



УНИВЕРЗИТЕТ У ПРИШТИНИ

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

Пп др Сениша Машић

**АКУТНИ ХОРМОНСКИ ОДГОВОР У ТОПЛОТНОМ СТРЕСУ
КОМБИНОВАНИМ СА ФИЗИЧКИМ НАПОРОМ**

Докторска дисертација

Докторанд

Пп др Сениша Машић

Ментор

ВС проф. др Соња Марјановић

Проф. др Александар Ћорац

Косовска Митровица, 2022. године

**УНИВЕРЗИТЕТ У ПРИШТИНИ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ**



**АКУТНИ ХОРМОНСКИ ОДГОВОР У ТОПЛОТНОМ СТРЕСУ
КОМБИНОВАНИМ СА ФИЗИЧКИМ НАПОРОМ**

Докторска дисертација

Докторанд

Пп др Сениша Машић

Ментор

ВС проф. др Соња Марјановић

Проф. др Александар Ћорац

Косовска Митровица, 2022. године

САДРЖАЈ

1. Увод

1.1. Топлотна хомеостаза човека

1.2. Механизми одржања унутрашње температуре

1.2.1. Терморегулација

1.2.2. Физиологија терморегулације

1.2.2.1. Бихејвиорална терморегулација

1.2.2.2. Аутономна терморегулација

1.2.3. Физиологија осећаја топлоте и хладноће

1.2.3.1. Терморецептори

1.2.3.2. Термосензитивни неурони и њихова аферентна влакна

1.2.3.3. Локализована перцепција топлоте и хладноће

1.2.3.4. Општи осећај топлоте и хладноће

1.2.3.5. Перцепција штетне топлоте и хладноће

1.2.3.6. Аферентни сигнали за аутономну терморегулацију

1.2.3.7. Аутономни ефекторски одговор

1.3. Кардиоваскуларни одговор

1.4. Дехидрација организма

1.5. Ментална способност у топлотном стресу

1.6. Физички напор и топлотни стрес

- 1.7. Топлотна болест
- 1.8. Хормонске промене у топлотном стресу
- 1.9. Метаболички и имунски одговор у топлотном стресу
- 1.10. Превенција топлоте болести
- 1.11. Топлотно оптерећење
- 1.12. Топлотни комфор
2. Хипотезе истраживања
3. Циљеви истраживања
4. Испитаници и методе истраживања
 - 4.1. Испитаници
 - 4.2. Методе антропометријских, ергометријских и биохемијских мерења
 - 4.3. Методе испитивања климатских услова
 - 4.4. Методе термометријских испитивања
 - 4.4.1. Методе мерења температуре коже
 - 4.4.2. Методе мерења тимпаничне температуре
 - 4.4.3. Методе мерења срчаног рада
 - 4.4.4. Израчунавање показатеља термотолеранције
 - 4.5. Дизајн истраживања
 - 4.6. Протокол истраживања
 - 4.7. Статистичка анализа
5. Резултати

5.1. Резултати антропометријских и ергометријских испитивања

5.2. Резултати испитивања термофизиолошких показатеља

5.3. Резултати испитивања биохемијских и хормонских показатеља

6. Дискусија

7. Закључак

8. Литература

1. УВОД

1.1. Топлотна хомеостаза човека

Људска бића су хомеотермни организми, што значи да морају одржавати телесну температуру унутар уских граница без обзира на различите услове средине. Топлотна хомеостаза се у људи одржава у опсегу између 36,5 и 37,5 °C, иако су екстремно високе вредности унутрашње температуре (преко 40 °C) регистроване у спортиста и особа професионално изложених веома топлим условима. Ове температуре заиста представљају горњу границу физиолошке толеранције људског организма, али то не значи да се у реалности не јављају у радном окружењу. Стога, и даље постоји потреба да се овај проблем детаљно проучава. Унутрашња температура (или температура језгра, централна температура) подразумева температуру крви, унутрашњих органа и дубоких ткива човековог организма. Човек много лакше одржава телесну температуру у хладним спољашњим условима, пошто се може заштитити одећом, или коришћењем загрејаних затворених простора (1 Zeba S, et al, 2016). Међутим, није лако спречити пораст унутрашње температуре у топлој средини, поготово када се спроводи интензивна физичка активност (2 Jovanovic D, et al, 2014. a).

Између појединаца уочавају се варијације у вредности унутрашње температуре у мировању, које одражавају индивидуални диверзитет унутар популације изложене топлоти. То значи да појединци могу показивати различиту толеранцију на рад у топлој средини. Неке особе нису у стању да толеришу чак ни благи пораст унутрашње температуре, док друге могу наставити да раде при знатно вишим температурама од нормалних. Чиниоци који условљавају ове варијације и даље нису довољно познати.

Топлотна хомеостаза се одржава постизањем равнотеже између различитих начина примања и елиминисања топлоте из организма. Постоје два основна извора топлотног оптерећења:

- Амбијентално, које може бити позитивно или негативно, односно може довести до примања топлоте или њеног елиминисања из тела;
- Метаболичко, које се генерише мишићном активношћу.

Човек размењује топлоту са околином поко четири механизма (3 Cramer MN, Jay O, 2016):

- топлотним провођењем (кондукцијом),
- струјањем (конвекцијом),
- зрачењем (радијацијом) и
- евапорацијом, односно испаравањем зноја.

Топлотно провођење представља механизам преноса топлоте између два тела различите температуре преко њихове додирне површине. То значи да је за овај начин преношења неопходан физички контакт. Пренос топлоте следи топлотни градијент, односно топлота се може преносити искључиво у смеру од топлијег тела према хладнијем. Топлотна енергија се преноси буквално са молекула на молекул. Топлији молекул успорава своје кретање пошто је предао део своје топлотне енергије, док се хладнији молекул креће брже након што је ту енергију примио. Трансфер топлоте траје теоријски све док се температуре два тела не изједначе. Интензитет топлотног трансфера кондукцијом зависи од разлике у температури између два тела и од њихове топлотне проводљивости.

Топлотно струјање представља конвективну размену топлоте између коже човека и ваздуха у непосредном окружењу и диктирано је разликом у температури између ваздуха и коже, уз допринос брзине кретања ваздуха око коже. Када је температура ваздуха виша од температуре коже, долази до предавања топлоте у тело и до пораста телесне температуре, а када је температура коже виша од температуре ваздуха процес је обрнут, односно тело губи топлоту. Пошто је топао ваздух лакши од хладног (због тога што му је густина мања), он се диже са топлије коже и замењује га хладнији ваздух, тако да се процес хлађења коже понавља.

Топлотно зрачење (или радијација) представља стално емитовање топлоте са површине људског тела у форми електромагнетних таласа. Наравно, и остали чврсти предмети у човековом окружењу такође емитију топлотну енергију на овај начин. Интензитет емисије одређен је вредношћу апсолутне температуре површине која зрачи. Стога, уколико је површина тела топлија од просечне вредности површина предмета у његовом окружењу нето размена иде у смеру одавања топлоте, а степен одавања зависи од разлике у температурама. Овај облик топлотне размене не захтева директан молекулски контакт између објеката. Сунце је тело са изузетно моћном радијацијом, тако да излагање његовом зрачењу увелико смањује могућност елиминације вишка топлоте из организма. Уколико температура објеката у човековом окружењу превазилази температуру коже, енергија ће се апсорбовати у човеково тело.

Ова три механизма следе топлотни градијент, што значи да се трансфер топлоте одиграва искључиво од топлијег тела према хладнијем. Ти механизми су ефикасни за хлађење организма у условима када је околина хладнија, али не и када је спољашња температура блиска или виша од температуре коже. Тада као једини начин за одавање топлоте преостаје **евапорација**, ендотерман процес којим се топлота губи услед превођења воде у водену пару. Када вода испарава са површине коже, топлота која је потребна да би се течност трансформисала у гас одаје се са коже, што доводи до хлађења организма.

До евапоративног одавања топлоте долази у епителу респираторног тракта, затим у кожи, а нежељени губитак топлоте овим путем посебно је значајан у условима када је отворена грудна или трбушна дупља (на пример приликом повреда или хируршких интервенција) (4 Зеба С, 2021). Тада долази до испаравања велике количине водене паре, што значајно доприноси периоперативној хипотермији и то представља велики ризик при оваквим интервенцијама.

Постоји и стални губитак воде преко коже који није повезан са знојним жлездама. Људска кожа није водонепропусна, тако да мала количина воде стално пролази кроз поре и испарава. Овај губитак није подложен физиолошкој регулацији и зове се *perspiratio insensibile*.

Знојење, напротив, представља активан процес који захтева енергију и под контролом је симпатичког нервног система. Интензитет знојења се може аутономно контролисати,

а самим тим и губитак топлоте. Контактне површине између људског тела и околине обично су веома мале, а зрачење и струјање су недовољни да спрече прегревање организма током интензивног физичког рада у топлом окружењу, тако да је испаравање зноја у тим условима једино ефикасно. При амбијенталној температури преко 36 °C, одавање топлоте из организма могуће је искључиво евапорацијом. Овако високе температуре доводе до тога да тело прима топлоту провођењем, струјањем и зрачењем, а знојење постаје профузно како би се одржала равнотежа између примања топлоте и губитка испаравањем зноја. Да би овај процес био ефикасан, зној мора да испари, односно претвори се у водену пару. Евапорација се одвија без обзира на топлотни градијент, али зато прати градијент парцијалног притиска водене паре. Уколико је релативна влажност ваздуха велика, или човек носи непропусну одећу и опрему, зној не може да испари, већ цури низ тело или се упија у одећу. У овим случајевима није могуће ефикасно одавање топлоте (5 Jovanovic D et al, 2014 b). Напротив, само знојење доводи до губитка воде и електролита, што организм доводи у додатну опасност од дехидрације.

Осим описаних механизма размене топлоте између људског тела и околине, унутрашња топлота се додатно генерише метаболичким процесима у организму. Специфично динамско дејство хране (односно „факултативна термогенеза“) тек незнатно доприноси производњи топлоте, међутим огроман утицај има топлота произведена физичким радом. Повећање телесне топлоте је директна последица реакција у склопу енергетског метаболизма. Када је мишић активан, овај допринос је изузетно велик. На пример, у мировању је степен производње телесне топлоте релативно низак; кисеонична потрошња у миру је приближно 250 mL/min што одговара производњи топлоте од 70 W. Током физичке активности, кисеонична потрошња може осмоструко нарасти, чему следи и одговарајући пораст производње топлоте. Разликују се четири карактеристике физичке активности које могу да утичу на метаболичко оптерећење топлотом:

- интензитет активности,
- врста активности,
- образац активности и
- положај тела у току активности.

Интензитет физичке активности очигледно модулише продукцију метаболичке топлоте. Мишићни рад је заправо веома неефикасан процес. Велики мишићи као што

су мишићи руку и ногу могу да достигну максимално 20-25% ефикасности механичког рада. То значи да се чак 75-80% енергије произведене да би се извршио неки рад уопште не претвара у кинетичку енергију која покреће тело, него у топлоту, тако да је јасно зашто је интензитет физичке активност важан чинилац производње метаболичке топлоте.

Када је у питању **врста активности**, већина физичке активности представља мешавину динамичких и статичких компоненти. Када се удео статичке активности (односно физичке активности без померања тела, односно без вршења спољашњег рада) повећа, мишићи постају још мање ефикасни, што значи да се још више ангазоване енергије претвара у топлоту него при динамичком раду (односно раду који покреће тело). Стога и врста физичке активности утиче на метаболичко оптерећење организма топлотом.

Осим тога, улогу игра и сам **образац физичке активности**. Неповољан образац смењивања рада и пауза, на пример, може довести до тога да особа не може да искористи могућност да застане и расхлади се, што може да смање ефикасност терморегулације и толеранцију на топлотни стрес. Са друге стране, уколико се омогући да појединац самостално уведе паузе, и топлотно оптерећење ће се смањити.

Најзад, **неповољан положај тела при раду** такође може допринети топлотном оптерећењу у мишићима. Механичко оптерећење услед неповољног положаја имаће за последицу додатну производњу топлоте у мишићима која ће допринети укупном повећању топлоте у телу.

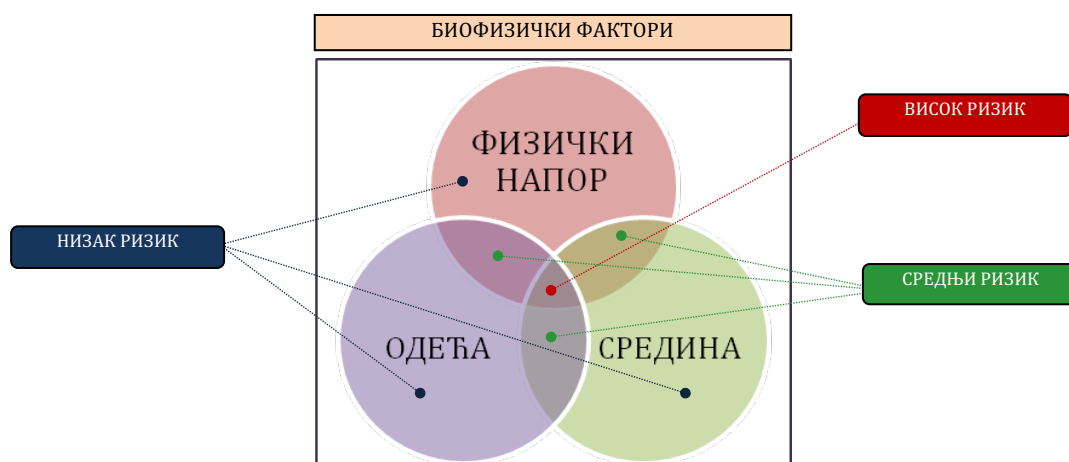
Топлотни стрес се може јавити у компензованом и некомпензованом облику. Способност компензације топлотног стреса превасходно је одређена биофизичким чиниоцима (услови спољашње средине, одећа, интензитет физичког напора), а умерено је под утицајем биолошког стања (аклиматизација на топлоту и хидрација).

Компензовани топлотни стрес (КТС) се јавља када је губитак топлоте у равнотежи са њеним стварањем, тако да се може достићи равнотежно стање (*steady-state*) унутрашње температуре при датој физичкој активности. Обично је присутан при већини активности везаних за реализацију наменских задатака.

Некомпензовани топлотни стрес (НКТС) се јавља када захтеви за одавањем топлоте испаравањем зноја превазилазе евапоративни капацитет околине. Током

некомпензованог топлотног стреса организам не може да постигне равнотежно стање унутрашње температуре, тако да она расте све док се не достигне физиолошка граница и не дође до исцрпљења. Амбијентални услови који потенцирају некомпензовани топлотни стрес јесу миран, влагом засићен ваздух и непропусна одећа.

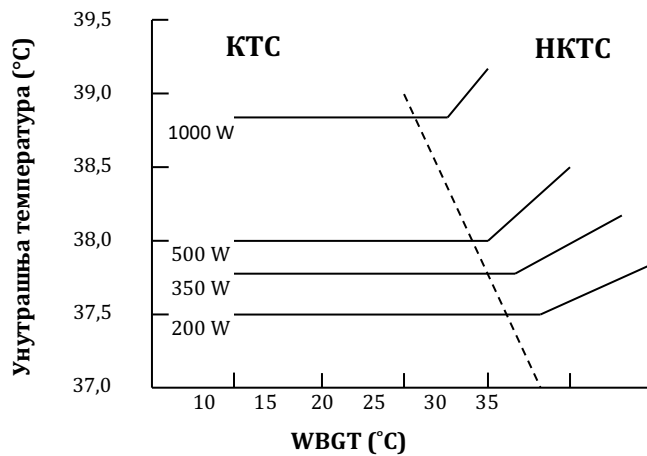
Како смо већ образложили, способност за компензацију топлотног стреса примарно је одређена биофизичким факторима (услови средине, одећа и интензитет физичког напора), а делимично је зависна и од биолошких услова (аклиматизација на топлу средину и хидратација). Однос између основних фактора топлотног стреса и нивоа ризика приказан је у графичком облику на Слици 1.



Слика 1. Биофизички фактори и нивои ризика

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

Слика 2 приказује равнотежно стање унутрашње температуре (за аклиматизованог, еухидрисаног, лако одевеног појединца) која се може очекивати при различитој метаболичкој активности, од лаког до изузетно напорног рада (од 200 W до 1000 W) и при различитим условима средине, а према индексу WBGT (6 Јовановић Д, 2014 V).



Слика 2. Одговор унутрашње температуре током физичког рада различитог интензитета у зависности од компензације топлотног стреса

Утицај одеће на способност компензације топлотног стреса такође је значајан. Пренос топлоте везан за влагу има дуални карактер. Када зној испарава као пара, тада пара пролази кроз поре порозног материјала. При овом проласку пара може да се кондензује у одећи, чиме се ослобађа топлота, на исти начин као што се при испаравању зноја или воде одводи топлота. Сав зној не доспева тренутно до одеће. Један део остаје на кожи или се унутрашњи слој одеће који је у контакту са кожом, кваси знојем који пролази даље међувлакнастим простором у тканини под дејством капиларних сила (тзв. *wicking effect*) или се у спољном слоју одеће кондензује влага. Присутност влаге условљава два додатна процеса:

- пренос топлоте кондукцијом кроз воду, који је могућ, али није значајан уколико запремина воде не представља знатан удео у тоталној запремини одеће и
- испаравање и дифузија водене паре, што је механизам преноса топлоте који је веома ефикасан и често доминантан, чак и при врло малим количинама воде у тканини.

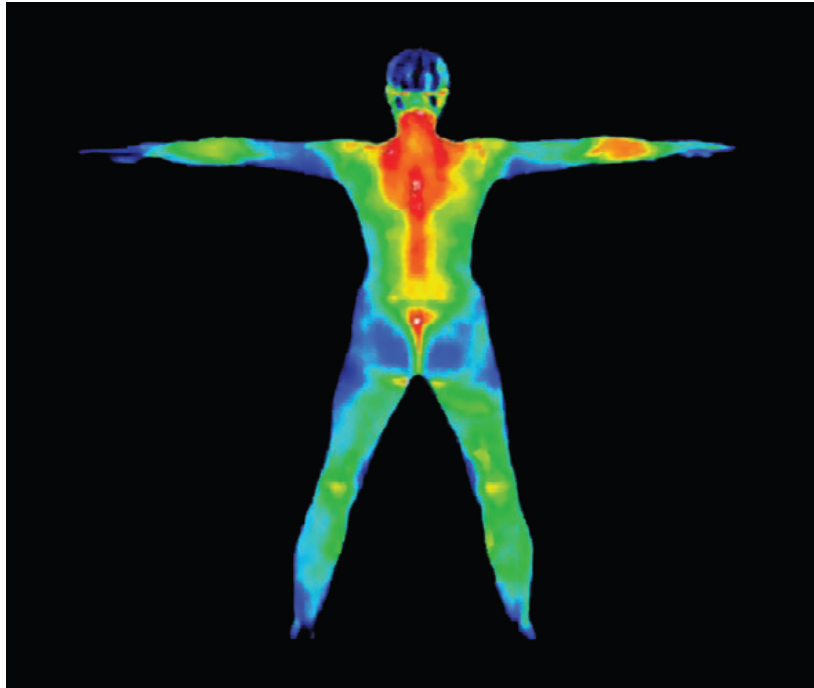
Комбинација топлотног стреса, дехидрације и физичког напора намеће људском организму тежак физиолошки изазов. Физичка активност на високим температурама захтева од организма да се симултано прилагоди растућим захтевима

кардиоваскуларне хомеостазе, контроле терморегулације и одржања мишићне енергетике. Када се на то још надогради и дехидрација, што је чест случај, последице по здравље и физичку способност могу бити веома озбиљне (7 Hargreaves M, 1996).

Топлотна равнотежа човека се одржава успостављањем равнотеже између примања и одавања топлоте. Повећање садржаја топлоте у организму зависи од метаболизма, а исто тако и од примања топлоте услед зрачења и струјања када су температуре средине изнад температуре коже (36 °C). Унутрашња телесна температура током напорне активности у топлој средини може достићи 40 °C, чак и 41 °C. Организам се хлади евапорацијом зноја, али то може довести до губитка воде и електролита, што потенцијално оштећује кардиоваскуларну функцију и изазива дехидрацију, а то још више компромитује способност за одавање топлоте и убрзава повећање телесне температуре. Хипертермија која се развија током физичке активности у топлој средини представља основни лимитирајући фактор физичке способности. Воља за физичком активношћу бива умањена, а повећање температуре унутар контрахованог скелетног мишића ремети дистрибуцију електролита, што значајно компромитује способност мишића да одржи снагу током активности (7 Hargreaves M, 1996). Веома топли услови заједно са физичким напором изазивају типичан стресни одговор, са секрецијом катехоламина и кортизола и леукоцитозом (8 Brenner I, et al, 1998). Мења се и енергетски метаболизам у смислу повећања искоришћења гликогена (нарочито анаеробним путем) услед појачања симпато-адреналног одговора и повишења интрамукуларне температуре (9 Febbraio MA, 2001).

Производња топлоте током физичке активности је 15 до 20 пута већа него у миру, што може условити пораст унутрашње телесне температуре за 1 °C на сваких 5 минута, ако се не укључи терморегулацијско прилагођавање.

Топлота у телу није равномерно распоређена. Најтоплији су труп и кожа изнад великих крвних судова, што показује Слика 3.



Слика 3. Дистрибуција топлоте у човековом телу

Отпор преношењу топлоте из унутрашњости тела у кожу у циљу хлађења организма, одређен је карактеристикама *топлотног омотача*. Са гледишта терморегулације, то је слој који се састоји од мишића, масти и коже. Ако је у омотачу присутна вазоконстрикција, пренос топлоте из унутрашњости у кожу махом се одвија путем провођења. Када се проток крви кроз ткива омотача повећа, укључује се и компонента преноса топлоте струјањем. Способност изолације топлотног омотача повезана је са дебелином поткожног слоја масти, тако што за сваки милиметар дебелине коже, изолација (која нормално износи $0,0022 \text{ m}^2 \text{ }^\circ\text{C/W}$) расте за $0,0048 \text{ m}^2 \text{ }^\circ\text{C/W}$ (10 Mirales R, et al, 1993).

Када је у вазоконстрикцији, мишићни слој омотача формира значајан део изолације (60-80%). Међутим, када се врши физичка активност, прокрвљеност активних мишића се јако повећа, а допринос мишића изолацији топлотног омотача се екстремно смањи, тј. мишићни слој престаје да буде део омотача и придружује се унутрашњем сегменту тела. Стога, повећање активности доводи до смањења изолације омотача. При високом интензитету метаболизма (преко 10 пута већем од базалне вредности), изолацијска способност омотача се смањује на десетину до петину максималне вредности (11 Sutton JR, 1996).

Постоји повезаност између укупне телесне масе и топлотног провођења омотача, с тим да појединци који су виши и веће телесне масе показују мању способност провођења. Масно ткиво има мањи топлотни капацитет у односу на безмасна ткива као што су крв, мишићи и кости. Стога, особе са већим процентом телесне масти имају мањи укупни топлотни капацитет, па тако брже повећавају своју унутрашњу температуру при датој акумулацији топлоте. Са друге стране, појединци који су виши и имају већу телесну масу имају већу површину тела, а са повећањем површине тела повећава се подручје лучења зноја, као и проток крви кроз кожу, што олакшава одавање топлоте (12 Aoyagi Y, et al, 1997).

Ове, као и друге индивидуалне карактеристике (пол и аеробна способност) имају већи утицај на толеранцију топлоте у условима ограничене евапорације (топли и влажни услови), а мањи у топлим и сувим условима, као и у хладноћи.

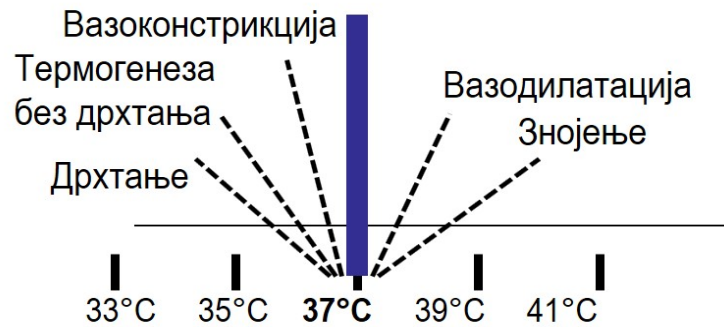
1.2. Механизми одржања унутрашње температуре

1.2.1. Терморегулација

Физиологија осећаја топлоте и хладноће, терморегулација и измена телесне топлоте веома су сложени процеси. Вредност телесне температуре није једнообразна величина која важи за цео организам, већ варира у зависности од места где се мери.

Физиологију терморегулације треба разматрати као модел са два компартмана: унутрашњи или централни и периферни (13 Tan CL, Knight ZA, 2018). Одржавање константне вредности унутрашње телесне температуре штити од промене температуре важна ткива и органе као што је мозак, на пример. Систем а одржање температуре обухвата основне путеве преко којих осећај хладноће и топлоте из коже и висцералних органа, али такође и повећање температуре у можданим структурама, изазивају промене у терморегулаторним ефекторним ткивима како би се супроставили промени температуре.

Две трећине телесне топлоте је садржано у централном компартману који представља главни депо топлоте. Чине га велики органи трупа и мозак. Распон ових граничних вредности нормално износи $\pm 0,5 \text{ }^\circ\text{C}$, што омогућава оптималну функцију ћелијских ензима (Слика 4).

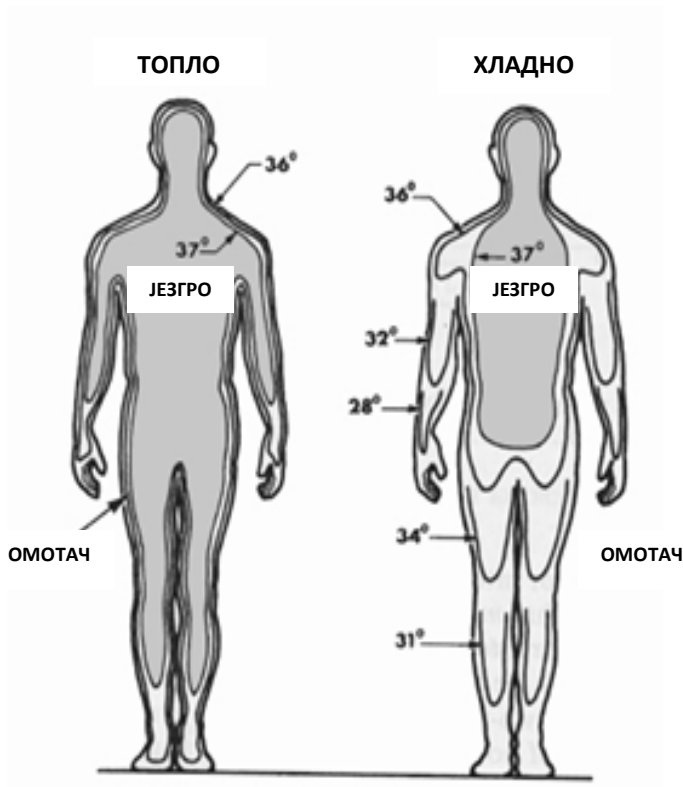


Слика 4. Терморегулаторни прагови

Периферни компартман чине екстремитети, кожа и поткожно ткиво. Они садрже једну трећину укупне телесне топлоте. За разлику од централног компартмана, периферна ткива показују широке варијације у температури. Температура периферног компартмана варира у зависности од температуре околине. Обично је за 2 до 3 $^\circ\text{C}$ нижа од унутрашње телесне температуре. У екстремним условима температура појединих тачака на периферији људског тела може бити нижа и до 20 $^\circ\text{C}$ од унутрашње телесне температуре.

Док централни компартман представља главни извор топлоте, периферна ткива се понашају као резервоар топлоте који може да преузме или отпусти топлоту како би се унутрашња температура одржавала у уским границама (Слика 5).

Терморегулација се заснива на реакцији организма на вишеструке сигнале из готово свих типова ткива. Телесна топлота се ствара метаболизмом, дрхтањем и физичком активношћу. Механизми дејства у сврху одбране од хладноће укључују промену понашања (облачење, склањање у топлију средину), затим термогенезу без дрхтања у смеђем масном ткиву, дрхтање у скелетним мишићима и вазоконстрикцију коже.



Слика 5. Топлотна дистрибуција између језгра и омотача у људском организму у различитим температурним условима

Механизми за одбрану од топлоте такође доводе до промене понашања (скидање одеће, прекид физичке активности, склањање у хладнију средину), а такође и вазодилатацију у кожи и знојење. Терморегулацијски механизми не утичу на ниво базалног метаболизма (14 Andrzejowski J, Riley C, 2019).

1.2.2. Физиологија терморегулације

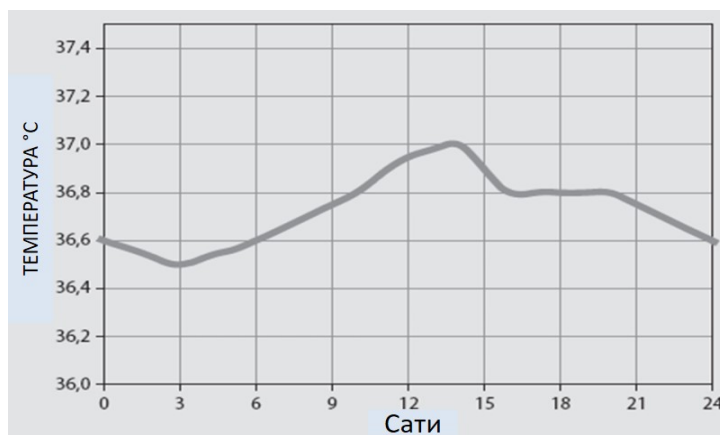
За одржавање топлотне хомеостазе, терморегулаторни систем човека се примарно ослања на бихејвиоралну терморегулацију, а секундарно на аутономни одговор. Бихејвиорална терморегулација је веома моћан механизам, док аутономна

терморегулација, у екстремним условима околине има само ограничен капацитет у спречавању хипертермије (15 Griffin JD, et al, 2001).

Све активности терморегулаторног система контролише мозак како би се постигла оптимална унутрашња температура за одговарајуће молекулске активности, те нормално функционисање ензима, протеинских рецептора и јонских канала.

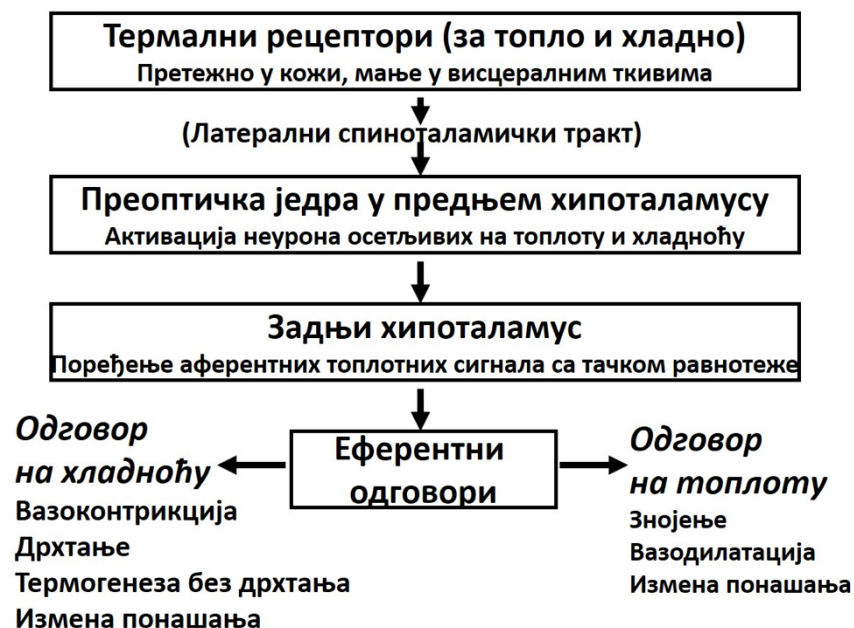
Унутрашња телесна температура (термичко језгро тела) се може дефинисати као унутрашња температура ткива која се у нормалним условима не мења са променом циркулације и одавањем топлоте у околину. Промена у циркулацији и губитак топлоте у околину доводе до промене температуре на периферији тела (16 Flouris AD, 2011).

Нормално, код људи се унутрашња телесна температура одржава између 36,5 и 37,5 °C упркос променљивим условима околине (17 The Commission for Thermal Physiology of the International Union of Physiological Sciences, 2001). Унутрашња телесна температура варира у зависности од циркадијалног ритма, а код жена се мења и у складу са фазама месечног циклуса и то за око 0,5 °C. Најнижа вредност је током ноћи, а највиша у раним поподневним сатима (Слика 6).



Слика 6. Вредности унутрашње телесне температуре зависно од циркадијалног ритма

Одржавање унутрашње телесне температуре унутар уских граница захтева балансирање између производње и губитка топлоте. То се постиже контролним системом који се састоји од термалних рецептора и аферентних нервних путева, интеграционог центра за термалне стимулусе и еферентних путева за аутономну и бихејвиоралну регулацију (Слика 7).



Слика 7. Схематски приказ контроле терморегулације

1.2.2.1. Бихејвиорална терморегулација

Бихејвиорална или вољна терморегулација је веома важан и моћан механизам за контролу телесне температуре. Његово покретање више зависи од осећаја топлоте на периферији него од централне температуре (18 Romanovsky AA, 2007). У бихејвиоралну или вољну терморегулацију укључене су бројне регије мозга попут инсуле, предње цингуларне регије, примарног и секундарног соматосензорног и орбитофронталног кортекса и амигдала, као и дорзомедијалног хипоталамуса (16 Flouris AD, 2011).

Бихејвиорална терморегулација доводи до покретања свесних одлука како би се сачувала топлотна равнотежа кад год је то могуће помоћу терморегулаторних одговора који доводе до промене размене топлоте тела са околином. Бихејвиорална терморегулација укључује свесно или несвесно смањење радне активности или престанак рада како би се спречио настанак термалних повреда тела, а често помаже да се избегне надоласећи топлотни стрес. Бихејвиорална терморегулација такође укључује

планирање адекватних услова у радном простору у складу са топлотним карактеристикама.

1.2.2.2. Аутономна терморегулација

Активирање аутономне терморегулације започиње када дође до промене унутрашње телесне температуре, а бихејвиоралана терморегулација није била адекватна или није била довољно успешна да одржи топлотну хомеостазу (16 Flouris AD, 2011). За аутономну терморегулацију важнији су централни термосензори од периферних терморептора (18 Romanovsky AA, 2007). Најважнији регулаторни центар аутономног терморегулационог система је хипоталамус, који се може поделити на предњу регију, средњу, задњу и бочну регију. Најбитнији део за аутономну терморегулацију представља предња регија са преоптичким једром.

Преоптичко једро је најважнији регулаторни центар аутономног терморегулаторног система. Оно прима топлотне информације из унутрашњости тела и информације о температури коже, што за последицу има покретање аутономних терморегулаторних процеса попут знојења, вазодилатације, вазоконстрикције и дрхтања. Преоптичко једро садржи температурно осетљиве и температурно неосетљиве неуроне. Око 30% температурно осетљивих неурона спада у групу осетљивих на топлоту. Мањи део неурона је осетљив на хладноћу. Ови топлотно осетљиви неурони су од изузетног значаја за терморегулацију и активирају се са променом температуре (15 Griffin JD, et al, 2001).

Прикупљање улазних топлотних информација из можданог стабла одвија се помоћу дендрита неурона (18 Romanovsky AA, 2007). Медијални дендрити неурона који су оријентисани вертикално према перивентрикуларној регији могу добити информације из спиноталамичког тракта, који се приближава бочном предњем хипоталамусу кроз перивентрикуларни слој (19 Griffin JD, Boulant JA, 1995). Такође, медијални дендрити неурона који су осетљиви на топлоту досежу до треће мождане коморе где могу добити хемосензитивне стимулусе преко ендогених супстанци из цереброспиналне течности треће коморе.

Преношење топлотних информација на предњи хипоталамус иде и преко бочних дендрита топлотно осетљивих неурона, преко медијалног снопа предњег мозга (19 Griffin JD, Boulant JA, 1995). На овај начин преоптички топлотно осетљиви неурони делују као интегратори топлотне информације. Осетљиви су на сопствену температуру, а такође примају аферентне информације са коже и других терморептора у телу (18 Romanovsky AA, 2007).

Чињеница да је већина температурно осетљивих неурона осетљива на топлоту вероватно је узрокована високом možданом температуром, која је много ближа горњој граници преживљавања него доњој граници. Другим речима, прегревање централног компартмана је много опасније од хлађења. Уколико дође до прегревања, неопходно је покретање тренутног и интензивног одговора (18 Romanovsky AA, 2007).

Иако се дуго претпостављало да се информације са термосензитивних неурона интегришу путем мреже у неку средњу температуру која се упоређује са спољашњим или унутрашњим референтним сигналом како би се генерисао термоефекторски одговор, ова мрежа још увек није пронађена.

Последњих година је предложен други модел. У овом моделу су термосензитивни неурони повезани преко бројних других неурона са ефекторском ћелијом, на пример скелетном мишићном ћелијом. Када се активира термосензитивна ћелија, долази до активације повезаних неурона и шаље се сигнал ефекторној ћелији. Када се активира велики број термосензитивних ћелија јавља се термоефекторни одговор. Овај модел функционише без учешћа наше воље. Такође објашњава како температура дубоких ткива и температура коже доприноси терморегулацији (18 Romanovsky AA, 2007).

У ове процесе укључени су многи неурони и интернеурони, трансмитери и рецепторски системи. Поред јонских канала укључени су трансмитери попут хистамина, норадреналина, допамина, 5-хидрокситриптамина, ацетилхолина, простагландина E1, неуропептида попут орексина А и Б и неуропептида Y.

1.2.3. Физиологија осећаја топлоте и хладноће

Како смо већ навели, људско тело поседује температурно осетљиве ћелије (терморелептори) које генеришу топлотне информације које се затим помоћу специјализованих нервних влакна и путева преносе у мозак. Ћелије које су осетљиве на хладноћу и ћелије осетљиве на топлоту разликују се анатомски и физиолошки и имају различите функције (4 Zeba S, 2021).

Аферентни сигнали топлог и хладног помажу у препознавању предмета и материјала путем додира (20 Schepers RJ, Ringkamp M, 2009). Такође, помажу да тело осети топло или хладно (интерорецепција), те помажу у откривању потенцијално штетних топлотних стимулуса, који на пример, могу довести до опекотина и тиме нарушити интегритет коже. Информација о оваквој опасно високој температури детектује се специјалним терморелепторима и транспортује се специјалним нервним влакнима за разлику од безазлених топлотних информација (21 Bräuer A, 2017). То омогућава брзу реакцију на екстремно хладне или вреле предмете и помаже одржавању константне телесне температуре. Терморегулација је само једна функција коју покрећу осећаји топлоте и хладноће (21 Bräuer A, 2017).

Структуре које учествују у процесу стварања осећаја топлоте и хладноће су:

1. Терморелептори,
2. Неурони осетљиви на температуру (или термосензитивни неурони) и њихова аферентна нервна влакна,
3. Неуронски путеви у кичменој мождини и мозгу,
4. Специјална једра у таламусу и хипоталамусу и
5. Кора мозга

1.2.3.1. Терморецептори

Температура се региструје у слободним нервним завршецима термосензитивних неурона преко специфичних протеинских рецептора (Слика 8). То су јонски канали који су релативно неселективно пропустљиви за катјоне, укључујући натријум, калцијум и магнезијум. У зависности од температуре, јонски канали пропуштају јоне. Начелно, свака биохемијска реакција, сваки ензим и јонски канал су у одређеној мери зависни од температуре (21 Bräuer A, 2017).



Слика 8. Терморецептори у кожи

Рецепторски протеински јонски канал се састоји од шест трансмембранских протеина који могу детектовати топлотни осећај у распону од екстремне (и опасне) хладноће до екстремне топлоте (22 Patapoutian A, et al, 2003). Ови терморецептори су карактеристични по томе што их може активирати само температура. Неки се активирају топлотом, а неки хладноћом (20 Schepers RJ, Ringkamp M, 2009). Свака врста рецептора има специфичан температурни распон при којем се активира (Табела 1). Осим температуром, неки рецептори се могу активирати и неким хемијским једињењима – ментолом или капсаицином, што чини да њихову апликацију на кожи доживљавамо као хладноћу или топлоту.

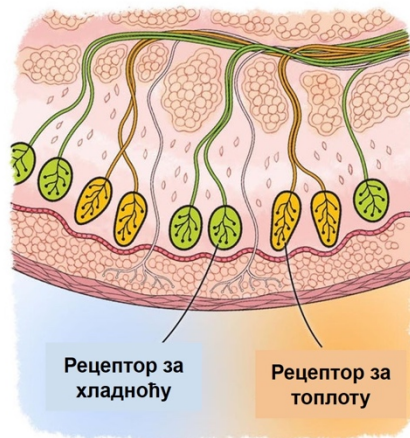
Активација појединих јонских канала зависи од тога да ли је топлотни стимулус покренут хладноћом или топлотом, као и да ли је интензитет топлоте, односно хладноће штетан, то јест опасан. Штетна хладноћа ће активирати *Anktm1* рецепторски

канал, хладноћа која није штетна активираће *Trpm8* рецептор, топлота која није штетна активираће *Trpv3* и *Trpv4* рецепторске канале. *Trpv1* и *Trpv2* су јонски канали који су укључени у преношење штетне топлоте.

Капсаицин, активни састојак љуте паприке, активира *Trpv1* рецептор. Иначе овај рецептор се активира температуром изнад 43 °C (20 Schepers RJ, Ringkamp M, 2009). Рецептори за хладноћу и топлоту се анатомски разликују (Слика 9). Претежно се налазе у кожи, али и у централном компартменту тела.

Табела 1. Температуре при којима се активирају одређени рецепторски канали

Терморепцептори	Температура °C
Anktm1 (TRPA1) – преноси сигнале за штетну хладноћу	испод 17
Trpm8 (транзиторни рецепторски потенцијал меластатин - TRPM8)	испод 26
Trpv3 (ванилоидни рецептори)	изнад 33
Trpv4	изнад 24
Trpv1	изнад 43
Trpv2	изнад 52



Слика 9. Рецептори за хладноћу и топлоту

Улазни топлотни сигнали долазе у 80% случајева из унутрашњости тела, а у 20% са периферних делова тела. Периферни сигнал потиче од термички осетљивих рецептора смештених у кожи и слузницама. Сигнал из унутрашњости тела (централног компартмана) потиче од температуре у самом хипоталамусу, мозгу, кичменој мождини, абдоминалним и торакалним ткивима.

Рецептори специфични за хладноћу су инервисани А δ влакнима, а рецептори топлоте Ц влакнима, иако им се путеви донекле преклапају. Порастом температуре спољашње средине, рецептори за топлоту повећавају слање сигнала са периферије, а кад температура пада исто се дешава са рецепторима за хладноћу. У термонеутралној спољашњој средини, при нормалној телесној температури, рецептори у кожи за топлоту се ретко деполаризују и вероватно су важни само за време топлотног стреса.

1.2.3.2. Термосензитивни неурони и њихова аферентна нервна влакна

У терморепторима настају сигнали топлоте и хладноће који се помоћу различитих специјализованих нервних влакана и путева преносе у мозак. У слободним нервним завршецима топлотна информација је кодирана у облику акционог потенцијала. Периферни неурони који на својим периферним крајевима имају терморепторне смештени су у дорзалним ганглијима кичмене мождине и унутар ганглија кранијалних нерава (ганглион тригеминалног нерва). Термосензитивни неурони имају један аксон

који се дели у две гране: аферентну и еферентну грану. Аферентна грана иде до периферних ткива: коже, слузнице и унутрашњих органа. Ту се детектује сензорна стимулација. Аферентна грана неурона осетљивих на температуру протеже се у виду слободних нервних завршетка. Еферентна грана преноси те информације у дорзални рог кичмене мождине (21 Bräuer A, 2017).

Постоји разлика у температурном опсегу сензорних неурона који завршавају у висцералним ткивима и унутрашњим органима и сензорних неурона који завршавају у кожи. Код сензорних неурона висцералних ткива и унутрашњих органа температурни опсег је веома мали и близак је нормалној телесној температури. За разлику од тога, температурни опсег сензорних неурона коже знатно је већи (20 Schepers RJ, Ringkamp M, 2009).

Сваки термосензитивни неурон преноси сигнал само са једне врсте терморецептора (22 Pataroutian A, et al, 2003). Термосензитивни неурони који проводе сигнале за хладноћу имају претежно танка мијелинизирана А δ влакна са проводном брзином од 9-15 *m/s*. Термосензитивни неурони који преносе информације о топлоти имају претежно Ц влакна, а брзина провођења је 1 *m/s*. Неурони који проводе штетну хладноћу и топлоту имају танка мијелинизирана А δ влакна или Ц влакна попут осталих ноцицептивних неурона.

У термонеутралној спољашњој средини, при нормалној телесној температури и нормалној температури коже, рецептори за топлоту се ретко деполаризују. Хлађење коже доводи до повећаног слања импулса, док загревање доводи до смањења слања импулса. Супротно томе, загревање коже повећава учесталост активације рецептора за топлоту и смањује учесталост активације рецептора за хладноћу.

Попут механорецептора у кожи, рецептори за хладно и топло показују изразиту способност адаптације када температура постане константна након нагле промене. Супротно томе, рецептори који детектују штетну хладноћу и топлоту су неактивни при термонеутралним условима. Реакција на штетну хладноћу или топлоту доводи до линеарног повећања интензитета активације рецептора и показује веома мало прилагођавање (23 Vriens J, et al, 2014).

Сигнали за топлоту и хладноћу преносе се до мозга помоћу специјализованих нервних влакана и путева. Постоји разлика у локализованој перцепцији топлоте и општем осећају. Који пут ће се користити зависи од специфичне физиолошке функције.

1.2.3.3. Локализована перцепција топлоте и хладноће

Најједноставнији начин преношења топлотних информација односи се на свесну и локализовану перцепцију топлоте и хладноће, на пример приликом додиривања неког предмета. Информације се из термосензитивних неурона ганглиона задњих коренова кичмене мождине преносе до кичмене мождине и то превасходно ламине I. Она се налази на дорзалном делу задњих коренова кичмене мождине. Овде нервна влакна формирају синапсу са терморецептивним ћелијама кичмене мождине. Ћелије ламине I су морфолошки и функционално различите од ноцицептивних и полимодалних ноцицептивних неурона (24 Han ZS, et al, 1998). Аксони ћелија ламине I укрштају се у предњој комисури и прелазе до контралатералног спиноталамичког тракта, а затим се пружају усходно кроз кичмену мождину и мождано стабло, кроз спинални лемнискус све до релејних таламокортикалних једара у постеролатералном таламусу – постериорни део венстромедијалног једра (25 Blomqvist A, et al, 2000). Информација која се у постеролатералном делу филтрира и процесује, таламокортикалним путевима преноси се до примарног сензорног кортекса (постцентрални гирус) (26 Craig AD, 2002). Овде се ствара свесна перцепција температуре (23 Vriens J, et al, 2014). Међутим, овај пут је одговоран само за кутану термалну перцепцију и вероватно не доприноси терморегулацији и хомеостази.

1.2.3.4. Општи осећај топлоте и хладноће

За разлику од локалног осећаја топлог и хладног, општи осећај топлоте и хладноће је сложенији. Сем поменутих структура и путева, укључене су и додатне структуре. Информације се из термосензитивних неурона ганглиона задњих коренова и

тригеминалног нерва преносе путем терморцептивних ћелија ламине I контралатералним спиноталамичким трактом и тригемиготаламичким трактом до постеролатералних једара у таламусу. Из ових једара, неурони се пројектују не само у примарни сензорни кортекс него такође и у дорзални постериорни инсуларни кортекс.

Инсула је део мозга сакривен темпоралним режњевима сабијеним дубоко у бочном сулкусу који раздваја темпорални режањ од предњег паријеталног режња. Укључена је у свест и игра улогу у функцијама повезаним са емоцијама и хомеостазом. Дорзални инсуларни кортекс генерише сензацију не само за температуру, већ и за бол, свраб, затим мишићну и висцералну сензацију, осећај додира и других сензација из тела. Чини се да ова регија представља примарну интероцептивну слику хомеостатских утицаја (26 Craig AD, 2003). Из дорзалне постериорне инсуле информације о температури преносе се у средњу инсулу, а затим претежно на десну anteriорну инсулу. Инсула је тесно повезана са предњим цингуларним кортексом, амигдалом и хипоталамусом (27 Craig AD, 2003).

Предњи цингуларни кортекс регулише интеракцију когниције и моторичке контроле у односу на промену емоционалних и мотивацијских стања. Заједно са амигдалом припада лимбичком систему који представља сложен скуп можданих структура које подржавају различите функције, укључујући емоције, понашање и мотивацију. Сматра се да је ово основа за емоционалну процену температуре. Ова емоционална процена тада изазива већ поменуте афективне, мотивационе и бихејвиоралне терморегулаторне одговоре попут склањања у хладнију и топлију средину, прилагођавање одевања и тако даље.

Даље, термосензорне информације се преносе из спиноталамичког тракта и тригеминалног нерва у латерално парабрахијално једро у можданом стаблу, које је главно место интеграције свих хомеостатских аферентних активности, неопходних за одржавање кардиоваскуларне и респираторне функције и биланса течности и електролита (27 Craig AD, 2003). Информације из латералног парабрахијалног једра се преносе на постеролатерално једро VMb у таламусу и на друга таламусна једра, вентрални каудални део медијалног дорзалног једра. Из тог једра се топлотна информација преноси директно у предњи цингуларни кортекс. Директно активирање коре и предњег цингуларног кортекса одговара генерисању осећаја, мотивације и промене понашања (27 Craig AD, 2003).

1.2.3.5. Перцепција штетне топлоте и хладноће

Сигнали који настају дејством штетне топлоте и хладноће доводе до активације сензорних неурона који преносе ове информације. Активација ових неурона може активирати моторне неуроне путем спиналних интернеурона што ће резултовати брзим повлачењем тела даље од датог стимулуса као одговором (23 Vriens J, et al, 2014). Ови неурони такође образују густу мрежу са аутономним ћелијама у кичменој мождини и на тај начин формирају спино-спиналну петљу сомато-аутономних рефлекса (27 Craig AD, 2003). Поред тога, користе се горе поменути путеви до примарног сензорног кортекса, инсуле и лимбичког система.

1.2.3.6. Аферентни сигнали за аутономну терморегулацију

Термосензорне информације које се преносе контралатералним спиноталамичким трактом из тригеминалног нерва допиру до латералног парабрахијалног једра у можданом стаблу. Информације из латералног парабрахијалног једра такође се преносе у предњи хипоталамус, посебно у преоптичко једро путем медијалног снопа фронталног дела мозга. Предњи хипоталамус такође прима сигнале из спинохипоталамичког тракта који допире до латералног предњег хипоталамуса кроз перивентрикуларни слој (15 Griffin JD, et al, 2001).

И предњи хипоталамус садржи неуроне осетљиве на температуру, који не само да реагују на синаптички сигнал из периферних неурона, већ реагују и на мале температурне промене у ткиву мозга (23 Vriens J, et al, 2014). Овде се покрећу невољни аутономни терморегулаторни процеси попут знојења, вазодилатације, вазоконстрикције и дрхтања.

1.2.3.7. Аутономни ефекторски одговори

Главни аутономни терморегулаторни одговор на хипертермију и хипотермију код људи укључује вазомоторну активност коже, термогенезу без дрхтања и дрхтање (28 De Witte J, Sessler DI, 2002). Вазодилатација и вазоконстрикција коже обично су довољно ефикасне да регулишу губитак топлоте, без већих реакција знојења или дрхтања. Активирањем знојења или дрхтања троши се вода и/или енергија. Ови ресурси су добро заштићени па је и то разлог што се знојење и дрхтање активирају последњи (18 Romanovsky AA, 2007).

За функционисање ефектора потребна је јединствена комбинација сигнала и из периферних и из централних терморцептора јер сваки ефектор има свој пут.

У условима спортских такмичења или захтева неких професија (војници, полицајци, ватрогасци) бихејвиорална регулација није могућа: нагон за безбедним понашањем бива сузбијен да би се извршио задатак или постигао спортски резултат. У тим случајевима човек се може ослонити искључиво на физиолошку регулацију која обухвата кардиоваскуларни одговор и појачање знојења.

Како се види из изложеног, терморегулација у људи представља сложен, интегративан и наглашено аутономан физиолошки феномен. Терморегулацијски одговор је интегрисан и координисан преко централних једара у хипоталамусу, која реагују на локалну температуру (у самом хипоталамусу), а такође и на сензорне информације из других централних и периферних делова. Терморегулацијски механизми остварују ступински утицај на кардиоваскуларни систем и регулацију артеријског крвног притиска, нарочито током излагања топлоти (29 Charkoudian N, 2016).

Одавање телесне топлоте *провођењем, струјањем и зрачењем* посредовано је променом у протоку крви кроз кожу. У условима веће спољашње температуре, топлотни градијент између унутрашњости организма и коже постаје мањи, а проток крви кроз кожу се повећава да би се постигло одавање топлоте које траје све док се поново не успостави топлотна равнотежа, тако да унутрашња температура престане да расте. Ако спољашњи услови и одећа ограниче одавање топлоте на вредност која је мања од степена стварања топлоте, тада повећање знојења и протока крви кроз кожу

неће успоставити топлотну равнотежу, већ ће само повећати физиолошко оптерећење организма.

Повећање протока крви кроз кожу доводи до прерасподеле волумена из централних делова организма као што су грудна и трбушна дупља ка периферији. Као последица препуњености васкуларног корита на периферији долази и до препуњености венских судова. Ово изазива неизбежне едеме, који нису последица вишка волумена, већ искључиво његове прерасподеле у организму. Интензивирање знојења са друге стране може довести до дехидрације. Аутономно прилагођавање, које укључује симпатичку вазоконстрикцију, има за сврху одржање артеријског притиска, али та адаптација није савршена, тако да се може јавити ортостатска хипотензија приликом излагања топлоти (30 Schlader ZJ, et al, 2016). Овоме додатно погодује дуготрајно стајање, пошто у том случају изостаје и мишићна активност у доњим екстремитетима којом би се помогло враћање крви у срце.

1.3. Кардиоваскуларни одговор

Кардиоваскуларни одговор на дејство топлоте и физичког напора од кључног је значаја за регулацију температуре. Изузев у патолошким стањима и у случају превладавања топлотног стреса, унутрашња температура се одржава константном, и то при широком опсегу спољашњих услова.

Проток крви кроз кожу у циљу одавања вишка топлоте може се повећати са вредности од 0,2 - 0,5 L/min у термонеутралним условима, до преко 8 L/min током максимално подношљивог топлотног стреса, где унутрашња температура износи око 39 °C (31 Alzeer AH, et al, 1997). Густа мрежа капилара пуни субпапиларни венски сплет, венски волумен расте, тако да се обезбеђује већа размена топлоте са околином.

У топлотном стресу услед физичког напора, минутни волумен срца се повећава са око 6,4 L/min на максимално 131 L/min. Степен повећања протока крви кроз кожу надмашује повећање минутног волумена, захваљујући томе што се смањује проток крви кроз друга васкуларна корита (на пример кроз бубреге и црева) (32 Bouchata A, et al, 1993 A).

Одржање повећаног протока крви кроз кожу током физичког напора у топлој средини доводи до оптерећења кардиоваскуларног система. У тим условима, повећањем срчане фреквенце мора се обезбедити минутни волумен који је довољан за симултану подршку повећању протока крви кроз кожу у сврху одавања топлоте и протока крви кроз активне мишиће у сврху обезбеђења адекватног метаболизма. Да би се олакшао напор настао услед смањеног пуњења срца, повећава се симпатичка активност, која доводи до појачања контрактилности миокарда и преусмерења протока крви из унутрашњих органа у кожу и мишиће (33, 34 Радаковић С, 2005; Bouchama A et al, 1993 В).

Како унутрашња телесна температура расте, било услед високе амбијенталне температуре, било као последица физичке активности, пре или касније достиже ниво довољан за стимулацију термосензитивних неурона у централном нервном систему. Сензорна повратна спрега из ових структура, пре свега преоптичког предњег хипоталамуса, изазива аутономни нервни сигнал према одговарајућим ефекторним органима ангажованим у одавању топлоте. И проток крви кроз кожу и знојење реагују на изванредан „праг“, при чијем достизању се дешава њихово повећање наредом са порастом унутрашње температуре. То значи да на почетку физичке активности која доводи до топлотног оптерећења долази до знатно мањег одавања топлоте у односу на топлоту која се метаболички ствара или прима из околине, све док се тај „праг“ не достигне. Узрок томе је почетна вазокостриција у кожи (у сврху повећања протока у мишићима), што одлаже процес елиминације топлоте.

1.4. Дехидрација организма

За правилно функционисање терморегулације неопходна је адекватна хидрација, а сваки губитак телесне течности компромитује терморегулацијски систем. Дефицит укупне воде од само 2% телесне масе (хипохидрација) представља праг за поремећај терморегулацијских функција (35 Kenefick RW, Sheuvsront SN, 2016). Стога су бројни фактори који овим механизмом доводе до повећаног ризика за развој топлотне болести услед дехидрације: медикаментна терапија диуретицима, инфективне болести гастроинтестиналног система, деплеција соли и др.

До дехидрације организма долази када губитак воде знојењем превазилази надокнаду воде. Током физичке активност у топлој средини, интензитет знојења од 1 L/h до 1,5 L/h није неуобичајен, а може достићи и 3 L/h при екстремним напрезањима, што обезбеђује потенцијални губитак вишка топлоте евапорацијом од 4 500 kJ, или 14 W/kg, односно 1 kW за особу чија је телесна маса 70 kg. У одсуству адекватне рехидрације, овај процес доводи до губитка телесне течности из свих телесних компартмана, укључујући и васкуларну компоненту.

Дехидрација изазива повећање унутрашње температуре и кардиоваскуларног оптерећење. За сваки проценат изгубљене телесне масе, унутрашња температура се додатно подиже за 0,15 °C до 0,2 °C, а срчана фреквенца за по 5 удара сваког минута. Губитак течности доводи до смањења циркулишућег волумена крви, артеријског притиска, лучења зноја и минутног волумена и повећања васкуларног отпора, што води у смањење протока крви кроз кожу. Смањен волумен крви доводи до смањења интензитета знојења и повећава ризик од настанка топлотне болести.

Ћелије људског организма су пропустљиве за воду. Зато, уколико се повећа осмолалност ванћелијског компартмана (на пример услед губитка хипотоничног зноја), десиће се једно од следећег: вода или раствор се мора преместити из ћелија не би ли се повратила равнотежа између унутарћелијског и ванћелијског простора. Натријум је основни ванћелијски катјон, тако да садржај натријума у телу одређује волумен ванћелијске течности. Садржај соли и воде се регулише хомеостатским механизмима који у нормалним условима омогућавају кретање њихове концентрације унутар референтних граница. Знојење које се јавља у одговору на топлотни стрес генерише течност која се начелно сматра хипотоничним у односу на ванћелијску течност. Губитак течности знојењем може ићи у екстремним случајевима и преко 3 Л на сат. Течност којом се надомешћује губитак мора стога бити адекватна изгубљеној течности, како би се избегли поремећаји у водено/електролитском билансу.

Нормална регулација уноса воде ослања се на осећај жеђи, уз излучивање воде које је под контролом секреције и дејства антидиуретског хормона. Када је губитак слободне воде велики, повећава се осмолалност плазме, лучи се антидиуретски хормон, што за последицу има веће концентрисање урина тако да се смањује губитак чисте воде. Истовремено се стимулише осећај жеђи, а самим тим и унос воде. Међутим, осећај жеђи не представља добар индикатор хидрисаности организма, односно у реалним

ситуацијама осећај жеђи често изостаје, тако ће појединац пропустити да унесе воду чак и кад му је доступна. Подаци из литературе указују да се жеђ обавезно јавља тек кад губитак воде из организма превазиђе 2% укупне телесне масе (претходно еухидрисаног организма). У надокнади течности важна је количина, али такође и састав флуида за рехидрацију.

1.5. Ментална способност у топлотном стресу

Топлотни стрес може умањити менталну способност, што је посредовано појавом топлотног дискомфора (услед високе температуре коже, влажности коже и кардиоваскуларног оптерећења). Међутим, подаци из ове области су некомплетни у погледу оцене смањења способности у односу на нивое топлотног стреса и оптерећења. Постоје подаци да се ментална способност у топлој средини највише смањује приликом вршења досадних, једноличних и понављајућих радњи (36 Radakovic S, et al, 2007). Затим, задаци који захтевају усмеравање пажње на детаље, концентрацију и употребу краткотрајног памћења и где је испитанику наметнут ритам решавања, такође се слабије изводе у условима топлотног стреса. Топлотни стрес успорава реакцију испитаника, односно доводи до продужења реактивног времена и времена потребног за одлучивање. Рутинске радње се изводе знатно спорије, а грешке у виду закаснелих реакција бивају чешће. Способност извођења радњи које укључују вигилитет деградира незнатно након 30 min излагања топлој средини, а значајно након 2 h.

Наравно, како се унутрашња температура повећава, когнитивне способности бивају све више поремећене, прогредирајући све до озбиљних дефицита свести који прате топлотни удар.

1.6. Физички напор и топлотни стрес

Велики изазов за терморегулацију представља физичка активност у топлој средини. Како смо већ објаснили, чак 75% енергије произведене да би се извршио неки рад не претвара се у кинетичку енергију која покреће тело, него у топлоту. Пошто је

најважнији фактор који у овим условима ограничава одавање топлоте могућност испаравања зноја, топлотни стрес често прелази у некомпензовани облик (37 Karkalic RM, et al, 2015), када унутрашња температура наставља да расте упркос активирању свих механизма терморегулације.

Постоји неколико чинилаца који утичу на кардиоваскуларно прилагођавање и смањење максималне потрошње кисеоника приликом физичке активности у топлој средини (38 Wingo JE, 2015). Кардиоваскуларна адаптација доводи до смањеног аеробног капацитета и смањене физичке способности (39 Girard O, et al, 2015). Када је у питању аеробна способност, у току физичког напора у термонеутралним условима долази до прогресивног убрзања срчаног рада и смањења ударног волумена. Међутим, када је физичка активност комбинована са топлим средином, јављају се додатни чиниоци који утичу на кардиоваскуларно прилагођавање као што су дехидрација, интензитет физичке активности и вредност амбијенталне температуре (40 Hauschild VD, et al, 2017). Такође, осим смањења аеробне способности, долази и до смањења анаеробног капацитета, односно долази до смањења мишићне снаге и експлозивности (41 Hydren JR, et al, 2017).

Уочене су такође велике индивидуалне варијације у терморегулацијском одговору приликом физичке активности. Као предиктори пораста унутрашње температуре и интензитета знојења традиционално се најпре разматрају аеробна способност и садржај телесне масти (42 Dervis S, et al, 2016). Аеробна способност је заиста од великог утицаја, управо због очекиваног ефекта снижења максималне потрошње кисеоника при физичкој активности у топлој средини. Утренирани појединци, односно особе са већим аеробним капацитетом показују мањи пораст унутрашње температуре, као и очувању потрошњу кисеоника у односу на неутрениране.

Индивидуалне варијације у терморегулацијском одговору на физичку активност су велике. У традиционалне предикторе индивидуалног пораста унутрашње температуре и интензитета знојења спадају аеробна способност и садржај телесне масти (42 Dervis S, et al, 2016), али такође и одређени биофизички чиниоци као што су фактори повезани са продукцијом топлоте и површином тела (43 Cramer MN, Jay O, 2015).

У популацији која је изложена топлотном стресу комбинованим са физичком активношћу неопходно је водити рачуна како о хидрацији, тако и о нутритивним

захтевима, пре свега у протеинима (44 Pasiakos SM, et al. 2015) као и у укупној енергији (45 Helms ER, et al, 2014). Такође је неопходно размотрити нужност суплементације, нарочито већ поменути протеинима (46 Margolis LM, et al, 2016).

Суплементација нитритима, на пример, има ергогени ефекат на физичку способност, тако што смањује кисеоничну потрошњу у току умерене физичке активност и продужава време до појавње исцрпљености у току интензивне физичке активности (47 Kent GL, et al, 2018). Ергогено дејство суплемента приписује се високом садржају неорганског нитрата, који се преводи у нитрит и најзад у азот оксид. Веће концентрације нитрита и азот оксида доводе до побољшања потрошње кисеоника у митохондријама и смањења систолног, дијастолног и средњег артеријског притиска током физичке активности. Осим тога, оваква суплементација може побољшати оксигенацију скелетних мишића, што се огледа у повећању броја еритроцита и нивоа оксигенизованог хемоглобина у крвним судовима мишића током физичке активности високог интензитета. Како смо већ навели физичка активност у топлој средини проузрокује веће кардиоваскуларно оптерећење услед повећане вазодилатације у кожи у сврху већег одавања топлоте. Упркос редистрибуцији крви из системских регија (спланхникуса) према периферном васкуларном кориту, степен кутане вазодилатације, а самим тим и способност ефикасне терморегулације јесу под великим утицајем потребе да се одржи централни артеријски притисак. Међутим, краткотрајна, али и дуготрајна суплементација нитритима може повећати вазодилатацију током локалног и системског загревања целог тела, а та вазодилатација је посредована азот оксидом, што доводи до снижења централног артеријског притиска. Овим се може побољшати терморегулација тако што се убрзава одавање топлоте преко коже. Осим тога, побољшање ефикасности искоришћења кисеоника може потенцијално да снизи централни артеријски притисак и енергетску потрошњу (АТП) и да последично смањи степен стварања метаболичке енергије. Најзад, побољшање ефикасности оксидације може помоћи у одржању издржљивости, пошто суплементација нитритима доводи до редистрибуције срчаног волумена из скелетних мишића према периферији.

Корист од суплементације нитритима јавља се и у погледу ублажавања пораста крвног притиска током физичке активности у топлој средини, али без утицаја на локално знојење и васкуларни одговор у кожи (48 Amano T, et al, 2018).

Осим на физичке капацитете, мишићни рад утиче и на когнитивну способност и то како у термонеутралним условима, тако и у топлој средини. Млади утренирани мушкарци који су изложени физичкој активности показују благ пораст прецизности и брзине приликом тестирања когнитивних способности, нарочито једноставнијих као што су пажња, опажање, просторна и визуелна дискриминација, али и сложенијих као што су краткотрајно памћење и способност планирања (36 Radakovic S, et al, 2007). Овај ефекат се знатно побољшава након аклиматизације на топлоту, са или без физичке активности. Неки аутори (49 Gomes de Melo CF, et al, 2013) тврде да није могуће установити препоруке за тип и интензитет физичке активности који би стимулисао повећане когнитивне способности које се огледају у вредности можданог неуротрофног фактора БДНФ (енгл. *Brain Derived Neurotrophic Factor BDNF*). Међутим, физичка активност, посебно ако је умереног интензитета изгледа да подстиче повећање периферних концентрација БДНФ (50 Huang T, et al, 2014). Аутори су проучили укупно 32 студије и закључили да њихови резултати указују на то да су периферне вредности БДНФ повећане у току краткотрајне и дуготрајне аеробне физичке активности.

Испитивања утицаја физичке активности на когнитивне способности често дају противречне резултате, поготово када се у дизајн студије укључи хипертермија, односно када се топлотни стрес комбинује са физичком активношћу (51,52 Quelhas MA, et al, 2013; Guy JH, et al, 2016). У топлој средини ублажавању когнитивних дефицита доприноси и унос течности (53 Roh NT, et al, 2017).

Студије утицаја краткотрајне аеробне физичке активности на когнитивну способност показују контрадикторне резултате и услед разлика у методологији истраживања. Посебно значајан утицај имају интензитет физичке активности, тип физичке активности, односно аеробна потрошња, трајање активности, затим методологија процене когнитивне способности (да ли се раде компјутерски тестови или класични тестови типа „папир и оловка“, да ли постоји „увежбавање“, односно навикавање на процедуру решавања, да ли се спроводе у току саме физичке активности или непосредно после), а такође утичу и индивидуалне карактеристике, од којих је најважнији ниво аеробне способности појединца (54 Labelle V, et al, 2013).

Иако су терморегулацијски механизми ефикасни у одржању телесне температуре у нормалним условима (компензовани топлотни стрес), физичка активност у екстремно

хладној или топлој средини проузрокује додатни стрес који погађа терморегулацију. Код спортиста се могу чак предвидети какве ће резултате остварити у зависности од амбијенталних услова, поготову температуре. У анализи маратонских трка одржаних на светским првенствима у атлетици од 2005-2009. група јапански аутора закључује да се у топлим условима остварују за око 10% слабији резултати него при умереној температури (55 Kajiwara Y, et al, 2013).

У последње време велико интересовање истраживача изазива проучавање ефеката амбијенталне температуре на физиолошки одговор и физичку способност спортиста. У интересантно дизајнираној студији корејских аутора испитивани су показатељи физичке способности током субмаксималне и максималне физичке активности (56 No MH, Kwak HB, 2016). Кисеонична потрошња и срчана фреквенца углавном су ниже у умереним условима него у хладним или топлим и то током одмора и током субмаксималног оптерећења, а веће током максималног оптерећења. Минутна вентилација је такође нижа у умереним условима у односу на хладну и топлу средину током одмора и субмаксималног оптерећења, без разлике током максималног оптерећења. Концентрација лактата у крви нижа је у умереним условима, осим током максималног оптерећења, када је била виша. Све ово наводи на закључак да су физиолошки одговор и капацитет издржљивости поремећени у хладним, односно топлим условима у односу на умерене услове, што указује на то да амбијентална температура игра значајну улогу у очувању физичке способности. Када су у питању други амбијентални услови, као што је релативна влажност, има резултата који негирају утицај овог микроклиматског параметра на аеробни и анаеробни капацитет (57 Zhao J et al, 2013).

1.7. Топлотна болест

У условима када није могуће одржати константну унутрашњу температуру, долази до прегревања организма и појаве лакших или тежих облика топлотне болести (58 Радаковић С, 2015).

У лакше облике топлотне болести спадају:

Топлотна оспа (*Miliaria rubra*), која се јавља на почетку топле сезоне и то најчешће на деловима коже који трпе притисак и/или трење (рамена, леђа, прегиби). Манифестује се црвенилом, везикулама које пуцају и остављају мацерисану кожу која није више ефикасна у процесу знојења, а такође представља ризик за развој запаљенских промена. Овај облик болести се ретко јавља код професионално изложених лица и спортиста, пошто су они адаптирани на топлоту услед своје физичке активности и ван сезоне.

Топлотни едеми се јављају такође на почетку сезоне и последица су прерасподеле волумена течности у кутано васкуларно корито, што се услед гравитације манифестује као оток дисталних делова екстремитета (шака и стопала). Осим непријатности, осећаја тежине и затегнутости у тим деловима тела, нема тежих последица. Међутим, потребно је имати на уму да су ово гравитацијски едеми, који су последица искључиво прерасподеле, а никако вишка волумена, те се не смеју третирати диуретицима. Примена ових лекова је заправо контраиндикована, пошто може довести до озбиљне дехидрације и потпомоћи настанак озбиљнијих облика топлотне болести као што је топлотни удар. Терапија топлотних едема стога се састоји у хлађењу екстремитета и подизању контра гравитацији, чиме се омогућава успостављање нормалне дистрибуције волумена.

Топлотни грчеви су последица не само високе температуре, већ и интензивног мишићног рада, тако да се најчешће јављају у спортиста, након дуготрајног тренинга или такмичења по топлим времену. Могу се јавити и у води, што указује да висока спољна температура није најважнији чинилац за њихов настанак, већ повећана подражљивост мишићних влакана у активном мишићу услед електролитског дисбаланса на мембрани мишићне ћелије. Манифестација топлотних грчева започиње фасцикулацијама издвојених мишићних снопова, да би прерасла у болне неконтролисане грчеве целих мишића, а затим и мишићних група (агонисти/антагонисти). У ретким случајевима може прогредирати до **топлотне тетаније**, која се мора третирати инфузијом течности и електролита.

Топлотна синкопа је такође лакша форма топлотне болести која је праћена губитком свести, што је чини нешто драматичнијом појавом, међутим, пошто не оставља никакве последице не раздваја се од осталих лакших облика. Губитак свести је последица смањеног пуњења срца, услед прерасподеле волумена у доње екстремитета. У

условима када особа не може да мишићним радом појача венску пумпу и потискивање крви нагоре, срце почиње да пумпа „на празно“, што смањује притисак у деловима изнад њега (глава), те мозак остаје без довољно кисеоника и губи се свест. Терапија се, као и у осталим случајевима лакших облика топлотне болести састоји из расхлађивања и надокнаде течности.

У теже облике топлотне болести спадају топлотна исцрпљеност и топлотни удар. Иако топлотна исцрпљеност не мора деловати нарочито озбиљно, мора се тако схватити, пошто она представља увод у топлотни удар. То значи да ће, уколико се не предузму мере расхлађивања и надокнаде течности, топлотна исцрпљеност неминовно прећи у топлотни удар.

Топлотна исцрпљеност представља стање у којем је терморегулација и даље очувана, али је значајно нарушена. Ово је облик топлотне болести који се најчешће региструје у здравственим установама, иако није најчешће заступљен. Разлог овоме је што се лакши облици топлотне болести, који су далеко чешћи, ретко пријављују и решавају се без помоћи лекара. Сматра се да је топлотна исцрпљеност последица неефикасног прилагођавања кардиоваскуларног система, које је даље компликовано деплецијом ванћелијске течности (нарочито волумена крви), и то услед ексцесивног знојења и неадекватне надокнаде течности. Крв је обично прерасподељена у дилатиране периферне судове. Топлотна исцрпљеност се манифестује главобољом, мучнином, атаксијом, раздражљивошћу, концентрисаним урином који је промењене боје, израженом малаксалошћу и понекад изменом свести, као и периферним васкуларним колапсом. Третман се састоји из уклањања из топле средине, прекида сваке активности и активног расхлађивања и надокнаде течности. Иако унутрашња температура може прећи 40 °С, уколико се реагује на време, топлотна исцрпљеност не оставља последице.

Топлотни удар је веома опасно стање са леталитетом између 17 и чак 70%, зависно од осетљивости популације. У прошлости је основни критеријум за постављање дијагнозе ове болести била вредност унутрашње температуре преко 40 °С, али данас се сматра да здрави, утренирани и аклиматизовани појединци могу да поднесу ову температуру без појаве било каквих поремећаја везаних за топлотни удар. Основна карактеристика ове болести јесте потпуни отказ терморегулације: унутрашња температура расте и неће се спонтано вратити на нормалне вредности, уколико се не предузме агресивно

расхлађивање. Унутрашња температура може нарасти и до 42 °С. Тело се више не зноји, кожа је врела, сува и црвена, а ментално стање је озбиљно поремећено, делирантно, а може прогредирати чак до коме. Нарочито је опасан топлотни удар настао у комбинацији топле средине и напорне физичке активности, пошто се клиничкој слици прикључује и рабдомиолиза, акутна бубрежна инсуфицијенција, лактична ацидоза и интраваскуларна коагулација (58 Радаковић С, 2015). Овај облик активног топлотног удара заступљен је управо међу радно активном популацијом, спортистима, ватрогасцима и војницима. Антипиретици немају никакво дејство у топлотном удару, пошто они делују када је баждарна тачка за терморегулацију поремећена. У топлотном удару то није случај: терморегулацијски центар у мозгу има савршено одређену баждарну тачку, али организам није у стању да одржи задату вредност унутрашње температуре, пошто су терморегулацијски механизми инсуфицијентни.

Топлотни стрес може довести организам у животно угрожавајуће стање. Током протекле декаде повећава се број смртно настрадалих од топлотног удара, посебно међу спортистима, војницима и радницима на грађевинама. Аутори наводе да је између 2002 и 2012. године забележено чак 32 смртна случаја од топлотног удара током тренинга америчког фудбала у средњим школама у САД (59 Casa DJ, et al, 2015).

Топлотна болест као последица физичке активности у топлој средини побуђује велико интересовање институција укључених у спорт. У водичу издатом од стране Националног удружења атлетских тренера из 2015. године (59 Casa DJ, et al, 2015) разматрају се сви облици активних топлотних болести уз препоруку атлетским тренерима и другим придруженим здравственим радницима да обрате нарочиту пажњу на израду акционих планова деловања на лицу места – односно на атлетским стазама и стадионима. Нагласак се ставља на едукацију свих особа укључених у ову проблематику и њихову припрему за реаговање у хитним случајевима, како би се смањио морбидитет и морталитет повезан са овим проблемом.

За предвиђање топлотне реакције организма и топлотног комфора у неуједначеним условима какви су у спољашњој средини, односно на отвореном простору, оперативна температура није довољна. Комбинација локалних чинилаца микроклиме (влажност, струјање ваздуха, топлотно зрачење) игра значајну улогу у процени комфора (60 Schelen L, et al, 2013). Зато се у процени ризика од топлотног оптерећења спортиста

који се такмиче у топлим условима користе топлотни индекси, најчешће Индекс влажног и глобус термометра (енгл. *Wet Bulbe Globe Thermometer WBGT*), који инкорпорише више микроклиматских показатеља. Да би предвидели ризик од топлотне болести за време предстојећих Олимпијских игара у Токију 2020. године, надлежни су анализирали WBGT индексе на претходне три олимпијаде, а такође и WBGT индексе измерене у Токију претходне године у истом периоду (61 KakamuT, et al, 2017). Такође су све више у употреби веома корисне смернице за дијагностику како лакших, тако и тежих облика топлотне болести (62 CheshireWP, 2016).

1.8. Хормонске промене у топлотном стресу

У топлотном стресу долази до активације симпато-адреналног одговора, односно хипоталамо-хипофизно-адреналне осовине (58 Радаковић С, 2015). Веома топли услови, поготово комбиновани са физичком активношћу изазивају типичан стресни одговор, са секрецијом катехоламина и кортизола и леукоцитозом. Како се физички напор продужава, расту и концентрације кортизола у плазми. Такође се повећавају нивои стресних хормона пролактина и прокалцитонина, док се концентрација анаболичког хормона тестостерона смањује. Међутим, резултати испитивања хормонског одговора у топлотном стресу комбинованог са физичком активношћу нису увек једнозначни и захтевају даља истраживања.

Улога хормона у терморегулацији постаје све више предмет интересовања. Први резултати су проистекли из истраживања утицаја аклиматизације на хормонски одговор (63 Vesic Z, et al, 2013). Неки подаци указују на улогу циркулишућег антидиуретског хормона, алдостерона, кортизола и натриуричног пептида, као и β -ендорфина. Антидиуретски хормон смањује губитак воде урином у сврху очувања биланса воде. Иако су синтеза и ослобађање ових хормона стимулисане повећањем осмолалности плазме, још неки фактори могу допринети ослобађању у топлотном стресу, као што су промена волумена плазме, крвног притиска и протока крви кроз јетру и бубреге. Ренин-ангиотензин-алдостеронски систем такође представља важан биохемијски пут за контролу концентрације натријума и хлора у урину и зноју. Очување натријума и хлора у овим телесним течностима омогућава телу оптимално очување волумена крви и ванћелијске течности.

Физички напор сам по себи доводи до пораста концентрације хормона раста, пролактина, тестостерона и кортизола, а дуготрајна физичка активност резултује смањењем концентрације циркулишућег инсулина. Интензитет хормонског одговора је под утицајем чинилаца као што су трајање, интензитет и тип физичке активности (тренинг снаге, експлозивност, издржљивост). Стога, могуће је да ова три типа физичке активности имају специфичне метаболичке захтеве који утичу на хормонски одговор. Тест издржљивости (аеробна активност) и спринт (анаеробно-експлозивна активност) значајно повећавају вредност хормона раста, кортизола, пролактина и тестостерона (64 Stokes KA, et al, 2013); спринт такође повећава концентрацију инсулина, док је у тесту издржљивости инсулин опадао. Тренинг снаге је значајно повећао само концентрацију тестостерона и гликемију.

У току сезоне тренинга у групи професионалних спортиста – играча америчког фудбала, Ровел и сарадници су забележили велики пораст кортизола и умерен пораст тестостерона, што се одразило на однос тестостерон/кортизол (65 Rowel AE, et al, 2018). Кортизол као хормон стреса био је интересантан и другим ауторима, који су показали да физичка активност утиче на саливацијско лучење имуноглобулина А и концентрацију кортизола у плазми и то зависно од интензитета активности (66 Leicht SA et al, 2018). У метаанализи објављеној 2017. године (67 van Paridon, et al, 2017) ван Паридон и сарадници разматрају резултате 25 студија и закључују да се пре такмичења јавља антиципацијски пораст нивоа кортизола, који одражава припремљеност спортисте и његову когнитивну побуђеност услед очекивања спортског догађаја.

За разлику од напорног такмичарског спорта, програмирана рекреативна физичка активност може да побољша хормонски и метаболички профил (68 Emami A, et al, 2016). Након четворомесечне примене програма комбиноване физичке активности, аутори су показали да долази до повећања нивоа тестостерона, адипонектина и односа тестостерон/кортизол, као и до смањења нивоа кортизола и инсулинске резистенције.

Физичка активност у топлој средини представља снажан стимулус који утиче како на симпатички нервни систем, тако и на хипоталамо-хипофизно-адреналну осовину. Циркулишући нивои адреналина и норадреналина више расту током физичке активности у топлој средини у односу на умерене услове. Постоје резултати који указују на то да је централни замор који се наглашено јавља током физичког напора у топлој средини последица промена у синтези и метаболизму моноамина, нарочито

серотонина, норадреналина и допамина (57 Zhao J, et al, 2015), док полни хормони играју мању улогу него што се до сад мислило (69 Charkoudian N, Stachenfeld N, 2016).

Када је у питању претежно анаеробна физичка активност, каква је на пример дизање тегова, резултати указују на то да су температура коже, субјективни осећај топлотног стреса и топлотни дискомфор значајно већи у топлим условима у односу на термонеутралне (70 Casadio JR, et al, 2017). Повећање снаге је било праћено већим вредностима хормона раста у плазми, како у мушкараца, тако и у жена.

Суплементација је такође интересантна када су у питању спортисти који се такмиче у топлој средини. У плацебо-контролисаном истраживању из 2017. године спроведеном на осам активних рекреативаца Бомон и Џејмс су испитивали утицај умереног уноса кофеина (1,3,7-trimethylxanthine) на издржљивост и терморегулацију и хормонски статус током дуготрајне физичке активности у топлој средини (71 Beaumont RE, James LJ, 2017). Утврдили су да је унос кофеина у дози од 6 mg/kg 60 минута пре активности довео до повећања издржљивости, али без утицаја на вредност унутрашње температуре, или температуре коже. Такође нису забележили значајну разлику у вредностима циркулишућег пролактина, кортизола и степена оксидације масти и угљених хидрата. Кофеин је ублажио субјективни осећај напора, али не и топлотног стреса. На основу добијених резултата, аутори закључују да умерен унос кофеина, осим у термонеутралним условима, повећава физичку способности и у топлим условима. Веће дозе кофеина (преко 9 mg/kg) повећавају вредност унутрашње температуре током физичке активности у топлој средини.

1.9. Метаболички и имунски одговор у топлотном стресу

Због интензивног мишићног рада, у топлим условима долази до промене у искоришћењу субстрата за мишићну активност. Смањује се искоришћење масти и глукозе из крви, а повећава се искоришћење мишићног гликогена аеробним, а нарочито анаеробним путем (72 Весић З, 2014). Услед претежно анаеробног метаболизма, долази до нагомилавања лактата и амонијака у плазми. Такође долази до пораста трансминаза, лактатне дехидрогеназе и креатин киназе (73 Radakovic S, et al, 2009).

У патогенези топлотног удара кључни значај има инфламација. Главни покретач ове реакције представља ендотоксемија, која се развија током интестиналне исхемије услед редистрибуције протока крви (74 Gill SK, et al, 2015). Овоме следи неконтролисана имунска реакција, односно проинфламацијски одговор, који се огледа у повећаној продукцији проинфламацијских цитокина (интерлеукина (ИЛ)-1 β , ИЛ-6, интерферона- γ , фактора некрозе тумора- α (ТНФ- α) и др) (75 Jones DA, et al, 2010). Нажалост, ова проинфламацијска реакција често доводи до системског инфламацијског одговора и шока, који су најчешћи узрок смрти од топлотног удара.

Епител у гастроинтестиналном тракту се понаша као заштитна баријера између унутрашње и спољашње средине организма и игра важну улогу у спречавању продора патогених микроорганизама из црева у портни и системски крвоток. Дуготрајан физички напор утиче на интегритет цревног епитела тако што доводи до редистрибуције протока крви у активне мишиће и периферну циркулацију (чиме доприноси терморегулацији), а што неминовно доводи до хипоперфузије и хипоксије у спланхничној регији (76,44 McClung JP, et al; 2013; Pasiakos SM, et al, 2016). Осим тога, промене у мотилитету црева, као и механичка траума услед понављаних удара ногу о тло могу да допринесу оштећењу интестиналне мукозе и/или њене дисфункције. Када се доготрајна исцрпљујућа физичка активност спроводи у топлим условима (преко 30 °C), долази до повећаног терморегулацијског оптерећења, повећаног губитка воде из организма и последичне хиповолемије, што све додатно потенцира спланхничку хипоперфузију и оштећење интегритета цревног епитела. Ови поремећаји су повезани са повећањем продора грам-негативних бактерија из интестинума, пре свега путем уништења заштитног мукозног слоја и проширења простора између тесних веза (*tight junctions*) у епителу. Као последица, долази до ендотоксемије, а њена последица је цитокинемија. У екстремним случајевима, када је евидентна системска ендотоксемија, неконтролисана имунска активација и пораст прокоагулантних фактора доводе до хипоперфузије ткива, интраваскуларне коагулације, оштећења ендотела, са крајњим исходом у виду рефрактерног шока. Познато је да умерена физичка активност доводи до пожељних промена у цитокинском профилу: супресије микроинфламације и повећања антиинфламацијског одговора цитокина. Класична реакција цитокина на умерену физичку активност у термонеутралним условима (где унутрашња температура тела порасте максимално за 1°C) доводи до пораста циркулишућег ИЛ-1 α (Ил-1 рецепторског агонисте), ИЛ-10 и мишићног ИЛ-8, док проинфламацијски цитокини као што је ИЛ-1 β и ТНФ- α начелно падају. Напротив, исцрпљујуће напорна физичка

активност, нарочито у топлим условима (где унутрашња температура организма расте за више од 1°C), доводи до повећане транслокације ентеричног ендотоксина и системског инфламацијског одговора посредованог цитокинима, сличног профила као у акутним инфективним епизодама (сепса, траума, грозница). Висока амбијентална температура игра кључну улогу у интензитету цитокинемије након физичког напора (77 Larsen B, et al, 2018). Овакав системски ендотоксински и цитокински одговор такође је повезан са симптомским манифестацијама гастроинтестиналних симптома који обично прате дуготрајни топлотни стрес комбинован са физичком активношћу. Системска цитокинемија лежи у основи леталног исхода топлотног удара, пошто је повезана са системским инфламацијским одговором организма (енгл. *Systemic Inflammatory Response Syndrome - SIRS*), поремећајем у којем је цео организам у стању инфламације. У свом истраживању чији су резултати објављени 2015. године, Гил и сарадници закључују да топлотни стрес комбинован са исцрпљујућом физичком активношћу (ултрамаратонска трка) доводи до умерене циркулаторне ендотоксемије удружене са наглашеном прои-инфламацијском цитокинемијом, а која се одржава током целе трке (74 Gill SK, et al, 2015). Аутори такође сматрају да се у тим условима јавља и компензацијски анти-инфламацијски одговор, који ограничава обим проинфламације.

Интересантно је да је имунски одговор на интензивну физичку активност под утицајем циркадијалних ритмова (78 Voukela B, et al, 2018). Њихови резултати показују да је напоран тренинг који су утренирани маратонци обављали у поподновним сатима био праћен већом унутрашњом температуром, леукоцитозом и повећаном концентрацијом ИЛ-6 у односу на тренинг у јутарњим сатима.

Иако је утицај топлотног стреса комбинованог са физичком активношћу на проинфламацијску реакцију организма добро поткрепљен доказима, интересантно је запажање да пасивна хипертермија, односно редовно коришћење сауне показује инверзну повезаност са нивоима Ц-реактивног протеина, што указује на то да овај начин излагања топлоти може смањити системску инфламацију (79 Laukkanen JA, Laukkanen T, 2018).

1.10. Превенција топлотне болести

У превенцији топлотне болести најзначајнија је аклиматизација на топлоту, која се са једнаким успехом може спроводити у природним или вештачким условима (климатска комора) (80-84 Kaldur T, et al, 2014; Burk A, et al, 2012; Périard JD, et al, 2015; Périard JD, et al, 2016; Racinais S, et al, 2013). Такође су развијени и системи за индивидуално хлађење тела, од којих су најефикаснији материјали који мењају фазно стање (*енгл. Phase Change Materials - PCM*), или аутономни расхлађивачи (2,5 Jovanovic D, et al, 2014 A; Jovanovic DB, et al, 2014 B)

Здравствени проблем топлотне болести услед напорне физичке активности у топлој средини изузетно је велик и намеће потребу за изналагањем ефикасних превентивних мера. При организацији спортских такмичења, као што су биле Олимпијске игре 2008. године и ФИФА Светски куп у фудбалу 2014. године одговорне институције су увеле додатне и продужене периоде између и током утакмица, које се користе за расхлађивање и хидрацију.

Резултати истраживања Рудока и сарадника објављени 2017. године указују на значај праксе расхлађивања током физичке активности у топлој средини на ублажавање пораста унутрашње температуре, али и на побољшање аеробног капацитета и способности (85 Ruddock A, et al, 2017), док у свом раду из 2018. године Бест сарадницима износи доказе да је корисна и стратегија хлађења путем уноса хладних напитака пре почетка спортског такмичења у топлој средини и да се и на тај начин може ублажити пад физичке способности (86 Best R, et al, 2018). Такође је веома корисна примена индивидуалних система за расхлађивање (6,2,5,87 Јовановић Д. 2014 v; Jovanovic D, et al 2014 A, Jovanovic DB, et al, 2014 B; Charlot K, et al, 2017).

Наравно, најефикаснији начин за превенцију топлотне болести и њеног најтежег облика топлотног удара јесте аклиматизација на топлоту. Механизми адаптације у току пасивне или још боље активне аклиматизације су бројни (84 Racinais S, et al 2015). Има мишљења да је примарни исход аклиматизације на топлоту повећана термотолеранција, која је последица појачања урођених цитопротективних механизма, односно генерисања молекула који се супротстављају стресорима преко механизма „укрштене толеранције“ (88 Horowitz M, 2017).

Активна аклиматизација на топлоту (излагање топлоти уз физичку активност) изазива физиолошку адаптацију која побољшава терморегулацију, ублажава физиолошко оптерећење, смањује ризик од тежих облика топлотне болести и побољшава аеробну

способност у условима топле средине, а вероватно и термонеутралне средине (82 Rériard JD, et al, 2015). То прилагођавање укључује побољшање знојења, побољшање протока крви кроз кожу, снижење телесне температуре, смањење кардиоваскуларног оптерећења, побољшање биланса течности, измену метаболизма и побољшање ћелијске заштите. Степен постигнуте адаптације одређен је интензитетом, трајањем, учесталашћу и бројем појединачних излагања топлоти, као и условима средине (на пример да ли је ваздух влажан или сув). Постоје докази који указују на то да режими контролисане хипертермије, где се одржава циљна вредност унутрашње температуре омогућавају бржу и потпунију адаптацију у односу на традиционалне режиме аклиматизације где се константно одржава исти интензитет физичког напора.

Функционисање кардиоваскуларног система значајно доприноси активној аклиматизацији која је усмерена на смањење физиолошког напрезања, смањење ризика од тежих облика топлотне болести и бољем одржању капацитета за физички рад (83 Rériard JD, et al, 2016). Усправан положај који човек задржава приликом већине физичких активности и велика површина тела такође доприносе да регулација крвног притиска буде компромитована услед симултане потребе за већим протоком крви од стране скелетних мишића (за одржање мишићног рада) и од стране коже (због одавања топлоте), а такође и услед знојења. Иако је традиционално гледиште да ударни волумен срца расте током топлотног стреса комбинованог са физичким напором, скорији докази указују да температурно-сензитивни механизми могу такође посредовати у повећању протока крви кроз скелетне мишиће.

Да би испитали утицај аклиматизације на топлоту аутори су мерили показатеље оксидативног стреса и инфламације током напорне физичке активности (тест издржљивости) у топлој средини и то у неаклиматизованом стању и након 10-дневне аклиматизације (80 Kaldur T, et al, 2014). Издржљивост на тесту је повећана након аклиматизације. Аклиматизација је значајно ублажила повећање нивоа оксидативног стреса, односно вредности укупне концентрације пероксида и индекса оксидативног стреса током теста издржљивости, а такође и повећање вредности показатеља инфламације, односно нивоа Ц-реактивног протеина. Аутори закључују да у реакцији акутне фазе која се јавља као последица исцрпљујуће физичке активности, код тренираних особа долази до пораста инфламације, али је тај пораст краткотрајан и пролазан, с тим да се може додатно ублажити тренингом и аклиматизацијом.

Други аутори су испитивали утицај аклиматизације на капацитет издржљивости и ниво пролактина у крви током физичке активности умереног интензитета у топлој средини (81 Burk A. et al, 2012). Аклиматизација је довела до значајног снижења срчане фреквенце, средње температуре коже и унутрашње температуре, као и смањења депоновања топлоте у телу, док се капацитет издржљивости повећао. Аклиматизација је резултовала успорењем пораста концентрације пролактина у крви, али није смањила максималне вредности пролактина на крају теста (на исцрпљењу). Концентрација пролактина у крви такође је показала негативну корелацију са капацитетом издржљивости, без обзира на стање аклиматизације. Аутори закључују да се концентрација пролактина у крви може користити као комплементарни маркер за предвиђање капацитета за издржљивост пошто се на тај начин може објаснити 28% интериндивидуалних варијација у капацитету за издржљивост.

Као значајне карактеристике адаптације на топлоту у току аклиматизације аутори наглашавају успоравање пораста концентрације катехоламина, хормона раста, аргинин-вазопресина, алдостерона у крви, као и активности ренина током физичке активности у топлој средини. Као хормонски маркер аклиматизације на топлоту најчешће се користи кортизол, међутим, нивои кортизола су слични при истом интензитету физичке активности без обзира на температуру средине, док су нивои пролактина готово троструко већи када се физичка активност спроводи у топлој средини (80 Kaldur T, et al, 2014). Стога је пролактин значајно сензитивнији хормонски маркер акутног топлотног стреса комбинованог са физичком активношћу. Сама физичка активност представља снажан стимулус за секрецију пролактина, али чак и пасивни топлотни стрес, без физичке активности, доводи до пораста концентрације пролактина. Пораст унутрашње температуре и повишење нивоа пролактина су у директној линеарној корелацији, што указује на то да је вредност унутрашње температуре кључни стимулус за ослобађање пролактина током физичке активности у топлој средини. Међутим, и вредност средње температуре коже, која је под већим утицајем спољашње температуре, значајно модулише ослобађање пролактина током физичке активности. Показано је да хлађење лица, које заузима само мали део (око 9%) укупне површине коже, значајно супримује пораст нивоа пролактина током физичке активности. С обзиром на то да је секреција пролактина инхибисана допамином, а стимулисана серотонином, и на то да је у току исцрпљујуће физичке активности у ткиву мозга регистрован повећан однос концентрације серотонина према допамину,

повећане вредности пролактина могу бити одраз промена у нивоима неуротрансмитера у мозгу. И допамин и серотонин су укључени у развој централног замора и могуће је да тренинг и аклиматизација доводе до смањења промена у мозгу које иначе резултују централним замором, што се одржава на вредности пролактина у току физичке активности (80 Kaldur T, et al, 2014).

1.11. Физиолошко оптерећење

Процена ризика од настанка и развоја тежих облика топлотне болести један је од најважнијих аспеката рада у топлим амбијенталним условима. Пошто су ови поремећаји диктирани бројним чиниоцима, како спољашњим, тако и индивидуалним, већ близу сто година покушава се увођење индекса топлотног стреса, односно топлотног оптерећења. Ови индекси би омогућили предвиђање дужине трајања толеранције при различитим активностима у топлој средини.

Иако физичка кативност, фактори окружења и одећа свакако дефинишу ниво топлотног стреса, топлотно оптерећење дефинише физиолошке последице стреса. Најпре су као примарне детерминанте топлотног оптерећења идентификоване вредности унутрашње температуре и фреквенце срчаног рада. Изазвани напор (*енгл. Rate of Perceived Exertion - RPE*) и акумулација топлоте (*енгл. heat storage - HS*) уведени су као деривати ове две детерминанте. Оно што ове индексе чини мање практичним за рад јесте њихова теоријска заснованост на физичким процесима, који су у биолошким системима ограничени. На пример, акумулација топлоте одражава повећање садржаја топлоте у телу и теоријски се може повећавати без јасно дефинисане горње границе. Ове недостатке показују и други индекси топлотног оптерећења који укључују различите комбинације фреквенце срчаног рада, вредности унутрашње и средње температуре коже и интензитет излучивања зноја. То за последицу има чињеницу да се конвенционалне мере као што је акумулација топлоте не могу лако нормализовати, односно изразити као проценат од максималног оптерећења, што их чини неприкладнима за статистичку обраду.

Зато је у даљим напорима да се ова ограничења превазиђу предложен кумулативни индекс топлотног оптерећења који је обухватио унутрашњу температуру у срчану фреквенцу са циљем евалуације толеранције на топлоту приликом лабораторијских тестирања. Овај индекс је касније додатно поједностављен од стране Морана и сарадника, који су увели Индекс физиолошког оптерећења (*енгл. Physiological Strain Index – PSI*) као једноставну меру физиолошког оптерећења (89 Tikuisis P, et al, 2002). Упркос вишегодишњем арбитражу око удела тежинских фактора вредности унутрашње температуре и срчане фреквенце, показало се да је овај индекс применљив у тестирању топлотног стреса комбинованог са физичким напором (*енгл. exercise heat stress tests – EHST*) и то у различитим условима хидрације организма, без обзира на пол и узраст (90 Havenith G, Fiala D, 2016). Такође се једнако односи на компензовани и некомпензовани топлотни стрес. Индекс физиолошког оптерећења *PSI* обухвата нормализовано повећање унутрашње температуре и срчане фреквенце са једнаким уделом. *PSI* је развијен са максималним лимитом вредности унутрашње температуре од 39,5 °C и срчане фреквенце од 180/мин. Овим индексом се може постићи смањење инциденце поремећаја повезаних са топлотним стресом на индивидуалном нивоу. За разлику од ранијих предиктивних стандарда, *PSI* представља „живи“ инструмент за мониторинг, пошто се израчунава из вредности унутрашње температуре и срчане фреквенце, што одражава комбиновано оптерећење кардиоваскуларног и терморегулацијског система, који учествују са подједнаким уделом у процени физиолошког оптерећења. Физиолошко оптерећење се на овај начин описује на универзалној скали од 0-10 и користи се да класификује појединце у одређеном ризику; 0 представља стање без физиолошког оптерећења, док 10 представља његову максималну вредност. При вредности *PSI* од 7,5 навише сматра се да постоји ризик од поремећаја везаних за топлотни стрес.

PSI је примарно развијен делимично као инструмент који омогућава превенцију топлотних поремећаја, али је до сада претежно валидован према својој способности да направи разлику између различитих нивоа топлотног оптерећења у различитим ситуацијама укључујући окружење са високом температуром и сувим ваздухом, као и високом температуром и влажним ваздухом, различитим нивоима хидрације, и међу испитаницима различитог пола. Све ове валидације потврђују снажну повезаност између амбијенталног топлотног стреса и кардиоваскуларног и терморегулацијског система очитованог кроз вредности срчане фреквенце и унутрашње температуре. Ово

омогућава да *PSI* прецизира интензитет физиолошког оптерећења у одговору на различите нивое топлотног стреса или у ситуацијама где је терморегулација поремећена. Самим тим вредност овог индекса остаје, иако не идеално, а оно бар поуздано мерило физиолошког оптерећења.

1.12. Топлотни комфор

Када је у питању повезаност физиолошког оптерећења појединца и субјективног осећаја топлотног комфора, суочавамо се са изазовима које доноси велики број скала и неконзистентни резултати истраживања. Термин „комфор“ обухвата веома различите аспекте, али је **топлотни комфор** међу најважнијима. Топлотни комфор се описује као „препознатљиво стање топлотног осећаја, које је обично повезано са условима који су пријатни и компатибилни са здрављем и благостањем, што је супротно од дискомфора, који се повезује са непријатношћу“ (91 Schweiker M, et al, 2017). Према дефиницији Америчког удружења инжењера за грејање, хлађење и климатизацију (ASHRAE) топлотни комфор се односи на „менталну представу која изражава задовољство условима топлотног окружења и може се проценити субјективном евалуацијом“.

У сврху процене топлотног комфора развијени су модели којима се одређују границе комфорних топлотних услова. Модели предвиђају топлотни осећај на основу података добијених испитивањем велике групе људи изложених појединим условима топлотних окружења и заснивају се на предвиђању процента људи који ће бити задовољни или незадовољни датим условима. Овакви модели су бројни, веома су различити и самим тим неприкладни за истраживања. У последње време, међутим, ситуација се донекле мења на боље увођењем међународних стандарда (ИСО) који препоручују скале за субјективну процену топлотног стања људског тела. Наравно, овакве препоруке не могу узети у обзир сву варијабилност ситуација у којима је потребно проценити топлотни комфор: интензитет, врсту и трајање физичког рада, одевеност, остале микроклиматске чиниоце као што су влажност ваздуха, струјање и зрачење, као и групне и индивидуалне разлике као што су узраст, пол, утренираност и аклиматизованост.

Насупрот оваквом једнодимензионалном приступу моделима топлотног комфора укључујући и актуелне стандарде, научна заједница покушава да примени неколико напредних скала којима би омогућила процену различитих аспеката, односно димензија повезаних са људском перцепцијом топлотног окружења. Стога је предложен мултидимензионални приступ искуству топлотног осећаја, који би обухватио различите семантичке супротности као што су комфортно-некомфортно, добро-лоше, пријатно-непријатно, прихватљиво-неприхватљиво, задовољавајуће-незадовољавајуће и др. Међутим, резултати добијени након покушаја увођења оваквог приступа нису довели до унапређења постојећих модела топлотног комфора. И даље се у моделима јавља проблем превише једноставних услова одредница осећаја, што отежава њихову примену, пре свега због недовољне поузданости и поновљивости.

2. ХИПОТЕЗЕ ИСТРАЖИВАЊА

Према наведеним подацима из литературе, топлотни стрес комбинован са физичким напором доводи до озбиљних промена у физиолошкој реакцији организма. Међутим, у нашој популацији до сада нису предузимана истраживања која би ближе расветлила акутну хормонску реакцију у овим условима. У складу са уоченим проблемом и доступним литературним подацима, поставили смо следеће радне хипотезе:

1. Код неаклиматизованих особа, приликом излагања тесту толеранције на топлотни стрес комбинованим са физичким напором у термонеутралним и у топлим условима долази до промена параметара терморегулације.
2. Такође долази до акутног стресног одговора праћеног изменом метаболизма, која се очитује у променама концентрације глукозе, као и до промене концентрације хормона.
3. Ове промене су израженије када се тест изводи у топлим условима у односу на термонеутралну средину.

3. ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА

Ради провере постављених хипотеза, дефинисали смо следеће циљеве истраживања:

1. Испитати толеранцију на топлотни стрес комбинован са физичким напором праћењем параметара: средње температуре коже, унутрашње температуре, фреквенце срчаног рада, акумулације топлоте, индекса физиолошког оптерећења и субјективног осећаја топлотног комфора у топлим условима;
2. Испитати толеранцију на топлотни стрес комбинован са физичким напором праћењем параметара: средње температуре коже, унутрашње температуре, фреквенце срчаног рада, акумулације топлоте, индекса физиолошког оптерећења и субјективног осећаја топлотног комфора у термонеутралним условима;
3. Испитати акутни стресни хормонски одговор на топлотни стрес комбинован са физичким напором одређивањем нивоа параметара из крви: глукозе, хормона тиреоидне жлезде, кортизола, инсулина, пролактина и тестостерона;
4. Донети закључак о могућем утицају топлотног стреса комбинованог са физичким напором на термотолеранцију и хормонске показатеље у испитиваној популацији.

4. ИСПИТАНИЦИ И МЕТОДЕ ИСТРАЖИВАЊА

4.1. Испитаници

У истраживању је учествовало укупно 40 високо обучених мушкараца, узраста 20-25 година, без хроничних болести. Искључивање из студије вршено је по следећим критеријумима: било које акутно обољење, повреда или реконвалесценција. Сва испитивања су спроведена у Војномедицинској академији у Београду и то: у Одељењу за физиологију напора и дијететику Института за хигијену извршена су антропометријска и ергометријска испитивања, у климатској комори истог Одељења извршена су тестирања толеранције на топлотни стрес, у Институту за медицинску биохемију извршене су биохемијске анализе, а у Институту за нуклеарну медицину извршене су анализе концентрације хормона у серуму испитаника. Да би се избегао утицај аклиматизације на добијене резултате, сва испитивања спроведена су у јесењем и зимском периоду (између новембра и фебруара) 2019/2020. године.

4.2. Методе антропометријских, ергометријских и биохемијских испитивања

Испитаници су мерени у доњем вешу, од стране истог лица. Антропометријска испитивања обухватила су: мерење телесне висине (ТВ), телесне масе (ТМ) и телесног састава, што је укључило мерење безмасне масе тела (БТМ) и процента телесне масти. Мерење телесне висине вршено је антропометром са помичним постољем,

прецизности 0,1 cm. Мерење телесне масе и телесног састава (процента телесне масти и безмасне масе тела) вршено је методом биоимпеданце (*InBody 720 - InBody Ltd, USA*).

Осим директно измерених вредности, израчунат је Индекс телесне масе (ИТМ) према једначини:

$$\text{ИТМ} = \text{ТМ}/\text{ТВ}^2 \text{ (kg/m}^2\text{)},$$

при чему вредности испод 18,5 kg/m² указују на потхрањеност, између 18,5 и 24,9 kg/m² на нормалну ухрањеност, између 25 и 29,9 kg/m² на предгојазност, док 30 kg/m² и више указује на гојазност;

Ергометријско испитивање обухватило је директно одређивање максималне потрошње кисеоника (VO_{2max}) методом прогресивног оптерећења на покретној траци (*MedGraph USA*). Пре теста сваком испитанику урађено је ЕГК снимање (*Quinton, USA*) и измерен артеријски крвни притисак.

Сваком испитанику је узет узорак венске крви и то пре и након завршетка теста толеранције на топлотни стрес. Венепункцију је спроводио обучени лабораторијски техничар. У оквиру биохемијских анализа, гликемија је одређивана коришћењем комерцијалних ензимских комплета (*Roche Diagnostics, Basel, Swisse*), на аутоанализатору (*Siemens Dimension® RxLMax, LG Dade Behring*).

Хормони су одређивани радиоимунским есејима и то по следећем: пролактин је одређиван имунорадиометријском методом (*IMRA*) на чврстој фази у којој се користе два клона моноклонских антитела специфична за различите епитопе на молекулу хуманог пролактина (*hPRL*). Из серума или стандарда *hPRL* реагује истовремено са анти-*hPRL* моноклонским антителима везаним за дно епрувете и анти-*hPRL* моноклонским антителима која су обележена радиоактивним изотопом јода J¹²⁵ (овај изотоп је алфа- и бета-емитер). После завршене инкубације, садржај епрувета се аспирира да би се одстранила невезана обележена антитела, а радиоактивност у везаном комплексу се мери у гамасцинтилацијском бројачу. Количина измерене радиоактивности директно је пропорционална концентрацији *hPRL* у серуму, а која се даље читава помоћу стандардне криве.

Кортизол, слободни тироксин (FT4), инсулин и тиреостимулишући хормон (TSH) одређивани су радиоимунолошком методом (*RIA*). Метода се заснива на

компетитивном везивању серумског хормона и радиоактивно обележеног хормона, при чему настају обележени и необележени имунокомплекси (који су везани за дно епрувете). После завршене инкубације, радиоактивност у садржају епрувете се мери у гамасцинтилацијском бројачу. Истовремено са узорцима третирају се и стандарди помоћу којих се формира стандардна крива на основу које се одређују концентрације хормона из серума. Количина измерене радиоактивности обрнуто је пропорционална концентрацији хормона у серуму.

Тестостерон је одређиван методом која спада у флуороимунске методе, а има посебно име *Dissociation Enhanced Lanthanide Fluoroimmuno Assay (DELFLIA)*. Код *DELFLIA* методе као обележивач се користи лантанид-еуропијум, пошто он у комплексу има слабу флуоресценцију. Након одигране имунске реакције са узорком врши се одвајање комплекса и омогућује да се у посебном раствору створи нови хелат који има до милион пута јачу флуоресценцију. Имунска реакција код теста за тестостерон заснива се на компетицији тестостерона из серума и еуропијумом обележеног тестостерона за поликлонална анти-тестостеронска антитела (која су везана за дно епрувете). После завршене инкубације садржај епрувета се аспирира. Затим се дода раствор у коме је до тада везани еуропијум створио нови хелат, чија се јачина мери на *LKB*-флуорометру. Измерена јачина флуоресцентног сигнала обрнуто је сразмерна концентрацији тестостерона у серуму. Истовремено са узорцима третирају се и стандарди помоћу којих се формира стандардна крива на основу које се одређују концентрације тестостерона у серуму.

4.3. Методе испитивања климатских услова

Климатске услове у току сваког теста толеранције на топлотни стрес мерили смо континуирано, мултифункцијским апаратом *MiniLab (Light Laboratories, Brighton, UK)*. На апарату су на сваких 10 минута очитаване температуре сувог, влажног и глобус термометра и индекс топлотног оптерећења као Индекс температура влажног и глобус термометра (*Wet Bulb Globe Termometer - WBGT*), који је аутоматски рачунат по формули:

$$WBGT = 0,7 t_v + 0,2 t_g + 0,1 t_s$$

где је t_v температура влажног термометра, t_g температура глобуса, а t_s температура сувог термометра.

4.4. Методе термометријских испитивања

4.4.1. Методе мерења температуре коже

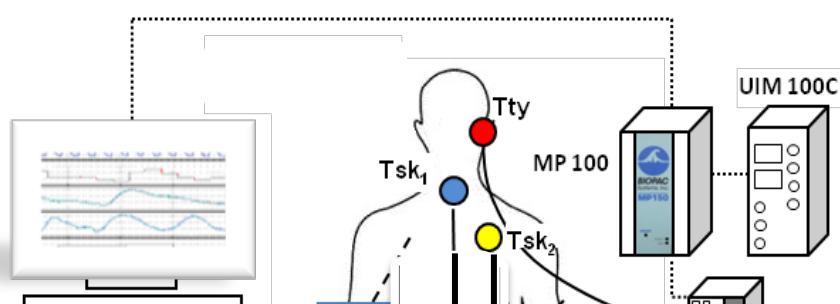
Термометријска испитивања су извршена у климатској комори ВМА (*Weis Technik, Germany*) (Слика 10) и предузета су у складу са Стандардом ISO 9886:2014(E) који се односи на процену топлотног оптерећења путем физиолошких мерења (92 ИСО 2014).



Слика 10. Климатска комора ВМА – контролни бокс (лево), унутрашњост коморе (десно)

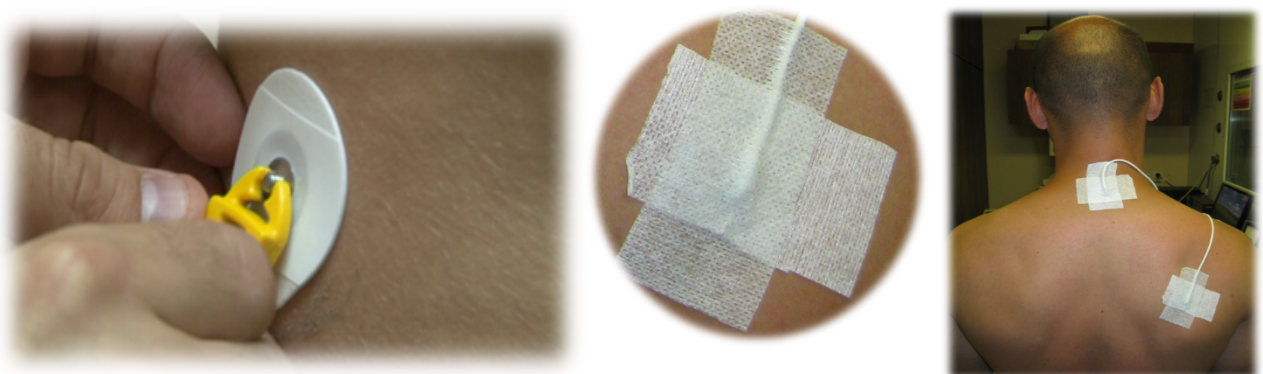
Како Стандард предвиђа за тестирања у топлој средини, температуру коже смо мерили на 4 тачке (Слика 11):

1. Врат – средина корена врата са задње стране (тежински коефицијент 0,28);
2. Десна лопатица – средина лопатице (тежински коефицијент 0,28);
3. Лева рука – средина надланице (тежински коефицијент 0,16);
4. Десна цеваница – средина потколенице са предње стране (тежински коефицијент 0,28).



Слика 11. Распоред мерних тачака и схема повезивања са системом за мониторинг

Из измерених вредности је рачуната средња температура коже, тако што су се добијене вредности са сваке тачке у датом моменту множиле одговарајућим тежинским фактором, а њихов збир је представљао средњу температуру коже (92 ИСО 2014). Термоелементи су адхезивним тракама најпре причвршћени за кожу (Слика 12).



Слика 12. Пласирање термоелемената за мерење температуре коже

Аквизиција термометријских података спроведена је аутоматски и евидентирана у реалном времену помоћу система за мониторинг термофизиолошких показатеља

MP150 (Biopac Systems, Inc. USA). Користили смо екрански приказ снимања графикаона, а затим смо преко осцилоскопа и X/Y плотера омогућили снимање, преглед, чување и штампање података. Систем се састоји од MP150/100 мерне јединице, универзалног интерфејс модула (UIM100C) и пет једноканалних диференцијалних модула (SKT100C) (Слика 13). SKT100C модули врше симултани пријем података преко пет преносних термосензора, од којих смо четири сензора типа TSD202E користили за мерење температуре коже.

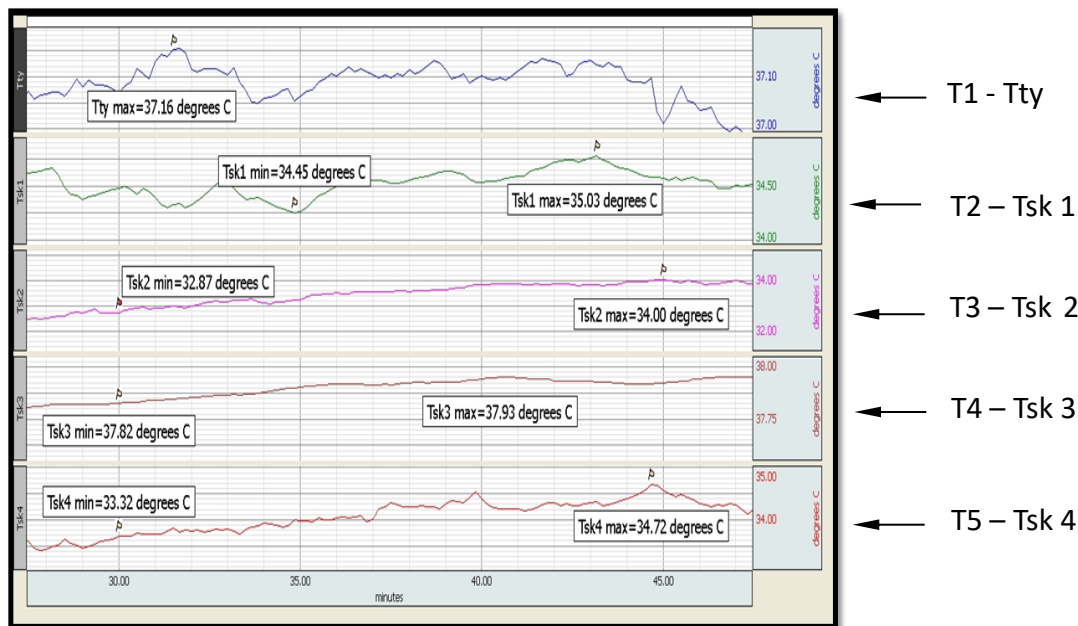


Слика 13. Мерно-аквизициони систем MP150 Биорас: Мерна јединица MP150/100, универзални модул UIM100C и диференцијални модули SKT 100C; термо-сензор TSD202A; термо-сензор TSD202E.

4.4.2. Методе мерења тимпаничне температуре

Унутрашња температура је мерена са бубне опне (тимпанична температура). Пре испитивања сваком испитанику је урађен отоскопски преглед у циљу утврђивања стања бубне опне и зидова ушног канала, и по потреби уклоњен вишак церумена. Термоелементат је затим уведен у ушни канал и пласиран што је могуће ближе бубној опни (93 Newsham KR, et al, 2002), а излаз из спољашњег ушног канала затим је блокиран воштаним одливком, посебно обликованим за сваког испитаника. На овај начин је обезбеђена поузданост мерења. За аквизицију података о вредности унутрашње температуре користили смо исти систем, уз један сензор TSD202A са брзим одговором, који је посебно погодан за мерење тимпаничне температуре (Слика 13).

Измерене вредности се у реалном времену континуално читавају на екрану (Слика 14).



Слика 14. Екрански приказ мониторинга температуре у току теста

4.4.3. Методе мерења срчаног рада

Фреквенција срчаног рада (HR) у временском интервалу t дефинише се као $HR = n/t$, где је n број откуцаја срца забележен у наведеном временском интервалу. Изражава се преко броја удара у минути. У било ком тренутку, фреквенција срчаног рада се посматра као збир неколико међусобно зависних компоненти:

$$HR = HR_0 + \Delta HR_M + \Delta HR_S + \Delta HR_T + \Delta HR_N + \Delta HR$$

У овом случају, узет је у разматрање само пораст у фреквенцији срчаног рада изазван термалним оптерећењем испитаника (ΔHR_T). Остале компоненте представљају:

- граничну фреквенцију срчаног рада (HR_0),
- пораст фреквенције изазване радним метаболизмом (ΔHR_M),

- пораст фреквенције изазване статичким напором (ΔHR_S),
- пораст фреквенције услед психолошких фактора (ΔHR_N) и
- резидуалну компоненту срчане фреквенције (ΔHR_ϵ).

Фреквенца срчаног рада као основни функционални показатељ кардиоваскуларног система праћена је аутоматски, уређајем Qinton® Q450 (*Qinton Instruments Co USA*), уз праћење ЕКГ-а у реалном времену.

4.4.4. Израчунавање показатеља термотолеранције

Из измерених вредности израчунавали смо и остале показатеље топлотног стреса и то:

- Температура тела (*Body temperature - Tb*) рачуната је као:

$$Tb = K * Tc + (1 - K) * Tsk$$

где Tc представља унутрашњу (тимпаничну) температуру, а Tsk представља средњу температуру коже. У топлим условима, K има константну вредност која износи 0,9 (94 Gagge AP, Gonzales RR, 1996).

- Акумулација топлоте у телу (*Heat storage – HS*) одређивана је преко Хавенитове једначине:

$$0,8 * (Tc - Tc(0)) + (0,2 * (Tsk - Tsk(0))) * 3,49 \frac{J}{g}$$

где Tc и Tsk представљају тимпаничну, односно средњу температуру коже у датом моменту, $Tc(0)$ и $Tsk(0)$ представљају почетне вредности тимпаничне, односно средње температуре коже, док се вредност $3,49 J/g$ односи на специфичну топлоту телесних ткива (95 Havenith G et al, 1995).

- За израчунавање индекса физиолошког оптерећења (PSI) користили смо Тикунисову модификацију Моранове једначине:

$$PSI = 5 * \frac{T_c - T_c(0)}{39,5 - T_c(0)} + 5 * \frac{HR - HR(0)}{180 - HR(0)}$$

где T_c и HR представљају вредности тимпаничне температуре и срчане фреквенце у датом моменту, док $T_c(0)$ и $HR(0)$ представљају вредности истих показатеља у мировању (односно на почетку теста) (89 Tikuisis P et al, 2002).

- Субјективни осећај топлотног комфора (ТК) процењиван је модификованом Гагеевом осмостепеном скалом са вербалним описом од „хладно“ (степен 5) до „неиздрживо топло“ (степен 13) (96 Gagge AP et al, 1969)

Сваки испитаник је у датом моменту прстом показивао опис који одговара његовом тренутном осећају топлотног комфора.

Сви термофизиолошки показатељи (средња температура коже, тимпанична температура и фреквенца срчаног рада) мерени су континуирано, а за коначну обраду узете су вредности које су измерене или израчунате на сваких 10 минута.

Пошто је тест у неким случајевима прекинут пре навршеног 70-тог минута, неки су испитаници били изложени датим условима креће него остали. Да бисмо превазишли ово ограничење, увели смо брзину промене испитиваног параметра (*Rate Of Change – ROC*) према једначини (97 Davey S et al, 2021)

$$ROC(x) = \frac{x(end) - x(0)}{T}$$

где $x(end)$ представља вредност испитиваног параметра (тимпаничне температуре, фреквенце срчаног рада, акумулације топлоте, индекса физиолошког оптерећења и осећаја топлотног комфора) на крају теста, $x(0)$ представља вредност истог параметра на почетку теста, а T представља укупно трајање теста, тако да се добија величина промене на сат.

4.5. Дизајн истраживања

Истраживање је спроведено као експериментална студија у склопу научно-истраживачких пројеката МНТР 2011-2018/34303 и МФМФВМА/1/20/22. За истраживање је добијена сагласност Етичког одбора ВМА. Сваки испитаник је пре приступања детаљно упознат са сврхом истраживања, процедурама и својим правима, а сагласност је потврдио потписом на предвиђеном обрасцу информисаног пристанка. Сваком испитанику су дата упутства са обавезом да их се придржавају до завршетка испитивања, а која се односе на неуношење лекова, витаминских препарата, кафе, алкохола и енергетских напитака.

У току излагања топлотном стресу у потпуности је се примењиван медицински мониторинг и мере сигурности које су за овакве потребе регулисане Стандардом Ергономија топлотног окружења – Медицински надзор појединаца изложених екстремно топлој или хладној средини (*ISO 12894:2016(E) Ergonomics of thermal environment – Medical supervision of individuals exposed to extreme hot or cold environments*) и Стандардом Евалуација топлотног оптерећења путем физиолошких мерења (*ISO 9886:2014(E) Evaluation of thermal strain by physiological measurements*) (92,98 ISO 2016, ISO 2014).

4.6. Протокол испитивања

Испитаници су подвргнути тесту топлотног стреса комбинованог са физичким напором (*енгл. Exertional Heat Stress Test – EHST*) спроведеном у климатској комори, и то у две комбинације микроклиматских услова: при температури ваздуха од 40 °C и релативној влажности ваздуха од 60%, уз брзину струјања ваздуха испод 0,3 m/s, односно WBGT 28 °C (топла средина – EHST) и при температури ваздуха од 20 °C и релативној влажности ваздуха од 40%, уз брзину струјања ваздуха испод 0,3 m/s, односно WBGT 16 °C (контролни услови – К). Тест је спроведен ходањем на покретној траци брзином од 5,5 km/h у изабраним условима, у трајању од максимално 70 минута. Критеријуми за прекид теста били су: декомпензација терморегулације, која се дефинише кроз пораст унутрашње (тимпаничне) температуре преко 39,5 °C или пораст срчане фреквенце преко 190/min, или субјективно неподношење даљег напора. Критеријуми за прекид теста су утврђени у нашим претходним истраживањима (36,63 Radakovic S et al, 2007;

Vesic Z, et al, 2013). Сваки испитаник је одржавао еухидрацију уношењем обичне воде *ad libitum* (максимално 1500 mL). Испитаници су за време теста били обучени у идентичну одећу: памучну мајицу са кратким рукавима и доњи део памучне тренерке (исти модел и произвођач за све испитанике). Додатно су током теста били оптерећени ношењем ранца на леђима са 20 kg песка који је служио у сврху симулације редовног оптерећења при вршењу наменских задатака.

4.7. Статистичка анализа

Прорачун укупног узорка је заснован на резултатима претходне студије (63 Vesic Z, et al, 2013) у којој је испитиван ефекат аклиматизације на концентрацију хормона код војника изложених топлотном стресу и физичком напору. За прорачун је коришћен *t*-тест за везани узорак, двоструко, уз претпоставку алфа грешке од 0,05 и снаге студије 0,8 (β грешка=0,2) и уз помоћ комерцијално доступног програма *G*Power 3.1.7* (99 Faul F, et al, 2007). Узевши у обзир резултате ове студије, укупан број испитаника је прорачунат на 35. По завршетку испитивања, комплетне резултате смо добили за свих 40 укључених испитаника.

Статистичка анализа података извршена је помоћу комерцијалног статистичког софтвера *SPSS Statitics 18*. Провера нормалности дистрибуције података извршена је применом Колмогоров-Смирнов теста. Све варијабле које су показале нормалност и континуираност, тако да су подаци приказани као аритметичка средина \pm стандардна девијација (SD). Статистичка значајност разлике између мерења пре и после теста термотолеранције стога је проверавана применом Студентовог *t*-теста за везане узорке. Дисконтинуиране варијабле представљене су у виду учесталости обележја (категорија), а статистичка значајност разлика утврђена је применом Тукијевог теста за везане узорке. Јачина повезаности параметара утврђена је Спирмановом корелационом анализом. Статистички значајна разлика процењивана је на минималном нивоу $p < 0,05$.

5. РЕЗУЛТАТИ

Топлотни стрес комбинован са физичким напором представља велик изазов како за одржање унутрашње температуре, тако и за одржање аеробног или анаеробног капацитета, као и мишићне снаге. Неке професије су посебно изложене оваквом стресу, укључујући спортисте, ватрогасце, полицајце и војнике.

Иако је важност овог проблема сагледана у току досадашњих истраживања, закључци су да је неопходно додатно расветлити механизме који доводе до по живот опасних облика топлотне болести, као што је топлотни удар, а који је учестао у овим условима. Међу њима је посебно значајна активација симпатичког нервног система, као и стресна реакција хормона, пошто они омогућавају, између осталог, развој локалне инфламације и неконтролисане имунске реакције, која води у синдром системског инфламацијског одговора, шок и смрт.

До сада објављена истраживања углавном су спроведена у теренским условима, без потпуне контроле свих амбијенталних фактора. Наше испитивање је спроведено у лабораторијским условима, у климатској комори која нам је омогућила симулацију потребних микроклиматских параметара (температуре, релативне влажности ваздуха, топлотног зрачења и струјања), чиме смо обезбедили поузданост и поновљивост резултата.

Предност овог концепта истраживања је у томе да је примењено у популацији утренираних младих мушкараца, чија професија захтева толеранцију на топлотни стрес који је комбинован са физичким напором.

5. Резултати антропометријских и ергометријских испитивања

Испитаници припадају хомогеној групи младих, здравих, утренираних и неаклиматизованих мушкараца, узраста између 19 и 21 године. Базичне вредности антропометријских и ергометријских карактеристика испитаника представља Табела 2.

Табела 2. Антропометријске и ергометријске карактеристике испитаника

	ТВ (m)	ТМ (kg)	ИТМ (kg/m²)	Т. маст (%)	БМТ (kg)	VO₂max (L/min)
Аритметичка средина ± SD	1,82 ± 0,04	74,21 ± 6,42	22,33 ± 1,78	16,27 ± 2,61	62,71 ± 4,54	59,36 ± 13,26
min	1,75	64,00	19,97	13,00	54,53	47,50
max	1,93	88,32	25,80	22,60	72,89	78,00

Како показују добијени резултати мерења, сви испитаници су нормално ухрањени, са релативно ниском вредношћу процента телесне масти, а релативно високим вредностима безмасне масе тела. Такође се уочавају високе вредности максималне потрошње кисеоника, што указује на високу аеробну способност.

6. Резултати испитивања термофизиолошких показатеља

Свих 40 испитаника је комплетирао 70-минутни тест у контролним термонеутралним условима. Међутим, само су 22 испитаника комплетирали тест у условима топлотног стреса. Код шест испитаника тест је прекинут након 40 минута, код још два након 50 и код још 10 након 60 минута. Разлог за прекид теста у пет случајева била је декомпензација терморегулације, која је утврђена кроз прекорачење баријере за тимпаничну температуру (39,5 °C), а у преосталих 13 случајева тест је прекинут услед субјективног разлога неподношења даљег напора. Баријера за кардиоваскуларно оптерећење (190/мин) које је такође одраз декомпензације терморегулације ни у једном случају није прекорачена. Највиша забележена фреквенца у овом испитивању износила је 160/мин.

Кретање средњих вредности измерених и израчунатих термофизиолошких показатеља у обе испитиване групе за време теста показују Табеле 3 и 4 и Сlike 15-21. Почетне вредности средње температуре коже и тимпаничне температуре су значајно различите, што се последица више амбијенталне температуре у просторији где се испитаник

припрема пре теста, а што је диктирано организацијом рада у самој климатској комори и није се могло избећи.

Табела 3. Термофизиолошки показатељи током теста термотолеранције у топлој средини (EHST)

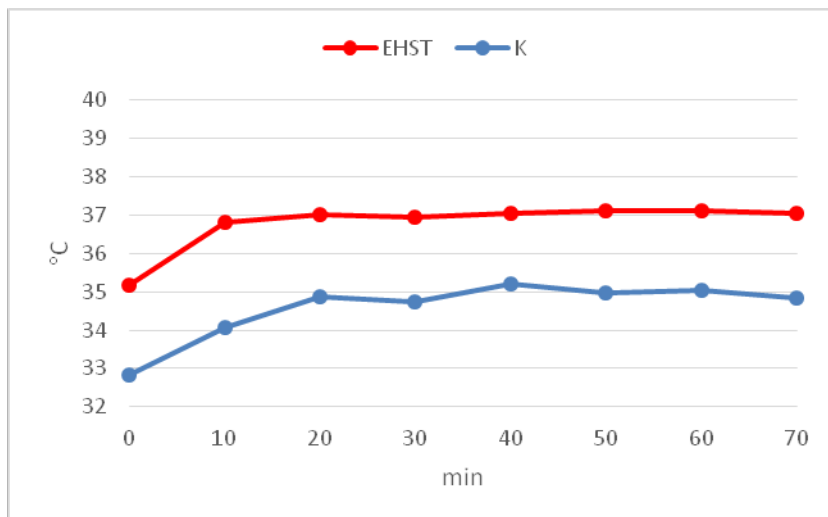
	0 (n 40)	10 (n 40)	20 (n 40)	30 (n 40)	40 (n 40)	50 (n 34)	60 (n 32)	70 (n 22)
Tsk °C	35,18 ± 0,55	36,8 ± 0,46	37,00 ± 0,43	36,93 ± 0,52	37,05 ± 0,44	37,12 ± 0,55	37,12 ± 0,68	37,04 ± 0,79
Tty °C	37,76 ± 0,33	38,09 ± 0,24	38,26 ± 0,29	38,42 ± 0,32	38,71 ± 0,37	38,83 ± 0,38	38,99 ± 0,36	39,23 ± 0,16
Tb °C	37,50 ± 0,32	37,96 ± 0,24	38,13 ± 0,28	38,28 ± 0,31	38,54 ± 0,35	38,66 ± 0,37	38,80 ± 0,37	39,01 ± 0,17
HR /min	91,35 ± 9,57	105,10 ± 15,73	128,05 ± 14,42	132,80 ± 12,08	137,65 ± 13,61	141,18 ± 13,71	142,94 ± 10,69	145,82 ± 8,99
TK	7,70 ± 0,46	9,40 ± 0,54	10,05 ± 0,64	10,49 ± 0,64	11,05 ± 0,89	11,19 ± 0,73	11,91 ± 0,72	12,27 ± 0,45
HS J/g	-	2,05 ± 0,84	2,66 ± 1,06	3,07 ± 1,14	3,95 ± 1,25	4,08 ± 0,71	4,59 ± 0,89	5,63 ± 0,95
PSI	-	1,64 ± 0,87	3,45 ± 1,28	4,21 ± 1,36	5,32 ± 1,66	5,89 ± 1,55	6,49 ± 1,24	7,30 ± 0,41

Табела 4. Термофизиолошки показатељи током теста термотолеранције у неутралној средини (K)

	0	10	20	30	40	50	60	70
Tsk °C	32,83 ± 0,92	34,08 ± 0,75	34,87 ± 0,96	34,74 ± 0,91	35,21 ± 1,31	34,98 ± 1,21	35,04 ± 1,14	34,83 ± 1,18
Tty °C	36,69 ± 0,41	36,85 ± 0,39	37,15 ± 0,31	37,03 ± 0,31	37,12 ± 0,28	37,01 ± 0,23	36,96 ± 0,27	37,01 ± 0,26
Tb °C	36,30	36,57	36,92	36,79	36,93	36,81	36,77	36,79

	± 0,42	± 0,39	± 0,30	± 0,29	± 0,33	± 0,28	± 0,29	± 0,32
HR /min	91,03 ± 9,88	107,95 ± 12,79	115,95 ± 9,99	119,85 ± 7,54	122,42 ± 7,85	121,52 ± 7,01	123,17 ± 6,32	124,60 ± 7,21
TK	7,00 ± 0,00	7,00 ± 0,00	7,00 ± 0,00	7,00 ± 0,00	7,00 ± 0,00	7,00 ± 0,00	7,30 ± 0,46	7,75 ± 0,42
HS J/g	-	1,31 ± 0,74	2,69 ± 1,24	2,27 ± 1,35	2,85 ± 1,90	2,40 ± 1,78	2,31 ± 1,93	2,29 ± 2,01
PSI	-	1,19 ± 0,72	2,16 ± 0,71	2,15 ± 0,77	2,45 ± 0,84	2,19 ± 0,83	2,18 ± 0,92	2,35 ± 0,94

Средња температура коже је у условима топлотног стреса (EHST) расла у првих 20 минута, док се није интензивирао процес знојења (Слика 15). Од 20-тог минута до краја теста вредности средње температуре коже задржавају се на приближно истом нивоу, варирајући око 37 °C. У термонеутралним условима (K), просечне вредности средње температуре коже следе идентичан тренд, с тим да је у сваком термину мерења температура за приближно 2 °C нижа од оне забележене у EHST условима. У сваком термину мерења постоји статистички значајна разлика између вредности средње температуре коже у EHST и K условима ($p < 0,01$).

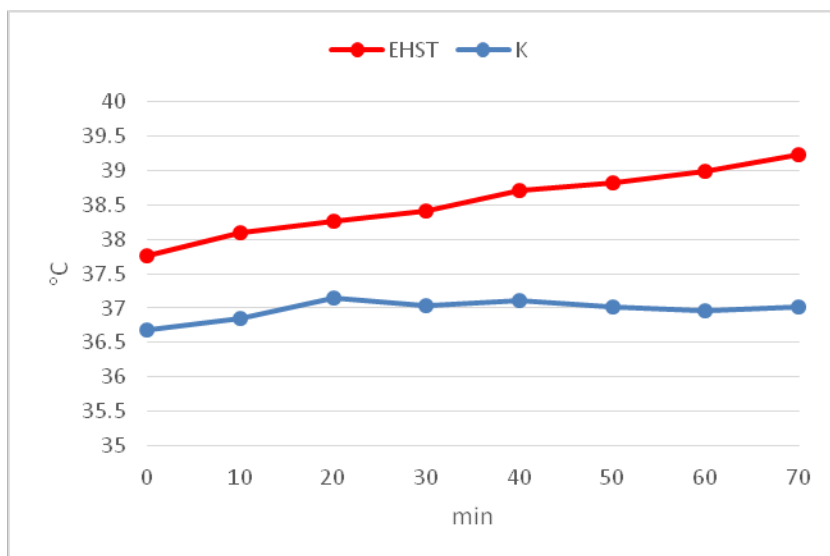


Слика 15. Средња температура коже у оба температурна услова

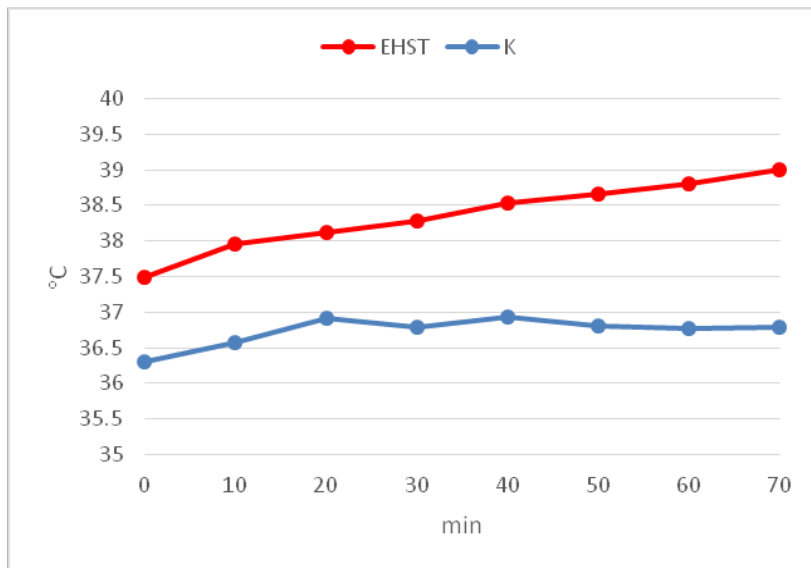
Тимпанична температура у термонеутралним условима (K) показује благ пораст у првих 20 минута, а затим задржава достигнуту вредност до краја теста (Слика 16). Овај тренд се подудара са максималним активирањем знојења, чиме се стварају услови за

сукцесивно расхлађивање организма, односно топлотни стрес постаје компензован. Напротив, у топлој средини (EHST), тимпанична температура показује континуирани пораст током читавог трајања теста, достижући вредности близу етичке границе од 39,5 °C, што указује на то да топлотни стрес не успева да се компензује. У сваком моменту мерења забележена је статистички значајна разлика у вредности тимпаничне температуре између EHST и K тестирања ($p < 0,01$).

Сличан тренд као код тимпаничне температуре уочава се и кад се анализирају просечне вредности температуре тела (T_b): у контролним условима температура тела је релативно константна, док у топлим условима показује линеарни раст од почетка до краја теста (Слика 17). У топлим условима температура тела далеко више зависи од унутрашње (у овом случају тимпаничне) температуре него од средње температуре коже, стога је овакав налаз очекиван. У сваком моменту мерења, постоји статистички значајна разлика између EHST и K теста у погледу вредности температуре тела ($p < 0,01$).

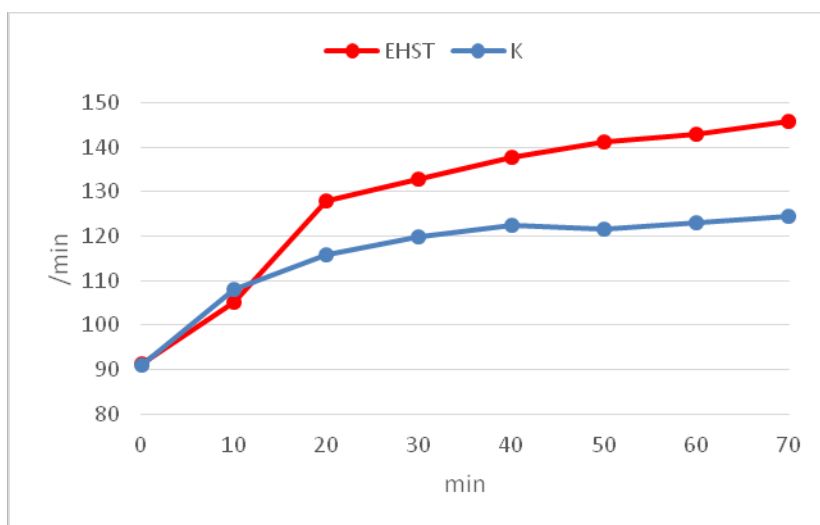


Слика 16. Тимпанична температура у оба температурна услова



Слика 17. Температура тела у оба температурна услова

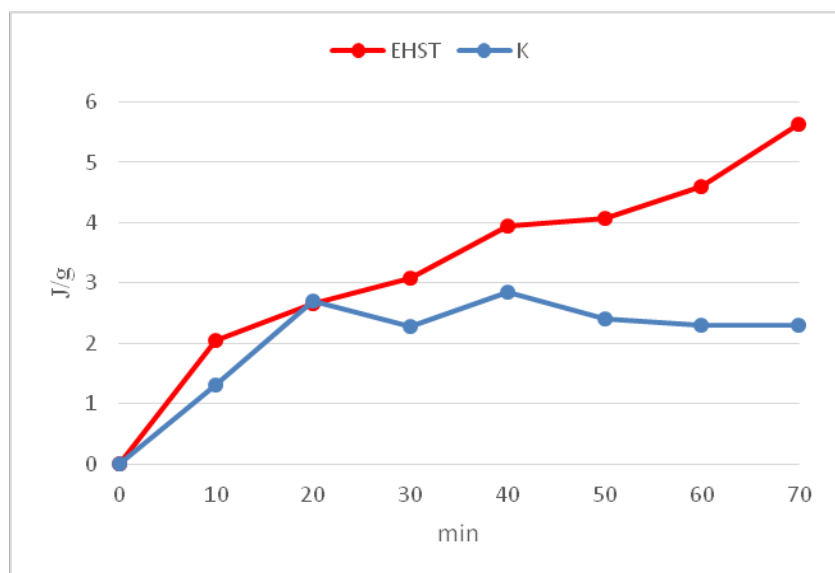
Фреквенца срчаног рада такође указује на компензованост или декомпензованост топлотног стреса. Резултати нашег испитивања показују да физичко оптерећење, посматрано кроз фреквенцу срчаног рада, у термонеутралним условима (К) изазива убрзање срчаног рада у првих 30 минута, да би испитаници надаље ушли у равнотежно стање (*енгл. steady-state*) које траје до краја теста (Слика 18). Напротив, при истом физичком оптерећењу, топли услови (EHST) доводе до линеарног повећања срчане фреквенце, без постизања равнотежног стања. Од двадесетог минута па све до краја теста постоји статистички значајна разлика у вредностима срчане фреквенце између тестирања у EHST и К условима ($p < 0,01$)



Слика 18. Срчана фреквенца у оба температурна услова

Као нови параметар увели смо израчунавање акумулације топлоте (енгл. *Heat Storage – HS*). У термонеутралним (К) условима, у првих 20 минута долази до значајног повећања акумулиране топлоте, што је последица стварања метаболичке топлоте радом, а малог одавања топлоте пошто знојење није у пуној мери активирано. Након што знојење достигне максимум, односно после 20-тог минута, успоставља се равнотежа између створене и елиминисане топлоте, тако да HS задржава константну вредност до краја теста (Слика 19).

Међутим, током истог теста у топлим условима (EHST) упркос активирања знојења не долази до смањење акумулације топлоте и вредности HS настављају да расту до краја теста, а нарочито у последњих 10 минута, што указује на инсуфицијенцију компензације топлоте. Од 30-тог минута надаље, вредности HS су статистички значајно веће у EHST условима у односу на контролне услове ($p < 0,01$).

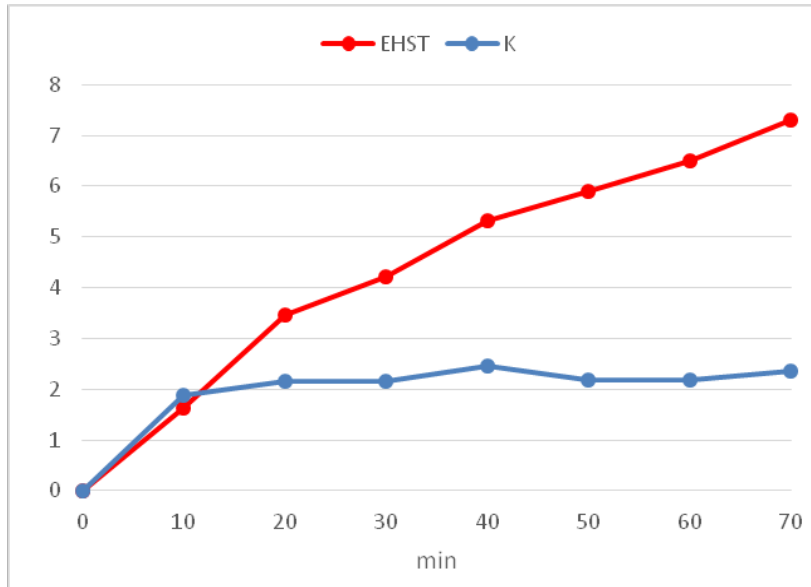


Слика 19 Акумулација топлоте у оба температурна услова

Индекс физиолошког оптерећења представља комбиновани индекс топлотног стреса који у себи инкорпорише физиолошке показатеље као што су унутрашња температура и срчана фреквенца. У термонеутралним (контролним) условима, вредности овог индекса су релативно ниске за читаво време трајања теста, односно од почетка физичке активности (прво мерење након 10 минута) па све до краја теста (Слика 20).

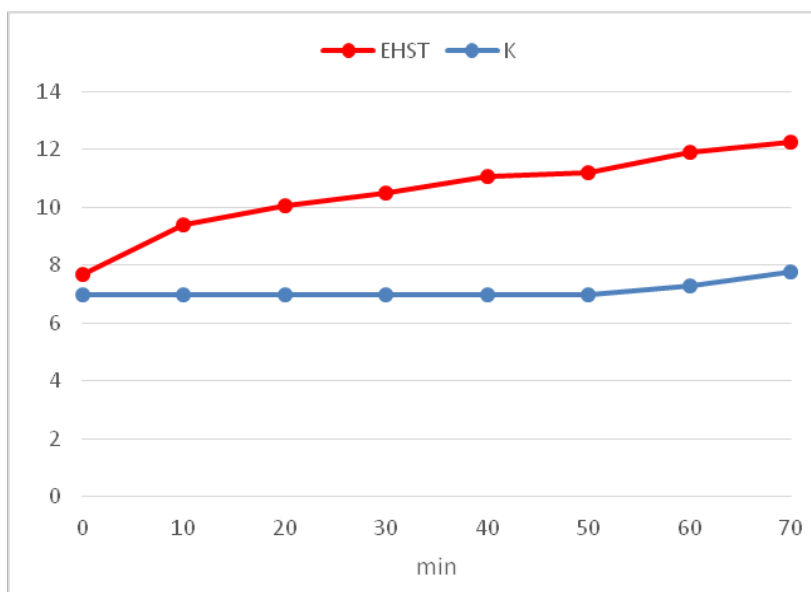
Од 20-тог минута надаље испитаници у EHST условима показују статистички значајно веће вредности PSI индекса ($p < 0,01$), које линеарно расту све до краја теста. Ниједан

испитаник за време К теста није показао PSI вредност већу од 7,5 која би указивала на постојање ризика, за разлику од EHST услова где је након 40 минута код 6 испитаника регистрована ризична PSI вредност преко 7,5 затим код још 6 након 50 минута, па још 4 након 60 минута и последња 3 након 70 минута (укупно код 19 испитаника од 40).



Слика 20. Индекс физиолошког оптерећења у оба температурна услова

Најзад, кретање вредности субјективног осећаја топлотног комфора као још једног показатеља топлотног стреса показују Табеле 2 и 3 као и Слика 21.



Слика 21. Субјективна оцена топлотног комфора у оба температурна услова

Уочава се линеарни пораст дискомфора у испитаника за време теста у EHST условима, док се у К условима оцене у току трајања читавог теста крећу између 7 („неутрално“) и 8 („умерено топло“). Од десетог минута надаље вредности у EHST условима су статистички значајно веће у односу на К услове ($p < 0,01$). Чак у 13 случајева тест је у EHST условима прекинут због неподношења даљег напора од стране испитаника упркос вредностима тимпаничне температуре које нису указивале на декомпензацију терморегулације, односно биле су испод 39,5 °C. Сви испитаници су на крају EHST теста своје стање топлотног комфора оценили оценом 12 или максималном оценом 13 („веома, веома топло“, односно „неподношљиво топло“).

У класичне показатеље топлотног стреса који се лако мере спадају вредности унутрашње температуре (у нашем истраживању тимпаничне) и фреквенција срчаног рада. Да бисмо испитали степен повезаности ових показатеља са вредностима акумулације топлоте и индексом физиолошког оптерећења као новим показатељима, испитали смо коефицијенте корелације између њих у току спроведених тестова у оба температурна услова. Коефицијенте корелације и значајност повезаности показују Табеле 5 и 6.

Табела 5. Корелација између вредности класичних показатеља топлотног стреса (унутрашње температуре и фреквенце срчаног рада) и акумулације топлоте у оба температурна услова

		HS	10	20	30	40	50	60	70
Tty	EHST	<i>r</i>	0,9981	0,3825	0,4536	0,6158	0,5314	0,5314	0,4369
		<i>p</i>	<0,01	<0,05	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
	К	<i>r</i>	0,0926	0,0021	0,1065	0,3409	0,2639	0,4601	0,5569
		<i>p</i>	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05	<0,01	<0,01
HR	EHST	<i>r</i>	0,0282	0,2304	0,4077	0,5797	0,3557	-0,1705	-0,2746
		<i>p</i>	>0,05	>0,05	<0,01	<0,01	<0,05	>0,05	>0,05
	К	<i>r</i>	-0,0486	0,0021	0,2752	0,4048	0,3076	0,4789	0,5104
		<i>p</i>	>0,05	>0,05	>0,05	<0,01	<0,05	<0,01	<0,01

У условима теста физичког оптерећења у топлој средини (EHST) вредности тимпаничне температуре показују висок степен повезаности са акумулацијом топлоте

(HS), као и са вредностима индекса физиолошког оптерећења и то у сваком посматраном термину (од 10-тог до 70-тог минута).

У овом температурном услову, вредности срчане фреквенце такође показују висок степен корелације са индексом физиолошког оптерећења, који је статистички значајан између 20-тог минута до краја теста.

У термонеутралним условима (К) тимпанична температура значајно корелише са акумулацијом топлоте само у 40-, 60- и 70-том минуту, а не показује статистички значајну повезаност са индексом физиолошког оптерећења ни у једном термину мерења. У овим условима срчана фреквенца значајно корелише са акумулацијом топлоте тек у другој половини теста (од 40-тог минута надаље), али је повезаност између срчане фреквенце и индекса топлотног оптерећења статистички значајна за цело време трајања теста (Табела 6).

Табела 6. Корелације између вредности класичних показатеља топлотног стреса (унутрашње температуре и фреквенце срчаног рада) и индекса физиолошког оптерећења у оба температурна услова

		PSI	10	20	30	40	50	60	70
Tty	EHST	<i>r</i>	0,9977	0,7017	0,8366	0,9406	0,9406	0,9165	0,6477
		<i>p</i>	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
	К	<i>r</i>	-0,0485	-0,0325	-0,0299	0,1585	0,0316	0,0526	0,1306
		<i>p</i>	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
HR	EHST	<i>r</i>	0,0907	0,7742	0,7799	0,8583	0,8339	0,5553	0,3752
		<i>p</i>	>0,05	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
	К	<i>r</i>	0,6499	0,4291	0,3883	0,3094	0,3094	0,3182	0,4352
		<i>p</i>	<0,01	<0,01	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,01

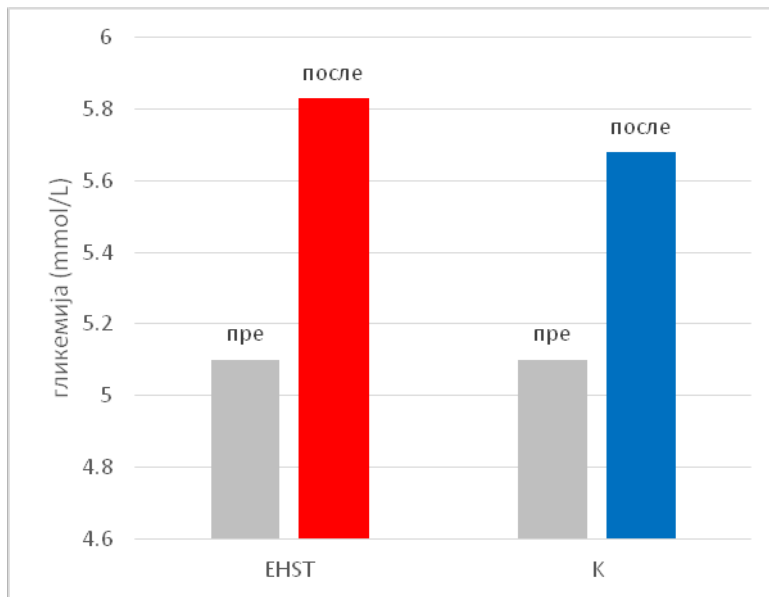
5.1. Резултати испитивања биохемијских и хормонских показатеља

Да бисмо испитали промену концентрације глукозе и хормона у крви, измерили смо њихове вредности пре (базична вредност), као и непосредно након завршетка теста у оба температурна услова (EHST и К). Резултате приказује Табела 7.

Табела 7. Вредности испитиваних биохемијских и хормонских показатеља у обе испитиване групе

		EHST	K	<i>p</i> EHST/K
Гликемија (mmol/L)	Пре	5,10 ± 0,31		
	После	5,83 ± 0,40	5,68 ± 0,33	0,0082
	<i>p</i>	<0,0001	<0,0001	
Инсулин (nmol/L)	Пре	13,75 ± 6,63		
	После	14,63 ± 4,93	14,61 ± 4,88	0,9673
	<i>p</i>	0,5201	0,0804	
Кортизол (nmol/L)	Пре	510,45 ± 112,45		
	После	684,48 ± 202,19	635,33 ± 182,29	0,0203
	<i>p</i>	<0,0001	<0,0001	
Пролактин (nmol/L)	Пре	171,50 ± 106,39		
	После	453,70 ± 182,29	402,50 ± 214,07	0,0057
	<i>p</i>	<0,0001	<0,0001	
Тестостерон (nmol/L)	Пре	20,37 ± 7,63		
	После	15,45 ± 6,46	16,03 ± 7,21	0,2529
	<i>p</i>	0,0006	0,0026	
Однос тестостерон /кортизол	Пре	0,0413 ± 0,0161		
	После	0,0242 ± 0,0095	0,0265 ± 0,0101	0,0104
	<i>p</i>	<0,0001	<0,0001	
FT4 (pg/mL)	Пре	12,15 ± 3,64		
	После	11,85 ± 3,08	12,52 ± 3,77	0,0875
	<i>p</i>	0,5147	0,7653	
TSH (μU/mL)	Пре	1,36 ± 0,96		
	После	1,28 ± 0,97	1,41 ± 1,00	0,0437
	<i>p</i>	0,3458	0,4677	

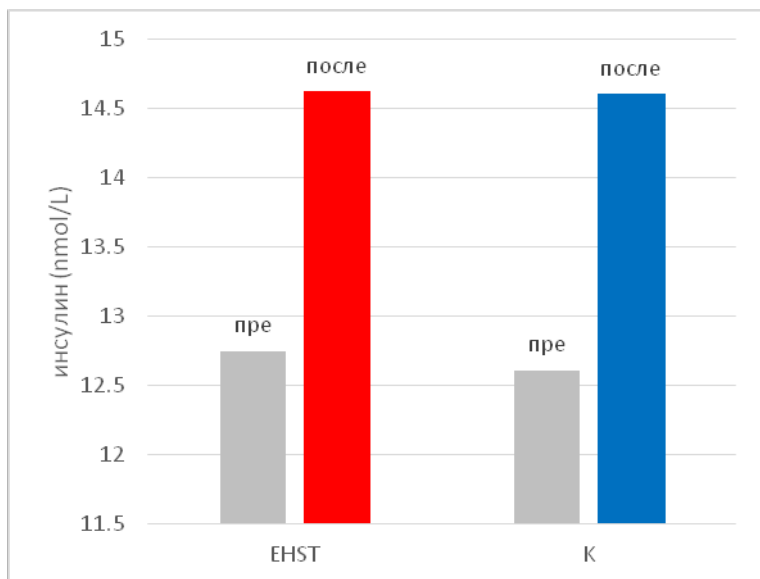
Вредности гликемије су у оба температурна услова биле значајно веће након теста у односу на базичне нивое: 5,83 ± 0,40 у EHST, односно 5,68 ± 0,33 у K услову vs. 5,10 ± 0,31 mmol/L; *p* <0,0001, с тим да су се значајно разликовале и вредности након теста међу собом (*p* =0,0082). Ове промене илуструје Слика 22.



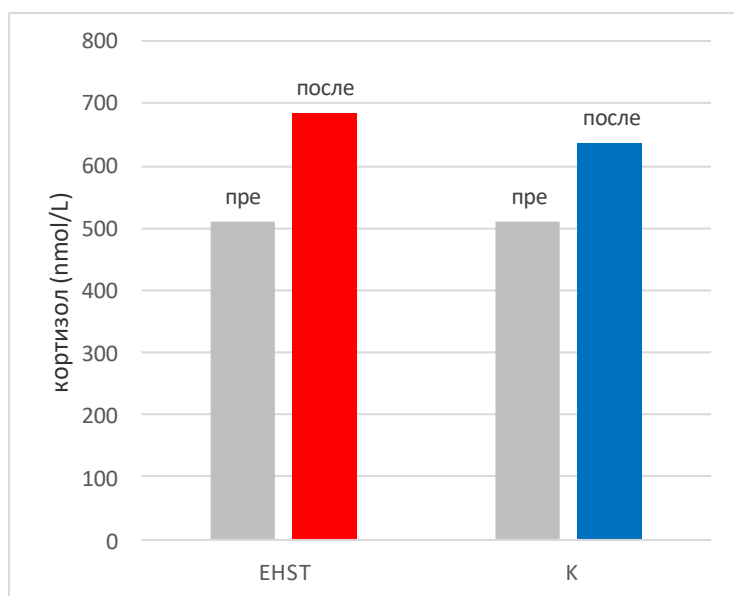
Слика 22. Вредности серумске концентрације глукозе у оба температурна услова

Серумске концентрације инсулина нису се значајно разликовале након теста у односу на базичне вредности, без обзира на температурне услове ($p > 0,05$) (Слика 23).

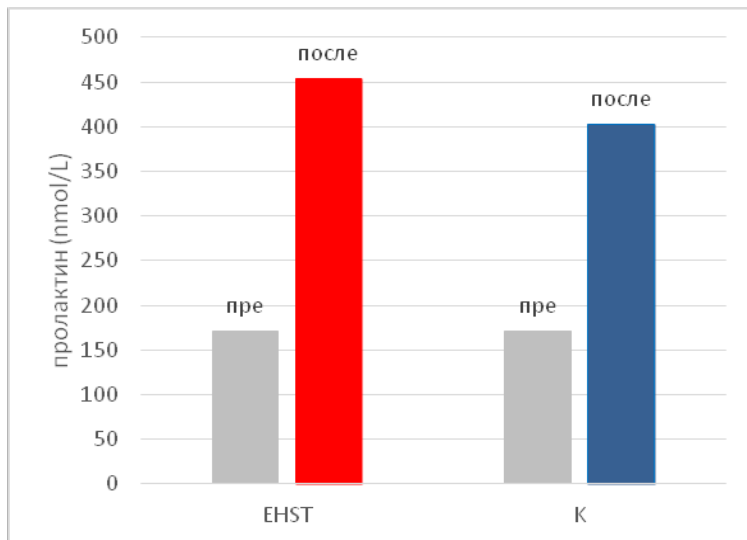
Вредности концентрације стресних хормона кортизола и пролактина биле су статистички значајно веће након теста у оба температурна услова, с тим да је повећање било статистички значајније у EHST условима (Слике 24 и 25). За кортизол вредности су биле $684,48 \pm 202,19$ у EHST и $635,33 \pm 182,29$ у К тесту vs. $510,45 \pm 112,45$ nmol/L; $p < 0,0001$; EHST vs. К: $p = 0,0203$. За пролактин: $453,70 \pm 182,29$ у EHST и $402,50 \pm 214,07$ у К тесту vs. $171,50 \pm 106,39$ nmol/L; $p < 0,0001$; EHST vs. К: $p = 0,0057$.



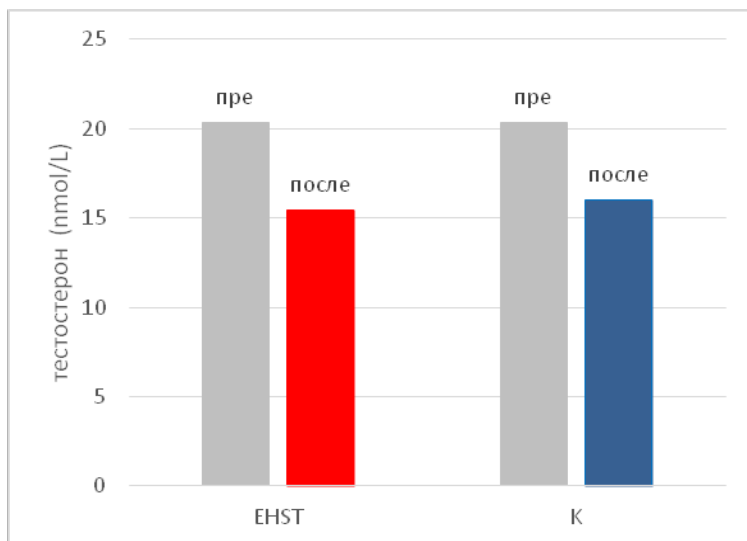
Слика 23. Вредности серумске концентрације инсулина у оба температурна услова



Слика 24. Вредности серумске концентрације кортизола у оба температурна услова

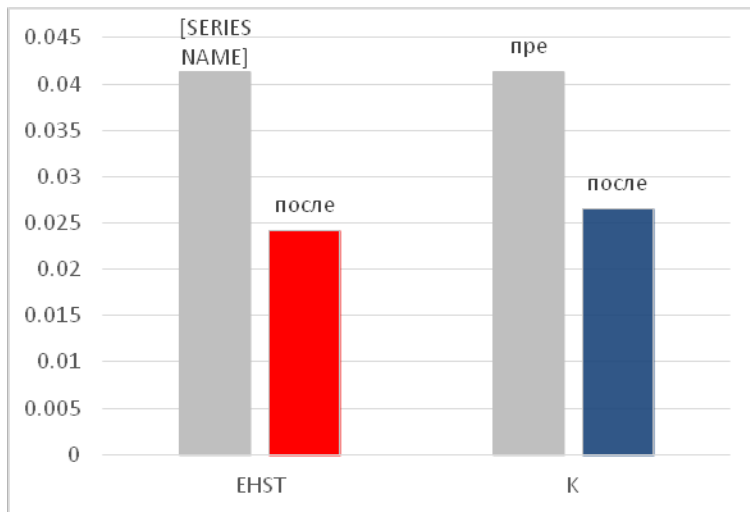


Слика 25. Вредности серумске концентрације пролактина у оба температурна услова
 Серумске концентрације тестостерона као анаболичког хормона биле су статистички значајно ниже након теста у односу на базичну вредност и то у оба температурна услова: $15,45 \pm 6,46$ у EHST и $16,03 \pm 7,21$ у К тесту vs. $20,37 \pm 7,63$ nmol/L базично; $p < 0,0001$; али се нису разликовале међу собом ($p > 0,05$) (Слика 26).



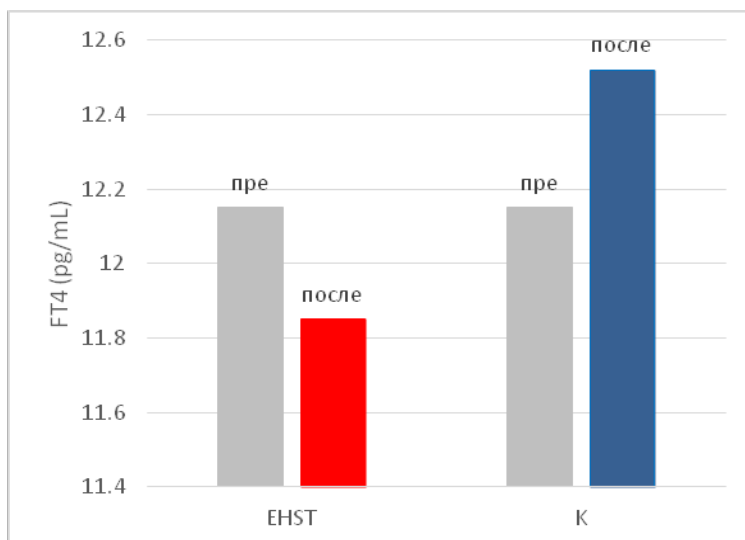
Слика P26. Вредности серумске концентрације тестостерона у оба температурна услова
 Израчунате просечне вредности анаболичко/катаболичког односа, који се огледа кроз однос концентрације тестостерона према кортизолу биле су око двоструко мање након теста у поређењу са базичним вредностима, што је статистички високо значајно и то у оба температурна услова. Осим тога, вредности након EHST биле су статистички значајно ниже него након теста у термонеутралним условима: однос

кортизол/тестостерон: $0,0242 \pm 0,0095$ у ЕНСТ и $0,0265 \pm 0,1011$ у К тесту vs. $0,0413 \pm 0,0161$ базично; $p < 0,0001$; ЕНСТ vs. К: $p = 0,0104$.

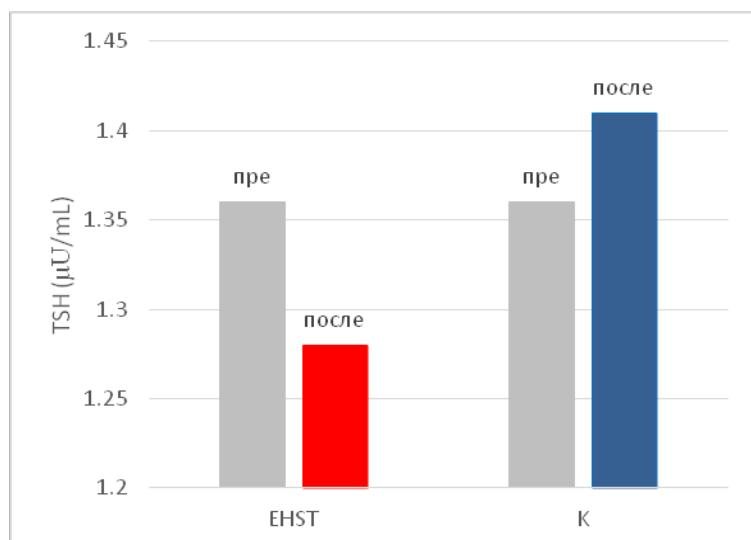


Слика 27. Однос кортизола према тестостерону у оба температурна услова

Серумске концентрације слободног тироксина и тиреостимулишућег хормона нису се статистички значајно разликовале ни у односу на почетак и крај теста, ни у односу на температурне услове (Слике 28 и 29).



Слика Р28. Вредности серумске концентрације слободног тироксина у оба температурна услова



Слика P29. Вредности серумске концентрације TSH у оба температурна услова

Како бисмо узели у обзир различито трајање теста, у анализу смо увели вредности брзине промене испитиваних параметара (*Rate Of Change – ROC*), изражене као величина повећања/снижења концентрације на сат (Δ/h) (Табела 8).

Табела 15. Вредности брзине промене испитиваних параметара у обе групе

ROC (Δ/h)	EHST	K	<i>p</i>
Глукоза	0,80 ± 0,49	0,49 ± 0,26	0,0002
Инсулин	1,22 ± 9,49	1,22 ± 9,48	0,0614
Кортизол	162,29 ± 155,44	100,61 ± 130,82	0,0051
Пролактин	285,29 ± 140,96	198,00 ± 153,68	0,0001
Тестостерон	6,03 ± 8,91	3,73 ± 7,25	0,0015
FT4	-0,31 ± 2,99	0,10 ± 2,00	0,2077
TSH	-0,07 ± 0,48	0,04 ± 0,31	0,0665

На овај начин показали смо високу статистичку значајност разлике у концентрацији не само глукозе, кортизола и пролактина, већ и тестостерона између вредности на завршетку теста у топлој (EHST) и термонеутралној (K) средини (за тестостерон 6,03 ± 8,91 vs. 3,73 ± 7,25 nmol/L/h; $p=0,0015$).

Да бисмо утврдили постојање повезаност између крајњих („end“) вредности показатеља топлотног оптерећења, односно вредности на самом завршетку теста, извршили смо анализу корелације са вредностима биохемијских и хормонских параметара у истом термину. Резултате анализе показује Табела 9.

Табела 9. Корелације између показатеља топлотног стреса на крају теста и серумских концентрација хормона

			Глукоза	Кортизол	Пролактин	Тестостерон
Tty end	EHST	<i>r</i>	0,1681	0,5329	-0,0687	0,0073
		<i>p</i>	>0,05	<0,01	>0,05	>0,05
	K	<i>r</i>	0,0175	0,2592	0,5698	0,1443
		<i>p</i>	>0,05		<0,01	
HR end	EHST	<i>r</i>	0,4288	-0,2226	-0,1215	0,0386
		<i>p</i>	<0,01	>0,05	>0,05	>0,05
	K	<i>r</i>	0,0209	0,2122	0,4663	0,1439
		<i>p</i>	>0,05	>0,05	<0,01	>0,05
HS end	EHST	<i>r</i>	0,2352	-0,0066	0,0952	-0,1517
		<i>p</i>	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
	K	<i>r</i>	-0,0712	-0,1161	0,2161	-0,1217
		<i>p</i>	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
PSI end	EHST	<i>r</i>	0,5235	0,1332	-0,1515	0,0204
		<i>p</i>	<0,01	>0,05	>0,05	>0,05
	K	<i>r</i>	-0,1706	0,0945	0,2687	-0,0341
		<i>p</i>	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
TK end	EHST	<i>r</i>	-0,0707	0,0019	-0,1221	0,2981
		<i>p</i>	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
	K	<i>r</i>	-0,1785	-0,3271	0,1498	-0,0288
		<i>p</i>	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05

У топлим условима (EHST), статистички значајна повезаност утврђена је између вредности тимпаничне температуре на крају теста и концентрације кортизола, затим између вредности срчане фреквенце на крају теста и концентрације глукозе, као и између вредности PSI на крају теста и концентрације глукозе.

У термонеутралним условима (K) утврђена је значајна повезаност између концентрације пролактина са једне стране и тимпаничне температуре и срчане фреквенце на завршетку теста са друге стране, а негативна корелација је утврђена између концентрације кортизола и субјективне оцене топлотног комфора (TK) на крају теста.

Када смо поново у анализу увели брзину промене концентрације серумских показатеља, такође смо добили недовољно јасне резултате (Табела 10).

Табела 10. Корелације између показатеља топлотног стреса на крају теста и брзине промене серумских концентрација хормона

			ROC Глукоза	ROC Кортизол	ROC Пролактин	ROC Тестостерон
Tty end	EHST	<i>r</i>	0,1205	0,3037	-0,0899	-0,0232
		<i>p</i>	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05
	K	<i>r</i>	-0,04076	0,3602	0,6287	-0,0315
		<i>p</i>	>0,05	<0,05	<0,01	>0,05
HR end	EHST	<i>r</i>	0,4076	-0,1274	0,2733	0,0458
		<i>p</i>	<0,01	>0,05	>0,05	>0,05
	K	<i>r</i>	-0,0748	0,1150	0,2670	0,0653
		<i>p</i>	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
HS end	EHST	<i>r</i>	0,2432	0,0111	0,1087	0,3085
		<i>p</i>	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05
	K	<i>r</i>	0,0110	0,0224	0,3250	-0,0861
		<i>p</i>	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05
PSI end	EHST	<i>r</i>	0,4196	0,1141	0,1288	0,4196
		<i>p</i>	<0,01	>0,05	>0,05	<0,01
	K	<i>r</i>	-0,1074	0,0826	0,2628	-0,1473
		<i>p</i>	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Међутим, када смо анализирали повезаност брзине промене како класичних тако и нових показатеља топлотног оптерећења (ROC: Tty, HR, HS и PSI) и брзину промене концентрације серумских показатеља (ROC: глукозе, кортизола, пролактина и тестостерона), добили смо високо значајну повезаност свих параметара топлотног оптерећења са брзином промене концентрације серумских параметара у EHST температурном услову (Табела 11). У контролним условима (K) није било статистички значајне повезаности ових показатеља.

Табела 11. Корелације између брзине промене показатеља топлотног стреса и брзине промене серумских концентрација хормона

	ROC	ROC	ROC	ROC
--	-----	-----	-----	-----

			Глукоза	Кортизол	Пролактин	Тестостерон
ROC Tty	EHST	<i>r</i>	0,5961	-0,0932	0,2882	0,5397
		<i>p</i>	<0,01	>0,05	>0,05	<0,01
	K	<i>r</i>	-0,1527	-0,0932	0,2233	-0,0887
		<i>p</i>	>0,05	>0,05	<0,01	>0,05
ROC HR	EHST	<i>r</i>	0,6407	-0,1199	0,2083	0,5708
		<i>p</i>	<0,01	>0,05	>0,05	<0,01
	K	<i>r</i>	0,0089	-0,0428	0,0472	-0,2775
		<i>p</i>	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
ROC HS	EHST	<i>r</i>	0,4997	-0,0788	0,2352	0,5655
		<i>p</i>	<0,01	>0,05	>0,05	<0,05
	K	<i>r</i>	-0,0289	0,0539	-0,0724	-0,0724
		<i>p</i>	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
ROC PSI	EHST	<i>r</i>	0,6605	-0,0682	0,2615	0,5358
		<i>p</i>	<0,01	>0,05	>0,05	<0,01
	K	<i>r</i>	-0,1072	0,0816	0,2614	-0,1428
		<i>p</i>	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

6. ДИСКУСИЈА

Топлотни стрес сам по себи представља изазов у свим случајевима када је потребно одржати са једне стране топлотну хомеостазу, а са друге стране задати ниво физичке активности. Физички напор у топлој средини редовна је појава при вршењу наменских задатака у војној служби, пошто они често подразумевају рад у затвореним просторима без могућности елиминације влаге из ваздуха (машинска одељења у бродовима, унутрашњост борбених возила и др), а такође и рад у високотоксичним условима где је

обавезно ношење непропусне заштитне одеће (АБХО деконтаминација). Балистички прслуци такође ометају испаравање зноја са велике површине тела (леђа и груди), што такође отежава компензацију топлотног стреса. Осим ових професија, топлотном стресу комбинованом са физичким напором подложни су и ватрогасци, што због високих амбијенталних температура, што због непропусне заштитне одеће. Спортисти такође представљају популацију која је угрожена овом комбинацијом физичке активности и топлоте, нарочито ако активност спроводе у спољашњој средини, у условима који се не могу контролисати.

Заједничко за све ове активности јесте да у тим случајевима најчешће изостаје бихејвиорална регулација. Нагон за безбедним понашањем, којим се иначе у највећој мери одржава топлотна хомеостаза, бива потиснут снажним мотивом да се оствари што бољи спортски резултат, односно да се изврши постављени задатак. Стога је и наше интересовање за ову проблематику диктирано војном професијом и потребом да се рад у склопу вршења наменских задатака у војсци учини што безбеднијим.

Нарочито је важно да се по сваку цену избегне топлотни удар, који је стање највеће медицинске хитности. Оболелима од топлотног удара угрожен је живот. У патогенези топлотног удара нарочито је значајна инфламација посредована цитокинима. То представља неконтролисану имунску реакцију која се покреће стресном хормонском реакцијом и активацијом симпатичког дела аутономног нервног система. Реакција често започиње поремећеном циркулацијом, односно исхемијом у органима спланхничке регије. Како смо већ нагласили, крвоток се у условима физичког напора у топлој средини преусмерава у кожу, у циљу одржања топлотне хомеостазе, али такође и у активне мишиће. Органи који остају у релативном недостатку перфузије јесу управо унутрашњи органи у трбушној дупљи, пре свега црева. Исхемија у овим органима, уколико довољно дуго траје, доводи до парализе вазоконстрикторних мишића у слузници црева, те се јавља последишна вазодилатација и реперфузија. Међутим, за то време је већ дошло до нагомилавања киселих продуката метаболизма у анаеробним условима, чиме су створени услови за лучење цитокина и развој локалне инфламације. Даље се реакција неконтролисаног имунског одговора развија као и у другим сличним стањима као што су шок и сепса, са мултиорганском дисфункцијом као крајњим исходом, што у одређеном проценту случајева води у смрт.

До сада објављена истраживања углавном су спроведена у теренским условима, без потпуне контроле свих амбијенталних фактора. Наше испитивање је спроведено у лабораторијским условима, у климатској комори која нам је омогућила симулацију потребних микроклиматских параметара (температуре, релативне влажности ваздуха, топлотног зрачења и струјања), чиме смо обезбедили поузданост и поновљивост резултата.

Предност овог концепта истраживање је у томе да је примењено у популацији утренираних младих мушкараца, чија професија захтева толеранцију на топлотни стрес који је комбинован са физичким напором. Наши испитаници припадају хомогеној групи младих, здравих, утренираних и неаклиматизованих мушкараца. Сви испитаници су нормално ухрањени, са релативно ниском вредношћу процента телесне масти, а релативно високим вредностима безмасне масе тела што указује на веома добру физичку кондицију. Такође се уочавају високе вредности максималне потрошње кисеоника. Овакве вредности антропометријских и ергометријских показатеља сврставају наше испитанике у категорију особа које су већ делимично аклиматизоване на топлоту, а такође и адаптиране на физички напор. Претходна истраживања у нашој установи показују да појединци са већом аеробном способношћу, као и особе са мањим садржајем телесне масти показују боље прилагођавање на услове физичког напора у топлој средини (100 Рубежић В, 2007). Наиме, показало се да је велика аеробна способност директно повезана са нижом унутрашњом температуром на почетку теста, такође се уочава спорији пораст унутрашње температуре у току теста, а крајње вредности које се постигну на крају теста су ниже него код неутренираних појединаца. Са друге стране, због различитог топлотног капацитета масног и безмасног ткива, особе које имају мањи проценат телесне масноће нагомилавају мање топлоте у организму, што их доводи у повољнију ситуацију за одржање топлоте хомеостазе.

Овакав профил наших испитаника условио је веома добро подношење физичког напора, па су свих 40 испитаника били успешни на тесту у термонеутралној средини и комплетирали свих 70 минута ходања по траци. Прва разлика коју смо добили односи се на чињеницу да је исти тест у топлој средини (WBGT 28 °C) завршило само 22 испитаника, односно нешто више од половине. Прекидање теста започело је након 40 минута, с тим да је укупно у 5 случајева разлог била декомпензација терморегулације која је утврђена кроз прекорачење вредности тимпаничне температуре од 39,5 °C, а

која представља максималну (заштитну) температуру за компензацију топлотног стреса.

Ни у једном случају није прекорачена максимална вредност фреквенције срчаног рада, што значи да је кардиоваскуларно прилагођавање било унутар безбедних граница и омогућило је компензацију физичког напора у условима топлотног стреса. У 13 случајева тест је прекинут услед субјективног неподношења даљег напора.

Индивидуалне варијације у терморегулацијском одговору на физичку активност су велике. Иако се међу њима најчешће спомињу аеробна способност и садржај телесне масти као предиктори индивидуалног пораста унутрашње температуре и интензитета знојења (42 Dervis S, et al, 2016), Крамер и Џеј у свом раду из 2015. године (43 Cramer MN, Jay O, 2015) указују и на значај независног утицаја одређених биофизичких чинилаца. Користећи факторску анализу, показали су да фактори повезани са продукцијом топлоте и површином тела могу објаснити између 54 и 71% индивидуалног варијабилитета у вредностима унутрашње температуре и интензитета знојења у условима компензованог топлотног стреса комбинованог са физичким напором, док традиционални предиктори (аеробни капацитет и садржај телесне масти) објашњавају само 1-4% индивидуалног варијабилитета.

У компензацији топлотног стреса највећу улогу игра покретање одговора на пораст унутрашње температуре. Овај пораст прати пораст средње температуре коже, до којег долази услед измештања крвотока у кутано васкуларно корито, са циљем повећања топлотног градијента између површине коже и околине, како би се температура из тела елиминисала провођењем, струјањем и топлотним зрачењем. Средња температура коже је у условима топлотног стреса расла у првих 20 минута, док се није интензивирао процес знојења. Од 20-тог минута до краја теста вредности средње температуре коже задржавају се на приближно истом нивоу, варирајући око 37 °C. У термонеутралним условима, просечне вредности средње температуре коже такође се повећавају максимално до двадесетог минута, с тим да је у сваком термину мерења температура за приближно 2 °C нижа од оне забележене у топлим условима.

Тимпанична температура у термонеутралним условима показује благ пораст у првих 20 минута, а затим задржава достигнуту вредност до краја теста. Овај тренд се подудара са максималним активирањем знојења, чиме се стварају услови за сукцесивно расхлађивање организма, односно топлотни стрес постаје компензован. Напротив, у

топлој средини, тимпанична температура показује континуирани пораст током читавог трајања теста, достижући вредности близу етичке границе од 39,5 °C, што указује на то да топлотни стрес не успева да се компензује. Сличан тренд као код тимпаничне температуре уочава се и кад се анализирају просечне вредности температуре тела (T_b). У топлим условима температура тела далеко више зависи од унутрашње (у овом случају тимпаничне) температуре него од средње температуре коже, стога је овакав налаз очекиван.

Пораст средње температуре коже у првих двадесет минута интензивне физичке активности, без обзира да ли се одвија у топлим или термонеутралним условима, значи да на почетку физичке активности која доводи до топлотног оптерећења долази до знатно мањег одавања топлоте у односу на топлоту која се метаболички ствара или прима из околине, све док се не достигне „праг“ унутрашње температуре када се покреће знојење. Узрок томе је почетна вазоконстрикција у кожи (у сврху повећања протока у мишићима), што одлаже процес елиминације топлоте. Ово за последицу има појаву да се у првих десетак минута од почетка физичке активности већина метаболички створене топлоте акумулише у телу, тако да унутрашња температура расте. Када нагомилана топлота подигне унутрашњу температуру изнад „прага“ за вазодилатацију и знојење, трансфер топлоте према површини тела и последична елиминација у околину рапидно расту не би ли се повратила равнотежа са метаболичком производњом топлоте. Интензивна динамична физичка активност стога доводи до велике потребе за повећањем протока крви кроз кожу, али и до велике потребе за вазоконстрикцијом у сврху одржања централног притиска потребног за пуњење срца. Одлагање активације вазодилатацијског система током физичке активности у топлој средини је вероватнији механизам за ову појаву од инхибиције адренергичког вазоконстрикторског система. Такође је уочена дивергенција између активне вазодилатације и судомоторне активности током физичког напора у топлој средини, што указује на независну нервну контролу ових система. (101 Bouchata A, 2016)

Фреквенца срчаног рада такође спада у класичне показатеље топлотног стреса који указују на компензованост или декомпензованост терморегулације. Резултати нашег испитивања показују да физичко оптерећење, посматрано кроз фреквенцу срчаног рада, у термонеутралним условима изазива убрзање срчаног рада у првих 30 минута, да

би испитаници надаље ушли у равнотежно стање (*енгл. steady-state*) које траје до краја теста. Напротив, при истом физичком оптерећењу, топли услови доводе до линеарног повећања срчане фреквенце, без постизања равнотежног стања. Највећа вредност срчане фреквенце коју смо забележили у наших испитаника износила је 160/мин, што је далеко испод максималне вредности за ову популацију и која износи 190/мин.

У свом прегледу из 2015. године (38 Wingo JE, 2015) Винго наводи чиниоце који утичу на кардиоваскуларно прилагођавање и смањење максималне потрошње кисеоника (VO_{2max}) приликом физичке активности у топлој средини. Аутор указује на то да кардиоваскуларна адаптација доводи до смањеног аеробног капацитета и смањене физичке способности, са чиме се слажу и други наводи (39 Girard O et al, 2015). Ова кардиоваскуларна адаптација обухвата прогресивно убрзање срчаног рада и смањење ударног волумена. Међутим, када је физичка активност комбинована са топлотом средином, кардиоваскуларно прилагођавање бива модулисано под утицајем хипертермије, дехидрације, интензитета физичке активности и амбијенталне температуре. Без обзира на узрок модулације, смањење ударног волумена повезано је са сразмерно сличним смањењем максималне потрошње кисеоника (VO_{2max}). Осим смањење аеробне способности (40 Hauschild VD et al, 2017), у условима физичке активности у топлој средини можемо очекивати и смањење анаеробних перформанси (41 Hydren JR et al, 2017).

Осим класичних показатеља топлотног стреса, а пратећи најновије трендове у испитивањима терморегулације при физичком напору, увели смо и нов параметар - акумулацију топлоте (*енгл. Heat Storage – HS*), који се добија израчунавањем из разлике у вредности унутрашње и средње температуре коже на почетку теста у односу на вредности у датом моменту (у нашем испитивању на сваких 10 минута). Акумулација топлоте се показала валидним показатељем и када је у обзир узет и телесни састав, односно пропорција телесне масти у односу на остала ткива различитог топлотног капацитета (102 Kakitsuba N, Mekjavić IB, 1987). Како показују наши резултати, у термонеутралним условима, у првих 20 минута долази до великог повећања акумулације топлоте, што је последица стварања метаболичке топлоте радом, а малог одавања топлоте пошто знојење није у пуној мери активирано. Након што знојење достигне максимум, односно после 20-тог минута, успоставља се равнотежа између створене и елиминисане топлоте, тако да акумулација топлоте

задржава константну вредност до краја теста. Међутим, током истог теста у топлим условима упркос активирања знојења не долази до смањење акумулације топлоте и ове вредности настављају да расту до краја теста, а нарочито у последњих 10 минута. Овакав налаз указује на инсуфицијенцију компензације топлоте.

Осим акумулације топлоте, испитивали смо и кретање индекса физиолошког оптерећења (PSI) као још једног новог показатеља термотолеранције. Индекс физиолошког оптерећења представља комбиновани индекс топлотног стреса који у себи инкорпорише физиолошке показатеље као што су унутрашња температура и срчана фреквенца, а развијен је да би се добио дубљи увид у установљавање и процену топлотних и физиолошких оптерећења. Наши резултати показују да су у термонеутралним (контролним) условима вредности овог индекса релативно ниске за читаво време трајања теста, односно од почетка физичке активности (прво мерење након 10 минута) па све до краја теста. За разлику од ових резултата, испитаници у топлим условима показују од двадесетог минута надаље све веће вредности PSI које линеарно расту све до краја теста.

У истраживању Кадија и сарадника постављена је граница PSI вредности од 7,5 која указује на постојање ризика од декомпензације топлотног стреса и појаве топлотне исцрпљености, односно топлотног удара (103 Cuddy JS, et al, 2013). Наши резултати показују да за време теста у контролним условима ниједан испитаник није достигао ове вредности. Међутим, у топлим условима исти интензитет физичке активности довео је до тога да је 6 испитаника достигло ову ризичну вредност након 40 минута, а до краја теста укупно њих 19. То се такорећи подудар са укупним бројем испитаника код којих је тест прекинут пре планираног завршетка, као и са обрасцем прекида – од четрдесетог минута надаље.

Исти аутори су у свом истраживању (103 Cuddy JS, et al, 2013) утврдили да су испитаници који су према PSI индексу сврстани у групу ризичних имали већи проценат телесне масти, ниже вредности максималне потрошње кисеоника, веће вредности класичних показатеља топлотног стреса (унутрашње температуре и срчане фреквенце), тако да закључују да је PSI валидан показатељ топлотног оптерећења при физичкој активности, са чиме су у складу и наши резултати.

Такође су утврдили да PSI добро корелише са вредностима изазваног напора (*енгл. Rate of Perceived Exertion – RPE*) као показатељем замора. Овај параметар замора у снажној је корелацији са срчаном фреквенцом и концентрацијом лактата као продуктом анаеробног метаболизма у топлотном стресу изазваном физичким напором (104,105 Borg GAV, 1982, Borg G, 1990). Наши претходно објављени резултати из овог предметног истраживања (106 Masic S, et al, 2021) такође показују повезаност вредности акумулације топлоте и PSI, као и корелацију између PSI и унутрашње температуре, односно PSI и RPE.

Наше истраживање је подразумевало такође да испитамо степен повезаности класичних показатеља топлотног стреса који се лако мере – а то су вредности унутрашње температуре (у нашем истраживању тимпаничне) и фреквенција срчаног рада са вредностима акумулације топлоте и индексом физиолошког оптерећења као новим показатељима. Стога смо испитали смо коефицијенте корелације између њих у току спроведених тестова у оба температурна услова. Наши резултати показују да у условима теста физичког оптерећења у топлој средини вредности тимпаничне температуре показују висок степен повезаности са акумулацијом топлоте, као и са вредностима индекса физиолошког оптерећења и то у сваком посматраном термину (од 10-тог до 70-тог минута). У овом температурном услову, вредности срчане фреквенце такође показују висок степен корелације са индексом физиолошког оптерећења.

За разлику од топлих услова, у термонеутралним условима тимпанична температура значајно корелише са акумулацијом топлоте само у последњих 30 минута, а не показује статистички значајну повезаност са индексом физиолошког оптерећење ни у једном термину мерења. Слично овоме, и срчана фреквенца значајно корелише са акумулацијом топлоте тек у другој половини теста, али је повезаност између срчане фреквенце и индекса топлотног оптерећења статистички значајна за цело време трајања теста. Ови налази се могу објаснити тиме да је физичка активност у већој мери функција кардиоваскуларног прилагођавања које се очитује кроз пораст срчане фреквенце и удео срчане фреквенце у вредности индекса топлотног оптерећења него што изазива топлотно оптерећење и акумулацију топлоте. Дугим речима, у условима физичког напора истог интензитета у термонеутралним условима, важнији чинилац физиолошког оптерећења јесте сам физички рад (односно варијабла срчане фреквенце),

док је у топлим условима значајнија акумулација топлоте, односно пораст тимпаничне температуре.

Замор при физичкој активности у топлој средини представља ограничавајући фактор како за комплетирање теста, тако и за ефикасност мишићног рада. Субјективни осећај топлотног комфора представља показатељ топлотног стреса управо у просторном оквиру физичког и психичког замора. У нашем испитивању уочава се линеарни пораст дискомфора у испитаника за време теста у топлим условима, за разлику од термонеутралних услова. У топлим условима крајња оцена (на завршетку теста, без обзира на његово трајање) износила је 12 („веома, веома топло“) или 13 („неподношљиво топло“), што је и максимална оцена топлотног дискомфора по примењеној скали. У термонеутралним условима, у току читавог теста сви испитаници су своје топлотно стање вредновали као „неутрално“ (оцена 7) или „умерено топло“ (оцена 8).

Антиципација замора може резултовати саморегулацијом интензитета физичке активности које се постиже преко комбинације аферентне повратне спреге сигналама терморепцептора из коже, а могуће и оних који детектују температуру крви са једне стране и степена акумулације топлоте са друге стране. Комбинација наведених чинилаца утиче на одржање топлотне хомеостазе тако што доводи до редукције интензитета физичког рада којом се обезбеђује да не дође до претеране акумулације топлоте (107 Tucker R, et al, 2006).

У испитивању чинилаца који најбоље кореспондирају са појавом акутног замора, а који је значајан ограничавајући фактор за извршење задатака, резултати добијени у испитивањима на људској популацији оптерећени су менталном перцепцијом замора која је веома сложена и зависна од мотивације. Малобројне студије спроведене на животињским моделима указују на то да је акумулација топлоте можда чак значајнија од самог пораста унутрашње температуре, али опет потенцирају трајање изложености као чинилац који се мора узети у обзир (108 Rodrigues LOC, et al, 2003). Аутори као предност значаја акумулације топлоте у односу на друге показатеље наводе да је то динамична варијабла која подразумева симултану производњу метаболичке топлоте током физичке активности (пропорционално потрошњи кисеоника) и степену тешкоће у елиминацији топлоте у околину (топлотни стрес).

Како наводе Тикувисис и сарадници, субјективни осећај топлотног комфора често може довести до тога да утренирани и адаптирани појединци потцене своје топлотно оптерећење (89 Tikuisis P, et al, 2002). Међутим, то потцењивање изгледа да их не ставља у додатни ризик, пошто су боље припремљени на веће физиолошко оптерећење и топлотни стрес. Има и другачијих мишљења, од којих су нека представљена у истраживању Дејвије и сарадника (97 Davey SL, et al, 2021), где се указује на то да апсолутна вредност PSI није идеално мерило ризика од настанка и развоја топлотне болести, као и да апсолутне вредности ректалне температуре и срчане фреквенце нису добри предиктори достизања границе толеранције на топлоту. Зато аутори препоручују да се ове вредности трансформишу узимајући у обзир трајање изложености, односно да се ове вредности изразе у функцији времена, као ROC (*енгл. Rate of Changes*), што смо и ми урадили у каснијој обради добијених података.

Наредни циљ нашег истраживања био је да испитамо промене концентрације биохемијских и хормонских варијабли у крви испитаника и њихову везу са показатељима топлотног стреса. Да бисмо испитали промену концентрације глукозе и хормона у крви, измерили смо њихове вредности пре (базична вредност), као и непосредно након завршетка теста у оба температурна услова.

Вредности гликемије су у оба температурна услова биле значајно веће након теста у односу на базичне нивое, с тим да је ово повећање било изразитије у току теста у топлим условима. Физички рад којем су били подвргнути наши испитаници био је релативно интензиван, али за њих лако подношљив, с обзиром на њихову утренираност, односно велику аеробну способност. Глукоза у свакој, а поготово аеробној физичкој активности представља основни субстрат енергетског метаболизма, тако да је овај налаз потпуно очекиван и у складу са резултатима других аутора (64 Stokes KA, et al, 2013).

Хипергликемија, као последица повећаног отпуштања глукозе у крвоток такође је карактеристика стресног одговора организма, тако да је присутна и у пасивном топлотном стресу, односно приликом једноставног излагања топлоти без додатног физичког рада (58 Радаковић С, 2015).

Серумске концентрације инсулина нису се значајно разликовале након теста у односу на базичне вредности, без обзира на температурне услове. Стабилне вредности

инсулина указују на компензацију повећаних потреба за глукозом, што је такође карактеристика стресног одговора код младих, здравих и утренираних појединаца (72 Весић З, 2014). За разлику од наших резултата, у литератури се могу наћи подаци да продужена физичка активност инхибише секрецију инсулина (64 Stokes KA, et al, 2013). Разлика у добијеним резултатима потиче вероватно од друкчијег дизајна истраживања, пошто су цитирани аутори испитивали утицај дуготрајног теста издржљивости, а не акутне сеансе физичке активности већег интензитета као ми. Због изостанка промене у концентрацијама инсулина у току теста у оба температурна услова, овај параметар смо изоставили из даљих анализа.

За истраживање топлотног стреса изузетно је значајно испитивање хормонских промена. Осим добро познатог утицаја естрогена на базалну температуру, а самим тим и на термотолеранцију (109 Kraemer RR, et al, 2012), стресни хормони су посебно значајни, због улоге хипоталамо-хипофизно-адреналне осовине у регулацији телесне температуре. Норадреналин и адреналин показују изразити пораст приликом излагања топлоти (110 Iguchi M, et al, 2012). Одговор људског организма на топлотни стрес је увелико под утицајем неуроендокриних и инфламацијских фактора као што су цитокини.

У нашем истраживању, вредности концентрације стресних хормона кортизола и пролактина биле су статистички значајно веће након теста у оба температурна услова, с тим да је то повећање изразитије током теста у топлој средини. Ови резултати се слажу са подацима из литературе. Наиме, примећено је да у току топлотног стреса комбинованог са физичким напором, при порасту унутрашње температуре преко 38 °C долази до повећане секреције кортизола и хормона раста (111 Kalsatou A, et al, 2020). Аутори су истраживање спровели на 10 мушкараца истог узраста као у нашем испитивању и на 10 старијих, при чему су резултати пораста кортизола у првој групи били слични нашим.

Кортизол као хормон стреса био је интересантан и другим ауторима, који су показали да физичка активност утиче на саливацијско лучење имуноглобулина А и концентрацију кортизола у плазми и то зависно од интензитета активности (66 Leicht SA, et al, 2018).

Иако је добро познат значај хормона хипофизе током физичког напора, релативно мало се зна о стимулацији њиховог ослобађања. У својој студији Бриџ је са сарадницима испитивао хормонски одговор на 40-минутну физичку активност у два температурна услова (топлом и термонеутралном) и показао да се кортизол, пролактин и хормон раста повећавају током теста у оба температурна услова, с тим да је повећање пролактина изразитије у топлим условима (112 Bridge MW, et al, 2003). У закључку су аутори понудили објашњење да неки аспекти телесне температуре представљају стимулус за секрецију хормона раста и пролактина, с тим да се механизми разликују кад су у питању различити хормони; аутори сматрају да температура коже модулише ослобађање пролактина, али да не утиче на ослобађање хормона раста.

Физички напор сам по себи доводи до пораста концентрације хормона раста, пролактина, тестостерона и кортизола, а дуготрајна физичка активност резултује смањењем концентрације циркулишућег инсулина. Интензитет хормонског одговора је под утицајем чинилаца као што су трајање, интензитет и тип физичке активности (тренинг снаге, спринт, издржљивост). Стога, могуће је да ова три типа физичке активности имају специфичне метаболичке захтеве који утичу на хормонски одговор. Према резултатима неких студија (64 Stokes KA, et al, 2013), које су испитивале хормонски одговор на три типа физичке активности у истој групи од 8 здравих спортиста, тест издржљивости и спринт довели су до значајног повећања вредности хормона раста, кортизола, пролактина и тестостерона; спринт је такође повећао концентрацију инсулина, док је у тесту издржљивости инсулин опадао. Тренинг снаге је значајно повећао само концентрацију тестостерона и гликемију.

У већ поменутој студији Стоксове и сарадника (64 Stokes KA, et al, 2013), такође је описано повећање концентрације кортизола, пролактина и хормона раста које је изазвано физичким напором у топлој средини. Све ово је у сагласности за претпоставком да је хормон кортизол критичан чинилац адаптације на физички тренинг, који делује као кључни регулатор метаболизма у току физичке активности (113 Manfredelli G, et al, 2020). Ово своје дејство кортизол остварује индукцијом глуконеогенезе и повећањем расположивости слободних аминокиселина (неопходних за каснији опоравак и адаптацију). Са друге стране, исти аутори указују на кључну улогу пролактина у активацији имунског одговора на физичку активност, који служи

као медијатор у инфламацијском процесу који прати физички напор, чиме регулише физиолошку адаптацију.

И други аутори указују на стресни хормонски одговор на физичку активност у комбинацији са топлотом. Веома топли услови индукују типичан стресни одговор, са секрецијом катехоламина и кортизола (8 Brenner PN, et al, 1998). Ослобођени катехоламини индукују демаргинацију леукоцита, а кортизол доводи до миграције ћелија у лимфно ткиво. Физички напор продуженог трајања, чак и топлотно комфортној средини, изазива већи хормонски одговор него умерени пасивни топлотни стрес. Аутори указују на то да је при физичкој активности умереног интензитета повећање броја леукоцита повезано пре свега за концентрације норадреналина у плазми, али при интензивнијем напору већи значај има концентрација адреналина. Како се наставља физички рад, расту и вредности кортизола у плазми, што доводи до инфлуksа неутрофила из костне сржи и ефлуksа осталих типова леукоцита. Комбинација физичке активности и топлотног стреса увећава како хормонски, тако и леукоцитни одговор. У току стресног одговора такође се из лимфоцита појачано ослобађа пролактин, према тврдњама неких аутора (114 Sharma GT, et al, 1998).

Кад је у питању хормон пролактин, наши резултати указују на његову недвосмислену повезаност са физичким напором, поготово у топлој средини. Наши налази се донекле слажу са наводима других аутора (115 Low D, et al, 2005), који су објавили да је за секрецију пролактина најважнији стимулус терморегулација, односно вредност унутрашње температуре, пошто до хиперпролактинемије долази и приликом пасивног загревања. Неки аутори су такође навели да је одговор пролактина снажно повезан са хипертермијом и да не зависи много од периферних концентрација цитокина (116 Wright HE, et al, 2012). Чак има података који указују на то да и промена температуре (односно расхлађивање) малих делова коже (око 10% укупно површине) може довести до непропорционално великог ефекта на лучење пролактина (117 Mundel T, et al, 2006).

Значај пролактина у адаптацијском одговору, према неким ауторима (118 Rojas Vega SR, et al, 2011) превазилази просту терморегулацију, већ његове повећане вредности током физичке активности могу имати значајну улогу у неуропластицитету мозга, пошто је овај хормон укључен у неурогенезу у субвентрикуларној зони мозга одраслих људи.

За наше истраживање такође је веома битан утицај хормонског одговора на замор у току топлотног стреса комбинованог са физичким напором. Замор је начелно користан механизам који је укључен у превенцију штетног исцрпљивања и оштећења организма. Са друге стране, развој замора током напорне физичке активности може угрозити спортски резултат или извршење задатка, поготово у топлој средини (119,120 Donnan K, et al, 2021; Zhou B, et al, 2021). Постоји неколико физиолошких и психолошких чинилаца који су повезани са настанком замора. Осећај замора је покренут сложеним процесима који су последица дејства централних и периферних фактора. Периферни фактори се односе на дешавања у самом мишићу и повезани су са поремећајима у нервномишићним и мишићним структурама и функцијама (121 Cordeiro LMS, et al, 2017), док се централни замор односи на промене у еферентим неуронима и на поремећену неурохемијску ситуацију у мозгу, то јест на нарушену равнотежу између допамина и серотонина, што утиче на расположење и мотивацију (116 Wright HE, et al, 2012). У складу са овим, постоје и периферни маркери из крви којима се може одређивати замор, као што су концентрације лактата, амонијака, проинфламацијских цитокина и стресних хормона (кортизол, тестостерон, пролактин) (122 Satarifard S, et al, 2012). У нашем претходном истраживању периферних маркера замора, пролактин, а донекле и кортизол показали су се као најпоузданији (106 Masic S, et al, 2021).

Серумске концентрације тестостерона као анаболичког хормона биле су статистички значајно ниже након теста у односу на базичну вредност и то у оба температурна услова, али се нису разликовале међу собом. Смањење концентрације тестостерона је очекивано у сваком стресу, тако да су ови резултати у складу са литературним подацима. Међутим, има истраживања где су добијени друкчији резултати (64 Stokes KA, et al, 2013), односно аутори наводе да долази до повећања вредности тестостерона, међутим, то се односи само на спринт, то јест краткотрајну експлозивну активност, за разлику од нашег истраживања.

Према очекивању, анаболичко/катаболички однос, то јест однос тестостерона према кортизолу је двоструко мањи на крају теста и то у оба температурна услова. Иако су наши испитаници утренирани, 70-минутни тест чак и термонеутралној средини доводи до обуставе анаболичких процеса, што је део стресног одговора. Међутим, статистички значајна разлика у овом одговору у корист топлих услова указује на то да додавање топлотног стреса на физички напор доводи до изразитијих промена у

анаболичко/катаболичком односу. Наши резултати су у складу са литературним подацима (65 Rowel AE et al, 2018).

Серумске концентрације слободног тироксина и тиреостимулишућег хормона нису се статистички значајно разликовале ни у односу на почетак и крај теста, ни у односу на температурне услове, те смо их стога искључили из даље анализе. Иако су хормони штитасте жлезде изузетно битни за базални метаболизам и телесну температуру, подаци из литературе указују на њихов значај преваходно у условима хипотермије. Сматрамо да би тек вишенедељни боравак у топлим условима можда могао да да ефекта на показатеље терморегулације и могућност додатне адаптације на топлоту.

Да бисмо утврдили постојање повезаност између крајњих („end“) вредности показатеља топлотног оптерећења, односно вредности на самом завршетку теста, без обзира на његово трајање, извршили смо анализу корелације са вредностима биохемијских и хормонских параметара у истом термину.

У топлим условима, статистички значајна повезаност утврђена је између вредности тимпаничне температуре на крају теста и концентрације кортизола, затим између вредности срчане фреквенце на крају теста и концентрације глукозе, као и између вредности индекса физиолошког оптерећења на крају теста и концентрације глукозе.

У термонеутралним условима утврђена је значајна повезаност између концентрације пролактина са једне стране и тимпаничне температуре и срчане фреквенце на завршетку теста са друге стране, а негативна корелација је утврђена између концентрације кортизола и субјективне оцене топлотног комфора на крају теста.

Међутим, када смо анализирали повезаност брзине промене како класичних тако и нових показатеља топлотног оптерећења (ROC: Tty, HR, HS и PSI) и брзину промене концентрације серумских показатеља (ROC: глукозе, кортизола, пролактина и тестостерона), добили смо високо значајну повезаност свих параметара топлотног оптерећења са брзином промене концентрације серумских параметара у EHST температурном услову. У контролним условима није било статистички значајне повезаности ових показатеља.

Утицај трајања теста, односно дужине изложености на добијене резултате такође узимају у обзир и други аутори. У свом истраживању пролактинског одговора на топлотни стрес комбинован са физичком активношћу, Берк је са сарадницима добио

результате сличне нашим, а уз то је и показао повезаност између концентрације пролактина и времена толеранције, односно трајања теста (81 Burk A, et al, 2012).

Коришћење трансформације података на овај начин елиминисало је разлику у трајању теста од испитаника који су вршили физички рад у топлој средини, а која је условила донекле нејасне резултате у првом делу испитивања.

У метаанализи објављеној 2017. године (67 van Paridon KN, et al, 2017) ван Паридон и сарадници разматрају резултате 25 студија и закључују да се пре такмичења јавља антиципацијски пораст нивоа кортизола, који одражава припремљеност спортисте и његову когнитивну побуђеност услед очекивања спортског догађаја.

За разлику од напорног такмичарског спорта, програмирана рекреативна физичка активност може да побољша хормонски и метаболички профил, што потврђује студија Емамија и сарадника из 2016. године (68 Emami A, et al, 2016). Након четворомесечне примене програма комбиноване физичке активности, аутори су показали да долази до повећања нивоа тестостерона, адипонектина и односа тестостерон/кортизол, као и до смањења нивоа кортизола и инсулинске резистенције.

Физичка активност у топлој средини представља снажан стимулус који утиче како на симпатички нервни систем, тако и на хипоталамо-хипофизно-адреналну осовину. Циркулишући нивои адреналина и норадреналина више расту током физичке активности у топлој средини у односу на умерене услове. Група кинеских аутора у свом истраживању објављеном 2015. године (57 Zhao J, et al, 2015) износи резултате који указују на то да је централни замор који се наглашено јавља током физичког напора у топлој средини последица промена у синтези и метаболизму моноамина, нарочито серотонина, норадреналина и допамина, док полни хормони играју мању улогу него што се до сад мислило (69 Charkoudian N, Stachenfeld N, 2016).

У својој студији чији су резултати објављени 2017. године, аутори су на спортистима – дизајнерима тегова оба пола испитивали акутне ефекте физичке активности анаеробног типа у топлој средини, са циљем да одреде утицај оваквог тренинга на топлотни стрес, нервномускуларну функцију и хормонски одговор (70 Casadio JR, et al 2017). Добијени резултати указују на то да су температура коже, субјективни осећај топлотног стреса и топлотни дискомфор били значајно већи у топлим условима у односу на термонеутралне. Интензитет знојења био је већи у групи која је тренирала у топлој

средини, али само код мушкараца. У истој групи забележене су веће вредности унутрашње температуре и срчане фреквенце, али без статистичке значајности. У истој групи је дошло до повећања снаге. То је било праћено већим вредностима хормона раста у плазми. Аутори закључују да тренинг снаге у топлим условима доводи до повећања снаге и повећања нивоа хормона раста у плазми и код мушкараца и код жена. Суплементација је такође интересантна када су у питању спортисти који се такмиче у топлој средини (123 Rhoads RP, et al, 2013). У плацебо-контролисаном истраживању из 2017. године спроведеном на осам активних рекреативаца Бомон и Џејмс су испитивали утицај умереног уноса кофеина (1,3,7-trimethylxanthine) на издржљивост и терморегулацију и хормонски статус током дуготрајне физичке активности у топлој средини (71 Beaumont RE, James LJ, 2017). Утврдили су да је унос кофеина у дози од 6 mg/kg 60 минута пре активности довео до повећања издржљивости, али без утицаја на вредност унутрашње температуре, или температуре коже. Такође нису забележили значајну разлику у вредностима циркулишућег пролактина, кортизола и степена оксидације масти и угљених хидрата. Кофеин је ублажио субјектини осећај напора, али не и топлотног стреса. На основу добијених резултата, аутори закључују да умерен унос кофеина, осим у термонеутралним условима повећава физичку способности и у топлим условима. Веће дозе кофеина (преко 9 mg/kg) повећавају вредност унутрашње температуре током физичке активности у топлој средини.

Бројни аутори су сагласни са тиме да је за превенцију топлотне болести утоку физичке активности у топлој средини, чија је најпогубнија последица топлотни удар, најзначајнија аклиматизација на топлоту. У току аклиматизације мења се интензитет оксидативног стреса и смањује се реакција инфламације (80 Kaldur T, et al, 2014), долази до кардиоваскуларног и терморегулацијског прилагођавања (124 Garrett AT, et al, 2012), мењају се базични нивои топлотом индукованих протеина топлотног шока (*енгл. Heat Shock Proteins – HSPs*) (76 McClung JP, et al, 2007), смањује се оштећење когнитивних функција (36 Radakovic S, et al, 2007), што све доводи до безбеднијег рада, бољих спортских резултата и бољег извршења задатака у војној професији (125 Malgouye A, et al. 2020).

7. ЗАКЉУЧАК

Према наведеним подацима из литературе, топлотни стрес комбинован са физичким напором доводи до озбиљних промена у физиолошкој реакцији организма. Међутим, у нашој популацији до сада нису предузимана истраживања која би ближе расветлила акутну хормонску реакцију у овим условима. У складу са постављеним радним хипотезама, закључујемо следеће:

1. Код неаклиматизованих особа, приликом излагања тесту толеранције на топлотни стрес комбинованим са физичким напором у термонеутралним и у топлим условима долази до промена класичних параметара терморегулације и то: тимпаничне температуре, средње температуре коже, температуре тела и фреквенце срчаног рада, затим нових параметара терморегулације: акумулације топлоте и индекса физиолошког оптерећења, као и субјективног осећаја топлотног комфора.
2. Такође долази до акутног стресног одговора праћеног изменом метаболизма, која се очитује у променама концентрације глукозе, као променама концентрације хормона и то: кортизола, пролактина и тестостерона.
3. Ове промене су израженије када се тест изводи у топлим условима у односу на термонеутралну средину.

8. ЛИТЕРАТУРА

1. A Jovanovic D, Karkalic R, Zeba S, Pavlovic M, Radakovic S. Physiological tolerance to uncompensated heat stress in soldiers: effects of various types of body cooling systems. *Vojnosanit Pregl* 2014;71(3):259-64.
2. Alzeer AH, el Hazmi MA, Warsy AS, Ansari ZA, Yrkendi MS. Serum enzymes in heat stroke: prognostic implication. *Clin Chem* 1997; 43(7): 1182-7.
3. Amano T, Okushima D, Breese BC, Bailey SJ, Koga S, Kondo N. Influence of dietary nitrate supplementation on local sweating and cutaneous vascular responses during exercise in a hot environment. *Eur J Appl Physiol* 2018;118:1579-88.
4. Andrzejowski J, Riley C. Metabolism, the stress response to surgery and perioperative thermoregulation. In: Thomas J, Moppett I, Wiles M. Smith and Aitkenhead's *Textbook of Anesthesia*. 7th edition. Philadelphia: Elsevier; 2019. pp 234-49.
5. Aoyagi Y, McLellan TM, Shepard RJ. Interactions of physical training and heat acclimation. *The thermophysiology of exercising in a hot climate*. *Sports Med* 1997; 23(3): 173-210
6. B Jovanovic DB, Karkalic RM, Tomic LjI, Velickovic ZM, Radakovic SS. Efficacy of novel phase change material for microclimate body cooling. *Thermal Science* 2014;18(2):657-65.
7. Beaumont RE, James LJ. Effect of a moderate caffeine dose on endurance cycle performance and thermoregulation during prolonged exercise in the heat. *Journal of Science and Medicine in Sport* 2017;20:1024-8.
8. Best R, Payton S, Spears I, Riera F, Berger N. Topical and ingested cooling methodologies for endurance exercise performance in the heat. *Sports* 2018;6:11. doi:10.3390/sports6010011.
9. Blomqvist A, Zhang ET, Craig AD. Cytoarchitectonic and immunohistochemical characterization of a specific pain and temperature relay, the posterior portion of the ventral medial nucleus, in the human thalamus. *Brain* 2000; 123 Pt 3: 601-19.
10. Borg G. Psychophysical scaling with applications in physical work and the perception of exertion. *Scand J Work Environ Health* 1990;16(suppl 1):55-8.
11. Borg GA Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sport Exerc* 1982;14:377-81.
12. Bouchama A, al-Sedairy S, Siddiqui S, Shail E, Rezeig M. Elevated pyrogenic cytokines in heatstroke. *Chest* 1993; 104(5): 1498-502.

13. Bouchama A, el-Yazigi A, Yusuf A, al-Sedairy S. Alteration of taurine homeostasis in acute heatstroke. *Crit Care Med* 1993; 21(4):551-4.
14. Bouchama A. Pathophysiology and management of hyperthermia. In: Webb A, Angus D, Finfer S, Gattinoni L, Singer M, eds. *Oxford Textbook of Critical Care* (2nd ed). Oxford University Press, 2016. DOI:10.1093/med/9780199600830.003.0353
15. Boukelia B, Gomes EC, Florida-James GD. Diurnal variation in physiological and immune responses to endurance sport in highly trained runners in a hot and humid environment. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2018; Article ID 3402143. doi.org/10.1155/2018/3402143.
16. Bräuer A. Physiology of heat and cold sensation. In: Bräuer A. *Perioperative Temperature Management*. Cambridge University Press 2017; 9-16.
17. Brenner I, Shek PN, Zamecnik J, Shepard RJ. Stress hormones and the immunological responses to heat and exercise. *Int J Sports Med* 1998; 19(2): 130-43.
18. Bridge MW, Weller AS, Rayson M, Jones DA. Ambient temperature and the pituitary hormone response to exercise in humans. *Exp Physiol* 2003;88:627-35.
19. Burk A, Timpmann S, Kreegipuu K, Tamm M, Unt E, Oopik V. Effects of heat acclimation on endurance capacity and prolactin response to exercise in the heat. *Eur J Appl Physiol* 2012; 112:4091-101.
20. Casa DJ, DeMartini JK, Bergeron MF, Csillan D, Eichner ER, Lopez RM, et al. National Athletic Trainers' Association Position Statement: Exertional Heat Illnesses. *J Athletic Training* 2015;50(9):986-1000.
21. Casadio JR, Storey AG, Merien F, Kilding AE, Cotter JD, Laursen PB. Acute effects of heated resistance exercise in female and male power athletes. *Eur J Appl Physiol* 2017;117:1965-76.
22. Charkoudian N, Stachenfeld N. Sex hormone effects on autonomic mechanisms of thermoregulation in humans. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical* 2016;196:75-80
23. Charkoudian N. Human thermoregulation from the autonomic perspective. *Autonomic Neuroscience: Basic And Clinical* 2016;196:1-2.
24. Charlot K, Tardo-Dino PE, Buchet JF, Koulmann N, Bourdon S, Lepetit B, et al. Short-term, low-volume training improves heat acclimatization in an operational context. *Front Physiol* 2017; 8:419.doi:10.3389/fphys.2017.00419.

25. Cheshire WP. Thermoregulatory disorders and illness related to heat and cold stress. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical* 2016;196:91-104.
26. Cordeiro LMS, Rabelo PCR, Moraes MM, Teixeira-Coelho F, Combra CC, Waner SP, et al. Physical exercise-induced fatigue: the role of serotonergic and dopaminergic systems. *Braz J Med Biol Res* 2017; 50(12):e6432-8
27. Craig AD. How do you feel? Interoception the sense of the physiological condition of the body. *Nat Rev Neurosci* 2002; 3: 655-66.
28. Craig AD. Interoception the sense of the physiological condition of the body. *Curr Opin Neurobiol* 2003; 13: 500-5.
29. Cramer MN, Jay O. Biophysical aspects of human thermoregulation during heat stress. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical* 2016;196:3-13.
30. Cramer MN, Jay O. Explained variance in the thermoregulatory responses to exercise: the independent roles of biophysical and fitness/fatness-related factors. *J Appl Physiol* 2015;119:982-9.
31. Cuddy JS, Buller M, Hailes WS, Ruby BC. Skin Temperature and Heart Rate Can Be Used to Estimate Physiological Strain During Exercise in the Heat in a Cohort of Fit and Unfit Males. *Milit Med* 2013; 178(7):e841-7.
32. Davey S, Downie V, Griggs K, Havenith G. The physiological strain index does not reliably identify individuals at risk of reaching a thermal tolerance limit. *Eur J Appl Physiol* 2021; 121:1701-13.
33. De Witte J, Sessler DI. Perioperative Shivering. *Anesthesiology* 2002; 96: 467-84.
34. Dervis S, Coombs GB, Chaseling GK, Filingeri D, Smoljanic J, Jay O. A comparison of thermoregulatory responses to exercise between mass-matched groups with large differences in body fat. *J Appl Physiol* 2016; 120: 615-23.
35. Donnan K, Williams EL, Morris JL, Stanger N. The effects of exercise at different temperatures on cognitive function: A systematic review. *Psychol Sport Exerc* 2021; 54: doi.org/10.1016/j.psychsport.2021.101908.
36. Emami A, Nazem MR, Hedayati M, Karami M. Four months of combined and compound morning training improves testosterone/cortisol ratio, adiponecrin and insulin resistance in male students. *Sport Sci Health* 2016;12:215-20.

37. Faul F, Erdfelder E, Lang AG, Buchner A. G*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioural, and biomedical sciences. *Behavior Research Methods* 2007;39:175-91.
38. Febbraio MA. Alterations in energy metabolism during exercise and heat stress. *Sports Med* 2001; 31(1): 47-59.
39. Flouris AD. Functional architecture of behavioural thermoregulation. *Eur J Appl Physiol* 2011; 111: 1-8.
40. Gagge AP, Gonzales RR. Mechanisms of heat exchange. Biophysics and physiology. In: Fregly MJ, Blatteis CM, eds. *Handbook of Physiology. Environmental Physiology*. Bethesda, MD, USA: Am Physiol Soc 1996:45-84.
41. Gagge AP, Stolwijk JA, Saltin B. Comfort and thermal sensations and associated physiological responses during exercise at various ambient temperatures. *Environ Res* 1969;2:209-29.
42. Garrett AT, Creasy R, Rehrer NJ, Patterson MJ, Cotter JD. Effectiveness of short-term heat acclimation for highly trained athletes. *Eur J Appl Physiol* 2012;112:1827-37.
43. Gill SK, Teixeira A, Rama L, Rosado F, Hankey J, Scheer V, et al. Circulatory endotoxin concentration and cytokine profile in response to exertional-heat stress during a multi-stage ultra-marathon competition. *EIR* 2015;21:114-28.
44. Girard O, Brocherie F, Bishop DJ. Sprint performance under heat stress: A review. *Scand J Med Sci Sports* 2015;25(Suppl.1):79-89.
45. Gomes de Melo Coelho F, Gobbi S, Andreza Almeida Andreatto C, Icassati Corazza D, Valle Pedroso R, Ferreira Santos-Galduroz R. Physical exercise modulates peripheral levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF): A systematic review of experimental studies in the elderly. *Archives of Gerontology and Geriatrics* 2013; 56:10–15.
46. Griffin JD, Boulant JA. Temperature effects on membrane potential and input resistance in rat hypothalamic neurons. *J Physiol* 1995; 488 Pt: 407-18.
47. Griffin JD, Saper CB and Boulant JA. Synaptic and morphological characteristic of temperature-sensitive and -insensitive rat hypothalamic neurons. *J Physiol* 2001; 537:521-35.

48. Guy JH, Pyne DB, Deakin GB, Miller CM, Edwards AM. Acclimation training improves endurance cycling performance in the heat without inducing endotoxemia. *Front Physiol* 2016;7:318. doi: 10.3389/fphys.2016.00318.
49. Han ZS, Zhang ET, Craig AD. Nociceptive and thermoreceptive lamina I neurons are anatomically distinct. *Nat Neurosci* 1998; 1: 218-25.
50. Hargreaves M. Exercise performance in heat. *Sports Science Update* 1996; 2(1): 2-3.
51. Hauschild VD, DeGroot DW, Hall SM, Grier TL, Deaver KD, Hauret KG, et al. Fitness tests and occupational tasks of military interest: a systematic review of correlations. *Occup Environ Med* 2017;74(2):144-53.
52. Havenith G, Fiala D. Thermal indices and thermophysiological modeling for heat stress. *Comp Physiol* 2016;6(1):255-302.
53. Havenith G, Luttikholt VGM, Vrijkotte TG. The relative influence of body characteristics on humid heat stress response. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1995; 70:270-9.
54. Helms ER, Zinn C, Rowlands DS, Brown SR. A systematic review of dietary protein during caloric restriction in resistance trained lean athletes: a case for higher intakes. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 2014;24(2):127-38.
55. Horowitz M. Heat acclimation-mediated cross-tolerance: origins in within-life epigenetics? *Front Physiol* 2017;8:548. doi: 10.3389/fphys.2017.00548.
56. Huang T, Larsen KT, Ried-Larsen M, Moller NC, Andersen LB. Larsen KT, et al. The effects of physical activity and exercise on brain-derived neurotrophic factor in healthy humans: A review. *Scand J Med Sci Sports* 2014; 24:1-10.
57. Hydren JR, Borges AS, Sharp MA. Systematic review and meta-analysis of predictors of military task performance: maximal lift capacity. *J Strength Cond Res* 2017;31(4):1142-1164.
58. Iguchi M, Littmann AE, Chang SH, Wester L, Knipper JS, Shields RK. Heat stress and cardiovascular, hormonal, and heat shock proteins in humans. *J Athletic Training* 2012;47(2):184-90.
59. ISO 12894:2016(E) Ergonomics of thermal environment – Medical supervision of individuals exposed to extreme hot or cold environments.
60. ISO 9886:2014(E) Evaluation of thermal strain by physiological measurements.

61. Jones DA, Mednel T, Cox JP. Exercise, heat stress and the interleukin-6 response for temperature-mediated neuroendocrine regulatory mechanisms. *Medicine Sportiva* 2010;3:96-102.
62. Kajiwara Y, Hirashita M, Yokokura S, Ono S. Influence of environmental temperature on running-performance in men's marathon. In: Cotter JD, Lucas SJE, Mundel T, eds. *Proceedings of the 15th International Conference on Environmental Ergonomics*, 2013. 11-15th February, Queenstown, New Zealand. International Society for Environmental Ergonomics, School of Physical Education University of Otago, 2013.
63. Kakamu T, Wada K, Smith DR, Endo S, Fukushima T. Preventing heat illness in the anticipated hot climate of the Tokyo 2020 Summer Olympic Games. *Environmental Health and Preventive Medicine* 2017;22:68. DOI 10.1186/s12199-017-0675-y.
64. Kakitsuba N, Mekjavic I. Determining the rate of body heat storage by incorporating body composition. *Aviat Space Environ Med* 1987:301-7.
65. Kaldur T, Kals J, Oopik V, Zilmer M, Zilmer K, Eha J, et al. Effects of heat acclimation on changes in oxidative stress and inflammation caused by endurance capacity test in the heat. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2014; doi:org/10.1155/2014/107137.
66. Kaltsatou A, Notley SR, Kenny GP. Effects of exercise-heat stress on circulating stress hormones and interleukin-6. *Temperature* 2020; 7(4):389-93.
67. Karkalic RM, Jovanovic DB, Radakovic SS, Rajic DS, Petrovic BV, Ivankovic ND, Senic ZB. The influence of the passive evaporative cooling vest on a chemical industry workers and physiological strain level in hot conditions. *Hem Ind* 2015; 69(6):587–594.
68. Kenefick RW, Chevront SN. Physiological adjustments to hypohydration: impact on thermoregulation. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical* 2016;196:47-51.
69. Kent GL, Dawson B, Cox GR, Abbiss CR, Smith KJ, Croft KD, et al. Effect of dietary nitrate supplementation on thermoregulatory and cardiovascular responses to submaximal cycling in the heat. *Europ J Appl Physiol* 2018; 118:657-668.
70. Kraemer RR, Francois M, Castracane DV. Estrogen mediation of hormone responses to exercise. *Metabolism* 2012; doi:10.1016/j.metabol.2012.03.009
71. Labelle V, Bosquet L, Mekary S, Bherer L. Decline in executive control during acute bouts of exercise as a function of exercise intensity and fitness level. *Brain and Cognition* 2013; 81:10-17.

72. Larsen B, Cox AJ, Quinn K, Fisher R, Minahan C. Immune response in women during exercise in the heat: A spotlight on oral contraception. *J Sports Sci Med* 2018;17:229-36.
73. Laukkanen JA, Laukkanen T. Sauna bathing and systemic inflammation. *European Journal of Epidemiology*; 2018: 33:351-3.
74. Leicht CA, Goose-Tolfrey VL, Bishop NC. Exercise intensity and its impact on relationships between salivary immunoglobulin A, saliva flow rate and plasma cortisol concentration. *Eur J Appl Physiol* 2018;118:1179-87.
75. Low D, Purvis A, Reilly T, Cable T. The prolactin responses to active and passive heating in man. *Exp Physiol* 2006;90(6):909-17.
76. Malgoyrea A, Siracusa J, Tardo-Dinoa PE, Garcia-Vicencioa S, Koulmanna N, Charlot K. A basal heat stress test to detect military operational readiness after a 14-day operational heat acclimatization period. *Temperature* 2020; 7(3): 277-89.
77. Manferdelli G, Freitag N, Doma K, Hackney AC, Predel HG, Bloch W, Schumann M. Acute Hormonal Responses to High-Intensity Interval Training in Hyperoxia. *Journal of Human Kinetics* 2020; 73:125-34.
78. Margolis LM, Murphy NE, Gundersen Y, Castellani JW, Karl JP, Carrigan CT, et al. Effects of supplemental energy on protein balance during 4-d arctic military training. *Med Sci Sports Exerc* 2016; 48(8):1604-12.
79. Masic ST, Marjanovic SS, Maric JM, Jovanovic VM, Joksimovic MV, Ilic D. Relationship between heat storage and parameters of thermotolerance and fatigue in exertional-heat stress. *Vojnosanit Pregl* 2021. DOI:
80. McClung JP, Martini S, Murphy NE, Montain SJ, Margolis LM, Thrane I, et al. Effects of a 7-day military training exercise on inflammatory biomarkers, serum hepcidin, and iron status. *Nutrition Journal* 2013; 12:141-4.
81. Miralles R, Garces JM, Molina L, Alena R, Garcia-Palleiro P. Exhaustion syndromes in a popular marathon. *Med Clin Barc* 1993; 100(9): 343-5.
82. Mundel T, Hooper PL, Bunn SJ, Jones DA. The effects of face cooling on the prolactin response and subjective comfort during moderate passive heating in humans. *Exp Physiol* 2006;91(6):1007-14.
83. Newsham KR, Saunders JE, Nordin ES. Comparison of rectal and tympanic thermometry during exercise. *South Med J* 2002; 95(8): 804-10.

84. No MH, Kwak HB. Effects of environmental temperature on physiological responses during submaximal and maximal exercises in soccer players. *Integr Med Res* 2016;5: 216-22.
85. Pasiakos SM, Sepowitz JJ, Dester PA. US Military Dietary Protein Recommendation: a simple but often confused topic. *J Spec Oper Med* 2015;15(4):89-95.
86. Patapoutian A, Peier AM, Story GM, Viswanath V. Thermo TRP channels and beyond: Mechanisms of temperature sensation. *Nat Rev Neurosci* 2003; 4: 529-39.
87. Périard JD, Racinais S, Sawka MN. Adaptations and mechanisms of human heat acclimation: Applications for competitive athletes and sports. *Scand J Med Sci Sports* 2015;25(Suppl.1): 20-38.
88. Périard JD, Travers GJS, Racinais S, Sawka MN. Cardiovascular adaptations supporting human exercise-heat acclimation. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical* 2016;196:52-62.
89. Quelhas Martins A, Kavussanu M, Willoughby A, Ring C. Moderate intensity exercise facilitates working memory. *Psychology of Sport and Exercise* 2013; 14: 323e-28.
90. Racinais S, Alonso JM, Coutts AJ, Flouris AD, Girard O, González-Alonso J, et al. Consensus recommendations on training and competing in the heat. *Br J Sports Med* 2015;49:1164-73.
91. Radakovic S, Maric J, Surbatovic M, et al. Effects of acclimation on enzyme changes in soldiers during exertional heat stress. *Vojnosanit Pregl* 2009; 66(5): 369-64
92. Radakovic SS, Maric J, Surbatovic M, Radjen S, Filipovic N, Stefanova E, et al. Effects of acclimation on cognitive performance in soldiers during exertional heat stress. *Milit Med* 2007; 172 (2):190-5.
93. Rhoads RP, Baumgard LH, Suagee JK, Sanders SR. Nutritional interventions to alleviate the negative consequences of heat stress. *Am Soc Nutr* 2013;4:267-76.
94. Rodrigues LOC, Oliveira A, Lima NRV, Machado-Moreira CA. Heat storage and acute fatigue in rats. *Braz J Med Biol Res* 2003; 131-5.
95. Roh HT, So WY, ChoSY, Suh SH. Effects of fluid ingestion on Brain-Derived Neurotrophic Factor and cognition during exercise in the heat. *Journal of Human Kinetics* 2017;58:73-86.
96. Rojas Vega RS, Hollmann W, Struder HK. Influences of exercise and training on the circulation concentration of prolactin in humans. *J Neuroendocrin* 2011; 24:395-402.

97. Romanovsky AA. Thermoregulation: some concepts have changed. Functional architecture of the thermoregulatory system. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007; 292: R37-R46.
98. Rowell AE, Aughey RJ, Hopkins WG, Esmacili A, Lazarus BH, Cormack SJ. Effects of training and competition load on neuromuscular recovery, testosterone, cortisol, and match performance during a season of professional football. *Front Physiol* 2018;9:668.doi: 10.3389/fphys.2018.00668.
99. Ruddock A, Robbins B, Tew G, Bourke L, Purvis A. Practical cooling strategies during continuous exercise in hot environments: A systematic review and meta-analysis. *Sports Med* 2017; 47:517-32.
100. Satarifard S, Gaeini AA, Choobineh S, Neek LS. Effects of acute exercise on serum interleukin-17 concentrations in hot and neutral environments in trained males. *J Thermal Bio* 2012;37:402-7.
101. Schellen L, Loomans MGLC, de Wit MH, Olesen BW, van Marken Lichtenbelt WD. Effects of different cooling principles on thermal sensation and physiological Responses. *Energy and Buildings* 2013; 62:116-25.
102. Schepers RJ, Ringkamp M. Thermoreceptors and thermosensitive afferents. *Neurosci Biobehav Rev* 2009; 33: 205-12.
103. Schlader ZJ, Wilson TE, Crandall CG. Mechanisms of orthostatic intolerance during stress. *Auton Neurosci Basic Clin* 2016;196:37-46.
104. Schweiker M, Fuchs X, Becker S, Shukuya M, Dovjak M, Hawighorst M, et al. Challenging the assumptions for thermal sensation scales. *Build Res Inform* 2017;45(5):572-89.
105. Sharma GT, Majumdar AC, Gupta LK. In vitro studies on the release on intracellular prolactin from lymphocytes using stress related amines and hormones. *Asoam-Aus J Anim Sci* 1999;12(7):1031-4.
106. Stokes KA, Gilbert KL, Hall GM, Andrews RC, Thompson D. Different responses of selected hormones to three types of exercise in young men. *Eur J Appl Physiol* 2013; 113:775-83.
107. Sutton JR. Heat acclimatisation. *Sports Science Update* 1996; 2(1): 4-5.
108. Tan CL, Knight ZA. Regulation of Body Temperature by the Nervous System. *Neuron* 2018; 98:31-48.
109. The Commission for Thermal Physiology of the International Union of Physiological

- Sciences. Glossary of Terms for Thermal Physiology: Third edition. *Jpn J Physiol* 2001; 51: 245-80.
110. Tikuisis P, McLellan TM, Selkirk G. Perceptual versus physiological heat strain during exercise-heat stress. *Med Sci Sport Exerc* 2002; 1454-61.
 111. Tucker R, Marle T, Lambert EV, Noakes TD. The rate of heat storage mediates an anticipatory reduction in exercise intensity during cycling at a fixed rating of perceived exertion. *J Physiol* 2006; 574(3):905-15.
 112. van Paridon KN, Timmis MA, Nevison CM, Bristow M, et al. The anticipatory stress response to sport competition; a systematic review with meta-analysis of cortisol reactivity. *BMJ Open Sport Exerc Med* 2017; e000261. doi:10.1136/ bmjsem-2017-000261.
 113. Vesic Z, Radakovic SS. The effects of acclimatization on blood clothing parameters in exertional heat stress. *Vojnosanit Pregl* 2013;70(7):670-4
 114. Vriens J, Nilius B, Voets T. Peripheral thermosensation in mammals. *Nat Rev Neurosci* 2014; 15: 573-89.
 115. Wingo JE. Exercise intensity prescription during heat stress: A brief review. *Scand J Med Sci Sports* 2015;25(Suppl.1):90-5.
 116. Wright HE, Selkirk GA, Rhind SG, McLellan TM. Peripheral markers of central fatigue in trained and untrained during uncompensable heat stress. *Eur J Appl Physiol* 2012;112:1047-57.
 117. Zeba S, Surbatovic M, Marjanovic M, Jevdjic J, Hajdukovic Z, Karkalic R, Jovanovic D, Radakovic S. Efficacy of external warming in attenuation of hypothermia in surgical patients. *Vojnosanit Pregl* 2016;73(6):566-71.
 118. Zhao J, Lai L, Cheung SS, Cui S, An N, Feng W, et al. Hot environments decrease exercise capacity and elevate multiple neurotransmitters. *Lfe Sciences* 2015;141:74-80.
 119. Zhou B , Ding L , Chen B, Shi H, Ao Y, Xu R, Li Y. Physiological Characteristics and Operational Performance of Pilots in the High Temperature and Humidity Fighter Cockpit Environments. *Sensors* 2021, 21, 5798. [https:// doi.org/10.3390/s21175798](https://doi.org/10.3390/s21175798).
 120. Весић З. Испитивање утицаја аклиматизације на промену концентрације стресних хормона и чинилаца хемостазе у серуму војника изложених топлотном стресу и физичком напору (докторска дисертација). Факултет медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, 2014.

121. Зеба С. Периоперативна хипотермија као компликација опште анестезије. Београд: Универзитет одбране и Медија центар „Одбрана“, 2021.
122. Јовановић Д. Истраживање средстава за унапређење физиолошке подобности у условима високотоксичне контаминације и високих амбијенталних температура (докторска дисертација). Војна академија Универзитета одбране у Београду, 2014.
123. Радаковић С. Утицај аклиматације на физичку способност и неуропсихолошке функције војника при физичком напору у топлој средини (докторска дисертација). ВМА, Београд, 2005.
124. Радаковић СС. Адаптација на екстремне услове – основни уџбеник за интегрисане студије медицине на Медицинском факултету ВМА. Београд: Универзитет одбране и Медија центар „Одбрана“, 2015.
125. Рубежић В. Утицај аеробне способности војника на толеранцију топлотног стреса изазваног физичким напором (магистарска теза). ВМА, Београд, 2007