

УДК:797.21.015.1:612:06.068Нобел:612

DOI: 10.5937/fk77-49915

## ОД НОБЕЛОВЕ НАГРАДЕ ЗА ФИЗИОЛОГИЈУ ДО НОВЕ ТРЕНАЖНЕ И ТАКМИЧАРСКЕ ПАРАДИГМЕ СПОРТСКОГ ПЛИВАЊА

Александра Обрадовић

Медицински факултет, Универзитет у Београду, студент МАС  
Факултет спорта и физичког васпитања, Универзитет у Београду, студент ДАС

### Сажетак

Азот-моноксид је препознат као молекул веома једноставне структуре, дуго сматран изразито токсичном супстанцом. Ипак, услед могућности ендogene биосинтезе и варијетета биолошког деловања које поседује, данас се сматра паракрином супстанцом од изузетног фармаколошког, физиолошког и патофизиолошког интереса. Имајући у виду бројне негативне еколошке и здравствене ефекте које свакодневно остварује на човекову околину, деценијама су улагани изузетно велики иницијални напори да се у извесној мери из ње потисне. Међутим, открића која су осамдесетих година прошлог века повела у нове сазнајне искорак у области хемије, физиологије и медицине, довела су до запањујућег закључка – да опстанак најдоминантније врсте на Земљи у великој мери зависи управо од његове (био)синтезе. У зависности од концентрације, у васкулатури остварује двојаку улогу, будући да у нижим концентрацијама има функцију изузетно снажног вазодилатора, док у случају високе концентрације остварује улогу цитотоксина и цитостатика, чиме доприноси одбрани организма од паразитарних инфекција и тумора. Одржавање његове доступности у ендотелу круцијално је за нормално функционисање кардиоваскуларног система. Нобелова награда која је 1998. године додељена за откриће које се тиче сигналне улоге азот – монооксида у људском организму отворила је низ специфичних питања, која се односе превасходно на место и улогу овог молекула у различитим биохемијским процесима који се у људском организму у различитим условима, непрестано одвијају. Сходно томе, теоријска и емпиријска питања улоге азот-монооксида у пливању, тренингу, али и општем здрављу пливача (вежбача) у води, предмет су овог рада.

**Кључне речи:** АЗОТ-МОНОКСИД / ТРЕНАЖНА И ТАКМИЧАРСКА ПРИПРЕМА / ТЕОРИЈСКА ГЕНЕРАЛИЗАЦИЈА / ДОКТРИНА /

**Кореспонденција са аутором:** Александра Обрадовић, Е – mail:obrale12@gmail.com

## ЕУРЕКА ЕФЕКАТ: ПУТ ОД СЛУЧАЈНОГ ДО ЕПОХАЛНОГ НАУЧНОГ ОТКРИЋА

У темељима човековог поимања света, али и самог живљења као феномена, налази се основа индуктивног закључивања – органски (биолошки) каузалитет. Поред адаптације, која истовремено представља филозофски, физиолошки и биолошки феномен, али и један од основних механизма заслужних за одржање врсте, човек је вековима усредсређен и на процес сазнавања, који се, према неписаном правилу, преплиће са претходним знањима цивилизације и личним искуствима јединке. Другим речима, према Хјуму (енг. *David Hume*), „све врсте умовања не састоје се ни у чему другом, до у откривању и упоређивању узрочно – последичних односа намерних или случајних догађаја“ (Hume, 1983). Захваљујући поменутој парадигми, NO, који је вековима посматран искључиво кроз поље токсикологије, у 20. веку постао је супстанца од круцијалног значаја. Иако је доказано да је до једне од првих интеракција између човека и азотних оксида дошло пре око 3000 година, прва научна промишљања о NO развијају се тек од 13. века, током ког је први пут описана *aqua fortis*, касније „азотна киселина“ (Karpenko, 2009). Савремени метод њеног синтетисања развио је Јохан Глаубер (гер. *Johann Glauber*), док је ван Хелмонт (енг. *Jan Baptist van Helmont*) запазио и описао да се, приликом њене интеракције са бавром, гвожђем и сребром формира карактеристична, тада још увек непозната твар, коју је према грчкој речи „каос“ назвао „гас“. Убрзо затим, Бојл (енг. *Robert Boyle*) и Штал (гер. *Georg Ernst Stahl*) приметили су да је готово увек, када би дошао у контакт са осталим хемијским елементима из атмосфере, поменути гас попримао смеђу нијансу (Butler, Nicholson, 2003). Иако су бројни знаменити хемичари радили на поменутој проблематици, тек га је Џозеф Пристли (енг. *Joseph Priestley*) 1772. дефинисао као „засебан хемијски ентитет“ који је синтетизовао сасвим случајно, радећи на једном од експеримената уз помоћ којих је тада открио и кисеоник (Gillman, 2019., Marsh&Marsh, 2000., Lancaster, 2020). Током наредна два века, NO је сматран високо токсичним једињењем, будући да је случајно или намерно удисање NO изузетно велики број хемичара водило ка леталном исходу. Имајући поменуто у виду, није се могло ни претпоставити да ће мале количине тог „смртоносног агенса“ у организму биљака, животиња, а нарочито човека, имати једну од кључних улога. Прва прекретница у изучавању и разумевању деловања NO издваја се у 19. веку, када је италијански хемичар Асканио Собреро (енг. *Ascanio Sobrero*), користећи NO синтетизовао нитроглицерин, који је затим Нобел (енг. *Alfred Nobel*) дуго користио у индустријске сврхе, у својој фабрици динамита. У њој су, крајем шездесетих, уочене две тада запањујуће појаве; радници фабрике су током радне недеље осећали јаке главобоље, које би током викенда нестајале. Такође, радници оболели од ангине пекторис (међу којима и сам Нобел) осећали су се знатно боље током радне недеље, док се бол у грудима поново јављао викендима, када нису били изложени поменутој супстанци (Marsh, 2000). Упркос свему, за одговор на питање шта тачно доводи до оваквог механизма деловања, човечанство је морало да сачека готово пуних 150 година, када је биохемичар и универзитетски професор Роберт Ферчгот (енг. *Robert Furchgott*) доказао да је за наведени ефекат поменуте супстанце неопходно присуство ендотелијалних ћелија, у чијим рецепторима најстарији познати неуротрансмитер, ацетилхолин, стимулише ослобађање сигналног молекула, који потом доводи до релаксације глатких мишића крвних судова (Furchgott, Zawadski, 1980). Нови сигнални молекул испрва је назван „релаксирајући фактор пореклом из ендотела“ (EDRF). Готово десет година након његовог открића, Палмер и Игнаро (енг. *Palmer, Ignarro*), независно један од другог, успели су да докажу да је, заправо, реч о NO (Palmer, Ferrige, Moncada, 1987., Ignarro, Buga, Wood, et al, 1987). Ослањајући се на претходно познате хипотезе, Салвадор Монкада показао је да је основни

супстрат за његову синтезу аминокиселина L-аргинин (Palmer, Ashton, Moncada, 1988). Овим открићем, сматра се, почиње „нова ера“ многих научних дисциплина. Сва поменута, али и бројна друга истраживања која су њима иницирана, допринела су да 1992. године, према часопису „Science“, NO буде проглашен „молекулом године“ (Koshland, 1992). Шест годна касније, 12.10.1998. године, захваљујући научном доприносу који су заједничким радом и открићима дали, доказавши да је реч о изузетно важном сигналном молекулу кардиоваскуларног система човека, Роберт Ферчгот, Луис Игнаро и Ферид Мурад (eng. Robert F. Furchgott, Louis Ignarro, Ferid Murad) постали су лауреати најпрестижнијег признања у научно-истраживачком свету – Нобелове награде, за откриће у области физиологије и медицине (Smith, 1998). Награђеним радом је, по први пут у историји, доказано да молекул у гасовитом стању може бити важан биолошки гласник у организму сисара. До почетка 21. века, NO је успео да продре до свих поре медицине. Захваљујући томе, врло је брзо препознат у етиопатогенези различитих типова обољења. Данас, готово 25 година након поменутих открића, изузетно је тешко издвојити обољење или активност организма који, макар у малој мери, нису повезани са варијацијама у домену механизма биосинтезе/биоактивности NO.

### БИОСИНТЕЗА АЗОТ-МОНОКСИДА У ЉУДСКОМ ОРГАНИЗМУ

Азот-моноксид је први гасовити сигнални молекул који је инволвиран у читав спектар (пато)физиолошких процеса у организму сисара. Изузетно је нестабилан и брзо се разграђује до стабилних продуката. Приметно је да му се у актуелним публикацијама неретко приписују различите, често интигантне улоге, будући да изазива читаве варијетете реакција, у зависности од окружења у ком се налази, концентрације самог гаса, али и модела на којима се испитивања изводе. У сржи процеса његове биосинтезе налазе се ензими, сложени високо селективни протеини који, под јасно детерминисаним условима (неутрална рН вредност и оптимална телесна температура), природне супстанце – супстрате (у овом случају азот и кисеоник) конвертују у NO. Група ензима круцијална за синтетисање овог молекула зове се азот-моноксид синтаза (NOS) и о њој ће у наставку рада бити више речи. У сваком од око 200 различитих типова ћелија човековог тела може се уочити присуство NO, ендогеног или егзогеног порекла. Ендогени NO изузетно је важан медијатор ендогених процеса, нарочито оних који се односе на интестинални мотилитет и мукозну пермеабилност (Izzo, Mascolo, Maiolino, Capasso, 1996). Може настати превасходно у неензимским и ензимским реакцијама. Неензимски NO настаје у киселим срединама из нитрита, док ензимски пут синтезе подразумева дејство групе ензима NOS (Eiserich, Patel, O'Donnell, 1998). До сада су изоловане четири различите изоформне групе NOS, сачињене од великих и комплексних полипептидних хомодимера: нервна / неуронска конститутивна (nNOS / тип I), индуцибилна (iNOS / тип II), ендотелна конститутивна (eNOS / тип III) и бактеријска (bNOS), за сада недовољно испитана. Неуронска NOS и ендотелијална NOS експримирају се конституционално, док је индуцибилна индукована интерлеукинима – инфламаторним цитокинима, односно експримира се искључиво током ћелијске активације и није присутна у ћелији која мирује. Све наведене изоформе као ендогени супстрат за синтезу NO *sine qua non* користе изомер једне од условно есенцијалних аминокиселина, L-аргинин (Billiar, Cirino, Fulton, Motterlini, Pararetropoulos, Szabo, 2019), који је у високим концентрацијама присутан у крви, екстрацелуларној течности, али и унутар саме ћелије. Другим речима, у организму сисара, NO настаје каталитичком активношћу ензима NOS, која катализује оксидацију, односно конвертује L-

аргинин у NO и L-цитрулин (Alderton, 2001), уз помоћ O<sub>2</sub> и NADPH. Будући да мономерни облик NOS не може да веже супстрат и тетрахидробиоптерин (BH<sub>4</sub>, THB) као кофактор, NO ствара супероксидни анјон (O<sub>2</sub><sup>-</sup>) (Förstermann, Sessa 2012., Zhao et al. 2015). Поменути процес назива се „NOS раздвајање/распаривање“ (eng. *uncoupling*) и основна је карактеристика читавог спектра опструкција и обољења који нападају човеков кардиоваскуларни и респираторни систем (Daiber et al, 2019). Такође, ефекти описаног распаривања, али и појачане активности iNOS примећени су и код пацијената оболелих од вируса COVID-19 (Guimarães, Rossini, Lameu, 2021). Активност NOS контролисана је негативном повратном спрегом са NO (Alderton, Cooper, 2001). Оксидација NO у неорганички нитрат (NO<sub>3</sub>) и нитрит (NO<sub>2</sub><sup>-</sup>) главни је пут брзе инактивације поменутог, изузетно потентног, биолошког гласника (Qin et al, 2012). Веома дуго, поменути анјони сматрани су молекулима од великог биолошког интереса, услед чињенице да представљају нуспродукте процеса оксидације NO. Ипак, средином деведесетих година, истраживања су показала да се ради о двосмерном процесу, односно да нитрати и нитрити могу поново редуковати до NO (Zweier, 1995). Иницијални корак у биоактивацији NO<sub>3</sub> зависан је од бактерија усне дупље, као и цревних микробиота; циркулишући нитрат преузимају сливарне жлезде (Qin et al, 2012), док га комензалне бактерије усне дупље редукују и на тај начин формирају реактивније нитрите. Они затим пролазе кроз процес гутања, те учествују у стварању NO и других реактивних оксида азота у крви и ткивима. Ензимски и неензимски механизми, захваљујући којима се остварује поменути процес, су бројни (Lundberg, Weitzberg, Gladwin, 2008), а интересантно је истаћи да се сви убрзавају у киселој средини и условима хипоксије. Другим речима, пут „нитрат – нитрит – NO“ може се сматрати „резервним системом“ за синтезу NO, у условима када је процес продукције путем NOS, из било ког разлога, дисфункционалан. С обзиром на наведено, а имајући у виду да су нитрати и нитрити саставни део свакодневне човекове исхране, поставља се питање колики утицај исхрана и дијететика остварују на поменуто осовину и описане путеве, нарочито у организму спортисте – пливача, имајући у виду специфичности спортске гране.

### **СИСТЕМСКА СИНТЕЗА УЛОГЕ АЗОТ-МОНОКСИДА У ТЕОРИЈСКОМ И ПРАКТИЧНОМ ПРОГРЕСУ ФИЗИОЛОГИЈЕ ПЛИВАЊА**

Имајући у виду здравствене бенефите овог молекула, од великог значаја је додатно истаћи његове најзначајније (пато)физиолошке функције, како за људску популацију у ширем, тако и за спортисту – пливача у ужем смислу.

- Спречава адхезију тромбоцита и леукоцита за ендотел крвних судова, инхибира агрегацију тромбоцита и иницира дисоцијацију крвних ћелија које су ипак агрегирале (Radomski, Zakar, Salas, 1996).
- Дефицит NO изазива убрзану атерогенезу у анималним организмима (Cayatte, Palacino, et al., 1994; Huang Z, Huang PL, Ma, et al., 1994), док велике концентрације инхибирају пролиферацију глатких мишићних ћелија и могу индуковати апоптозу (Chung, Pae, et al, 2001., Guyton, 2000), односно могу испољавати токсичне ефекте.
- Своја токсична својства NO испољава иницирањем различитих хроничних инфламаторних обољења, аутоимуних болести и томе слично (Moncada et al, 1991., Loscalzo, Welch, 1995., Hierholzer et al., 1998).
- Резултати студија спроведених на лабораторијским животињама указују да NO такође има улогу и у појединим типовима и фазама процеса учења, као што је случај са просторним

учењем (Hölscher, McGlinchey, et al., 1996), битним аспектом обуке учења и усавршавања спортског пливања.

- Поред профилаксе, NO има значајно место и улогу и у куративи; лечење органским нитратима, укључујући нитроглицерин, у клиничкој пракси се користи више од 150 година, много дуже од сазнања да у организму сисара има улогу сигналног молекула.
- Удисање NO у гасовитом стању одобрено је за клиничку употребу код новорођенчади са респираторним дистрес синдромом и плућном хипертензијом (Peliowski, 2012). Тако апликован, NO остварује своју „двоструку селективност“, што значи да, будући да се примењује путем инхалације, дилатира само судове који снабдевају добро проветрене делове плућа, што даље доприноси уравнотежености односа плућне вентилације и перфузије. Такође, услед брзог уклањања NO из крви, системска вазодилатација је минимизирана.

Пливање, као координисано ритмично кретање људског тела по површини воде, али и својеврстан културолошки феномен, представља једну од најпопуларнијих, планетарно распрострањених, физичких активности. У њему, на глобалном нивоу, масовно учествује како здрава, тако и популација изложена различитим здравственим ризико-факторима, обољењима и коморбидитетима (Conti, 2015). Другим речима, јавно-здравствени значај пливања одавно је препознат, нарочито захваљујући мултифакторској генези читавог спектра обољења, према којој физичка неактивност представља један од кључних фактора ризика оболевања, будући да савремени начин живљења у великој мери супримира редовно бављење физичким вежбањем, једним од фундаменталних стимулуса човековог општег здравља.

Утврђен је низ механизма путем којих пливање, али и боравак у води *en general*, смањују ризик оболевања од хроничних незаразних болести (укључујући ефекте које остварује на метаболизам липида и липидни профил, функције ендотела, вазодилатацију, коагулацију, осетљивост на инсулин и томе слично) није непознаница. Међутим, у погледу њихове превенције, изузетно је значајна и биосинтеза азот-моноксида (NO) (Koshland, 1992), молекула који се синтетише у готово свим ћелијама људског организма и у последњих тридесет година привлачи изузетно велику пажњу у свету науке. Актуелне публикације све чешће потврђују теорију да је реч о важном хемодинамичком и метаболичком регулатору важном за обављање готово свих облика физичких активности, укључујући и пливање. Услед дејстава која остварује на организам у целости, оно има посебну ефикасност у обнављању дисфункција ендотелних ћелија васкуларног система, што је процес који се данас сматра профилаксом атеросклеротских, али и бројних других патофизиолошких процеса у организму савременог човека. Разлог томе делимично је и чињеница да NO поседује важне улоге у преношењу информација како у физиолошким, тако и у патофизиолошким процесима, односно сазнање да у истом организму може остваривати и токсична и корисна дејства (Calabrese, 2023).

У људском организму NO се, захваљујући својим физичким својствима, слободно креће све док се „не судари“, односно не ступи у хемијску реакцију са неким од циљаних молекула (Chen, Keshive, Deen, 1998). Другим речима, готово све компоненте ћелије могу бити „мете“ NO. Његова два најзначајнија физичка својства су растворљивост/испарљивост и дифузибилност, од којих уједно зависи и његова концентрација у посматраним локалитетима. Разумевање ових својстава изузетно је важно за разумевање биолошког деловања NO. Молекуларни механизми његовог деловања врло су сложени и, будући да нису предмет овог рада, о њима је довољно истаћи да се њихови ефекти могу поделити на директне и индиректне (Wink, Mitchell, 1998). Директни се односе на реакције у којима NO непосредно реагује са циљним молекулима и



подразумевају физиолошке аспекте метаболизма ћелије. Индиректно деловање, са друге стране, односи се на редокс трансформацију и настанак реактивних азотних врста (RNS), самим тим и нитрозативног стреса, и подразумева патофизиолошке активности ћелијског метаболизма.

### **Респираторни систем**

Као што је случај на нивоу читавог човековог организма, и у његовом респираторном систему NO има значајне и бројне улоге. Пре свега, даје значајан допринос у регулацији тонууса глатких мишића бронхија, васкулатуре плућа и плућног крвотока, функције сурфактанта, али и процеса попут антиоксидативне хомеостазе, локалне одбране домаћина, развоја плућа и сл. (Antosova et al, 2017). Сваки тип ћелија, од најмање 40 различитих типова који учествују у изградњи човековог респираторног система, има способност да произведе NO синтезом једне или више врста NOS. Велики број студија спроведених на узорку из дечије, али и популације одраслих, указао је на статистички значајно веће вредности јачине респираторних мишића код деце и одраслих који су се бавили пливањем, у односу на друге облике физичких активности. Исти тренд уочен је и на узорку спортиста који се баве спортовима ван воде, након имплементације пливања у тренажни програм - јачина инспираторних мишића повећала се за 35.9%, а јачина експираторних мишића за 30.1% (Karaula, Homolak, Perzel, 2022). Истраживања такође показују да се бенефити пливања увећавају са увећањем „пливачког стажа“, као формом редовне физичке активности (Cumming, 2017). Услед свега наведеног, често се препоручује оболелима од поменутих хроничних респираторних обољења, али и других дегенеративних стања код којих је одржавање или изградња снаге респираторних мишића од изузетног значаја.

Улога NO у механизму контроле плућне циркулације проучавана је најразличитим методама, од инхибиције NOS фармаколошким средствима, до спровођења „нокаут“ експеримената на анималном узорку, зарад изучавања сваке од препознатих изоформи NOS (Moncada, Higgs, 2006). Актуелне студије посебно наглашавају важност NO у хипоксији (Dias-Junior et al., 2008), честом стању у тренажном и такмичарском систему спортског пливања. Постоји неколико теорија о механизмима вазодилатације у стању хипоксије током пливања, која је посредована NO (Dweik, 2001). У студијама спроведеним на лабораторијским животињама, у случајевима када су оне увођене у стање хипоксије, на које плућна васкулатура одговара вазоконстрикцијом, плућна хипертензија била је већа него у контролним групама. Ослобађање eNOS, односно NO, у великој мери је смањено код хроничне хипоксије (Adnot et al, 1991). Са друге стране, прекомерна синтеза NO имала је позитиван ефекат на ремоделирање васкулатуре плућног паренхима и хипертрофију десне коморе, узроковане хроничном хипоксијом (Ozaki et al., 2001).

Познато је да NOS инхибитори спречавају цурење плазме у микроваскулатури, изазвано супстанцом P и леукотрином, али не након хистамина. Наведено јасно указује на значај NO у екстраваскуларном цурењу плазме, изазваном неким од инфламаторних агенаса (Kageyama et al., 1997). Истовремено, аутори истичу да се цурење плазме индуковано овим супстанцама повећава као одговор на ендогени NO, посебно у екстрапулмоналном, али не и у интрапулмоналним дисајним путевима (Ricciardolo, 2003). Имајући у виду објашњени механизам, не би требало занемарити потенцијалну улогу пливања у контролисању бронхијалне и алергијске астме, будући да оно, у поређењу са другим формама физичких активности, изазива малу или никакву бронхоопструкцију (Geinger, Henschke, 2015). Ако се у обзир узму и чињенице да околина у којој се пливање одвија подразумева влажност, ниску изложеност респираторним алергенима и

хидростатски притисак на зидовима грудног коша, јасно је да пливање изузетно повољно утиче на развој кардиореспираторног фитнеса и повећања волумена плућа, али и на квалитет технике дисања *en general* (Cumming, 2017).

Бенефити пливања, па и саме имерзије, делимично су условљени транслокацијом крви у торакалну регију, као и компресијом зидова грудног коша хидростатским притиском, у чијој регулацији учествује NO. Као последица поменутог заједничког деловања, опажа се смањење виталног капацитета за 6-9% (Cumming, 2017), али и повећање фреквенције дисања током имерзије, што имплицира да је боравак у адекватној воденој средини изузетно погодан за процес респираторног тренинга и рехабилитације.

### **Кардиоваскуларни систем**

Кардиоваскуларни систем може се посматрати као „биотоп NO“, будући да је само његово откриће произишло из експеримената изведених на ендотелу васкулатуре. Срце сисара се, као што је познато, састоји од две преткоморе које сакупљају крв и две коморе које је испумпавају. Електрични импулс покренут у десној преткомори шири се кроз проводни систем срца ради координације контракције миокарда. Две изоформе NOS, (nNOS и eNOS) насумично су распоређене у срцу (Strijdom, 2009) и учествују у овом процесу. У ткивима, као што је срчано, постоји читав низ путева синтезе NO из нитрита, чија је потенцијација нарочито изражена у стању хипоксије, укључујући ксантин-оксидоредуктазу (XOR), деоксигенисани миоглобин (deoxy-Mb), ензиме митохондријалног ланца и слично. Описани путеви, као и синтеза NO из S-нитрозотиола, учествују у модулацији инфламације, инхибирају митохондријално дисање и формирање реактивних кисеоничких врста, док такође покрећу cGMP зависну сигнализацију током стања аноксије (Lundberg, Weitzberg, Gladwin, 2008). Стога, јасно је да поремећај у биосинтези ове супстанце може имати централну улогу у стварању и прогресији кардиоваскуларних болести.

Кардиоваскуларни систем одржава константан ниво NO за оптималан проток крви. Када се проток повећа, ендотел ослобађа више NO, како би одржао своју концентрацију. У случају постојања различитих патолошких процеса, као што је таложење плакова холестерола на зидовима артерија, NO се не производи у мери у којој је потребно, што доводи до вазоконстрикције, која смањује проток крви, повећава крвни притисак и уводи у хипертензивно стање.

У кардиоваскуларном систему, NO се такође може синтетисати и из тромбоцита. Тако синтетисан, има улогу у превенцији коагулације, стварања тромба и блокаде артерија. Настанак патолошких механизма унутар овог система води ка генези коронарне тромбозе и главни је узрок цереброваскуларног инсульта.

Само по себи, људско срце током систоле и дијастоле ослобађа значајну количину NO. У физиолошким условима - у срцу које куца, производе га ћелије ендотела, које се по правилу увек налазе у непосредној близини миоцита. Без механичке трансдукције/продукције NO, срчани волумен би се нагло мењао при наглим променама оптерећења. Поменути постепени одговор срца на нагле промене оптерећења посредован NO, назива се још и „срчана меморија“. Човеково срце је осетљивије на низак ниво NO него на низак ниво кисеоника; прекид снабдевања организма NO довешће до леталног исхода за 10-15 секунди, што је значајно брже у односу на прекид снабдевања кисеоника, који до смрти доводи за 5-7 минута (Murphy, 1999).

Пливање, као форма физичког вежбања, побољшава циркулацију и повећава проток крви, а студије спроведене на псима показале су и повећање пречника коронарне васкулатуре након вежбања (Bowe, Dewey, 1985). Ови закључци сматрају се темељима нових студија, које су

показале да адекватан и правилно дозиран програм вежбања у води може смањити периферни васкуларни отпор, како код хипертензивних пацијената (Nelson et al., 1986) тако и код здравих особа (Jennings et al., 1986). С обзиром на чињеницу да је проток крви повећан, пливање индукује напон смицања на површини ендотела, што је уједно један од физиолошких стимулуса за формирање NO (Cooke, Rossitch, Andon, et al, 1991., Miller, Burnett, 1992). Дакле, један од есенцијалних физиолошких механизма који леже у сржи бенефита које пливање остварује на кардиоваскуларни систем човека, управо је повећање продукције NO. Поред тога, истраживања показују да је у популацији пливача ризик од смртности мањи, нарочито услед кардиоваскуларних обољења, у поређењу са онима које седе, пешаче или трче (Chase et al., 2008). Студије на лабораторијским пацовима показале су да тренинг пливања има позитивне ефекте на контрактилну функцију срца, али и одговор на инсулин. Наведени процес првенствено омогућава фацитација уноса глукозе у срчани мишић, стимулисана инсулином. Молекуларна основа овог процеса ослања се на повећану транслокацију транспортера глукозе типа 4 (GLUT4). Такође, примећена је и значајно повећана концентрација протеин-киназе и eNOS у групи која је била изложена тренингу пливања.

Сви наведени механизми, које тренинг пливања подстиче, повећавају укупну биосинтезу NO у срчаном мишићу (Zhang et al., 2007). Новије експерименталне студије, спроведене на анималном узорку показале су да тренинг пливања може имати битну улогу у превенцији атеросклеротских стања и обољења супресијом фосфорилације eNOS, односно обезбеђивањем стабилности плака (Pellegrin et al., 2009). Студија из 2002. године показала је да људска врста поседује геном који подстиче на физичку активност, док је савремени, седентарни начин живота фактор који га супримира (Booth, Chakravarthy, Spangenburg, 2002). У складу са тим, аутори закључују да је физичко вежбање чинилац који хомеостатске механизме враћа у опсег физиолошких.

Резултати новијих студија показују да је пливање, поред осталих форми физичког вежбања, довело до побољшања функције крвних судова у групи особа са кардиоваскуларним обољењима, док су промене на здравим испитаницима биле мање конзистентне. Другим речима, функције ендотела подложније су побољшању услед физичког вежбања - пливања у популацији особа оболелих од кардиоваскуларних болести, него што је то случај у популацији младих или здравих (Maigana, et al 2003), којима ће за такав ефекат бити потребан знатно већи континуитет, интензитет или обим тренинга.

### **Улога азот-мооксида у централном нервном систему**

Једна од главних улога NO у мозгу је контрола пресинаптичке функције, која утиче на неуропластицитет и дугорочну потенцијацију (Hardingham, Dachtler, Fox, 2013). Као што је познато, неуронска активност, а са њом и све функције које се приписују централном и периферном нервном систему, заснивају се на синтези и ослобађању неуротрансмитера. Управо од ових процеса зависи повећање и смањење продукције електричних сигнала у мозгу, који настају услед протока позитивно и негативно наелектрисаних јона кроз неурон, што утиче на промену електричног потенцијала неуромембране. Крајњи исход овог процеса је ексцитација или инхибиција неурона (Malinski, 2000).

У централном нервном систему, NO делује управо као неуротрансмитер, превасходно у малом мозгу. Будући да је реч о лабилном слободном радикалу, важно је напоменути да се не складишти у синаптичким везикулама, као остали неуротрансмитери. Напротив, он се по потреби



мора синтетисати из свог прекурсора, L – аргинина, уз помоћ дејства једног од биолошки најрегулисанијих ензима, NOS, способног за брзу модулацију. Тако синтетисан NO не може се ослободити процесом егзоцитозе, већ дифундује из нервних завршетака, а уместо да се везује за протеинске рецепторе на суседним ћелијама, он у њих такође дифундује. Неурони који га синтетишу првенствено су примећени у кортексу, стријатуму, али га садрже и педункулопонтни тегментални нуклеус и *substantia nigra compacta* – регије мозга које имају значајну улогу у моторној контроли кретања човека (Vincent, Kimura, 1992). Прецизније, активности које се одвијају током увежбавања технике пливања и моторичког учења, односно симултана потенцијација нервног пута, од његовог почетка у мозгу, до мишића и осталих делова ефекторског система, у доброј мери одвија се захваљујући синтези NO унутар самог нервног система. Овај молекул укључен је и у контролу активности хипокампуса (Hu, Zhu, 2014), а самим тим и контролу процеса учења и памћења (Paul, Ekambaram, 2011., Susswein, Katzoff, Miller, Hurwitz, 2004). Другим речима, сматра се фактором круцијалним за развој дугорочне меморије. Његове високе концентрације су цитотоксичне за већину нервних ћелија, услед губитка гвожђа, инхибиције синтезе ДНК, митохондријалног дисања, али и активности аконитазе унутар саме ћелије (Hibbs, Taintor, Vavrin, Rachlin, 1988., Calabrese et al, 2007).

Истраживања спроведена на лабораторијским животињама, која су подразумевала извођење неког просторног задатка (укључујући пливање), утврдила су значајно повећање концентрације нитрита у хипокампусу, чак и до 45% (Harooni, Naghdi, Sepehri, Rohani, 2009). Обављање задатака који су захтевали посебно ангажовање просторног памћења праћено је порастом концентрације NOS, у истом локалитету (Zhang, Chen, Wang, 1998).

У последњих неколико година приметан је пораст у броју научних публикација које посматрају улоге NO у генези неуродегенеративних обољења, укључујући Алцхајмерову, Хантингтонову и Паркинсонову болест, амиотрофичну латералну склерозу, али и акутну исхемију мозга (Huang et al, 1994., Stankowski, Gupta, 2011., Sultana et al, 2006., Wang, Hong, Yang, 2022). Најновија истраживања сугеришу да је NO модулација глутаматергичне калцијумске сигнализације неуропротективна у непатогеним условима, при чему се уочава увећана концентрација pNOS и NO, која доприноси спонтаној сигнализацији калцијума у неуронима захваћеним Алцхајмеровом болешћу (Balez, Stevens, Lenk, Sidhu, Sutherland, Ooi, 2024).

## **АЗОТ-МОНОКСИД: НОВО РАЗУМЕВАЊЕ ТРЕНАЖНЕ И ТАКМИЧАРСКЕ ПРИПРЕМЕ ПЛИВАЧА**

Бројна открића о различитим (пато)физиолошким улогама оправдавају посматрање NO кроз призму једног од „најнеочекиванијих открића“ у биолошкој и координативној хемији, односно чињеницу да и даље представља изазовно истраживачко поље на коме раде мултидисциплинарне истраживачке групе широм света. Ипак, тек га је откриће изузетно важних регулаторних механизма које поседује у организмима сисара, а за које је додељена Нобелова награда за медицину и физиологију 1998. године, поставило на значајно место у истраживањима у области медицине, али и осталих сродних научних дисциплина, а све чешиће спорта и физичког вежбања. Интенције да се његово место и улога прецизно дефинишу унутар система регулатора физичке активности, али и у процесу рехабилитације након различитих повреда (Filippin, 2009., Vokhri., 2012., Murrell, 2007) све су уочљивије, наводе који следе треба посматрати у том правцу, односно правцу Нове доктрине тренажно-такмичарске припреме пливача.

### **Азот – моноксид у процесу учења пливачких вештина**

Стимулуси средине у којој се пливање одвија - воде, у великој мери утичу на просторно учење и временом могу допринети модификацији структуре и функције мозга (Gómez-Pinilla, So, Kessler, 1998). Једна од теорија, којима се ови механизми објашњавају, заступа став да се поменути ефекат остварује захваљујући правилној активности nNOS у глијалним ћелијама, које даље утичу на иницирање различитих фактора са великим утицајем на експресију одређених гена. Са друге стране, различити поремећаји у биосинтези NOS унутар хипокампуса, који утичу на хиперпродукцију NOS и NO, чиме условљавају повећање концентрације метаболита, могу се сматрати једним од узрока сметњи у просторном, али и готово свим осталим облицима учења (Hosseini et al., 2010). Дугорочна потенцијација у хипокампусу представља изванредно поље за јачање синаптичког неуропластицитета, док се истовремено верује да у извесној мери корелира са процесом учења и памћења (Teyler, DiScenna, 1987). Она се иницира активацијом постсинаптичких NMDA рецептора, а њено одржавање изискује како пресинаптичке, тако и постсинаптичке алтернатије (Kullman, Nicoll, 1992). Будући да је доказано да инхибитори NOS блокирају индукцију дугорочне потенцијације хипокампуса, те стога попут великих количина, ометају поједине врсте учења, сматра се да регуларна синтеза NO у регулацији поменутих механизма има изузетно велику улогу (Mizutani, Sato, Abe, 1993., Ohno, Yamamoto, Watanabe, 1993). Другим речима, као што су Тојода, Саито и Мацуки (eng. Toyoda, Saito, Matzuki) у студији из 1996. закључили, NO је један од неопходних агенаса, без којих би просторно учење било онемогућено (Toyoda, Saito, Matzuki, 1996). С тим у вези, реч је о једном од значајних сегмената такмичарске вештине пливача.

### **Азот – моноксид у процесу опоравка и рехабилитације пливача**

Тренинг у ширем смислу, а у складу са тим и тренинг пливања, представља скуп акутних изазова којима се организам спортисте (или физички активног појединца) излаже, са циљем постизања хроничне адаптације његових физиолошких карактеристика, односно коначног унапређења његове такмичарске учинковитости (Bishop, Jones, Wood, 2008). Феномену спортског тренинга деценијама уназад посвећује се све већа пажња, а највећи број публикација дуго је био усмерен на изучавање тренажних компонената, упркос деценијама познатој тврдњи да се адаптација организма изазвана физичким вежбањем у највећој мери одвија у току процеса опоравка након тренинга (Barnett, 2006). У (врхунском) спорту, а све чешће и у домену рекреације, данас се користи изузетно велики број метода и техника које за циљ имају убрзавање процеса опоравка. Управо из наведеног разлога, познавање ефикасности ових техника и метода, како би адекватан метод био препознат и примењен у процесу опоравка, никада није било потребније. Низ публикација које су се бавиле овом темом у средиште теорије коју заступају постављају, између осталог и NO. У скелетним мишићима човека синтетишу се готово све изоформе NOS. С тим у вези, доказано је да NO утиче на процес регулације генерисања мишићне силе, али и на активацију мишићних матичних ћелија (миосателитских ћелија) - малих мултипотентних ћелија, које се налазе у базалној ламини скелетних мишића и имају виталну улогу у регулацији опоравка оштећеног мишићног ткива (Galler, Hilber, Göbesberger, 1997). Једно од првих истраживања, која су се бавила улогом NO при оштећењима скелетних мишића, спровео је 2000. године Андерсон (eng. Anderson) (Radak, Naito, Taylor, Goto, 2011). Из њега је произишао изузетно важан закључак - NO олакшава активацију миосателитских ћелија, што је уједно један од првих корака у процесу

регенерације оштећеног мишићног ткива. Такође, током процеса опоравка тетива, чије су повреде настале као исход континуираног пренапрезања, тј. услед константног понављања репетитивних кретних образаца, што је у пливању један од најчесталијих начина повређивања, уочен је значајан пораст у домену продукције NO. Поменуто додатно указује на његову улогу у процесу опоравка пливача, нарочито када је реч о повредама зглоба рамена и колена (Szomog, Appleyard, Murell, 2006).

Егзогена примена NO, продукованог у специјализованом уређају, такође је недавно испитана. У једној од најновијих публикација Заборове (eng. Zaborova) и сарадника показано је да егзогена примена NO позитивно утиче на поремећаје микроваскулатуре, убрзава транзицију из инфламаторне у пролиферативну фазу, појачава ангиогенезу, пролиферацију фибробласта, као и фиброгенезу колагена (Zaborova, Butenko, Shekhter, et al, 2023). Такође, уочено је и да раније долази до смањења осећаја бола, едема и хематома, као и њиховог потпуног изостанка, а примећено је и скраћење укупног трајања рехабилитационог процеса, у поређењу са контролном групом испитаника који су користили искључиво антиинфламаторна фармаколошка средства (Zaborova et al., 2023).

У истраживању које је спроведено 2021. године са циљем да се по први пут испита каузалитет између NOS и примене криотерапије, методе која се врло често користи у процесу опоравка пливача након великих напора, показано је да континуирано излагање криогеним температурама доводи до повећања концентрације iNOS (Weicek, Szygula, Gradek, Kusmierczyk, Szymura, 2021), на рачун чега се убрзава процес опоравка.

Када је реч о пливању иманентној имерзији, само урањање у воду излаже појединца притиску средине, који (чак и при релативно малим дубинама) премашује венски притисак, услед чега се крв помера навише (Arborelius, Ballidin, Lilja, Lundgren, 1972), кроз венски и лимфни систем, прво у бутине, затим у судове трбушне дупље, и коначно у велике судове грудног коша и у срце. Као резултат поменуте каскаде, долази до повећања пулсног притиска, повећаног пуњења срца и смањења срчане фреквенције током термонеутралне или имерзије у хладној води (Gabrielsen, Warberg, Christensen, 2000).

Један од значајних агенаса који врше запажене утицаје на дужину и квалитет опоравка пливача, а који се могу довести у везу са продукцијом NO, представљају исхрана и суплементација спортиста. Недавно спроведена истраживања показала су да суплементација NO побољшава учинковитост, али и опоравак спортисте - пливача (Mor, Atan, Agaoglu, Ayyildiz, 2018). Поред тога, прегледом литературе утврђено је да постоји читав низ различитих метода суплементирања аргинином, цитрулином и орнитином (Copp, Hirai, et al, 2010., Nyberg, Jensen, et al, 2012), који су познати као прекурсори NO, а које су у погледу опоравка давале мање или више конзистентне резултате. Готово идентичан тренд уочен је и код хранљивих материја, попут кофеина и какаоа, који поспешују биосинтезу NO (Watson, Preedy, Zibadi, 2013., Ludovici et al, 2017) у организму спортисте.

Улога различитих намирница и суплемената богатих NO у тренажном, али и процесу опоравка пливача, потврђена је у великом броју студија, о којима ће у наредном поглављу бити више речи. *Summa summarum*, његове улоге у самим механизмима процеса опоравка спортиста након тренинга и такмичења, али и након повреда, вишеструке су и све уочљивије. Ипак, ово поље проучавања, које неоспорно крије изузетан потенцијал, још увек је недовољно истражено.

### Место азот – монооксида у разумевању процеса прехране пливача

Правилна исхрана је један од значајних фактора који могу имати крупан утицај на опште здравље, телесни састав и ефикасност спортисте. Будући да остварује директан утицај на његов организам, она релативно лако може довести до побољшања (или погоршања) тренажне и такмичарске учинковитости пливача. Другим речима, и квантитет и квалитет конзумиране хране значајно могу утицати на квалитет изведбе, а важно је истаћи и да усвајању адекватних прехранбених навика треба посветити посебну пажњу у тренажној пракси приликом рада са младим пливачима, будући да је квалитетна исхрана један од неколико значајних предуслова за обављање квалитетног тренинга и такмичења (Maglischo, 1993).

Нутритивни захтеви пливача врло су варијабилни. Ипак, крајњи циљ је готово увек усмерен ка обезбеђивању одговарајуће количине енергије, као и њене доступности, за потребе тренинга и такмичења (Shaw, Boyd, Burke, Koivisto, 2014), а уз одржавање дугорочног здравља спортисте. Имајући у виду енергетске расходе пливача, понекад унос оптималне количине нутријената, течности, електролита, па и обезбеђивање одговарајуће количине енергије за обављање рада, представља велики изазов. Из наведених, али и бројних других разлога, пливачи често прибегавају коришћењу различитих врста дијететских суплемената (Knapik, Steelman et al, 2016). Услед изузетно великог броја студија спроведених са циљем да се испитају ефекти суплементације на организам и целокупно здравље спортисте, његов опоравак, као и на његову учинковитост у тренажном и такмичарском систему, процес суплементирања пливача постао је знатно комплекснији него што је то био случај у прошлости. У последње две деценије, велику пажњу у домену исхране пливача привлаче оне дијететске манипулације које могу извршити утицај на продукцију NO, али и других оксида азота у организму, из којих би NO потенцијално могао настати. Пре него што је његова улога у ендемој сигнализацији уочена, истраживања су се претежно односила на испитивање потенцијално штетне улоге нитрата и нитрита у исхрани, као прекурсора канцерогених нитрозамина (Tannenbaum, Sinskey, Weisman, Bishop, 1974). Ипак, повезаност између високог уноса нитрата и канцера још увек није уочена (EFSA, 2008., Lundberg, Weitzberg, 2022). Напротив, откриће нитрат-нитрит-NO пута синтезе у организму сисара пробудило је велико интересовање за коришћење нитрата у исхрани, у сврху повећања системске биоактивности NO, будући да је овај молекул изузетно заступљен у цвекли и зеленом поврћу. Управо је сок од цвекле коришћен је у огромном броју студија, обзиром да природан сок садржи веома велике количине NO, док је сок од цвекле осиромашен нитратима погодан за коришћење у испитивањима у функцији плацеба (Gilchrist, Winyard, Fulford, Anning, Shore, Benjamin, 2014).

Поред наведеног, значајна су и истраживања ергогених ефеката неорганских нитрата, која су показала да и акутни и хронични унос код спортиста утиче на смањење утрошка кисеоника (Larsen, Weitzberg, Lundberg, Ekblom, 2007), али и на побољшање укупне учинковитости (Jones, Thompson, Wylie, Vanhatalo, 2018). Поменути ефекти се, у популацији пливача, остварују на рачун повећања ефикасности митохондрија (Larsen, Schiffer, Borniquel, et al, 2011), побољшаног дотока крви у радно активне мишиће (Lee, Stebins, Jung, Nho, Kim, Chang, Choi, 2015), као и повећања ефикасности у домену контрактилности самих мишића (Bailey, Fulford, Vanhatalo, et al, 2009).

Дуготрајна суплементација поменутих једињењима не изазива *per se* бољу ефикасност, већ доприноси њеном одржавању, при чему такође не доводи ни до формирања толеранције на

суплемент. Важно је истаћи да је сличне ефекте могуће постићи редовном и адекватном исхраном (Hord, Tang, Bryan, 2009).

Ефекти суплементирања нитратима у извесној мери зависе од саме процедуре процеса суплементације, а нарочито од дозе  $\text{NO}_3^-$  и трајања поменутог процеса. Сходно томе, ефекти побољшања економичности вежбања примећени након акутне конзумације нитрата остају примећени и до 15 дана, у случајевима када су испитаници конзумирали 5,2mmol (322 mg) нитрата дневно (Vanhatalo et al, 2010), односно и до 28 дана, у случајевима када су конзумирали 6mmol (372 mg) нитрата у току дана (Wylie, de Zavallos, Isidore, Nyman, Vanhatalo, Bailey, Jones, 2016). Са друге стране, у популацији врхунских пливача, примећена је боља капиларизација скелетних мишића (Jensen, Bangsbo, Hellsten, 2004), повећана концентрација протеина који управљају  $\text{Ca}_2^+$  (Kinnunen, Mänttari, 2012) и/или мањи удео мишићних влакана типа II (Tesch, Karlsson, 1985). Све наведено може утицати на нешто мању ефикасност суплементације нитратима у популацији врхунских пливача, у односу на слабије утрениране. Будући да ензимски вид синтетисања NO, као што је поменуто, захтева присуство кисеоника и осталих есенцијалних агенаса, уочено је да пут редукције  $\text{NO}_3^- \rightarrow \text{NO}_2^- \rightarrow \text{NO}$  може надокнадити дефицит NO повећањем активности NOS, у условима смањене доступности кисеоника, односно у условима хипоксије, карактеристичним за спортско пливање (Lundberg, Carlström, Larsen, Weitzberg, 2011). Сходно томе, поменути пут може се посматрати као потенцијална ергогена помоћ при тренингу на великој надморској висини. Поред тога, може имати и терапијску примену, и то у условима када је доток кисеоника у поједине ћелије акутно или хронично смањен, као што је случај код поремећаја у раду плућа и кардиоваскуларног система, али и код поремећаја спавања, па чак и као последица старења (Jones et al, 2018).

Вежбање у хипоксији повезано је са смањеном оксидативном функцијом мишића умањеном толеранцијом на вежбање. Нитрати у исхрани имају могућност да до извесне мере побољшају ове ефекте; студије сугеришу да се капацитет вежбања физички активних појединаца у хипоксији побољшава када се суплементација нитратима спроводи шест дана, током 24h (Horiuchi, Endo, Dobashi, 2017., Kelly, Vanhatalo, Bailey, 2014., Masschelein, Van Thienen, Wang, 2012.), што није случај и након акутне конзумације (Gasier, Reinhold, Loiselle, Soutiere, Fothergill, 2017).

Важан ентитет који представља једну од кључних детерминанти успешности спортисте јесте и њихова когнитивна учинковитост (McMorris, Graydon, 1996), било да је реч о спортистима који се такмиче у индивидуалним, или о онима који се такмиче у колективним спортским гранама, а који морају доносити важне одлуке брзо, уз истовремено обављање моторичких задатака различитог степена сложености. С обзиром на то, постоји велико интересовање за процедуре које би потенцијлно могле побољшати тачност доношења одлука и/или време реакције у такмичарском окружењу. Поједине студије су показале да NO и суплементација нитратима, могу побољшати церебралну перфузију (Wightman, Haskell, Thompson, 2015., Presley, Morgan, Bechtold, 2011), посебно у регијама одговорним за егзекутивне функције (Presley et al, 2011), што је тесно повезано са поменути проблемом. Ипак, студије које су се, барем до овог тренутка, бавиле истраживањем утицаја суплементације нитратима на когнитивне перформансе пливача током пливања до сада нису спровођене. Из свега наведеног може се закључити да посматрање  $\text{NO}_3^-$  кроз призму дијететског суплемента представља једну од значајних иновација у спортској исхрани током последње три деценије.

**Азот – моноксид у процесу адаптације организма пливача на захтеве тренинга и такмичења**



Људски организам константно је приморан на бројне адаптације услед континуираног деловања различитих стресогених фактора. Један од највећих свакако је тренинг, односно физичка активност, нарочито она која укључује много различитих мишића или велике мишићне групе, која се изводи умереним интензитетом у продуженом трајању. Поменутом опису у великој мери одговара спортско пливање, односно вежбање у води. С тим у вези, адаптације организма пливача, настале услед примене континуираног тренинга, предмет су проучавања већ прилично дуго времена. Са друге стране, идеја да у великом делу изучаваних адаптационих механизма у одређеној мери удео има и NO, релативно је нова. Неке од најнових студија везаних за утврђивање повезаности између NO и физичког вежбања – пливања, често истичу важност NO у оквирима кардиореспираторног фитнеса (CRF), који представља једну од укупно пет компоненти физичког фитнеса (повезаних са здрављем – *health related*) и сматра се „општом мером човековог здравља“. Има круцијалну улогу у упућивању кардиоваскуларног и респираторног система да кисеоником и енергијом снабдевају радно активне мишиће, којима је, нарочито током вежбања у води, преко потребан (Song et al, 2022., Wu, 2022). Студија из 2022. која се бавила управо проучавањем CRF једна је од првих које су показале да тренинг пливања може узроковати његово укупно побољшање, захваљујући функционалним адаптацијама NO у систему за транспорт кисеоника (Wu, 2022). У адаптацији организма на тренирање у условима хипоксије, значајну улогу има управо NO, док хипоксија, са друге стране, модулира активност NOS, утиче на доступност NO у ткивима, експресију гена који утиче на синтезу NOS, и сл. (Manukhina, Downey, Mallet, 2006).

Када се посматрају васкуларне структуре, студије рађене на анималном узорку показале су да краткотрајно вежбање, у трајању од две до четири недеље, утиче на повећање ендотелне синтезе NO у артериолама скелетних мишића (Sun, Huang, Koller, Kaley, 1994). Са друге стране, након екстензивног тренинга, барем у периферној циркулацији, уочена је повећана продукција NO и других медијатора који потенцијално изазивају структуралне промене у крвним судовима (Prior, Lloyd, Yang, Terjung, 2003). У последње време, број студија које се баве проналаском оптималног модалитета и интензитета вежбања зарад побољшања структуре и функције васкуларног система спортиста, али и односом између ових фактора, па и побољшањем функције ендотела и система антиоксидативне заштите у организму пливача, је у све очигледнијем порасту.

## ЗАКЉУЧАК

Паралелно са периодом настанка првих цивилизација, развијало се и мишљење да вода, а касније и пливање, поседује извесна лековита својства. Кроз векове посматрања, покушаја и погрешака, поменута идеја, па и сама техника лечења коришћењем својстава воде заснована на традицији, приметно је унапредовала. Вода је, дакле, медијум у ком се одвија терапијско, али и рекреативно вежбање, у ком учествују особе свих животних доби. Само пливање, као еклатантан пример вежбовне активности у воденој средини, омиљена је активност великог броја вежбача, која подстиче како њихов опоравак, тако и развој различитих црта личности. Као што је давно утврђено, носи прегршт бенефита особама са различитим врстама обољења, при чему такође позитивно утиче и на придружена стања и коморбидитете.

Прецизна теоријска анализа и процена утицаја што већег броја различитих фактора на систем тренинга и такмичења пливача представља изузетно важну компоненту рада, како за истраживаче који се баве наукама у спорту, тако и за тренере, па и саме спортисте. Овакав приступ омогућава спортским стручњацима да уоче нове потенцијалне варијабле, на основу којих се може

вршити корекција и унапређење тренажног процеса, а самим тим и направити искорак у погледу резултата и целокупног напретка пливача. Овај когнитивни пут води до развоја теорије ове спортске гране, односно до ширења тренажно-такмичарске доктрине. С тим у вези, сврха овог рада је синтетизовање низа научних доприноса, проистеклих из различитих научних дисциплина, у кохерентан корпус знања о биохемији пливања, односно да се аквизицијом доступних података и анализом са освртом на доступност и искористљивост NO у систему спортског пливања (али и вежбања у води у најширем смислу) утврди степен повезаности поменутих ентитета. Сходно томе, важно је закључити да би NO у систему спортског пливања у ширем смислу могао имати значајне и бројне улоге, као што је то случај са организмом самог пливача, у ужем контексту.

У току фазе обуке пливања и безбедности на води, али и у каснијим фазама унутар система, које подразумевају константан рад на техници пливања, NO могао би имати значајну улогу, будући да врши одређени утицај на кортикалне структуре задужене за просторно учење, што је потврђено у бројним анималним студијама, али и студијама које су урађене на узорцима који су учествовали у другим спортским гранама.

У простору опоравка пливача након тренинга и такмичења, али и у домену рехабилитације након спортских повреда, потенцијално место NO такође се назире. Пре свега, захваљујући чињеници да се у човековим мишићима синтетишу готово све изоформе NOS које утичу на активацију миосателитских ћелија, које даља имају улогу у регулацији опоравка оштећеног мишићног ткива. Даље, егзогена примена NO у рехабилитацији пливача позитивно утиче на поремећаје микроваскулатуре, убрзава транзицију из инфламаторне у пролиферативну фазу, појачава ангиогенезу, пролиферацију фибробласта, као и фиброгенезу колагена, а самим тим раније долази до смањења осећаја бола, едема и хематома, као и њиховог потпуног изостанка, али и скраћење укупног трајања рехабилитационог процеса.

Једно од најперспективнијих поља погодних за истраживање свакако је исхрана и суплементација пливача NO, односно нитритима и нитратима, али и одређеним прекурсорима NO. Суплементација поменутих једињењима не изазива *per se* бољу ефикасност пливача, већ доприноси њеном одржавању, а важно је још једном назначити и да ефекти суплементирања у извесној мери зависе од саме процедуре процеса суплементације, дозе (количине) NO<sub>3</sub><sup>-</sup> и трајања поменутог процеса, али и степена утренираности пливача.

У последње време све се чешће истиче веза између NO и кардиореспираторног фитнеса, односно чињенице да тренинг пливања може узроковати његово укупно побољшање, превасходно захваљујући функционалним адаптацијама NO оствареним у систему за транспорт кисеоника. Ипак, извесно је да већина истраживања обрађених за потребе писања овог рада, у овом тренутку вероватно не би постојала, да откриће о општим улогама NO у организму сисара није крајем 1998. године награђено Нобеловом наградом, због чијег је престижа и репутације овај молекул добио изузетно велики публицитет. У складу са тим, јасно је да је реч о теми од изузетног значаја за разумевање функционисања људског организма, али и човекове физичке активности.

На крају, битно је истаћи да је поменута Нобелова награда умногоме потпомогла и дуг процес преображаја човечанства, поред чињенице да је утицала на генерисање читавог низа нових, софистициранијих и специфичнијих питања, подстакла је општи напредак и омогућила је човеку да се развија у више различитих праваца. Што је најважније, у изузетно великој мери помогла је да човек продре до суштине различитих процеса који га окружују, изграђују, али и оних у којима својом вољом учествује. На тај начин, човек је по ко зна који пут успео да боље спозна себе самог, али и да постане свестан свог окружења, као и места и улоге које заузима у Космосу.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Adnot, S., Raffestin, B., Eddahibi, S., Braquet, P., & Chabrier, P. E. (1991). Loss of endothelium-dependent relaxant activity in the pulmonary circulation of rats exposed to chronic hypoxia. *The Journal of clinical investigation*, 87(1), 155–162.
2. Alderton WK, Cooper CE, Knowles RG. 2001. Nitric oxide synthases: structure, function and inhibition. *Biochem. J.* 357:593-614.
3. Antosova, M., Mokra, D., Pepucha, L., Plevkova, J., Buday, T., Sterusky, M., Bencova, A. (2017). Physiology of nitric oxide in the respiratory system. *Physiological research*, 66 S2, S159–S172.
4. Arborelius, M., Jr, Ballidin, U. I., Lilja, B., & Lundgren, C. E. (1972). Hemodynamic changes in man during immersion with the head above water. *Aerospace medicine*, 43(6), 592–598.
5. Balez, R., Stevens, C., Lenk, K., Sidhu, K., Sutherland, G., Ooi, L. (2024). Increased neuronal nitric oxide synthase in Alzheimer's disease mediates spontaneous calcium signalling and divergent glutamatergic calcium responses. *Antioxidants&Redox Signaling*.
6. Barnett A. (2006). Using recovery modalities between training sessions in elite athletes: does it help? *Sports medicine (Auckland, N.Z.)*, 36(9), 781–796.
7. Billiar, T. R., Cirino, G., Fulton, D., Motterlini, R., Papapetropoulos, A., & Szabo, C. (2019). Nitric oxide synthases (version 2019.4) in the IUPHAR/BPS Guide to Pharmacology Database.
8. Bishop, P. A., Jones, E., & Woods, A. K. (2008). Recovery from training: a brief review: brief review. *Journal of strength and conditioning research*, 22(3), 1015–1024.
9. Bokhari, A. R., Murrell, G. A. (2012). The role of nitric oxide in tendon healing. *Journal of shoulder and elbow surgery*, 21(2), 238–244.
10. Booth, F. W., Chakravarthy, M. V., & Spangenburg, E. E. (2002). Exercise and gene expression: physiological regulation of the human genome through physical activity. *The Journal of physiology*, 543(Pt 2), 399–411.
11. Butler, A., Nicholson, R., Nolan, K. (2007). *Life Death and Nitric Oxide*. London: RSC Publishing.
12. Calabrese, E. J., Agathokleous, E., Dhawan, G., Kapoor, R., Dhawan, V., Manes, P. K., Calabrese, V. (2023). Nitric oxide and hormesis. *Nitric oxide: biology and chemistry*, 133, 1–17
13. Calabrese, V., Mancuso, C., Calvani, M., Rizzarelli, E., Butterfield, D. A., Stella, A. M. (2007). Nitric oxide in the central nervous system: neuroprotection versus neurotoxicity. *Nature reviews. Neuroscience*, 8(10), 766–775.
14. Carlisle, A. J., Sharp, N. C. (2001). Exercise and outdoor ambient air pollution. *British journal of sports medicine*, 35(4), 214–222
15. Cayatte, A. J., Palacino, J. J., Horten, K., & Cohen, R. A. (1994). Chronic inhibition of nitric oxide production accelerates neointima formation and impairs endothelial function in hypercholesterolemic rabbits. *Arteriosclerosis and thrombosis: a journal of vascular biology*, 14(5), 753–759.
16. Chachlaki, K., Prevot, V. (2020). Nitric oxide signalling in the brain and its control of bodily functions. *British journal of pharmacology*, 177(24), 5437–5458.
17. Chase, Nancy L; Sui, Xuemei; and Blair, Steven N. (2008). Swimming and All-Cause Mortality Risk Compared With Running, Walking, and Sedentary Habits in Men. *International Journal of Aquatic Research and Education: Vol. 2: No. 3, Article 3*.
18. Chen, B., Keshive, M., & Deen, W. M. (1998). Diffusion and reaction of nitric oxide in suspension cell cultures. *Biophysical journal*, 75(2), 745–754.
19. Chung, H. T., Pae, H. O., Choi, B. M., Billiar, T. R., & Kim, Y. M. (2001). Nitric oxide as a bioregulator of apoptosis. *Biochemical and biophysical research communications*, 282(5), 1075–1079.
20. Conti, A. (2015). Nuoto, attività fisica e salute: una prospettiva storica. *La Clinica terapeutica*, 166(4), 179–182.
21. Cooke, J. P., Rossitch, E., Jr, Andon, N. A., Loscalzo, J., & Dzau, V. J. (1991). Flow activates an endothelial potassium channel to release an endogenous nitrovasodilator. *The Journal of clinical investigation*, 88(5), 1663–1671.
22. Copp, S. W., Hirai, D. M., Schwagerl, P. J., Musch, T. I., & Poole, D. C. (2010). Effects of neuronal nitric oxide synthase inhibition on resting and exercising hindlimb muscle blood flow in the rat. *The Journal of physiology*, 588(Pt 8), 1321–1331.
23. Cumming, Ian (2017). *The health&wellbeing benefits of swimming*. London: England's Swimming and Health Commission.
24. Daiber, A., Xia, N., Steven, S., Oelze, M., Hanf, A., Kröller-Schön, S., Münzel, T., & Li, H. (2019). New Therapeutic Implications of Endothelial Nitric Oxide Synthase (eNOS) Function/Dysfunction in Cardiovascular Disease. *International journal of molecular sciences*, 20(1), 187.
25. Dias-Junior, C. A., Cau, S. B., & Tanus-Santos, J. E. (2008). Role of nitric oxide in the control of the pulmonary circulation: physiological, pathophysiological, and therapeutic implications. *Jornal brasileiro de pneumologia: publicacao oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia*, 34(6), 412–419.

26. Dweik R. A. (2001). The promise and reality of nitric oxide in the diagnosis and treatment of lung disease. *Cleveland Clinic journal of medicine*, 68(6), 486–493.
27. EFSA, E. (2008). Nitrate in vegetables: scientific opinion of the panel on contaminants in the food chain. *The EFSA Journal*, 689, 1-79.
28. Eiserich JP, Patel RP, & O'Donnell VB. Pathophysiology of nitric oxide and related species: free radical reactions and modification of biomolecules. *Mol. Aspects Med* 1998; 19:221-357.
29. Filippin, L. I., Moreira, A. J., Marroni, N. P., & Xavier, R. M. (2009). Nitric oxide and repair of skeletal muscle injury. *Nitric oxide : biology and chemistry*, 21(3-4), 157–163
30. Förstermann, U., & Sessa, W. C. (2012). Nitric oxide synthases: regulation and function. *European heart journal*, 33(7), 829–837.
31. Franklin, R. C., Peden, A. E., Hamilton, E. B., Bisignano, C., Castle, C. D., Dingels, Z. V., Hay, S. I., Liu, Z., Mokdad, A. H., Roberts, N. L. S., Sylte, D. O., Vos, T., Abady, G. G., Abosetugn, A. E., Ahmed, R., Alahdab, F., Andrei, C. L., Antonio, C. A. T., Arabloo, J., Arba, A. A. K.,... (2020). The burden of unintentional drowning: global, regional and national estimates of mortality from the Global Burden of Disease 2017 Study. *Injury prevention: journal of the International Society for Child and Adolescent Injury Prevention*, 26(Supp 1), 83–95.
32. Furchgott, R. F., Zawadzki, J. V. (1980). The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*, 288(5789), 373–376.
33. Gabrielsen, A., Warberg, J., Christensen, N. J., Bie, P., Staeager, C., Pump, B., & Norsk, P. (2000). Arterial pulse pressure and vasopressin release during graded water immersion in humans. *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology*, 278(6), R1583–R1588.
34. Galler, S., Hilber, K., Göbesberger, A. (1997). Effects of nitric oxide on force-generating proteins of skeletal muscle. *Pflügers Archiv: European journal of physiology*, 434(3), 242–245.
35. Garthwaite J. (2019). NO as a multimodal transmitter in the brain: discovery and current status. *British journal of pharmacology*, 176(2), 197–211.
36. Geiger, K. R., & Henschke, N. (2015). Swimming for children and adolescents with asthma. *British journal of sports medicine*, 49(12), 835–836.
37. Gell, D. A. (2018). Structure and function of haemoglobins. *Blood cells, molecules & diseases*, 70, 13–42.
38. Gilchrist, M., Winyard, P. G., Fulford, J., Anning, C., Shore, A. C., Benjamin, N. (2014). Dietary nitrate supplementation improves reaction time in type 2 diabetes: development and application of a novel nitrate-depleted beetroot juice placebo. *Nitric oxide: biology and chemistry*, 40, 67–74.
39. Gillman M. A. (2019). A Brief History of Nitrous Oxide use in Neuropsychiatry. *Current drug research reviews*, 11(1), 12–20.
40. Gladwin, M. T., Ognibene, F. P., Pannell, L. K., Nichols, J. S., Pease-Fye, M. E., Shelhamer, J. H., & Schechter, A. N. (2000). Relative role of heme nitrosylation and beta-cysteine 93 nitrosation in the transport and metabolism of nitric oxide by hemoglobin in the human circulation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 97(18), 9943–9948.
41. Gómez-Pinilla, F., So, V., Kesslak, J. P. (1998). Spatial learning and physical activity contribute to the induction of fibroblast growth factor: neural substrates for increased cognition associated with exercise. *Neuroscience*, 85(1), 53–61.
42. Gow, A. J., & Stamler, J. S. (1998). Reactions between nitric oxide and haemoglobin under physiological conditions. *Nature*, 391(6663), 169–173.
43. Gray H. (2020). *Gray's anatomy for students*. Elsevier, 42nd edition, page 48.
44. Guimarães, L. M. F., Rossini, C. V. T., & Lameu, C. (2021). Implications of SARS-Cov-2 infection on eNOS and iNOS activity: Consequences for the respiratory and vascular systems. *Nitric oxide: biology and chemistry*, 111-112, 64–71.
45. Guyton, A.C., Hall, J.E. (2000) *Textbook of Medical Physiology*. Elsevier Saunders, Amsterdam.
46. Hardingham, N., Dachtler, J., & Fox, K. (2013). The role of nitric oxide in pre-synaptic plasticity and homeostasis. *Frontiers in cellular neuroscience*, 7, 190.
47. Harooni, H. E., Naghdi, N., Sepehri, H., & Rohani, A. H. (2009). The role of hippocampal nitric oxide (NO) on learning and immediate, short- and long-term memory retrieval in inhibitory avoidance task in male adult rats. *Behavioural brain research*, 201(1), 166–172.
48. Hibbs, J. B., Jr, Taintor, R. R., Vavrin, Z., & Rachlin, E. M. (1988). Nitric oxide: a cytotoxic activated macrophage effector molecule. *Biochemical and biophysical research communications*, 157(1), 87–94.
49. Hierholzer, C., Harbrecht, B., Menezes, J. M., Kane, J., MacMicking, J., Nathan, C. F., Peitzman, A. B., Billiar, T. R., & Tweardy, D. J. (1998). Essential role of induced nitric oxide in the initiation of the inflammatory response after hemorrhagic shock. *The Journal of experimental medicine*, 187(6), 917–928.
50. Hölscher, C., McGlinchey, L., Anwyl, R., & Rowan, M. J. (1996). 7-Nitro indazole, a selective neuronal nitric oxide synthase inhibitor in vivo, impairs spatial learning in the rat. *Learning & memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)*, 2(6), 267–278.
51. Horiuchi, M., Endo, J., Dobashi, S., Handa, Y., Kiuchi, M., & Koyama, K. (2017). Muscle oxygenation profiles between active and inactive muscles with nitrate supplementation under hypoxic exercise. *Physiological reports*, 5(20), e13475.



52. Hosseini, M., Headari, R., Oryan, S., Hadjzadeh, M. A., Saffarzadeh, F., & Khazaei, M. (2010). The effect of chronic administration of L-arginine on the learning and memory of estradiol-treated ovariectomized rats tested in the morris water maze. *Clinics (Sao Paulo, Brazil)*, 65(8), 803–807.
53. Hu, Y., & Zhu, D. Y. (2014). Hippocampus and nitric oxide. *Vitamins and hormones*, 96, 127–160.
54. Huang, Z., Huang, P. L., Panahian, N., Dalkara, T., Fishman, M. C., & Moskowitz, M. A. (1994). Effects of cerebral ischemia in mice deficient in neuronal nitric oxide synthase. *Science (New York, N.Y.)*, 265(5180), 1883–1885.
55. Hume, D. (1983). *Rasprava o ljudskoj prirodi.*, str. 75., Logos: Beograd
56. Ignarro, L. J., Buga, G. M., Wood, K. S., Byrns, R. E., & Chaudhuri, G. (1987). Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 84(24), 9265–9269.
57. Izzo, A. A., Mascolo, N., Maiolino, P., & Capasso, F. (1996). Nitric oxide-donating compounds and cyclic GMP depress the spontaneous contractile activity of the isolated rabbit jejunum. *Pharmacology*, 53(2), 109–113.
58. Jennings, G., Nelson, L., Nestel, P., Esler, M., Korner, P., Burton, D., & Bazelmans, J. (1986). The effects of changes in physical activity on major cardiovascular risk factors, hemodynamics, sympathetic function, and glucose utilization in man: a controlled study of four levels of activity. *Circulation*, 73(1), 30–40.
59. Jia, L., Bonaventura, C., Bonaventura, J., & Stamler, J. S. (1996). S-nitrosohaemoglobin: a dynamic activity of blood involved in vascular control. *Nature*, 380(6571), 221–226.
60. Jones, A. M., Thompson, C., Wylie, L. J., & Vanhatalo, A. (2018). Dietary Nitrate and Physical Performance. *Annual review of nutrition*, 38, 303–328.
61. Kageyama, N., Miura, M., Ichinose, M., Tomaki, M., Ishikawa, J., Ohuchi, Y., Endoh, N., & Shirato, K. (1997). Role of endogenous nitric oxide in airway microvascular leakage induced by inflammatory mediators. *The European respiratory journal*, 10(1), 13–19.
62. Karaula, D., Homolak, J., Perzel, I. (2022). Plivanje kao dodatni trening u kondicijskoj pripremi sportaša u sportovima izvan vode s aspekta respiratornog sustava. 20.godišnja konferencija. Kondicijska priprema sportaša, Zbornik radova, Zagreb, 18. veljače 2022., str.155-159.
63. Karpenko, V. (2009). Some notes on the early history of nitric acid: 1300-1700. *Bulletin for the history of chemistry*, 34(2), 105–116.
64. Kelly, J., Vanhatalo, A., Bailey, S. J., Wylie, L. J., Tucker, C., List, S., Winyard, P. G., & Jones, A. M. (2014). Dietary nitrate supplementation: effects on plasma nitrite and pulmonary O<sub>2</sub> uptake dynamics during exercise in hypoxia and normoxia. *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology*, 307(7), R920–R930.
65. Knapik, J. J., Steelman, R. A., Hoedebecke, S. S., Austin, K. G., Farina, E. K., Lieberman, H. R. (2016). Prevalence of Dietary Supplement Use by Athletes: Systematic Review and Meta-Analysis. *Sports medicine (Auckland, N.Z.)*, 46(1), 103–123.
66. Koppenol W. H. (1998). The basic chemistry of nitrogen monoxide and peroxynitrite. *Free radical biology & medicine*, 25(4-5), 385–391.
67. Koshland Jr., D.E., 1992. The molecule of the year. *Science*, 258, 1861.
68. Kullmann, D. M., & Nicoll, R. A. (1992). Long-term potentiation is associated with increases in quantal content and quantal amplitude. *Nature*, 357(6375), 240–244.
69. Lancaster J. R., Jr (2020). Historical origins of the discovery of mammalian nitric oxide (nitrogen monoxide) production/physiology/pathophysiology. *Biochemical pharmacology*, 176, 113793
70. Larsen, F. J., Weitzberg, E., Lundberg, J. O., & Ekblom, B. (2007). Effects of dietary nitrate on oxygen cost during exercise. *Acta physiologica (Oxford, England)*, 191(1), 59–66.
71. Loscalzo, J., & Welch, G. (1995). Nitric oxide and its role in the cardiovascular system. *Progress in cardiovascular diseases*, 38(2), 87–104.
72. Ludovici, V., Barthelmes, J., Nägele, M. P., Enseleit, F., Ferri, C., Flammer, A. J., Ruschitzka, F., & Sudano, I. (2017). Cocoa, Blood Pressure, and Vascular Function. *Frontiers in nutrition*, 4, 36.
73. Lundberg, J. O., Weitzberg, E. (2022). Nitric oxide signaling in health and disease. *Cell*, 185(16), 2853–2878.
74. Lundberg, J. O., Weitzberg, E., & Gladwin, M. T. (2008). The nitrate-nitrite-nitric oxide pathway in physiology and therapeutics. *Nature reviews. Drug discovery*, 7(2), 156–167.
75. Maglischo, E. (1993). *Swimming even faster*. Mountain View, CA: Mayfield Pub. pgs 663-698.
76. Maiorana, A., O'Driscoll, G., Taylor, R., & Green, D. (2003). Exercise and the nitric oxide vasodilator system. *Sports medicine (Auckland, N.Z.)*, 33(14), 1013–1035.
77. Malinski, T. (2000). *The vital role of nitric oxide*. Oakland. J1.
78. Manukhina, E. B., Downey, H. F., & Mallet, R. T. (2006). Role of nitric oxide in cardiovascular adaptation to intermittent hypoxia. *Experimental biology and medicine*, 231(4), 343–365.
79. Marsh, N., Marsh, A. (2000). A short history of nitroglycerine and nitric oxide in pharmacology and physiology. *Clinical and experimental pharmacology & physiology*, 27(4), 313–319.
80. McMorris, T., Graydon, J. (1996). The effect of exercise on the decision-making performance of experienced and inexperienced soccer players. *Research quarterly for exercise and sport*, 67(1), 109–114.
81. Melikian, N., Seddon, M. D., Casadei, B., Chowienczyk, P. J., Shah, A. M. (2009). Neuronal nitric oxide synthase and human vascular regulation. *Trends in cardiovascular medicine*, 19(8), 256–262.



82. Mikkelsen, R. B., & Wardman, P. (2003). Biological chemistry of reactive oxygen and nitrogen and radiation-induced signal transduction mechanisms. *Oncogene*, 22(37), 5734–5754.
83. Miller, M., & Burnett, Jr (1992). Modulation of NO and endothelin by chronic increases in blood flow in canine femoral arteries. *The American journal of physiology*, 263(1 Pt 2), H103–H108.
84. Mizutani, A., Saito, H., & Abe, K. (1993). Involvement of nitric oxide in long-term potentiation in the dentate gyrus in vivo. *Brain research*, 605(2), 309–311.
85. Moncada, S., & Higgs, E. A. (2006). Nitric oxide and the vascular endothelium. *Handbook of experimental pharmacology*, (176 Pt 1), 213–254.
86. Moncada, S., Palmer, R. M., & Higgs, E. A. (1991). Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacological reviews*, 43(2), 109–142.
87. Moote, G. T., Jr., Wodarski, J. S. (1997). The acquisition of life skills through adventure-based activities and programs: a review of the literature. *Adolescence*, 32(125), 143–167.
88. Mor A, Atan T, Agaoglu SA, Ayyildiz M. (2018). Effect of arginine supplementation on footballers' anaerobic performance and recovery.
89. Moroz, L. L., & Kohn, A. B. (2011). Parallel evolution of nitric oxide signaling: diversity of synthesis and memory pathways. *Frontiers in bioscience (Landmark edition)*, 16(6), 2008–2051.
90. Muller, B., Kleschyov, A. L., Alencar, J. L., Vanin, A., & Stoclet, J. C. (2002). Nitric oxide transport and storage in the cardiovascular system. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 962, 131–139.
91. Murphy P. (1999). Nitric oxide and cell death. *Biochimica et biophysica acta*, 1411(2-3), 401–414.
92. Murrell G. A. (2007). Using nitric oxide to treat tendinopathy. *British journal of sports medicine*, 41(4), 227–231.
93. Nyberg, M., Jensen, L. G., Thaning, P., Hellsten, Y., & Mortensen, S. P. (2012). Role of nitric oxide and prostanoids in the regulation of leg blood flow and blood pressure in humans with essential hypertension: effect of high-intensity aerobic training. *The Journal of physiology*, 590(6), 1481–1494.
94. Ohno, M., Yamamoto, T., & Watanabe, S. (1993). Deficits in working memory following inhibition of hippocampal nitric oxide synthesis in the rat. *Brain research*, 632(1-2), 36–40.
95. Ozaki M, Kawashima S, Yamashita T, Ohashi Y, Rikitake Y, Inoue N, Hirata KI, Hayashi Y, Itoh H, Yokoyama M (2001). Reduced hypoxic pulmonary vascular remodeling by nitric oxide from the endothelium. *Hypertension* 37: 322-327.
96. Palmer, R. M., Ashton, D. S., & Moncada, S. (1988). Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. *Nature*, 333(6174), 664–666.
97. Palmer, R. M., Ferrige, A. G., & Moncada, S. (1987). Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature*, 327(6122), 524–526.
98. Pantopoulos, K., & Hentze, M. W. (1995). Rapid responses to oxidative stress mediated by iron regulatory protein. *The EMBO journal*, 14(12), 2917–2924.
99. Paul, V., Ekambaram, P. (2011). Involvement of nitric oxide in learning & memory processes. *The Indian journal of medical research*, 133(5), 471–478.
100. Pelayo, P., Alberty, M. (2011). The history of swimming research. *World Book of Swimming: From Science to Performance*.
101. Peliowski, A., Canadian Paediatric Society, Fetus and Newborn Committee (2012). Inhaled nitric oxide use in newborns. *Paediatrics & child health*, 17(2), 95–100.
102. Pellegrin, M., Miguët-Alfonsi, C., Bouzourene, K., Aubert, J. F., Deckert, V., Berthelot, A., Mazzolai, L., & Laurant, P. (2009). Long-term exercise stabilizes atherosclerotic plaque in ApoE knockout mice. *Medicine and science in sports and exercise*, 41(12), 2128–2135.
103. Presley, T. D., Morgan, A. R., Bechtold, E., Clodfelter, W., Dove, R. W., Jennings, J. M., Kraft, R. A., King, S. B., Laurienti, P. J., Rejeski, W. J., Burdette, J. H., Kim-Shapiro, D. B., & Miller, G. D. (2011). Acute effect of a high nitrate diet on brain perfusion in older adults. *Nitric oxide: biology and chemistry*, 24(1), 34–42.
104. Prior, B. M., Lloyd, P. G., Yang, H. T., & Terjung, R. L. (2003). Exercise-induced vascular remodeling. *Exercise and sport sciences reviews*, 31(1), 26–33.
105. Qin, L., Liu, X., Sun, Q., Fan, Z., Xia, D., Ding, G., Ong, H. L., Adams, D., Gahl, W. A., Zheng, C., Qi, S., Jin, L., Zhang, C., Gu, L., He, J., Deng, D., Ambudkar, I. S., & Wang, S. (2012). Sialin (SLC17A5) functions as a nitrate transporter in the plasma membrane. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109(33), 13434–13439.
106. Radak, Z., Naito, H., Taylor, A. W., & Goto, S. (2012). Nitric oxide: is it the cause of muscle soreness? *Nitric oxide: biology and chemistry*, 26(2), 89–94.
107. Radomski, M. W., Zakar, T., & Salas, E. (1996). Nitric oxide in platelets. *Methods in enzymology*, 269, 88–107.
108. Ricciardolo F. L. (2003). Multiple roles of nitric oxide in the airways. *Thorax*, 58(2), 175–182.
109. Schwarz, P. M., Kleinert, H., & Förstermann, U. (1999). Potential functional significance of brain-type and muscle-type nitric oxide synthase I expressed in adventitia and media of rat aorta. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 19(11), 2584–2590.
110. Shaw, G., Boyd, K. T., Burke, L. M., & Koivisto, A. (2014). Nutrition for swimming. *International journal of sport nutrition and exercise metabolism*, 24(4), 360–372.
111. Smith O. (1998). Nobel Prize for NO research. *Nature medicine*, 4(11), 1215.

112. Song, B. K., Saavedra, J. M., Lefferts, E. C., Brellenthin, A. G., & Lee, D. C. (2022). Associations between cardiorespiratory fitness and diverticulitis in older adults. *PloS one*, 17(9).
113. Stamler, J. S., Jaraki, O., Osborne, J., Simon, D. I., Keaney, J., Vita, J., Singel, D., Valeri, C. R., & Loscalzo, J. (1992). Nitric oxide circulates in mammalian plasma primarily as an S-nitroso adduct of serum albumin. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 89(16), 7674–7677.
114. Stankowski, J. N., & Gupta, R. (2011). Therapeutic targets for neuroprotection in acute ischemic stroke: lost in translation? *Antioxidants & redox signaling*, 14(10), 1841–1851.
115. Strijdom, H., Chamane, N., & Lochner, A. (2009). Nitric oxide in the cardiovascular system: a simple molecule with complex actions. *Cardiovascular journal of Africa*, 20(5), 303–310.
116. Sultana, R., Poon, H. F., Cai, J., Pierce, W. M., Merchant, M., Klein, J. B., Markesbery, W. R., & Butterfield, D. A. (2006). Identification of nitrated proteins in Alzheimer's disease brain using a redox proteomics approach. *Neurobiology of disease*, 22(1), 76–87.
117. Sun, D., Huang, A., & Kaley, G. (2004). Mechanical compression elicits NO-dependent increases in coronary flow. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*, 287(6), H2454–H2460.
118. Susswein, A. J., Katzoff, A., Miller, N., & Hurwitz, I. (2004). Nitric oxide and memory. *The Neuroscientist: a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry*, 10(2), 153–162.
119. Szomor, Z. L., Appleyard, R. C., & Murrell, G. A. (2006). Overexpression of nitric oxide synthases in tendon overuse. *Journal of orthopaedic research: official publication of the Orthopaedic Research Society*, 24(1), 80–86.
120. Tannenbaum, R., Sinsky, J., Weisman, M., Bishop, W. (1974). Nitrite in human saliva. Its possible relationship to nitrosamine formation. *Journal of the National Cancer Institute*, 53(1), 79–84.
121. Teyler, T. J., & DiScenna, P. (1987). Long-term potentiation. *Annual review of neuroscience*, 10, 131–161.
122. Toyoda, M., Saito, H., & Matsuki, N. (1996). Nitric oxide but not carbon monoxide is involved in spatial learning of mice. *Japanese journal of pharmacology*, 71(3), 205–211.
123. Tricoire, L., & Vitalis, T. (2012). Neuronal nitric oxide synthase expressing neurons: a journey from birth to neuronal circuits. *Frontiers in neural circuits*, 6, 82.
124. Vannini, F., Kashfi, K., & Nath, N. (2015). The dual role of iNOS in cancer. *Redox biology*, 6, 334–343.
125. Vincent, S. R., & Kimura, H. (1992). Histochemical mapping of nitric oxide synthase in the rat brain. *Neuroscience*, 46(4), 755–784.
126. Wang, Y., Hong, F., & Yang, S. (2022). Roles of Nitric Oxide in Brain Ischemia and Reperfusion. *International journal of molecular sciences*, 23(8), 4243.
127. Watson, R., Preedy, V., Zibadi, S. (2013). *Chocolate in Health and Nutrition*. Humana Press (Springer). Pg: 449-456.
128. Wennmalm, A., Benthin, G., Edlund, A., Jungersten, L., Kieler-Jensen, N., Lundin, S., Westfelt, U. N., Petersson, A. S., & Waagstein, F. (1993). Metabolism and excretion of nitric oxide in humans. An experimental and clinical study. *Circulation research*, 73(6), 1121–1127.
129. Wiecek, M., Szygula, Z., Gradek, J., Kusmierczyk, J., & Szymura, J. (2021). Whole-Body Cryotherapy Increases the Activity of Nitric Oxide Synthase in Older Men. *Biomolecules*, 11(7), 1041.
130. Wightman, E. L., Haskell-Ramsay, C. F., Thompson, K. G., Blackwell, J. R., Winyard, P. G., Forster, J., Jones, A. M., & Kennedy, D. O. (2015). Dietary nitrate modulates cerebral blood flow parameters and cognitive performance in humans: A double-blind, placebo-controlled, crossover investigation. *Physiology & behavior*, 149, 149–158.
131. Wink, D. A., & Mitchell, J. B. (1998). Chemical biology of nitric oxide: Insights into regulatory, cytotoxic, and cytoprotective mechanisms of nitric oxide. *Free radical biology & medicine*, 25(4-5), 434–456.
132. Wu, J.P. (2023). *Swimming Exercise-Induced Improvements in Cardiorespiratory Fitness are Caused by Nitric Oxide Functional Adaptations in the Oxygen Transport System*. IntechOpen.
133. Zaborova, V. A., Butenko, A. V., Shekhter, A. B., Fayzullin, A. L., Pekshev, A. V., Serejnikova, N. B., Chigirintseva, O. V., Kryuchkova, K. Y., & Gurevich, K. G. (2023). Nitric oxide therapy is beneficial to rehabilitation in professional soccer players: clinical and experimental studies. *Medical gas research*, 13(3), 128–132.
134. Zhang S, Chen J, Wang S. Spatial learning and memory induced by regulation of nitric oxide producing neurons in the brain. *Brain Res* 1998; 801: 101-6.
135. Zhang, A., Jiang, M., Zhang, J., Ding, H., Xu, S., Hu, X., & Tan, M. (2007). Nitric oxide induced by hydrogen peroxide mediates abscisic acid-induced activation of the mitogen-activated protein kinase cascade involved in antioxidant defense in maize leaves. *The New phytologist*, 175(1), 36–50.
136. Zhao, Y., Vanhoutte, P. M., & Leung, S. W. (2015). Vascular nitric oxide: Beyond eNOS. *Journal of pharmacological sciences*, 129(2), 83–94.
137. Јевтић, Б. (2011). *Пливање у настави*. Београд: Факултет спорта и физичког васпитања.
138. Полети, Д. (2011). *Опита хемија 2. Хемија елемената*. Београд: Технолошко-металуришки факултет.
139. Солдатовић, Т., Бугарчић, Ж. (2011). Хемија нитрозила. *Хемијски Преглед*, 52(4), стр. 98-101.