прецизније смо проценили контрактилну способност изолованог срца (Графикони бр. 1-36, 39, 40 45, 46). . НПТ значајно побољшава систолни капацитет код нормотензивног пацова, насупрот хипертензивним пацовима, где је ефекат ове физичке активности смањио систолни капацитет. Такође се може приметити да у нормотензивним условима тренинг има лошији утицај на систолну функцију, док код хипертензивних животиња овај протокол показује снажнији утицај на систолни притисак. Са друге стране, дијастолна функција нормотензивних и хипертензивних животиња побољшана је након оба режима физичког тренинга, НПТ и МПТ, што указује на то да функција леве коморе може бити боља под утицајем хроничног и аеробног и анаеробног тренинга. Повишени енд-дијастолни

притисак леве коморе вероватно је у вези систолном дисфункцијом и може бити знак дијастолне дисфункције у одсуству смањене ејекционе фракције (219). Експерименталне студије наглашавају да две недеље НПТ протокола побољшава ендотелну дисфункцију и варијабилност срчане фреквенце али без побољшања и утицаја на традиционалне факторе ризика за настанак кардиоваскуларних болести. Међутим, ова повољна адаптација кардиоваскуларног система се изгубила 3 дана након престанка тренинга, што указује на то да је потребна континуирана и редовна физичка активна великог интензитета како би се одржале ове користи (220).

У погледу утицаја на коронарну циркулацију, протокол НПТ није имао скоро никакав утицај на срчану фреквенцу (HR) у нормотензивним групама. У хипертензивним групама, НПТ и МИТ протоколи такође нису много утицали на срчану фреквенцу, која је имала шири распон варијација у свим СРР (Графикони бр. 1-36, 41, 42, 47, 48). Ови резултати указују на то да протокол вежбања није био довољно дуг како би се индуковала брадикардија након хроничног тренинга, као добро утврђена последица континуираног физичког тренинга и вежби издржљивости (221). Највећи део претходних студија, заснива се на претпоставци да је НПТ физички протокол био ефикаснији од МИТ-а у погледу побољшања функције ендотела и максималне потрошње кисеоника (VO_{2max}). Сви ови закључци су у основи чињенице да НПТ више утиче на ендотелну функцију и има већу метаболичку корист од другог физичког тренинга. Али, због различитости експерименталних модела, у литератури постоје и неусаглашени резултати.

На побољшање функције срца код хипертензивних пацова након тренинга умереног интензитета указује и повећан коронарни проток услед физичког оптерећења срчаног мишића. Ово би могло бити последица и већег захтева за снабдевање кисеоником и тиме бољу перфузију код хипертензивних пацова на МИТ-у. Највиши ниво коронарне перфузије у групи SHR + МИТ чини се сасвим логичан, имајући у виду да физичка активност која траје дуже може стимулирати продукцију снажног вазодилатора, аденозина (220-222). Током повећаног интензитета вежбања активност срца се модификује тако да одговара повећаној потражњи кисеоника од стране периферних ткива као резултат њиховог повећаног метаболизма (223).

Први део студије је фокусиран искључиво на функционалне промене срчаног мишића и резултати овог истраживања недвосмислено указују на то да различити режими рада

мењају реактивност коронарног ендотела и на тај начин перфузију срца. Коначно, клинички значај овог истраживања огледа се у нагласку миокардног и коронарног одговора на кратке протоколе физичке активности. Због тога добијени експериментални подаци могу бити одлична основа за друге претклиничке и клиничке студије у овој области.

Резултати ове студије могу бити од интереса за боље разумевање директних ефеката на срчану функцију и перфузију изазваних вежбањем од средње до високог интензитета. Изгледа да је МИТ режим везан за срчану депресију у нормотензивним условима, док НИТ води до срчане депресије у хипертензивним условима. Главни закључци овог дела истраживања су следећи: уопштено гледано, покретање оба протокола врше промену функције миокарда и перфузију у хипертензивним и нормотензивним условима. Са аспекта поређења између ова два протокола вежбања примећено је да НИТ промовише јачу реакцију активних и пасивних особина миокардијалног зида пацова, а поменуте разлике су биле израженије код хипертензивних животиња.

Наредни део студије намењен је испитивању различитих режима тренинга на хемодинамске промене пацова, односно промену артеријског крвног притиска под утицајем умереног и тренинга високог интензитета током и након физичке активности.

Динамика систолног (SP), дијастолног артеријског крвног притиска (DP) и срчане фреквенце (HR) је процењена пре (у току периода адаптације) после прве, друге, треће и четврте недеље тренинга. У нормотензивним групама, примећена је значајна промена SP, DP и HR након друге недеље тренинга, док су ови параметри били значајно смањени у МИТ групи у односу на CTRL групу, а значајно повећани у НИТ групи у односу на CTRL групу. После треће недеље тренинга, само у МИТ групи су значајно смањене вредности SP, DP и HR у поређењу са другим групама, док након четврте недеље није било статистички значајних промена у овим параметрима (Табеле 3 и 4).

У хипертензивним групама, пре почетка тренинг-протокола, SP, DP, као и HR, нису били значајно различити у поређењу са нормотензивним. После прве седмице, SP је значајно смањен у групи SHR-МИТ у поређењу са SHR-НИТ групом, али након друге недеље, ови параметри у истој групи су такође значајно смањени, али у поређењу са SHR и SHR-НИТ групама. Интересантно је да су у току тренинга SP, DP и HR значајно смањени у SHR-НИТ и SHR-МИТ у поређењу са сендентарном контролном групом (SHR

група), са најистакнутијим променама у хипертензивној групи пацова који су били подвргнути тренингу умереног интензитета. На крају, после последње недеље рада, НПТ је снажно утицао на SP, DP и HR у SHR пацовима у поређењу са другим хипертензивним пацовима на умереном режиму хроничног тренинга, уз значајно смањење ових параметара управо у групи SHR-MIT (Табеле 3 и 4).

Актуелне смернице добре клиничке праксе наглашавају да особе које болују од хипертензије требало би да се баве аеробном физичком активношћу најмање 30 минута дневно, 5 - 7 дана у недељи и да свакодневним вежбањем не само да се може снизити систолни крвни притисак за око 10 mm Hg, већ се снижавају и масноће и шећер у крви, повећава ниво доброг холестерола и смањује ризик од кардиоваскуларних болести. Наравно, основна препорука је да врсту активности треба прилагодити према сопственим склоностима и могућностима пацијента, односно дозирати у зависности од тога да ли особа има придружене коморбидитете и ограничења. Наше истраживање је недвосмислено показало да са дужином трајања физичке активности повећава се и бенефитан ефекат физичког тренинга на вредности артеријског крвног притиска и то углавном систолног, али да умерени интензитет тренинга даје повољне резултате у стању хипертензије а да тренинг високог интензитета има користи само у току нормотензије и да у току хипертензије делује чак и штетно.

И резултати претходних претклиничких и клиничких студија се у сагласности са нашим резултатима. *Gilbert* је у свом истраживању на пацовима показао да физичка активност у значајној мери утиче на ендотелну дисфункцију која настаје у хипертензији и да аеробна физичка активност утиче на смањење вазоконстрикције код пацова (224).

Qiu и сарадници су такође нагласили значај тренинга умереног интензитета, при чему физичка активност као нефармаколошки третман хипертензије узоркује вазорелаксацију на мезентералним крвним судовима мењајући активност ендотелијалне азот монооксид-синтазе (eNOS), што последично утиче на биорасположивост азот монооксида (NO) као снажног вазодилататора (225).

Резултати претходних истраживања су били у складу са нашим. Једна од ретких сличних студија, која је упоређивала ефекте НПТ vs. MIT тренинга код животиња, спровели су *Wang* и сарадници. Они су упоређивали могуће ефекте два различита режима тренинга на мишем моделу гојазности, и закључили да НПТ доприноси

повољнију регулацију метаболичких дисфункција код мишева у поређењу са МИТ, али не у регулацији артеријске крвног притиска (226).

Већина претходних студија, претпостављала је да би НИТ тренинг био ефикаснији од континуираног тренинга умереног интензитета (МИТ) при побољшању ендотелне функције и максималном преузимању кисеоника (VO_{2max}). Сви ови закључци су у основи чињенице да НИТ више утиче на ендотелну функцију и има вишу метаболичку корист од другог физичког тренинга. Али, због различитости експерименталних модела, у литератури постоје и неусаглашени резултати у вези ове проблематике.

Клиничка истраживања и *The Healthy Growth Study* која је обухватила кохортну популацију од 2473 детета узраста 9-13 година је испитивала повезаност физичке активности/неактивности и настанка хипертензивне болести у каснијем животном добу и дошла до закључка да је неактивност у ранијем животном добу у високом степену у позитивној корелацији са настанком изоловане систолне хипертензије нарочито код дечака (227).

Последњих година, аеробна физичка активност је уведена као обавезна процедура у секундарној и примарној превенцији хипертензије у Канади, која доказано снижава укупни кардиоваскуларни ризик уколико се примењује правилно дозирана у сесијама (228).

Дакле, утицај умерене континуиране физичке активности на артеријски крвни притисак је недвосмислен користан, у смислу смањења систолног крвног притиска код хипертензивних пацова, док је утицај тренинга високог интензитета у мањој мери повољан по вредности крвног притиска.

У последњем делу истраживања испитивали смо утицај МИТ и НИТ тренажног протокола на вредности прооксидационих маркера и антиоксидационих ензима заштите. Ћелије стално производе слободне радикале и реактивне врсте кисеоника (РОС) као део метаболичких процеса (229, 230). Слободни радикали су стање молекула са једним или више неспрених електрона чије су основне карактеристике велика реактивност и краткорочност, али и штетно деловање са циљем да постигну стабилност (229). Због реакције са првим суседним молекулом, тако суседни молекул и сам постаје нестабилан и даље улази у реакције са другим молекулима из окружења што резултира оштећењем ћелијских компонената (230). Слободни радикали се стварају првенствено током процеса оксидативне фосфорилације у митохондријама. Највећи број слободних радикала који се

јављају *ин витро* су или настају од реактивних врста кисеоника (супероксид, хидроксил, алкоксил, пероксил и хидропероксил) или реактивне врсте азота (азот моноксид, азот диоксид, пероксинитрит оксид) (230-234).

Као противтежа настајању слободних радикала у организму постоји систем антиоксидантне заштите и он се може поделити на две целине (235-238): ензимски, кога чине супероксид димутаза (SOD), каталаза (CAT), параоксоназа и глутатион пероксидаза (GPx); и неензимски, који подразумева учешће супстанци као што су: витамини С и Е, ретинол, билирубин, мокраћна киселина, редуковани глутатион, тиоли, коензим Q10, стрес протеини, албумин као и транспортни протеини и протеини одговорни за депоновање Fe^{2+} и Cu^{2+} (трансферин-транспортни протеин гвожђа у плазми и феритин-депонује гвожђе унутарћелијски одржавајући га у растворљивом и нетоксичном стању) који везују потенцијално опасне металне јоне и онемогућавају њихово учешће у продукцији слободних радикала (238, 239). Антиоксидантни ензими су ендогени и њихово настајање може бити измењено одређеним факторима (240). Физичка активност може бити фактор повећане производње ензимских антиоксидантних врста, и оваква сазнања су се први пут појавила давне 1978. године (240-243).

Редовна физичка вежба се сматра једним од корисних фактора правилног начина живота и данас се сматра неопходним елементом за добро здравље, у могућности је смањити ризик од поремећаја кардиоваскуларних, ендокриних и остеоанатомских апарата, болести имуног система и почетка потенцијалних неоплазми (244). Умерено и програмирано физичко вежбање је препознато као терапеутски третман и у одраслом добу и у старости (245-247).

Тренинг високог интензитета (НПТ) представља серију краћих периода физичке активности високог интензитета (испод максималног оптерећења) праћених дужим периодима вежбања или одмора ниског интензитета (248). У последње време, позивајући се на алтернативне краће вежбе високог интензитета и периода опоравка, НПТ је постао популарна алтернатива првенствено због своје временске ефикасности, јер је недостатак времена често наведена баријера за упражњавање физичке активности (249). Са друге стране, традиционалне методе тренинга за кардиоваскуларно здравље су се углавном фокусирали на сесије дужег трајања, у којима је доминантан умерен интензитет вежбања

који се обавља непрекидно без мировања, и често назван тренингом средњег интензитета (MIT) (249, 250).

Физичка активност има различите ефекте на различите системе и органе. Први пут је 1985. године у литератури предложен користан ефекат физичког тренинга, пре свега у смислу кардиопротекције, смањењу традиционалних и нетрадиционалних кардиоваскуларних фактора ризика, хипертензије, гојазности, резистенције на инсулин и сл (251, 252).

Клиничке студије наводе закључке да хронична изометријска физичка активност смањује крвни притисак; међутим, и даље постоји јаз у знању о ефектима овог модалитета вежбања на друге кардиоваскуларне варијабле - као што су ендотелна функција, оксидациони стрес и срчана аутономна активност. Људи са хипертензијом су мање физички активни од оних без хипертензије и постоје снажни докази који подржавају смањење крвног притиска услед редовног вежбања, посебно код особа са хипертензијом (253). Физичка активност се обично препоручује као важна модификација начина живота која може помоћи у превенцији хипертензије. Недавни епидемиолошки докази показали су конзистентну, временску и дозно зависну везу између физичке активности и развоја хипертензије (254, 255). Експериментални докази из интервентних студија додатно су потврдили везу између физичке активности и хипертензије, пошто су позитивни ефекти вежбања на смањење крвног притиска добро познати последњих година (256, 257, 265-270).

Упркос литературним подацима о ефекту физичке активности на кардиоваскуларни систем (269-271), још увек није јасно који је облик тренинга најефикаснији за смањење крвног притиска и оксидационог стреса. У вези са тим, ова је студија имала за циљ да процени утицај аеробног и анаеробног типа вежбања на крвни притисак код нормотензивних и хипертензивних пацова, са нагласком на промене у њиховом редокс статусу.

Ако знамо да је хипертензија стање јаке индукције односно последица оксидационог стреса са смањеном биорасположивошћу азот монооксида у васкуларним ћелијама, онда је одабир модела спонтано хипертензивних пацова (SHR) апсолутно оправдан. Уз то, знамо да физички тренинг има много користи, али може имати и негативан утицај на организам, зависно од интензитета тренинга, дужине тренинга, пола, старости и општег здравственог

стања. Негативни ефекти физичког тренинга обично се приписују неравнотежи између нивоа антиоксиданата (и антиоксиданата са ниском молекулском тежином и антиоксидантних ензима) и реактивних врста кисеоника и азота због прекомерне производње слободних радикала током физичког оптерећења (257, 258-265, 271).

Да би се испитала потенцијална улога промене редокс статуса у ефектима НПТ-а и МПТ-а на кардиоваскуларну функцију, измерили смо нивое прооксидационих маркера и антиоксидантских параметара у крви пацова након спроведених различитих режима трчања. Утврдили смо да је НПТ тренинг протокол индуковао снажно повећање O_2^- и H_2O_2 у односу на МПТ протокол, и у поређењу са контролним групама (CTRL и SHR), са већим нивоима H_2O_2 у скоро свим хипертензивним групама у поређењу са нормотензивним пацовима (Графикони 49-67). Након четири недеље тренинга трчањем, вредности супероксид анјон радикала су значајно биле повишене у односу на седентарне животиње. У стању нормотензије, тренинг високог интензитета је значајно повисио вредности супероксид анјон радикала у поређењу са тренингом умереног интензитета и у односу на животиње које нису тренирале. Са друге стране, у току хипертензије, тренинг умереног интензитета је значајно индуковао повишене вредности овог маркера у односу на животиње које су тренирале високим интензитетом и у односу на групу пацова које нису тренирале (Графикон бр. 76).

Мерењем азот монооксида у форми нитрита, примећено је да у поређењу са контролним условима, једино у групама НПТ+SHR, SHR и МПТ су биле значајно снижене вредности овог маркера (Графикон бр. 77).

У току нормотензије, вредности TBARS-а су се значајно промениле под утицајем физичког тренинга, са доминантно повишеним вредностима овог маркера у групи која је биле подвргнута умереном физичком тренингу. Слично, код хипертензивних животиња, тренинг умереног интензитета је статистички значајно повисио вредности индекса липидне пероксидације у односу на групу животиња које биле подвргнуте тренингу високог интензитета али и у односу на контролну групу (Графикон бр. 78).

Са друге стране, праћењем вредности ензима антиоксидативне заштите органима приметили смо такође значајне разлике при примени различитих тренажних протокола. У хемолизату, мерили смо активност и концентрацију ензима антиоксидативног система заштите након различитих модалитета физичког тренинга у трајању од четири недеље код

хипертензивних и нормотензивних пацова. Нивои супероксид димсутазе су у нормотензивним групама били значајно повишени код пацова који су били на МИТ протоколу у односу на контролне услове и други тренажни протокол, док у хипертензивним групама, вредности овог маркера су били значајно повишене под утицајем НИТ режима физичког тренинга (*Графикон бр. 79*).

Редуковани глутатион је статистички значајно повишен у групи која је била подвргнута тренингу умереног интензитета у односу на групу на интензивном тренингу и у односу на седентарне животиње код нормотензије. Са друге стране, код хипертензивних пацова, тренинг високог интензитета је значајно снизио вредности редукованог глутатиона у хемолизату у односу на контролну групу и хипертензивне пацове на МИТ протоколу (*Графикон бр. 80*).

На крају, активност каталазе мерена је у свим контролним и експерименталним групама. Каталаза је статистички значајно повишена у групи која је била подвргнута тренингу високог интензитета у односу на групу на умереном тренингу и у односу на седентарне животиње код нормотензије. Са друге стране, код хипертензивних пацова, генерално посматрано у свим групама су биле снижене вредности каталазе у односу на нормотензивне животиње, са доминантно сниженим вредностима у групи животиња која је била подвргнута умереном физичком тренингу у трајању од четири недеље. (*Графикон бр. 81*).

И резултати претходних истраживања су у сагласности са нашим резултатима, наглашавајући да ефекат физичке активности се огледа пре свега у повећању активности ензима антиоксидативне заштите који снажније неутралишу настале слободне радикале (221, 260-269). Претпоставка је да тренинг високог интензитета оставарује своје дејство пре свега снижавањем метаболичких фактора ризика, што смо индиректно доказали у нашем истраживању јер смо приметили да тренинг умереног интензитета значајно редукује вредности прооксидационих маркера нарочито у стању хипертензије, за разлику од тренинга високог интензитета (219, 223-230, 268).

Налази из ове студије истичу да су, у супротности са нормотензивним условима, у хипертензивним условима оба режима тренинга смањила нивое крвног притиска, што је било више изражено у случају МИТ-а. У складу са тим, чини се да је МИТ повезан са блажим поремећајем прооксидантне производње и бољим антиоксидативним одговором.

У овом истраживању наши резултати пружају подршку идеји да умерено интензивно континуирано тренирање може утицати на позитивну промену патолошког у физиолошки артеријски крвни притисак. Такође, наши резултати би могли имати изузетан клинички значај у погледу будућих терапеутских стратегија за спречавање прогресије хипертензије као главног кардиоваскуларног фактора ризика. Резултати нашег истраживања би требало да допринесу бољем сагледавању проблема данашњице односно лечења хипертензије, нарочито у погледу клиничке праксе и рационализације али и ефективности антихипертензивне терапије. Поред тога, у нашој студији испитивање редокс статуса хипертензивних и нормотензивних пацова је расветлио један од потенцијалних механизма којима физичка активност делује на кардиоваскуларни систем.

VI

ЗАКЉУЧЦИ

6. ЗАКЉУЧЦИ

Резултати нашег истраживања наводе на следеће закључке:

1. Уопштено посматрано, оба хронична тренажна протокола (високог и умереног интензитета) врше промену функције миокарда и перфузију у хипертензивним и нормотензивним условима. Са аспекта поређења ова два протокола вежбања, примећено је да НПТ промовише јачу реакцију активних и пасивних особина миокардијалног зида изолованог срца пацова, а поменуте разлике су биле израженије код хипертензивних животиња.
2. Наше истраживање је недвосмислено показало да са дужином трајања физичке активности повећава се и бенефитан ефекат физичког тренинга на вредности артеријског крвног притиска и то углавном систолног, али да умерени интензитет тренинга даје повољне резултате у стању хипертензије а да тренинг високог интензитета има користи само у току нормотензије и да у току хипертензије делује чак и штетно. Дакле, утицај умерене континуиране физичке активности на артеријски крвни притисак је недвосмислен користан, у смислу смањења систолног крвног притиска код хипертензивних пацова, док је утицај тренинга високог интензитета у мањој мери повољан по вредности крвног притиска.
3. Тренинг високог интензитета оставарује своје дејство пре свега снижавањем метаболичких фактора ризика, док тренинг умереног интензитета значајно редукује вредности прооксидационих маркера нарочито у стању хипертензије, за разлику од тренинга високог интензитета.
4. Ефекат физичке активности се огледа пре свега у повећању активности ензима антиоксидативне заштите који снажније неутралишу настале слободне радикале.
5. У овом истраживању наши резултати пружају подршку идеји да умерено интензивно континуирано тренирање може утицати на позитивну промену патолошког у физиолошки артеријски крвни притисак. Такође, наши резултати би могли имати изузетан клинички значај у погледу будућих терапеутских стратегија за спречавање прогресије хипертензије као главног кардиоваскуларног фактора ризика.

VII

ЛИТЕРАТУРА

7. ЛИТЕРАТУРА

1. Ahn SY, Gupta C. Genetic Programming of Hypertension. *Front Pediatr.* 2018 Jan 22;5:285.
2. Russo A, Di Gaetano C, Cugliari G, Matullo G. Advances in the Genetics of Hypertension: The Effect of Rare Variants. *Int J Mol Sci.* 2018 Feb 28;19(3). pii: E688.
3. Doris PA, Fornage M. The transcribed genome and the heritable basis of essential hypertension. *Cardiovasc Toxicol.* 2005;5(2):95-108.
4. Dominiczak A, Delles C, Padmanabhan S. Genomics and Precision Medicine for Clinicians and Scientists in Hypertension. *Hypertension.* 2017 Apr;69(4):e10-e13.
5. Yang KQ, Xiao Y, Tian T, Gao LG, Zhou XL. Molecular genetics of Liddle's syndrome. *Clin Chim Acta.* 2014 Sep 25;436:202-6.
6. Bubien JK. Epithelial Na⁺ channel (ENaC), hormones, and hypertension. *J Biol Chem.* 2010 Jul 30;285(31):23527-31.
7. Renkema KY, Westermann JM, Nievelstein RAJ, Lo-A-Njoe SM, van der Zwaag B, Manshande ME, van Haelst MM. PDE3A gene screening improves diagnostics for patients with Bilginturan syndrome (hypertension and brachydactyly syndrome). *Hypertens Res.* 2018. doi: 10.1038/s41440-018-0094-5.
8. Boda H, Uchida H, Takaiso N, Ouchi Y, Fujita N, Kuno A, Hata T, Nagatani A, Funamoto Y, Miyata M, Yoshikawa T, Kurahashi H, Inagaki H. A PDE3A mutation in familial hypertension and brachydactyly syndrome. *J Hum Genet.* 2016 Aug;61(8):701-3.
9. Alagona P Jr, Ahmad TA. Cardiovascular disease risk assessment and prevention: current guidelines and limitations. *Med Clin North Am.* 2015;99(4):711-31.
10. Page LB, Damon A, Moellering RC Jr. Antecedents of cardiovascular disease in six Solomon Islands societies. *Circulation.* 1974;49(6):1132-46.
11. Simeoni U, Armengaud JB, Siddeek B, Tolsa JF. Perinatal Origins of Adult Disease. *Neonatology.* 2018;113(4):393-399.
12. Alsnes IV, Vatten LJ, Fraser A, Bjørngaard JH, Rich-Edwards J, Romundstad PR, Åsvold BO. Hypertension in Pregnancy and Offspring Cardiovascular Risk in Young Adulthood: Prospective and Sibling Studies in the HUNT Study (Nord-Trøndelag Health Study) in Norway. *Hypertension.* 2017;69(4):591-598.

13. Mills KT, Bundy JD, Kelly TN, Reed JE, Kearney PM, Reynolds K, Chen J, He J. Global Disparities of Hypertension Prevalence and Control: A Systematic Analysis of Population-Based Studies From 90 Countries. *Circulation*. 2016;134(6):441-50.
14. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, DePalma SM, Gidding S, Jamerson KA, Jones DW, MacLaughlin EJ, Muntner P, Ovbigele B, Smith SC Jr, Spencer CC, Stafford RS, Taler SJ, Thomas RJ, Williams KA Sr, Williamson JD, Wright JT Jr. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Soc Hypertens*. 2018;12(8):579.e1-579.e73.
15. GBD 2015 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388(10053):1659-1724.
16. Antikainen R, Jousilahti P, Tuomilehto J. Systolic blood pressure, isolated systolic hypertension and risk of coronary heart disease, strokes, cardiovascular disease and all-cause mortality in the middle-aged population. *J Hypertens*. 1998;16(5):577-83.
17. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R; Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002;360(9349):1903-13.
18. Colantonio LD, Booth JN 3rd, Bress AP, Whelton PK, Shimbo D, Levitan EB, Howard G, Safford MM, Muntner P. 2017 ACC/AHA Blood Pressure Treatment Guideline Recommendations and Cardiovascular Risk. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(11):1187-1197.
19. Agarwal R. Blood pressure components and the risk for end-stage renal disease and death in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(4):830-7.
20. Teramukai S, Okuda Y, Miyazaki S, Kawamori R, Shirayama M, Teramoto T. Dynamic prediction model and risk assessment chart for cardiovascular disease based on on-treatment blood pressure and baseline risk factors. *Hypertens Res*. 2016;39(2):113-8.

21. Rapsomaniki E, Timmis A, George J, Pujades-Rodriguez M, Shah AD, Denaxas S, White IR, Caulfield MJ, Deanfield JE, Smeeth L, Williams B, Hingorani A, Hemingway H. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1·25 million people. *Lancet*. 2014;383(9932):1899-911.
22. Parati G. Blood pressure variability and cardiovascular control mechanisms in hypertension. *Clin Sci (Lond)*. 2003;105(5):545-7.
23. Juhola J, Oikonen M, Magnussen CG, Mikkilä V, Siitonen N, Jokinen E, Laitinen T, Würtz P, Gidding SS, Taittonen L, Seppälä I, Jula A, Kähönen M, Hutri-Kähönen N, Lehtimäki T, Viikari JS, Juonala M, Raitakari OT. Childhood physical, environmental, and genetic predictors of adult hypertension: the cardiovascular risk in young Finns study. *Circulation*. 2012;126(4):402-9.
24. Gupta S, Kapoor S. Genetic and environmental influences on blood pressure in an urban Indian population. *J Biosoc Sci*. 2013;45(1):1-11.
25. Kim SJ, Lee SK, Kim SH, Yun CH, Kim JH, Thomas RJ, Shin C. Genetic association of short sleep duration with hypertension incidence--a 6-year follow-up in the Korean genome and epidemiology study. *Circ J*. 2012;76(4):907-13.
26. Gepner AD, Korcarz CE, Colangelo LA, Hom EK, Tattersall MC, Astor BC, Kaufman JD, Liu K, Stein JH. Longitudinal effects of a decade of aging on carotid artery stiffness: the multiethnic study of atherosclerosis. *Stroke*. 2014;45(1):48-53.
27. Ghebre YT, Yakubov E, Wong WT, Krishnamurthy P, Sayed N, Sikora AG, Bonnen MD. Vascular Aging: Implications for Cardiovascular Disease and Therapy. *Transl Med (Sunnyvale)*. 2016;6(4). pii: 183.
28. Moon JY. Recent Update of Renin-angiotensin-aldosterone System in the Pathogenesis of Hypertension. *Electrolyte Blood Press*. 2013;11(2):41-5.
29. Meyer P. Summary of current studies on angiotensin-induced aldosterone release. *Circ Res*. 1976;38(6 Suppl 2):127-8.
30. Silva SD Jr, Jara ZP, Peres R, Lima LS, Scavone C, Montezano AC, Touyz RM, Casarini DE, Michelini LC. Temporal changes in cardiac oxidative stress, inflammation and remodeling induced by exercise in hypertension: Role for local angiotensin II reduction. *PLoS One*. 2017;12(12):e0189535.

31. Patel VB, Zhong JC, Grant MB, Oudit GY. Role of the ACE2/Angiotensin 1-7 Axis of the Renin-Angiotensin System in Heart Failure. *Circ Res.* 2016;118(8):1313-26.
32. Mendoza-Torres E, Oyarzún A, Mondaca-Ruff D, Azocar A, Castro PF, Jalil JE, Chiong M, Lavandero S, Ocaranza MP. ACE2 and vasoactive peptides: novel players in cardiovascular/renal remodeling and hypertension. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2015;9(4):217-37.
33. Li XC, Zhang J, Zhuo JL. The vasoprotective axes of the renin-angiotensin system: Physiological relevance and therapeutic implications in cardiovascular, hypertensive and kidney diseases. *Pharmacol Res.* 2017;125(Pt A):21-38.
34. Varagic J, Ahmad S, Nagata S, Ferrario CM. ACE2: angiotensin II/angiotensin-(1-7) balance in cardiac and renal injury. *Curr Hypertens Rep.* 2014;16(3):420.
35. Rabie MA, Abd El Fattah MA, Nassar NN, El-Abhar HS, Abdallah DM. Angiotensin 1-7 ameliorates 6-hydroxydopamine lesions in hemiparkinsonian rats through activation of MAS receptor/PI3K/Akt/BDNF pathway and inhibition of angiotensin II type-1 receptor/NF- κ B axis. *Biochem Pharmacol.* 2018;151:126-134.
36. Moon JY, Tanimoto M, Gohda T, Hagiwara S, Yamazaki T, Ohara I, Murakoshi M, Aoki T, Ishikawa Y, Lee SH, Jeong KH, Lee TW, Ihm CG, Lim SJ, Tomino Y. Attenuating effect of angiotensin-(1-7) on angiotensin II-mediated NAD(P)H oxidase activation in type 2 diabetic nephropathy of KK-A(y)/Ta mice. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2011;300(6):F1271-82.
37. Duchatelle P, Ohara A, Ling BN, Kemendy AE, Kokko KE, Matsumoto PS, Eaton DC. Regulation of renal epithelial sodium channels. *Mol Cell Biochem.* 1992;114(1-2):27-34.
38. Briet M, Schiffrin EL. Vascular actions of aldosterone. *J Vasc Res.* 2013;50(2):89-99.
39. Ando K, Fujita T. Pathophysiology of salt sensitivity hypertension. *Ann Med.* 2012;44(1):S119-26.
40. Feng W, Ying WZ, Aaron KJ, Sanders PW. Transforming growth factor- β mediates endothelial dysfunction in rats during high salt intake. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2015;309(12):F1018-25.
41. Boegehold MA. The effect of high salt intake on endothelial function: reduced vascular nitric oxide in the absence of hypertension. *J Vasc Res.* 2013;50(6):458-67.

42. Bier A, Braun T, Khasbab R, Di Segni A, Grossman E, Haberman Y, Leibowitz A. A High Salt Diet Modulates the Gut Microbiota and Short Chain Fatty Acids Production in a Salt-Sensitive Hypertension Rat Model. *Nutrients*. 2018;10(9). pii: E1154.
43. Mell B, Jala VR, Mathew AV, Byun J, Waghulde H, Zhang Y, Haribabu B, Vijay-Kumar M, Pennathur S, Joe B. Evidence for a link between gut microbiota and hypertension in the Dahl rat. *Physiol Genomics*. 2015;47(6):187-97.
44. Peleli M, Al-Mashhadi A, Yang T, Larsson E, Wåhlin N, Jensen BL, G Persson AE, Carlström M. Renal denervation attenuates NADPH oxidase-mediated oxidative stress and hypertension in rats with hydronephrosis. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2016;310(1):F43-56.
45. Fujita M, Fujita T. The role of CNS in salt-sensitive hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2016;15(4):390-4.
46. Armstrong DW, Tse MY, O'Tierney-Ginn PF, Wong PG, Ventura NM, Janzen-Pang JJ, Matangi MF, Johri AM, Croy BA, Adams MA, Pang SC. Gestational hypertension in atrial natriuretic peptide knockout mice and the developmental origins of salt-sensitivity and cardiac hypertrophy. *Regul Pept*. 2013;186:108-15.
47. Misono KS, Philo JS, Arakawa T, Ogata CM, Qiu Y, Ogawa H, Young HS. Structure, signaling mechanism and regulation of the natriuretic peptide receptor guanylate cyclase. *FEBS J*. 2011;278(11):1818-29.
48. Izumi Y, Honda M, Fukuda N, Watanabe M, Watanabe Y, Soma M, Hatano M. Effect of atrial natriuretic peptide on adrenal renin and aldosterone. *Endocrinol Jpn*. 1990;37(1):47-52.
49. Li H, Zhang Y, Wu Q. Role of corin in the regulation of blood pressure. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2017;26(2):67-73.
50. Jujic A, Nilsson PM, Engström G, Hedblad B, Melander O, Magnusson M. Atrial natriuretic peptide and type 2 diabetes development--biomarker and genotype association study. *PLoS One*. 2014;9(2):e89201.
51. Wang JH, Lee CJ, Hsieh JC, Chen YC, Hsu BG. Serum atrial natriuretic peptide level inversely associates with metabolic syndrome in older adults. *Geriatr Gerontol Int*. 2014;14(3):640-6.

52. Llorens S, Jordán J, Nava E. The nitric oxide pathway in the cardiovascular system. *J Physiol Biochem.* 2002;58(3):179-88.
53. Sears CE, Ashley EA, Casadei B. Nitric oxide control of cardiac function: is neuronal nitric oxide synthase a key component? *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2004;359(1446):1021-44.
54. Massion PB, Feron O, Dessy C, Balligand JL. Nitric oxide and cardiac function: ten years after, and continuing. *Circ Res.* 2003;93(5):388-98.
55. Casadei B, Sears CE. Nitric-oxide-mediated regulation of cardiac contractility and stretch responses. *Prog Biophys Mol Biol.* 2003;82(1-3):67-80.
56. Higashi Y, Sasaki S, Kurisu S, Yoshimizu A, Sasaki N, Matsuura H, Kajiyama G, Oshima T. Regular aerobic exercise augments endothelium-dependent vascular relaxation in normotensive as well as hypertensive subjects: role of endothelium-derived nitric oxide. *Circulation.* 1999;100(11):1194-202.
57. Podjarny E, Hasdan G, Bernheim J, Rashid G, Green J, Korzets Z, Bernheim J. Effect of chronic tetrahydrobiopterin supplementation on blood pressure and proteinuria in 5/6 nephrectomized rats. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19(9):2223-7.
58. Suvorava T, Stegbauer J, Thieme M, Pick S, Friedrich S, Rump LC, Hohlfeld T, Kojda G. Sustained hypertension despite endothelial-specific eNOS rescue in eNOS-deficient mice. *Biochem Biophys Res Commun.* 2015;458(3):576-83.
59. Ahmad A, Dempsey SK, Daneva Z, Azam M, Li N, Li PL, Ritter JK. Role of Nitric Oxide in the Cardiovascular and Renal Systems. *Int J Mol Sci.* 2018;19(9).
60. Ergul A. Endothelin-1 and endothelin receptor antagonists as potential cardiovascular therapeutic agents. *Pharmacotherapy.* 2002;22(1):54-65.
61. Ikeda U, Yamamoto K, Maeda Y, Shimpo M, Kanbe T, Shimada K. Endothelin-1 inhibits nitric oxide synthesis in vascular smooth muscle cells. *Hypertension.* 1997;29(1 Pt 1):65-9.
62. Meyers KE, Sethna C. Endothelin antagonists in hypertension and kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2013;28(5):711-20.
63. Panza JA, Casino PR, Badar DM, Quyyumi AA. Effect of increased availability of endothelium-derived nitric oxide precursor on endothelium-dependent vascular relaxation

- in normal subjects and in patients with essential hypertension. *Circulation*. 1993;87(5):1475-81.
64. Higashi Y, Maruhashi T, Noma K, Kihara Y. Oxidative stress and endothelial dysfunction: clinical evidence and therapeutic implications. *Trends Cardiovasc Med*. 2014;24(4):165-9.
 65. Schulz E, Jansen T, Wenzel P, Daiber A, Münzel T. Nitric oxide, tetrahydrobiopterin, oxidative stress, and endothelial dysfunction in hypertension. *Antioxid Redox Signal*. 2008;10(6):1115-26.
 66. Hirschl M, Kundi M. Carotid interventions and blood pressure. *Wien Med Wochenschr*. 2014;164(23-24):503-7.
 67. DiBona GF. Sympathetic nervous system and hypertension. *Hypertension*. 2013;61(3):556-60.
 68. Van Baak MA. The peripheral sympathetic nervous system in human obesity. *Obes Rev*. 2001;2(1):3-14.
 69. Sata Y, Head GA, Denton K, May CN, Schlaich MP. Role of the Sympathetic Nervous System and Its Modulation in Renal Hypertension. *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:82.
 70. Pfeifer MA, Weinberg CR, Cook D, Best JD, Reenan A, Halter JB. Differential changes of autonomic nervous system function with age in man. *Am J Med*. 1983;75(2):249-58.
 71. Grassi G, Mark A, Esler M. The sympathetic nervous system alterations in human hypertension. *Circ Res*. 2015;116(6):976-90.
 72. Grassi G, Esler M. How to assess sympathetic activity in humans. *J Hypertens*. 1999;17(6):719-34.
 73. Rumantir MS, Vaz M, Jennings GL, Collier G, Kaye DM, Seals DR, Wiesner GH, Brunner-La Rocca HP, Esler MD. Neural mechanisms in human obesity-related hypertension. *J Hypertens*. 1999;17(8):1125-33.
 74. Esler M, Straznicky N, Eikelis N, Masuo K, Lambert G, Lambert E. Mechanisms of sympathetic activation in obesity-related hypertension. *Hypertension*. 2006;48(5):787-96.
 75. Fujita T. Mechanism of salt-sensitive hypertension: focus on adrenal and sympathetic nervous systems. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25(6):1148-55.

76. Ho HH, Foo D, Ong PJ. Successful preoperative treatment of a patient with resistant hypertension who had percutaneous renal denervation therapy before bariatric surgery. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2012;14(8):569-70.
77. DiBona GF. Physiology in perspective: The Wisdom of the Body. Neural control of the kidney. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2005;289(3):R633-41.
78. Lalioti MD, Zhang J, Volkman HM, Kahle KT, Hoffmann KE, Toka HR, Nelson-Williams C, Ellison DH, Flavell R, Booth CJ, Lu Y, Geller DS, Lifton RP. Wnk4 controls blood pressure and potassium homeostasis via regulation of mass and activity of the distal convoluted tubule. *Nat Genet*. 2006;38(10):1124-32.
79. Lai L, Feng X, Liu D, Chen J, Zhang Y, Niu B, Gu Y, Cai H. Dietary salt modulates the sodium chloride cotransporter expression likely through an aldosterone-mediated WNK4-ERK1/2 signaling pathway. *Pflugers Arch*. 2012;463(3):477-85.
80. Mirhafez, S.R., Mohebati, M., Feiz Disfani, M., Saberi Karimian, M., Ebrahimi, M., et al. (2014) An imbalance in serum concentrations of inflammatory and anti-inflammatory cytokines in hypertension. *J Am Soc Hypertens*. 8(9): 614-23.
81. Barhoumi T, Fraulob-Aquino JC, Mian MOR, Ouerd S, Idris-Khodja N, Huo KG, Rehman A, Caillon A, Dancose-Giambattisto B, Ebrahimian T, Lehoux S, Paradis P, Schiffrin EL. Matrix metalloproteinase-2 knockout prevents angiotensin II-induced vascular injury. *Cardiovasc Res*. 2017;113(14):1753-1762.
82. Kologrivova IV, Suslova TE, Koshel'skaya OA, Vinnitskaya IV, Trubacheva OA. System of matrix metalloproteinases and cytokine secretion in type 2 diabetes mellitus and impaired carbohydrate tolerance associated with arterial hypertension. *Bull Exp Biol Med*. 2014;156(5):635-8.
83. De Ciuceis C, Amiri F, Brassard P, Endemann DH, Touyz RM, Schiffrin EL. Reduced vascular remodeling, endothelial dysfunction, and oxidative stress in resistance arteries of angiotensin II-infused macrophage colony-stimulating factor-deficient mice: evidence for a role in inflammation in angiotensin-induced vascular injury. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25(10):2106-13.
84. Ko EA, Amiri F, Pandey NR, Javeshghani D, Leibovitz E, Touyz RM, Schiffrin EL. Resistance artery remodeling in deoxycorticosterone acetate-salt hypertension is

- dependent on vascular inflammation: evidence from m-CSF-deficient mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007;292(4):H1789-95.
85. Viridis A, Dell'Agnello U, Taddei S. Impact of inflammation on vascular disease in hypertension. *Maturitas*. 2014;78(3):179-83.
 86. Wenzel P, Knorr M, Kossmann S, Stratmann J, Hausding M, Schuhmacher S, Karbach SH, Schwenk M, Yogev N, Schulz E, Oelze M, Grabbe S, Jonuleit H, Becker C, Daiber A, Waisman A, Münzel T. Lysozyme M-positive monocytes mediate angiotensin II-induced arterial hypertension and vascular dysfunction. *Circulation*. 2011;124(12):1370-81.
 87. Kossmann S, Schwenk M, Hausding M, Karbach SH, Schmidgen MI, Brandt M, Knorr M, Hu H, Kröllner-Schön S, Schönfelder T, Grabbe S, Oelze M, Daiber A, Münzel T, Becker C, Wenzel P. Angiotensin II-induced vascular dysfunction depends on interferon- γ -driven immune cell recruitment and mutual activation of monocytes and NK-cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2013;33(6):1313-9.
 88. Taniyama Y, Griendling KK. Reactive oxygen species in the vasculature: molecular and cellular mechanisms. *Hypertension*. 2003;42(6):1075-81.
 89. Touyz RM. Reactive oxygen species, vascular oxidative stress, and redox signaling in hypertension: what is the clinical significance? *Hypertension*. 2004;44(3):248-52.
 90. Rosenbloom KR, Dreszer TR, Long JC, Malladi VS, Sloan CA, Raney BJ, Cline MS, Karolchik D, Barber GP, Clawson H, Diekhans M, Fujita PA, Goldman M, Gravell RC, Harte RA, Hinrichs AS, Kirkup VM, Kuhn RM, Learned K, Maddren M, Meyer LR, Pohl A, Rhead B, Wong MC, Zweig AS, Haussler D, Kent WJ. ENCODE whole-genome data in the UCSC Genome Browser: update 2012. *Nucleic Acids Res*. 2012 Jan;40(Database issue):D912-7.
 91. Kent WJ, Sugnet CW, Furey TS, Roskin KM, Pringle TH, Zahler AM, Haussler D. The human genome browser at UCSC. *Genome Res*. 2002;12(6):996-1006.
 92. Chae CU, Lee RT, Rifai N, Ridker PM. Blood pressure and inflammation in apparently healthy men. *Hypertension*. 2001;38(3):399-403.
 93. Bautista LE, Vera LM, Arenas IA, Gamarra G. Independent association between inflammatory markers (C-reactive protein, interleukin-6, and TNF-alpha) and essential hypertension. *J Hum Hypertens*. 2005;19(2):149-54.

94. Harrison DG, Guzik TJ, Lob HE, Madhur MS, Marvar PJ, Thabet SR, Vinh A, Weyand CM. Inflammation, immunity, and hypertension. *Hypertension*. 2011;57(2):132-40.
95. Burger D, Montezano AC, Nishigaki N, He Y, Carter A, Touyz RM. Endothelial microparticle formation by angiotensin II is mediated via Ang II receptor type I/NADPH oxidase/ Rho kinase pathways targeted to lipid rafts. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011;31(8):1898-907.
96. Guzik TJ, Chen W, Gongora MC, Guzik B, Lob HE, Mangalat D, Hoch N, Dikalov S, Rudzinski P, Kapelak B, Sadowski J, Harrison DG. Calcium-dependent NOX5 nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase contributes to vascular oxidative stress in human coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(22):1803-9.
97. Seshiah PN, Weber DS, Rocic P, Valppu L, Taniyama Y, Griendling KK. Angiotensin II stimulation of NAD(P)H oxidase activity: upstream mediators. *Circ Res*. 2002;91(5):406-13.
98. Takac I, Schröder K, Zhang L, Lardy B, Anilkumar N, Lambeth JD, Shah AM, Morel F, Brandes RP. The E-loop is involved in hydrogen peroxide formation by the NADPH oxidase Nox4. *J Biol Chem*. 2011;286(15):13304-13.
99. Yamamizu K, Shinozaki K, Ayajiki K, Gemba M, Okamura T. Oral administration of both tetrahydrobiopterin and L-arginine prevents endothelial dysfunction in rats with chronic renal failure. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2007;49(3):131-9.
100. Wang, X., Hattori, Y., Satoh, H., Iwata, C., Banba, N., et al. (2007) Tetrahydrobiopterin prevents endothelial dysfunction and restores adiponectin levels in rats. *Eur J Pharmacol*. 555(1): 48-53.
101. Rahmania L, Orbegozo D, Su F, Taccone FS, Vincent JL, De Backer D. Administration of Tetrahydrobiopterin (BH4) Protects the Renal Microcirculation From Ischemia and Reperfusion Injury. *Anesth Analg*. 2017;125(4):1253-1260.
102. Dikalova A, Aschner JL, Kaplowitz MR, Summar M, Fike CD. Tetrahydrobiopterin oral therapy recouples eNOS and ameliorates chronic hypoxia-induced pulmonary hypertension in newborn pigs. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2016;311(4):L743-L753.
103. Park J, Liao P, Sher S, Lyles RH, Deveaux DD, Quyyumi AA. Tetrahydrobiopterin lowers muscle sympathetic nerve activity and improves augmentation index in patients

- with chronic kidney disease. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2015;308(3):R208-18.
104. Tziomalos K, Hare JM. Role of xanthine oxidoreductase in cardiac nitroso-redox imbalance. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2009;14:237-62.
105. Sakuma S, Fujimoto Y, Sakamoto Y, Uchiyama T, Yoshioka K, Nishida H, Fujita T. Peroxynitrite induces the conversion of xanthine dehydrogenase to oxidase in rabbit liver. *Biochem Biophys Res Commun*. 1997;230(2):476-9.
106. Battelli MG, Polito L, Bortolotti M, Bolognesi A. Xanthine Oxidoreductase-Derived Reactive Species: Physiological and Pathological Effects. *Oxid Med Cell Longev*. 2016;2016:3527579.
107. Scheepers LE, Wei FF, Stolarz-Skrzypek K, Malyutina S, Tikhonoff V, Thijs L, Salvi E, Barlassina C, Filipovský J, Casiglia E, Nikitin Y, Kawecka-Jaszcz K, Manunta P, Cusi D, Boonen A, Staessen JA, Arts IC. Xanthine oxidase gene variants and their association with blood pressure and incident hypertension: a population study. *J Hypertens*. 2016;34(11):2147-54.
108. Shirakura T, Nomura J, Matsui C, Kobayashi T, Tamura M, Masuzaki H. Febuxostat, a novel xanthine oxidoreductase inhibitor, improves hypertension and endothelial dysfunction in spontaneously hypertensive rats. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2016;389(8):831-8.
109. Wu B, Hao Y, Shi J, Geng N, Li T, Chen Y, Sun Z, Zheng L, Li H, Li N, Zhang X, Sun Y. Association between xanthine dehydrogenase tag single nucleotide polymorphisms and essential hypertension. *Mol Med Rep*. 2015;12(4):5685-90.
110. Laakso JT, Teräväinen TL, Martelin E, Vaskonen T, Lapatto R. Renal xanthine oxidoreductase activity during development of hypertension in spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens*. 2004;22(7):1333-40.
111. Doughan AK, Harrison DG, Dikalov SI. Molecular mechanisms of angiotensin II-mediated mitochondrial dysfunction: linking mitochondrial oxidative damage and vascular endothelial dysfunction. *Circ Res*. 2008;102(4):488-96.
112. Robaczewska J, Kedziora-Kornatowska K, Kozakiewicz M, Zary-Sikorska E, Pawluk H, Pawliszak W, Kedziora J. Role of glutathione metabolism and glutathione-related antioxidant defense systems in hypertension. *J Physiol Pharmacol*. 2016;67(3):331-7.

113. Lu, S.C. (2009) Regulation of glutathione synthesis. *Mol Aspects Med.* 30(1-2): 42-59.
114. Naregal GV, Devaranavadagi BB, Patil SG, Aski BS. Elevation of Oxidative Stress and Decline in Endogenous Antioxidant Defense in Elderly Individuals with Hypertension. *J Clin Diagn Res.* 2017;11(7):BC09-BC12.
115. Rodrigo R, Prat H, Passalacqua W, Araya J, Guichard C, Bächler JP. Relationship between oxidative stress and essential hypertension. *Hypertens Res.* 2007;30(12):1159-67.
116. Rybka J, Kupczyk D, Kędziora-Kornatowska K, Motyl J, Czuczejko J, Szewczyk-Golec K, Kozakiewicz M, Pawluk H, Carvalho LA, Kędziora J. Glutathione-related antioxidant defense system in elderly patients treated for hypertension. *Cardiovasc Toxicol.* 2011;11(1):1-9.
117. Lonn E, Bosch J, Yusuf S, Sheridan P, Pogue J, Arnold JM, Ross C, Arnold A, Sleight P, Probstfield J, Dagenais GR; HOPE and HOPE-TOO Trial Investigators. Effects of long-term vitamin E supplementation on cardiovascular events and cancer: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2005;293(11):1338-47.
118. Myung SK, Ju W, Cho B, Oh SW, Park SM, Koo BK, Park BJ; Korean Meta-Analysis Study Group. Efficacy of vitamin and antioxidant supplements in prevention of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2013 Jan 18;346:f10.
119. Duffy SJ, Gokce N, Holbrook M, Huang A, Frei B, Keaney JF Jr, Vita JA. Treatment of hypertension with ascorbic acid. *Lancet.* 1999;354(9195):2048-9.
120. Czernichow S, Bertrais S, Blacher J, Galan P, Briançon S, Favier A, Safar M, Hercberg S. Effect of supplementation with antioxidants upon long-term risk of hypertension in the SU.VI.MAX study: association with plasma antioxidant levels. *J Hypertens.* 2005;23(11):2013-8.
121. Loperena R, Harrison DG. Oxidative Stress and Hypertensive Diseases. *Med Clin North Am.* 2017;101(1):169-193.
122. Brien M, Larose J, Greffard K, Julien P, Bilodeau JF. Increased placental phospholipase A(2) gene expression and free F(2)-isoprostane levels in response to oxidative stress in preeclampsia. *Placenta.* 2017;55:54-62.

123. Dołęgowska B, Błogowski W, Kedzierska K, Safranow K, Jakubowska K, Olszewska M, Rać M, Chlubek D, Ciechanowski K. Platelets arachidonic acid metabolism in patients with essential hypertension. *Platelets*. 2009;20(4):242-9.
124. Comporti M, Signorini C, Arezzini B, Vecchio D, Monaco B, Gardi C. F2-isoprostanes are not just markers of oxidative stress. *Free Radic Biol Med*. 2008;44(3):247-56.
125. Salahudeen AK, Reckelhoff JF, Morrow JD, Roberts LJ 2nd. F2-isoprostanes and the kidney. *Drug News Perspect*. 1998;11(5):287-90.
126. Byon CH, Heath JM, Chen Y. Redox signaling in cardiovascular pathophysiology: A focus on hydrogen peroxide and vascular smooth muscle cells. *Redox Biol*. 2016;9:244-253.
127. Lijnen P, Petrov V, van Pelt J, Fagard R. Inhibition of superoxide dismutase induces collagen production in cardiac fibroblasts. *Am J Hypertens*. 2008;21(10):1129-36.
128. Collister JP, Nahey DB, Hartson R, Wiedmeyer CE, Banek CT, Osborn JW. Lesion of the OVLТ markedly attenuates chronic DOCA-salt hypertension in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2018;315(3):R568-R575.
129. Menani JV, Vieira AA, Colombari DSA, De Paula PM, Colombari E, De Luca LA Jr. Preoptic–Periventricular Integrative Mechanisms Involved in Behavior, Fluid–Electrolyte Balance, and Pressor Responses. In: De Luca LA Jr, Menani JV, Johnson AK, editors. *Neurobiology of Body Fluid Homeostasis: Transduction and Integration*. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis; 2014. Chapter 4.
130. Whyte, D.G., Johnson, A.K. (2005) Thermoregulatory role of periventricular tissue surrounding the anteroventral third ventricle (AV3V) during acute heat stress in the rat. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 32(5-6): 457-61.
131. Zimmerman MC, Sharma RV, Davisson RL. Superoxide mediates angiotensin II-induced influx of extracellular calcium in neural cells. *Hypertension*. 2005;45(4):717-23.
132. Erdős B, Broxson CS, King MA, Scarpace PJ, Tümer N. Acute pressor effect of central angiotensin II is mediated by NAD(P)H-oxidase-dependent production of superoxide in the hypothalamic cardiovascular regulatory nuclei. *J Hypertens*. 2006;24(1):109-16.
133. Wang, D., Chen, Y., Chabrashvili, T., Aslam, S., Borrego Conde, L.J., et al. (2003) Role of oxidative stress in endothelial dysfunction and enhanced responses to angiotensin II of

- afferent arterioles from rabbits infused with angiotensin II. *J Am Soc Nephrol.* 14(11): 2783-9.
134. Gao X, Yang T, Liu M, Peleli M, Zollbrecht C, Weitzberg E, Lundberg JO, Persson AE, Carlström M. NADPH oxidase in the renal microvasculature is a primary target for blood pressure-lowering effects by inorganic nitrate and nitrite. *Hypertension.* 2015;65(1):161-70.
135. Zhang S, Huang Q, Wang Q, Wang Q, Cao X, Zhao L, Xu N, Zhuge Z, Mao J, Fu X, Liu R, Wilcox CS, Patzak A, Li L, Lai EY. Enhanced Renal Afferent Arteriolar Reactive Oxygen Species and Contractility to Endothelin-1 Are Associated with Canonical Wnt Signaling in Diabetic Mice. *Kidney Blood Press Res.* 2018;43(3):860-871.
136. Fellner RC, Cook AK, O'Connor PM, Zhang S, Pollock DM, Inscho EW. High-salt diet blunts renal autoregulation by a reactive oxygen species-dependent mechanism. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2014;307(1):F33-40.
137. Gill PS, Wilcox CS. NADPH oxidases in the kidney. *Antioxid Redox Signal.* 2006;8(9-10):1597-607.
138. Nagase M, Shibata S, Yoshida S, Nagase T, Gotoda T, Fujita T. Podocyte injury underlies the glomerulopathy of Dahl salt-hypertensive rats and is reversed by aldosterone blocker. *Hypertension.* 2006;47(6):1084-93.
139. Hua P, Feng W, Rezonzew G, Chumley P, Jaimes EA. The transcription factor ETS-1 regulates angiotensin II-stimulated fibronectin production in mesangial cells. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2012;302(11):F1418-29.
140. Parati G, Stergiou GS, Asmar R, Bilo G, de Leeuw P, Imai Y, Kario K, Lurbe E, Manolis A, Mengden T, O'Brien E, Ohkubo T, Padfield P, Palatini P, Pickering TG, Redon J, Revera M, Ruilope LM, Shennan A, Staessen JA, Tisler A, Waeber B, Zanchetti A, Mancia G; ESH Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension practice guidelines for home blood pressure monitoring. *J Hum Hypertens.* 2010;24(12):779-85.
141. O'Brien E, Parati G, Stergiou G, Asmar R, Beilin L, Bilo G, Clement D, de la Sierra A, de Leeuw P, Dolan E, Fagard R, Graves J, Head GA, Imai Y, Kario K, Lurbe E, Mallion JM, Mancia G, Mengden T, Myers M, Ogedegbe G, Ohkubo T, Omboni S, Palatini P, Redon J, Ruilope LM, Shennan A, Staessen JA, vanMontfrans G, Verdecchia P, Waeber

- B, Wang J, Zanchetti A, Zhang Y; European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens*. 2013;31(9):1731-68.
142. Vehaskari VM. Heritable forms of hypertension. *Pediatr Nephrol*. 2009;24(10):1929-37.
143. Muntner P, Whelton PK. Using Predicted Cardiovascular Disease Risk in Conjunction With Blood Pressure to Guide Antihypertensive Medication Treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(19):2446-2456.
144. Magder S. The meaning of blood pressure. *Crit Care*. 2018;22(1):257.
145. Chen Y, Lei L, Wang JG. Methods of Blood Pressure Assessment Used in Milestone Hypertension Trials. *Pulse (Basel)*. 2018;6(1-2):112-123.
146. He J, Klag MJ, Whelton PK, Chen JY, Mo JP, Qian MC, Mo PS, He GQ. Migration, blood pressure pattern, and hypertension: the Yi Migrant Study. *Am J Epidemiol*. 1991;134(10):1085-101.
147. Whelton PK, Klag MJ. Epidemiology of high blood pressure. *Clin Geriatr Med*. 1989;5(4):639-55.
148. Adrogué HJ, Madias NE. Sodium and potassium in the pathogenesis of hypertension. *N Engl J Med*. 2007;356(19):1966-78.
149. Adrogué HJ, Madias NE. The impact of sodium and potassium on hypertension risk. *Semin Nephrol*. 2014;34(3):257-72.
150. Son WM, Sung KD, Bharath LP, Choi KJ, Park SY. Combined exercise training reduces blood pressure, arterial stiffness, and insulin resistance in obese prehypertensive adolescent girls. *Clin Exp Hypertens*. 2017;39(6):546-552.
151. Son WM, Sung KD, Cho JM, Park SY. Combined exercise reduces arterial stiffness, blood pressure, and blood markers for cardiovascular risk in postmenopausal women with hypertension. *Menopause*. 2017;24(3):262-268.
152. Tyson CC, Appel LJ, Vollmer WM, Jerome GJ, Brantley PJ, Hollis JF, Stevens VJ, Ard JD, Patel UD, Svetkey LP. Impact of 5-year weight change on blood pressure: results from the Weight Loss Maintenance trial. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2013;15(7):458-64.

153. Barden, A., Zilkens, R.R., Croft, K., Mori, T., Burke, V., et al. (2007) A reduction in alcohol consumption is associated with reduced plasma F2-isoprostanes and urinary 20-HETE excretion in men. *Free Radic Biol Med.* 42(11): 1730-5.
154. Ueshima H, Mikawa K, Baba S, Sasaki S, Ozawa H, Tsushima M, Kawaguchi A, Omae T, Katayama Y, Kayamori Y, et al. Effect of reduced alcohol consumption on blood pressure in untreated hypertensive men. *Hypertension.* 1993;21(2):248-52.
155. Aaron KJ, Sanders PW. Role of dietary salt and potassium intake in cardiovascular health and disease: a review of the evidence. *Mayo Clin Proc.* 2013;88(9):987-95.
156. Lin PH, Appel LJ, Funk K, Craddick S, Chen C, Elmer P, McBurnie MA, Champagne C. The PREMIER intervention helps participants follow the Dietary Approaches to Stop Hypertension dietary pattern and the current Dietary Reference Intakes recommendations. *J Am Diet Assoc.* 2007;107(9):1541-51.
157. Challa HJ, Uppaluri KR. DASH Diet (Dietary Approaches to Stop Hypertension). 2018 Sep 21. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018 Jan-. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482514/>.
158. Feng Q, Fan S, Wu Y, Zhou D, Zhao R, Liu M, Song Y. Adherence to the dietary approaches to stop hypertension diet and risk of stroke: A meta-analysis of prospective studies. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(38):e12450.
159. Lüders S, Schrader J, Berger J, Unger T, Zidek W, Böhm M, Middeke M, Motz W, Lübcke C, Gansz A, Brokamp L, Schmieder RE, Trenkwalder P, Haller H, Dominiak P; PHARAO Study Group. The PHARAO study: prevention of hypertension with the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril in patients with high-normal blood pressure: a prospective, randomized, controlled prevention trial of the German Hypertension League. *J Hypertens.* 2008;26(7):1487-96.
160. Cushman WC, Whelton PK, Fine LJ, Wright JT Jr, Reboussin DM, Johnson KC, Oparil S; SPRINT Study Research Group. SPRINT Trial Results: Latest News in Hypertension Management. *Hypertension.* 2016;67(2):263-5.
161. World Health Organisation. (2003). Joint WHO/FAO Expert Consultation on Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Diseases, Geneva.

162. Strazzullo P, D'Elia L, Cairella G, Scalfi L, Schiano di Cola M. Recommending salt intake reduction to the hypertensive patient: more than just lip service. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2012;19(2):59-64.
163. Whelton PK, Appel LJ, Sacco RL, Anderson CA, Antman EM, Campbell N, Dunbar SB, Frohlich ED, Hall JE, Jessup M, Labarthe DR, MacGregor GA, Sacks FM, Stamler J, Vafiadis DK, Van Horn LV. Sodium, blood pressure, and cardiovascular disease: further evidence supporting the American Heart Association sodium reduction recommendations. *Circulation.* 2012;126(24):2880-9.
164. de Brito-Ashurst I, Perry L, Sanders TA, Thomas JE, Dobbie H, Varaganam M, Yaqoob MM. The role of salt intake and salt sensitivity in the management of hypertension in South Asian people with chronic kidney disease: a randomised controlled trial. *Heart.* 2013;99(17):1256-60.
165. Conlin PR, Chow D, Miller ER 3rd, Svetkey LP, Lin PH, Harsha DW, Moore TJ, Sacks FM, Appel LJ. The effect of dietary patterns on blood pressure control in hypertensive patients: results from the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) trial. *Am J Hypertens.* 2000;13(9):949-55.
166. Geleijnse JM, Kok FJ, Grobbee DE. Blood pressure response to changes in sodium and potassium intake: a metaregression analysis of randomised trials. *J Hum Hypertens.* 2003;17(7):471-80.
167. Dimeo, F., Pagonas, N., Seibert, F., Arndt, R., Zidek, W., et al. (2012) Aerobic exercise reduces blood pressure in resistant hypertension. *Hypertension.* 60(3): 653-8.
168. Cocco G, Pandolfi S. Physical exercise with weight reduction lowers blood pressure and improves abnormal left ventricular relaxation in pharmacologically treated hypertensive patients. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2011;13(1):23-9.
169. Inder JD, Carlson DJ, Dieberg G, McFarlane JR, Hess NC, Smart NA. Isometric exercise training for blood pressure management: a systematic review and meta-analysis to optimize benefit. *Hypertens Res.* 2016;39(2):88-94.
170. Semlitsch T, Jeitler K, Berghold A, Horvath K, Posch N, Poggenburg S, Siebenhofer A. Long-term effects of weight-reducing diets in people with hypertension. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;3:CD008274.

171. Neter JE, Stam BE, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension*. 2003;42(5):878-84.
172. Oparil S, Acelajado MC, Bakris GL, Berlowitz DR, Cifková R, Dominiczak AF, Grassi G, Jordan J, Poulter NR, Rodgers A, Whelton PK. *Hypertension*. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:18014.
173. Jarari N, Rao N, Peela JR, Ellafi KA, Shakila S, Said AR, Nelapalli NK, Min Y, Tun KD, Jamallulail SI, Rawal AK, Ramanujam R, Yedla RN, Kandregula DK, Argi A, Peela LT. A review on prescribing patterns of antihypertensive drugs. *Clin Hypertens*. 2016;22:7.
174. Wright JM, Musini VM, Gill R. First-line drugs for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;4:CD001841.
175. Hottenrott K, Ludyga S, Schulze S. Effects of high intensity training and continuous endurance training on aerobic capacity and body composition in recreationally active runners. *J Sports Sci Med*. 2012;11(3):483-8.
176. Kemi OJ, Wisloff U. High-intensity aerobic exercise training improves the heart in health and disease. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2010;30(1):2-11.
177. Brown DA, Jew KN, Sparagna GC, Musch TI, Moore RL. Exercise training preserves coronary flow and reduces infarct size after ischemia-reperfusion in rat heart. *J Appl Physiol*. 2003; 95(6):2510-8.
178. Liao R, Podesser BK, Lim CC. The continuing evolution of the Langendorff and ejecting murine heart: new advances in cardiac phenotyping. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2012;303(2):H156-67.
179. Feng M, Whitesall S, Zhang Y, Beibel M, D'Alecy L, DiPetrillo K. Validation of volume-pressure recording tail-cuff blood pressure measurements. *Am J Hypertens*. 2008; 21(12):1288-91.
180. Ohkawa, H., Ohishi, N., Yagi, K. (1979) Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem*. 95: 351-358.
181. Auclair, C., Voisin, E. (1985) Nitroblue tetrazolium reduction. In: Greenvald RA, eds. *Handbook of methods for oxygen radical research*. Boca Raton, CRC Press:1985;123-132.

182. Green, L.C., Wagner, D.A., Glogowski, J., Skipper, P.L., Wishnok, J.S., et al. (1982) Analysis of nitrate, nitrite and [15 N] nitrate in biological fluids. *Anal Biochem.* 126: 131-138.
183. Beutler E. Superoxide dismutase. In: Beutler E, eds. *Red Cell Metabolism. A Manual of Biochemical Methods.* Philadelphia, Grune & Stratton:PA; 1984:83-85.
184. Beutler E, Duron O, Kelly BM. Improved method for the determination of blood. Glutathione. *J Lab Clin Med.* 1963;61:882–888
185. Aebi H. Catalase in vitro. *Methods in Enzymology.* 1984;105:121-126
186. Bruno RM, Duranti E, Ippolito C, Segnani C, Bernardini N, Di Candio G, et al. Different Impact of Essential Hypertension on Structural and Functional Age-Related Vascular Changes Novelty and Significance. *Hypertension.* 2017;69(1):71-8.
187. Lonn EM, Bosch J, López-Jaramillo P, Zhu J, Liu L, Pais P, et al. Blood-pressure lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *New England Journal of Medicine.* 2016;374(21):2009-20.
188. Brook, R.D., Appel, L.J., Rubenfire, M., Ogedegbe, G., Bisognano, J.D., et al. (2013) Beyond medications and diet: alternative approaches to lowering blood pressure: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension.* 61(6): 1360–83.
189. Fagard, R.H. (2011) Exercise therapy in hypertensive cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis.* 53(6): 404–11.
190. Rossi A, Moullec G, Lavoie KL, Bacon SL. Resistance training, blood pressure and meta-analyses [comment]. *Hypertension.* 2012;59(3):e22–3.
191. Ghadieh AS, Saab B. Evidence for exercise training in the management of hypertension in adults. *Can Fam Physician* 2015;61(3):233–9.
192. Kokkinos P. Ed 07-2 to lift, walk or run: what is the optimal mode of exercise to reduce hypertension and prevent cardiovascular disease? *Journal of hypertension.* 2016;34:e189.
193. Petriz BA, Almeida JA, Gomes CP, Ernesto C, Pereira RW, Franco OL. Exercise performed around MLSS decreases systolic blood pressure and increases aerobic fitness in hypertensive rats. *BMC Physiol.* 2015;14:15:1.
194. Eicher JD, Maresh CM, Tsongalis GJ, Thompson PD, Pescatello LS. The additive blood pressure lowering effects of exercise intensity on post-exercise hypotension. *Am Heart J.* 2010;160(3):513–20.

195. Schluter KD, Schreckenber R, Da Costa Rebelo RM. Interaction between exercise and hypertension in spontaneously hypertensive rats: a meta-analysis of experimental studies. *Hypertens Res.* 2010;33(11):1155–61.
196. Almeida JA, Petriz BA, Gomes CPC, Pereira RW, Franco OL. Assessment of maximal lactate steady state during treadmill exercise in SHR. *BMC Res Notes.* 2012;5:661.
197. Andersen LB, Hasselstrøm H, Grønfeldt V, et al. The relationship between physical fitness and clustered risk, and tracking of clustered risk from adolescence to young adulthood: eight years follow-up in the Danish Youth and Sport Study. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 2004;1(6):1–4.
198. Artero EG, Espan˜a-Romero V, Jimenez-Pavon D, et al. Muscular fitness, fatness and inflammatory biomarkers in adolescents. *Pediatr Obes.* 2013; doi:10.1111/j.2047-6310.2013.00186.x.
199. McCormack SE, McCarthy MA, Harrington SG, et al. Effects of exercise and lifestyle modification on fitness, insulin resistance, skeletal muscle oxidative phosphorylation and intramyocellular lipid content in obese children and adolescents. *Pediatr Obes. Pediatr Obes.* 2014;9(4):281-91.
200. O'Donovan G, Blazeovich AJ, Boreham C, et al. The ABC of Physical Activity for Health: a consensus statement from the British Association of Sport and Exercise Sciences. *J Sports Sci.* 2010;28(6):573–91.
201. Bailey RC, Olson J, Pepper SL, Porszasz J, Barstow TJ, Cooper DM. The level and tempo of children's physical activities: an observational study. *Med Sci Sports Exerc.* 1995;27(7):1033–41.
202. Carson V, Rinaldi RL, Torrance B, et al. Vigorous physical activity and longitudinal associations with cardiometabolic risk factors in youth. *Int J Obes (Lond).* 2014;38(1):16–21.
203. Farah BQ, Germano-Soares AH, Rodrigues SLC, Santos CX, Barbosa SS, Vianna LC, Cornelissen VA, Ritti-Dias RM. Acute and Chronic Effects of Isometric Handgrip Exercise on Cardiovascular Variables in Hypertensive Patients: A Systematic Review. *Sports (Basel).* 2017;1;5(3).

204. Hakansson, S., Jones, M.D., Ristov, M., Marcos, L., Clark, T., et al. (2018) Intensity-dependent effects of aerobic training on pressure pain threshold in overweight males: a randomised trial. *Eur J Pain*. doi: 10.1002/ejp.1277.
205. O'Driscoll, J.M., Wright, S.M., Taylor, K.A., Coleman, D.A., Sharma, R., et al. (1985) Cardiac autonomic and left ventricular mechanics following high intensity interval training: A randomised cross-over controlled study. *J Appl Physiol*. doi: 10.1152/jappphysiol.00056.2018.
206. Costa, E.C., Hay, J.L., Kehler, D.S., Boreskie, K.F., Arora, R.C., et al. (2018) Effects of High-Intensity Interval Training Versus Moderate-Intensity Continuous Training On Blood Pressure in Adults with Pre- to Established Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *Sports Med*. doi: 10.1007/s40279-018-0944-y.
207. Green, D.J., Eijssvogels, T., Bouts, Y.M., Maiorana, A.J., Naylor, L.H., et al. (2014) Exercise training and artery function in humans: nonresponse and its relationship to cardiovascular risk factors. *J Appl Physiol*. 117(4): 345-52.
208. Gibala MJ, Little JP, Macdonald MJ, Hawley JA. Physiological adaptations to low-volume, high-intensity interval training in health and disease. *J Physiol*. 2012; 590(Pt 5):1077–84.
209. Burgomaster KA, Howarth KR, Phillips SM, Rakobowchuk M, Macdonald MJ, McGee SL, et al. Similar metabolic adaptations during exercise after low volume sprint interval and traditional endurance training in humans. *J Physiol*. 2008; 586(1):151–60.
210. Gibala MJ, Little JP, van Essen M, Wilkin GP, Burgomaster KA, Safdar A, et al. Short-term sprint interval versus traditional endurance training: similar initial adaptations in human skeletal muscle and exercise performance. *J Physiol*. 2006; 575(Pt 3):901–11
211. Trost SG, Owen N, Bauman AE, Sallis JF, Brown W. Correlates of adults' participation in physical activity: review and update. *Med Sci Sports Exerc*. 2002; 34(12):1996–2001.
212. Bouchard C, Shephard RJ. Physical activity fitness and health: the model and key concepts. In: Bouchard C, Shephard RJ, Stephens T, editors. *Physical activity fitness and health: International proceedings and consensus statement*. Champaign (IL): Human Kinetics; 1994. p. 77-88.
213. Blair SN, Brodney S. Effects of physical inactivity and obesity on morbidity and mortality: current evidence and research issues. *Med Sci Sports Exerc* 1999;31:S646-62.

214. American College of Sports Medicine. Position stand: Exercise and physical activity for older adults. *Med Sci Sports Exerc* 1998;30:992-1008.
215. Sharman, J.E., La Gerche, A., Coombes, J.S. (2015) Exercise and cardiovascular risk in patients with hypertension. *Am J Hypertens*. 28(2): 147-58.
216. Libonati, J.R., Sabri, A., Xiao, C., MacDonnell, S.M., Renna, B.F. (2011) Exercise training improves systolic function in hypertensive myocardium. *J Appl Physiol*. 11(6): 1637-43
217. MacDonnell S, Kubo H, Crabbe D, Renna B, Reger P, Mohara J. Improved myocardial beta-adrenergic responsiveness and signaling with exercise training in hypertension. *Circulation*. 2005; 111:3420–3428.
218. Salem R, Denault AY, Couture P, Bélisle S, Fortier A, Guertin MC, Carrier M, Martineau R. Left ventricular end-diastolic pressure is a predictor of mortality in cardiac surgery independently of left ventricular ejection fraction. *Br J Anaesth*. 2006; 97, 292–297.
219. Bond B, Cockcroft EJ, Williams CA, Harris S, Gates PE, Jackman SR, Armstrong N, Barker AR. Two weeks of high-intensity interval training improves novel but not traditional cardiovascular disease risk factors in adolescents. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2015;309(6):H1039-47.
220. D’Souza A, Bucchi A, Johnsen A, Logantha S, Monfredi O, Yanni J et al. Exercise training reduces resting heart rate via downregulation of the funny channel HCN4. *Nat Commun*. 2004; 13:3775..
221. Duncker D. J., Stubenitsky R., Verdouw P. D. Role of adenosine in the regulation of coronary blood flow in swine at rest and during treadmill exercise. *Am J Physiol*. 1998; 275:H1663–1672.
222. Venditti P, Masullo P, Di Meo S, Agnisola C. Effects of prolonged aerobic exercise on myocardial responses to ischaemiareperfusion in the rat. *Exp Physiol*. 2001; 86, 341–348.
223. Gilbert JS, Banek CT, Bauer AJ, Gingery A, Needham K. Exercise training attenuates placental ischemia-induced hypertension and angiogenic imbalance in the rat. *Hypertension*. 2012;60(6):1545-51.
224. Qiu F, Liu X, Zhang Y, Wu Y, Xiao D, Shi L. Aerobic exercise enhanced endothelium-dependent vasorelaxation in mesenteric arteries in spontaneously hypertensive rats: the role of melatonin. *Hypertens Res*. 2018; doi: 10.1038/s41440-018-0066-9.

225. Wang N, Liu Y, Ma Y, Wen D. High-intensity interval versus moderate-intensity continuous training: Superior metabolic benefits in diet-induced obesity mice. *Life Sci.* 2017; 191:122-131.
226. Karatzi K, Moschonis G, Botelli S, Androutsos O, Chrousos GP, Lionis C, Manios Y. Physical activity and sedentary behavior thresholds for identifying childhood hypertension and its phenotypes: The Healthy Growth Study. *J Am Soc Hypertens.* 2018; S1933-1711(18)30199-2.
227. Nathoo C, Buren S, El-Haddad R, Feldman K, Schroeder E, Brooks D, Inness EL, Marzolini S. Aerobic Training in Canadian Stroke Rehabilitation Programs. *J Neurol Phys Ther.* 2018; doi: 10.1097/NPT.0000000000000237.
228. Montezano AC, Touyz RM. Oxidative stress, Noxs, and hypertension: experimental evidence and clinical controversies *Ann Med.* 2012; 44(1):S2-S16.
229. Montezano AC, Dulak-Lis M, Tsiropoulou S, Harvey A, Briones AM, Touyz RM. Oxidative stress human hypertension: vascular mechanisms, biomarkers, and novel therapies *Can J Cardiol.* 2015;31:631-641.
230. Virdis A, Bacca A, Colucci R, Duranti E, Fornai M, Materazzi G, et al. Endothelial dysfunction in small arteries of essential hypertensive patients: role of cyclooxygenase-2 in oxidative stress generation *Hypertension.* 2013;62:337-344.
231. Vanhoutte PM, Shimokawa H, Tang HM, Feletou M. Endothelial dysfunction and vascular disease *Acta Physiol (Oxf).* 2006; 196:193-222.
232. Higashi Y, Maruhashi K, Noma K, Kihar Y. Oxidative stress and endothelial dysfunction: clinical evidence and therapeutic implication. *Trends Cardiovasc Med.* 2014; 24(4):165-169.
233. Manrique C, Lastra G, Gardner M, Sowers JR. The renin angiotensin aldosterone system in hypertension: roles of insulin resistance and oxidative stress *Med Clin North Am.* 2009; 93:569-582.
234. Millar PJ, McGowan CL, Cornelissen VA, Araujo CG, Swain IL. Evidence for the role of isometric exercise training in reducing blood pressure: potential mechanisms and future directions. *Sports Med.* 2014; 44:345-356.

235. Roque R, Briones R, Garcia-Redondo GB, Galan M, Martinez-Revelles S, Avendano MS et al. Aerobic exercise reduces oxidative stress and improves vascular changes of small mesenteric and coronary arteries in hypertension. *Br J Pharmacol.* 2013; 686-703.
236. Hendre AS, Shariff AK, Patil SR, Durgawale PP, Sontakke AV, Suryakar AN. Evaluation of oxidative stress and anti-oxidant status in essential hypertension. *J Indian Med Assoc.* 2013; 111;377-381.
237. Patil SB, Kodliwadmath MV, Kodliwadmath SM. Role of lipid peroxidation and enzymatic antioxidants in pregnancy-induced hypertension. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2007; 239-241.
238. Rodrigo R, Prat H, Passalacqua W, Araya J, Guichard C, Bachler JP. Relationship between oxidative stress and essential hypertension. *Hypertens Res.* 2007;30:1159-1167.
239. Chan SH, Chan JY. Brain stem NOS and ROS in neural mechanisms of hypertension. *Antioxid Redox Signal.* 2014; 20:146-163.
240. Choi CH, Kang KS, Kwak MK. Effect of redox modulating NRF2 activators on chronic kidney disease. *Molecules.*2014;19:12727-12759.
241. Cheng JT, Vaskonen T, Tikkanen I, Nurminen K, Ruskoaho H, Vapaatalo H, et al. Endothelial dysfunction and salt-sensitive hypertension in spontaneously diabetic Goto-Kakizaki rats. *Hypertension.* 2001; 37:433-43.
242. Rizzoni D, Porteri E, Castellano M, Bettoni G, Muiesan ML, Tiberio G, et al. Endothelial dysfunction in hypertension is independent from the etiology and from vascular structure. *Hypertension.*1998; 31:335-341.
243. Simioni C, Zauli G, Martelli AM, Vitale M, Sacchetti G, Gonelli A, Neri LM. Oxidative stress: role of physical exercise and antioxidant nutraceuticals in adulthood and aging. *Oncotarget.* 2018;9(24):17181-17198.
244. Farah BQ, Germano-Soares AH, Rodrigues SLC, Santos CX, Barbosa SS, Vianna LC, Cornelissen VA, Ritti-Dias RM. Acute and Chronic Effects of Isometric Handgrip Exercise on Cardiovascular Variables in Hypertensive Patients: A Systematic Review. *Sports (Basel).* 2017; 5(3). pii: E55. doi: 10.3390/sports5030055.
245. Hakansson S, Jones MD, Ristov M, Marcos L, Clark T, Ram A, Morey R, Franklin A, McCarthy C, Carli L, Ward R, Keech A. Intensity-dependent effects of aerobic training

- on pressure pain threshold in overweight males: a randomised trial. *Eur J Pain*. 2018; doi: 10.1002/ejp.1277.
246. Li FH, Li T, Ai JY, Sun L, Min Z, Duan R, Zhu L, Liu YY, Liu TC. Beneficial Autophagic Activities, Mitochondrial Function, and Metabolic Phenotype Adaptations Promoted by High-Intensity Interval Training in a Rat Model. *Front Physiol*. 2018; 9:571. doi: 10.3389/fphys.2018.00571.
247. Green, D.J., Eijssvogels, T., Bouts, Y.M., Maiorana, A.J., Naylor, L.H., et al. (2014) Exercise training and artery function in humans: nonresponse and its relationship to cardiovascular risk factors. *J Appl Physiol*. 117(4):345-52.
248. González-Ruíz, K., Correa-Bautista, J.E., Izquierdo, M., García-Hermoso, A., Dominguez-Sanchez, M.A., et al. (2018) Effects of an exercise program on hepatic metabolism, hepatic fat, and cardiovascular health in overweight/obese adolescents from Bogotá, Colombia (the HEPAFIT study): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 19(1):330.
249. Sharman, J.E., La Gerche, A., Coombes, J.S. (2015) Exercise and cardiovascular risk in patients with hypertension. *Am J Hypertens*. 28(2): 147-58.
250. Diaz KM, Shimbo D. Physical activity and the prevention of hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2013;15(6):659-68.
251. Agnoletti D. The aerobic exercise training in hypertension: a matter of baking ingredients. *J Hypertens*. 2018; 36(8):1651-1653.
252. Safarimosavi S, Mohebbi H, Rohani H. High-Intensity Interval vs. Continuous Endurance Training: Preventive Effects on Hormonal Changes and Physiological Adaptations in Prediabetes Patients. *J Strength Cond Res*. 2018; doi: 10.1519/JSC.0000000000002709.
253. Wewege M, van den Berg R, Ward RE, Keech A. The effects of high-intensity interval training vs. moderate-intensity continuous training on body composition in overweight and obese adults: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2017; 18(6):635-646.
254. Pescatello, L.S., Franklin, B.A., Fagard, R., Farquhar, W.B., Kelley, G.A., et al. (2004) American College of Sports Medicine. American College of Sports Medicine position stand. Exercise and hypertension. *Med Sci Sports Exerc*. 36(3): 533-53.
255. Sharman, J.E., La Gerche, A., Coombes, J.S. (2005) Exercise and cardiovascular risk in patients with hypertension. *Am J Hypertens*. 28(2): 147-58.

256. Libonati, J.R., Sabri, A., Xiao, C., MacDonnell, S.M., Renna, B.F. (2011) Exercise training improves systolic function in hypertensive myocardium. *J Appl Physiol.* 11(6): 1637-43
257. Carneiro-Júnior, M.A., Quintão-Júnior, J.F., Drummond, L.R., Lavorato, V.N., Drummond, F.R., et al. (2014) Effect of exercise training on Ca²⁺ release units of left ventricular myocytes of spontaneously hypertensive rats. *Braz J Med Biol Res.* 47(11):960-5.
258. Carneiro-Júnior, M.A., Quintão-Júnior, J.F., Drummond, L.R., Lavorato, V.N., Drummond, F.R., et al. (2013) The benefits of endurance training in cardiomyocyte function in hypertensive rats are reversed within four weeks of detraining. *J Mol Cell Cardiol.* 57: 119-28.
259. Finkler M, Lichtenberg D, Pinchuk I. The relationship between oxidative stress and exercise. *J Basic Clin Physiol Pharmacol.* 2014; 25(1):1-11.
260. Halliwell B, Whiteman M. Measuring reactive species and oxidative damage in vivo and in cell culture: how should you do it and what do the results mean? *Br J Pharmacol.* 2004; 142:231–255.
261. Pingitore A, Lima GPP, Mastorci F, Quinones A, Iervasi G, Vassalle C. Exercise and oxidative stress: potential effects of antioxidant dietary strategies in sports. *Nutrition.* 2015;31(7–8):916–922
262. Aro CEP, Guzmán JAR, Muñoz MES, González BEV. Effects of high intensity interval training versus moderate intensity continuous training on the reduction of oxidative stress in type 2 diabetic adult patients: CAT. *Medwave.* 2015; 15(7):1–13.
263. Ramos JS, Dalleck LC, Tjonna AE, Beetham KS, Coombes JS. The impact of high-intensity interval training versus moderate-intensity continuous training on vascular function: a systematic review and meta-analysis. *Sports Med.* 2015;45(5):679-92.
264. Covas MI, Elosua R, Fitó M, Alcántara M, Coca L, Marrugat J. Relationship between physical activity and oxidative stress biomarkers in women. *Med Sci Sports Exerc.* 2002;34(5):814-9.
265. Criswell D, Powers S, Dodd S, Lawler J, Edwards W, Renshler K. High intensity training-induced changes in skeletal muscle antioxidant enzyme activity. *Med Sci Sports Exerc.* 1993; 25, 1135–1140.

266. Steinbacher P, Eckl P. Impact of oxidative stress on exercising skeletal muscle. *Biomolecules*. 2015; 5(2):356–377.
267. Garciarena, C.D., Pinilla, O.A., Nolly, M.B., Laguens, R.P., Escudero, E.M., et al. (2009) Endurance training in the spontaneously hypertensive rat: conversion of pathological into physiological cardiac hypertrophy. *Hypertension*. 53(4): 708-14.
268. Delwing-de Lima D, Ulbricht ASSF, Werlang-Coelho C, Delwing-Dal Magro D, Joaquim VHA, Salamaia EM, de Quevedo SR, Desordi L. Effects of two aerobic exercise training protocols on parameters of oxidative stress in the blood and liver of obese rats. *J Physiol Sci*. 2017; doi: 10.1007/s12576-017-0584-2.