

УТИЦАЈ ХРОНИЧНОГ СТРЕСА НА АДАПТАЦИЈУ АНТИОКСИДАНТНОГ СИСТЕМА

Поповић Љ.¹, Митић Р. Н.¹, Радић И.¹, Мирић Д.², Крцић Б.³

¹Институт за патолошку физиологију, Медицински факултет Приштина, Косовска Митровица

²Институт за биохемију, Медицински факултет Приштина, Косовска Митровица

³Интерна клиника, Медицински факултет Приштина, Косовска Митровица

ROLE OF ENDURANCE TRAINING (CHRONIC STRESS) ON ANTIOXIDANT SYSTEM ADAPTATION

Поповић Љ.¹, Митић Р. Н.¹, Радић И.¹, Мирић Д.², Крцић Б.³

¹Institute of pathophysiology, Medical faculty Priština, Kosovska Mitrovica

²Institute of biochemistry, Medical faculty Priština, Kosovska Mitrovica

³Internal clinic, Medical faculty Priština, Kosovska Mitrovica

SUMMARY

It is well known that intensive physical activity increase the production of reactive species of O₂ and N (RONS), but it is also known that moderate and regular physical activity has influence on antioxidative system adaptation and help in repairing process of oxidative damage. In this paper we estimated markers of lipid peroxidation (MDA, % ind MDA), and antioxidant status (Asc, DHA/A, GSH, CAT, Pex) for 30 students (control group), and 30 professional football players (regular intensive physical activity). In the group of professional sportsman there were significant increase of lipid peroxidation markers (MDA, % ind MDA) which was also followed by an increased antioxidant activity (Asc, DHA/A, GSH, Pex, CAT). We can conclude that chronic physical activity significantly improves antioxidant status using the adaptation process.

Key words: exercise; oxidative stress; free radicals; lipid peroxidation; antioxidants; adaptation

САЖЕТАК

Добро је познато да појачана физичка активност повећава стварање реактивних форми кисеоника и азота (RONS), али је такође уочено да умерена редовна физичка активност доводи до адаптирања антиоксидантног система и система који поправља оксидативна оштећења. Зато су најновија истраживања стимулирана хипотезом да адаптација индукована регуларном физичком активношћу доводи до смањења накупљања оксидативних оштећења како ДНА тако и других ћелијских структура. У нашем раду одређивали смо вредности показатеља липидне пероксидације и антиоксидантног статуса код 30 студената (контролна група) и 30 професионалних спортиста (фудбалера). Уочили смо да у групи професионалних спортиста (редовна интензивна физичка активност) постоји повећање вредности маркера липидне пероксидације (MDA, % инд MDA) које је праћено и појачаном антиоксидантном активношћу (Asc, DHA/A, пероксидаза, глутатион GSH, каталаза). Овакви налази указују да хронична физичка активност процесом адаптације доводи до значајног побољшања антиоксидантног статуса.

Кључне речи: вежбање; оксидациони стрес; слободни радикали; липидна пероксидација; антиоксиданти; адаптација

УВОД

Редовно упражњавање појачане физичке активности (вежбање, тренинг) доводи до појаве широког спектра општих и специфичних промена у различитим органима. У том смислу примећено је повећање мишићне масе, снаге, побољшање функције кардиоваскуларног система, бољи процес запажања, памћења и сл. (1). Сматра се да овакви резултати морају да буду последица извесних промена на нивоу ћелија, мада су механизми који до тога доводе још увек слабо објашњени.

Добро је познато да појачана физичка активност повећава стварање реактивних форми кисеоника и азота (RONS), али је такође уочено да умерена редовна

физичка активност доводи до адаптирања антиоксидантног система и система који поправља оксидативна оштећења. Зато су најновија истраживања стимулирана хипотезом да адаптација индукована регуларном физичком активношћу доводи до смањења накупљања оксидативних оштећења како ДНА тако и других ћелијских структура (2). Могућност антиоксидантне адаптације такође покреће и питање потребе за допунским уносом егзогених антиоксиданата током процеса редовног вежбања.

Редовна физичка активност има велики утицај и на имуни систем. Иако утрениране особе имају исту

концентрацију неутрофила као и неутрениране, физичко вежбање доводи до смањења неутрофилне бактерицидне активности само код утренираних особа. Ови резултати указују да је за утрениране особе мање вероватно да ће патити од локалног запаљења у мишићу који вежба, али је много вероватније да ће патити од обичних инфекција. Смањени неутрофилни одговор може да буде секундарни ефект који редукује ткивно оштећење током вежбања док тренинг ојачава мишићна влакна и смањује мишићно оштећење (3).

ЦИЉ РАДА

Имајући у виду наведене податке, постављени циљ овог истраживања је:

1. Испитати природни фон липидне пероксидације код особа изложених дуготрајном физичком напору;

2. Испитати антиоксидантни статус (неензимски и ензимски) код особа изложених дуготрајном физичком напору;

3. Испитати повезаност врсте физичког оптерећења са антиоксидантним статусом.

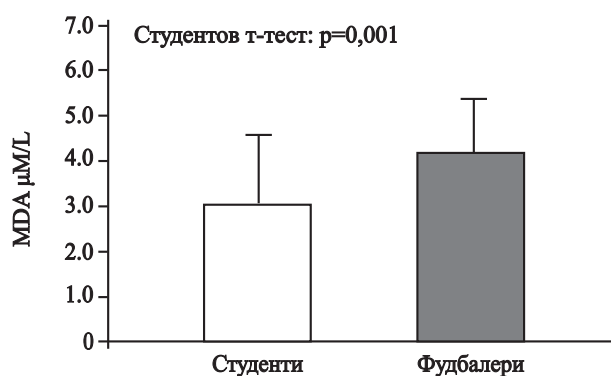
МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ РАДА

У процесу проучавања утицаја хроничног стреса на адаптацију антиоксидантног система учествовало је 60 испитаника подељених у две групе. Прву групу, која је била контролна, чинило је 30 испитаника који нису спроводили редовну физичку активност (студенти). Другу групу сачињавало је такође 30 испитаника који су дужи временски период спроводили редовну физичку активност (професионални спортисти - фудбалери). Као показатеље липидне пероксидације одређивани су малондиалдехид (MDA) и проценат индукције малондиалдехида (% инд MDA), од неензимских антиоксиданата испитивани су аскорбинска киселина (Asc) и однос дехидроаскорбат/аскорбат (DHA/A), глутатион (GSH), а од ензимских каталаза и пероксидаза. Узорци крви из којих су одређивани тражени биохемијски параметри узимани су у стању мировања (базалне вредности) код обе групе испитаника. У процесу њихове анализе и статистичке обраде тамо где је дистрибуција фреквенције то дозвољавала (Гаусов тип) коришћен је Студентов т-тест, а тамо где тај услов није испуњен примењивали смо Mann-Whitney тест. Као статистички значајне узимане су вредности са $p < 0,05$.

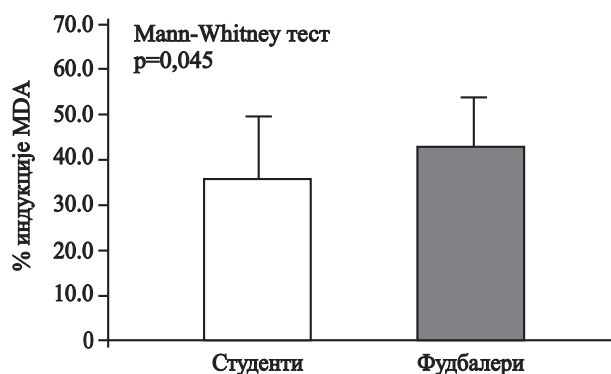
РЕЗУЛТАТИ

Испитивањем утицаја хроничног физичког оптерећења на процес липидне пероксидације и антиоксидантни статус добили смо следеће резултате:

Одређивањем вредности MDA у серуму обе групе испитаника у стању мировања добијали смо процену утицаја хроничног стреса на процес липидне пероксидације (граф. 1). Базална вредност концентрације MDA у серуму студената износила је $3,04 \mu\text{M/L}$, а у серуму фудбалера $4,26 \mu\text{M/L}$. Већа концентрација MDA у серуму фудбалера била је и статистички изузетно значајна ($p < 0,001$) указујући да и редовна физичка активност доводи до појачане липидне пероксидације.

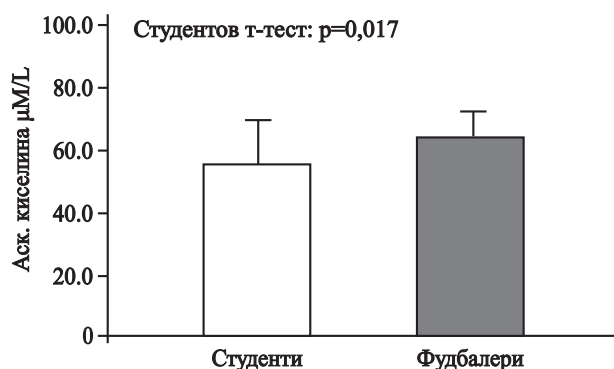


Графикон 1. Вредност концентрације MDA у серуму испитиваних особа.



Графикон 2. Вредност % индукције MDA у серуму испитиваних особа.

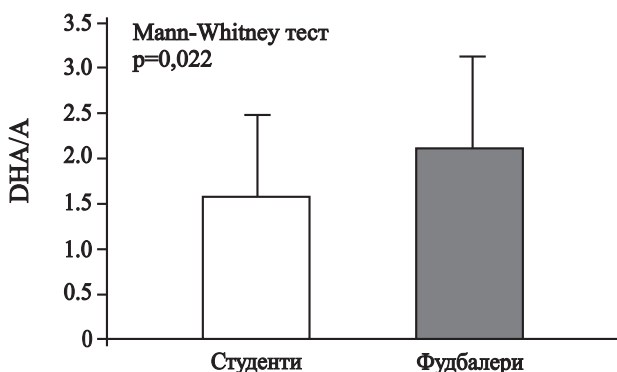
Упоређујући проценат индукције MDA у серуму обе испитиване групе утврђено је да је у серуму студената та вредност износила 35%, а у серуму фудбалера 41,77% (граф. 2). Повећани % индукције MDA у серуму фудбалера статистички је изузетно значајан ($p = 0,045$), и посредно указује на појачан антиоксидантни статус фудбалера.



Графикон 3. Вредност концентрације аскорбинске киселине у серуму испитиваних особа.

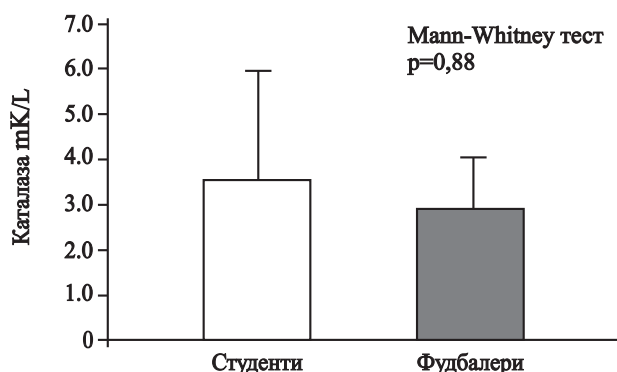
У процени антиоксидантног статуса одређивана је концентрација аскорбинске киселине у серуму обе групе испитаника. Концентрација аскорбинске киселине у серуму студената износила је $55,4 \mu\text{M/L}$, а у серуму

фудбалера била је $62,27 \mu\text{m/L}$ (граф. 3). Нађена повећана концентрација аскорбинске киселине у серуму фудбалера била је и статистички значајна ($p=0,017$).

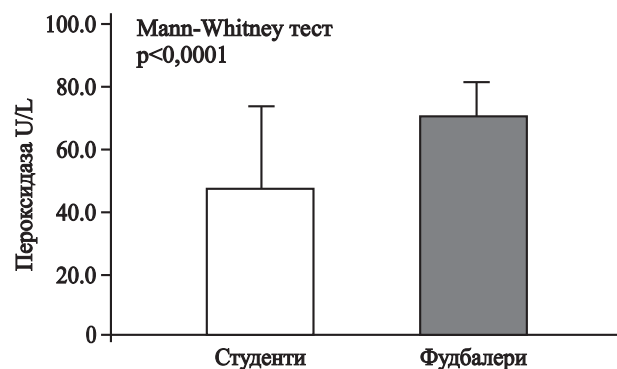


Графикон 4. Вредност односа DHA/A у серуму испитиваних особа

Праву процену укључивања витамина Ц у антиоксидантну одбрану добијамо одређивањем односа DHA/A. Повећање концентрације DHA и односа DHA/A у серуму испитаника директан је доказ протективног деловања витамина Ц у стањима оксидативног стреса. Вредност односа DHA/A у серуму студената била је 1,62 а у серуму фудбалера 2,16 (граф. 4). Њиховим упоређивањем добијена је статистички значајна разлика ($p=0,022$).



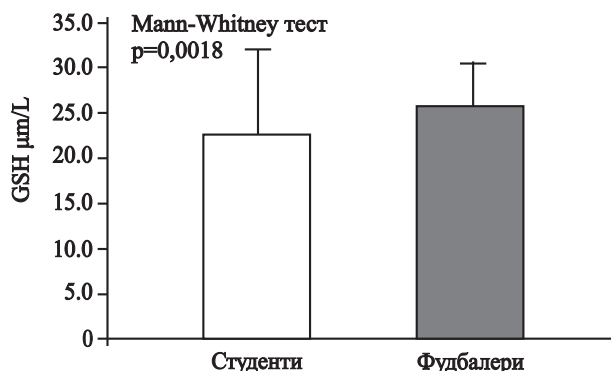
Графикон 5. Каталитичка активност каталазе у серуму испитиваних особа.



Графикон 6. Активност пероксидазе у серуму испитиваних особа

Вредност каталитичке активности каталазе у серуму испитиваних особа није показивала статистички значајну разлику ($p=0,88$). Каталитичка активност каталазе у серуму студената износила је $3,50 \text{ mK/L}$, а у серуму фудбалера $2,91 \text{ mK/L}$ (граф. 5). За њихово међусобно упоређивање коришћен је Mann-Whitney тест.

Одређивањем активности пероксидазе у серуму испитиваних особа примећујемо да је њена активност у серуму фудбалера ($68,83 \text{ U/L}$) значајно већа у поређењу са активношћу у серуму студената ($45,8 \text{ U/L}$) (граф. 6). Ово повећање активности пероксидазе у серуму фудбалера је и статистички изузетно значајно ($p<0,0001$) и указује на промене у организму током редовне дуготрајне физичке активности (процес адаптације).



Графикон 7. Вредност концентрације глутатиона (GSH) у серуму испитиваних особа.

Одређивањем концентрације GSH у серуму испитиваних особа утврђено је да је у серуму студената та вредност износила $22,4 \mu\text{m/L}$, док је у серуму фудбалера била $25,8 \mu\text{m/L}$ (граф. 7). Њиховим међусобним упоређивањем применом Mann-Whitney теста установљено је да је добијена разлика статистички изузетно значајна ($p=0,0018$) и може се довести у везу са процесом адаптације примећеним у условима редовне физичке активности.

ДИСКУСИЈА

Велики број истраживања бавио се утврђивањем могућности скелетних мишића да се заштите од оштећења проузрокованих слободним радикалима створеним током редовне физичке активности. Позитиван ефект тренинга на антиоксидантни одбрамбени механизам различитих ткива примећен је код утренираних како животиња тако и људи. Побољшан антиоксидантни статус уочен је код пацова утренираних пливањем (4, 5), затим на тредмилу и то како код оних који су здрави (6) тако и код оних који имају дијабетес (7). У појединим студијама није утврђено да тренинг утиче на антиоксидантну одбрану утренираних пацова (8, 9) док су негде уочени чак и штетни ефекти тренинга на срце пацова оболелих од дијабетеса (10). Lew i Quintanilha (11) су приметили да приликом истог субмаксималног оптерећења утренирани пацови лакше одржавају глутатион редокс статус (однос GSH/GSSG) у поређењу са неутренираним контролом. Тренинг програм је значајно пове-

ћавао активност glutатион пероксидазе, GSSG редуктазе и глюкозо-6-фосфат-1-дехидрогеназе у скелетним мишићима и ткиву срца. Корисне промене у glutатион редокс циклусу као одговор на тренинг такође су примећене и у мозгу (12).

И код спортиста је уочено да редовни тренинг смањује оксидативни стрес након вежбања тако да они (у односу на степен оптерећења) имају мање показатеље липидне пероксидације и појачан одбрамбени систем у односу на неутрениране особе. Утврђено је да је након тренинга ниво MDA у крви био нижи од оног након акутног вежбања, а већи од нивоа MDA у крви у периоду мировања. Yagi (13) и други аутори (14, 15) су доказали да током дуготрајног тренинга долази до константног опадања нивоа MDA у крви. Robertson и сар. (16) су проучавали антиоксидантни статус јако утренираних тркача (од 80-147 миља недељно), средње утренираних тркача (од 16-43 миља недељно) и неактивних особа и утврдили да је антиоксидантни капацитет значајно појачан код тркача. Тркачи су имали повишену вредност витамина Е, GSH и каталазе при чему је постојала значајна позитивна корелација између недељно пређене дистанце и активности антиоксидантних ензима. И фудбалери који су спроводили редовни тренинг су показивали побољшан плазма антиоксидантни статус у поређењу са контролном групом (неактивне особе) (17). Неколико студија је указало да тренинг повећава ниво GSH и активност каталазе и супероксид дисмутазе у мишићима људи (18, 19). Повећање нивоа GSH у крви у првих 20 недеља тренинга али и враћање на почетни ниво у наредних 20 недеља утврдили су Evelo и сар. (20). Повећану активност током 10-то недељног тренинга показивали су и каталаза и glutатион редуктаза (21, 22).

У нашем истраживању упоређујући вредност концентрације малондиалдехида у серуму испитаника који се нису бавили редовном физичком активношћу (студенти, $x\text{-bar}=3,04 \mu\text{M/L}$) са концентрацијом малондиалдехида у серуму испитаника који су спроводили редовну физичку активност (фудбалери, $x\text{-bar}=4,25 \mu\text{M/L}$) можемо приметити да је она значајно већа код фудбалера ($p<0,001$). Повећана концентрација MDA код људи који се баве редовном физичком активношћу уочена је од стране многих аутора на основу чега је и донет закључак да интензивна физичка активност доводи до интензивирања процеса липидне пероксидације. Међутим, фудбалери су такође показивали и већу вредност индукваног MDA ($p<0,0001$) као и повећан проценат индукције MDA ($p=0,0001$), што све заједно указује и на повећано присуство различитих заштитних елемената (антиоксиданата) у плазми.

Велику полемику у научном свету изазвало је проучавање понашања различитих антиоксиданата у одговору на вежбањем индукван оксидативни стрес. У нашем истраживању концентрација аскорбинске киселине у серуму студената износила је $55,4 \mu\text{M/L}$ и била је значајно нижа у односу на концентрацију аскорбинске киселине у серуму фудбалера ($=62,27 \mu\text{M/L}$, $p=0,0174$). Повећану концентрацију аскорбинске киселине у серуму фудбалера можемо објаснити двојачко. Доминантан разлог представља константна мобилизација аскорбин-

ске киселине из надбубрега као одговор на хроничну изложеност стресном стању, при чему не треба занемарити ни стандардизовану и избалансирану исхрану спортиста која је сигурно укључивала и већи унос овог витамина храном. Однос DHA/A код фудбалера је износио 2,16 и био је већи у односу на студенте ($x\text{-bar}=1,62$), што је и статистички значајно ($p=0,0224$). Ово повећање односа DHA/A код фудбалера указује на појачано учешће аскорбинске киселине у антиоксидантној заштити.

Каталитичка активност каталазе код студената ($x\text{-bar}=3,50 \mu\text{K/L}$) и фудбалера ($x\text{-bar}=2,91 \mu\text{K/L}$) није се значајно разликовала ($p=0,88$). Објашњење за овакво понашање каталазе може се наћи у чињеници да она своје антиоксидантно дејство испољава на почетку оксидативног изазова. Имајући у виду чињеницу да нашу испитивану групу чине спортисти који се професионално баве спортом, јасно је да су они иницијалну фазу оксидативног изазова превазишли, тако да су улогу каталазе у заштити од деловања слободних радикала преузели други ензими.

Повећана активност пероксидазе у серуму фудбалера ($x\text{-bar}=68,83 \text{ U/L}$) у односу на активност пероксидазе у серуму студената ($x\text{-bar}=45,8 \text{ U/L}$) је очекивана и статистички изузетно значајна ($p<0,0001$). Активност мијелопероксидазе директно је везана за мобилизацију неутрофила и њихову мишићну инфилтрацију. Имајући у виду чињеницу да је за овај процес потребно време и да је најинтензивнији у периоду након завршетка физичког напора (након 24 часа), разумљиво је и зашто фудбалери показују повећану активност овог ензима.

Активност непротеинских тиол једињења (glutатиона) се такође разликује између испитаника који нису спроводили редовну физичку активност и активних спортиста. Код студената просечна концентрација GSH износила је $22,4 \mu\text{M/L}$ и значајно је нижа у односу на фудбалере ($x\text{-bar}=25,5 \mu\text{M/L}$, $p=0,0018$). Glutатион представља значајан антиоксидант и његова мобилизација се врши доминантно из јетре. У условима појачаног оксидативног изазова долази до интензивирања његовог експорта из јетре у правцу крви, а затим ка активираним мишићима.

Важна адаптација која прати регуларно вежбање огледа се у смањењу базалног нивоа H_2O_2 створеног у митохондријама. Ова промена има директан утицај на митохондријално оштећење јер се мисли да су H_2O_2 и O^- главни реактивни интермедијари који оштећују митохондријалне геноме. Постоји неколико теорија којима је покушано да се да објашњење адаптације организма на оксидативни стрес током редовног вежбања.

По једној теорији интермедијарни метаболизам се адаптира на повећани захтев за стварањем енергије помоћу веће концентрације релевантних ензима. Сматра се да количина митохондрија у мишићима расте али да распоред ензима у тим ћелијама остаје константан (3). Метаболичка адаптација је спор процес. Полуживот цитохрома Ц и цитохром оксидазе је недељу дана и има слабо објашњену комплексну регулацију која може да утиче на различите процесе током фазе адаптације. Мало је вероватно да се брзи антиоксидантни ефект постиже митохондријалном адаптацијом. Пози-

тиван ефект вежбања пре се огледа кроз то да свака митохондрија има релативно смањен оксидативни проток чиме се и смањује стварање слободних радикала (3).

Неки резултати указују да регуларно вежбање смањује концентрацију слабо везаног гвожђа у мишићима, што омогућава заштиту од могућег оштећења изазваног Haber-Weiss-овом реакцијом током вежбања.

Једно од можда најважнијих открића из области оксидативног стреса је то да гени који кодирају стварање антиоксидантних ензима и ензима који учествују у процесу репарације, реагују на промену концентрације кисеоника у окружењу. Ми данас знамо да организми, од једноставних бактерија до комплексних ћелија сисара, могу успешно да се адаптирају на оксидативни стрес брзим повећањем стварања антиоксидантних ензима и оних који утичу на процес репарације. Скуп од неких 30-40 гена у бактеријама, квасцу и код сисара се укључује у брзи и високо координисани одговор на оксидацију чиме се омогућава ћелијама да преживе оксидативни атак који би у супротном био леталан (23). Сматра се да се слободни радикали понашају као сигнали у модификовању генске експресије. Помоћу њих долази до активирања или мењања активности бројних редокс-сензитивних транскрипционих фактора, као што је нуклеарни фактор-КБ (24), метал-реагујући-везујући фактор-1, активатор протеин-1 и heat-shock фактор (25).

Као додатно питање разматра се и чињеница да различити антиоксидантни ензими показују и различиту адаптацију на тренинг. Одговори су мултифакторијални и заснивају се на специфичном начину генске експресије за сваки ензим, различитом нивоу потребном за њихову индукцију и њихову интеракцију. Нова синтеза ензима је релативно спора и захтева енергију па се вероватно и чува као последње средство у борби са оксидативним стресом. Глутатион пероксидаза уништава крајње продукте током процеса стварања слободних радикала, њена активност је обично ниска, па је то разлог зашто овај ензим обично показује већу тренинг адаптацију у односу на супероксид дисмутазу и каталазу. Утрениране особе такође показују већи проток крви кроз јетру па у томе вероватно и лежи објашњење за веће ослобађање глутатиона из тог органа. Такође је испитивана и повећана синтеза глутатиона у јетри уз његово смањење коришћење од стране других органа, мада је овакво објашњење још увек у домену претпоставки (26).

ЗАКЉУЧАК

На основу добијених резултата и њиховим упоређивањем са налазима других аутора из области физиологије слободно радикалских процеса, могу се донети следећи закључци:

1. Особе изложене дуготрајном физичком напору показују повећан природни фон липидне пероксидације (MDA % инд MDA) ;
2. Особе изложене дуготрајном физичком напору показују појачан антиоксидантни статус (аскорбинска киселина ДНА/А дероксидаза глутатион каталаза) ;

3. Хронична физичка активност процесом адаптације доводи до значајног побољшања антиоксидантног статуса.

Познавање посебних карактеристика и регулаторних механизма различитих антиоксиданата води нас ка развоју адекватне стратегије која појачава ћелијски антиоксидантни капацитет коришћењем физиолошких и нутриционих метода и средстава.

ЛИТЕРАТУРА

1. Radák Z, Naito H, Kaneko T, Tahara S, Nakamoto H, Takahashi R, Cardozo-Pelaez F, Goto S. Exercise training decreases DNA damage and increases DNA repair and resistance against oxidative stress of proteins in aged rat skeletal muscle. *Pflügers Archiv Eur J Physiol* 200; 445(2): 273 - 278.
2. Mastaloudis A, Yu TW, O'Donnell RP, Frei B, Dashwood RH, Traber MG. Endurance exercise results in DNA damage as detected by the comet assay. *Free Radic Biol Med*. 2004, 36(8): 966-75.
3. Moller P, Wallin H, Knudsen LE. Oxidative stress associated with exercise, psychological stress and life-style factors. *Chemico-Biological Interactions* 1996; 102(1): 17-36(20).
4. Kanter MM, Hamlin RL, Unverferth DV, Davis HW, Merola AJ. Effect of exercise training on antioxidant enzymes and cardiotoxicity of doxorubicin. *J Appl Physiol* 1985; 59(4): 1298-1303.
5. Venditti P, Di Meo S. Antioxidants, Tissue Damage, and Endurance in Trained and Untrained Young Male Rats. *Arch Biochem Biophys* 1996; 331(1): 63-68(6).
6. Sen CK, Marin E, Kretzschmar M, Hanninen O. Skeletal muscle and liver glutathione homeostasis in response to training; exercise; and immobilization. *J Appl Physiol* 1992; 73(4): 1265-1272.
7. Gul M, Laaksonen DE, Atalay M, Vider L, Hänninen O. Effects of endurance training on tissue glutathione homeostasis and lipid peroxidation in streptozotocin-induced diabetic rats. *Scand J Med & Sci in Sports* 2002; 12(3): 163-170(8).
8. Leeuwenburgh C, Fiebig R, Chandwaney R, Ji LL. Aging and exercise training in skeletal muscle: responses of glutathione and antioxidant enzyme systems. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 1994; 267(2): R439-R445.
9. Tiidus PM, Houston ME. Antioxidant and oxidative enzyme adaptations to vitamin E deprivation and training. *Med Sci Sports Exerc* 1994; 26(3): 354-9.
10. Gül M, Atalay M, Hänninen O. Endurance training and glutathione-dependent antioxidant defense mechanism in heart of the diabetic rats. *J Sports Sci Med* 2003; 2: 52-61.
11. Lew H, Quintanilha A. Effects of endurance training and exercise on tissue antioxidative capacity and acetaminophen detoxification. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 1991; 16(1): 59-68.
12. Somani SM. Influence of exercise induced oxidative stress on the central nervous system. In: Sen CK, Packer L, Hanninen O. eds. *Exercise and oxygen toxicity*. Amsterdam: Elsevier Science Publishers BV, 1994, 463-79.
13. Yagi K. Lipid peroxides and exercise. *Med Sci Sport Sci* 1992; 21: 37-40.
14. Aslan R, Sekeroglu MR, Tarakcioglu M, Bayiroglu F, Meral I. Effect of acute and regular exercise on antioxidative enzymes, tissue damage markers and membran lipid peroxidation of erythrocytes in sedentary students. *Tr. J. of Medical Sciences* 1998; 28: 411-414.
15. Khassaf M, Child RB, McArdle A, Brodie DA, Esanu C, Jackson MJ. Time course of responses of human skeletal muscle to oxidative stress induced by nondamaging exercise. *J Appl Physiol* 2001; 90(3): 1031-1035.

16. Robertson JD, Maughan RJ, Duthie GG, Morrice PC. Increased blood antioxidant systems of runners in response to training load. *Clin Sci (Lond)* 1991; 80(6): 611-8.
17. Brites FD, Evelson PA, Christiansen MG, Nicol MF, Basilico MJ, Wikinski RW, Llesuy SF. Soccer players under regular training show oxidative stress but an improved plasma antioxidant status. *Clinical Science* 1999; 96: 381-385.
18. Subudhi AW, Fu MX, Strothkamp KG, Murray DM. Effect of Graded Exercise on Blood Glutathione Status in Trained and Untrained Humans. *Int Sports J* 2003; 7: 82-90.
19. Sen CK, Packer L. Thiol homeostasis and supplements in physical exercise. *Am J Clin Nutr* 2000; 72(2): 653s-669s.
20. Evelo CTA, Palmen NGM, Artur Y, Janssen GME. Changes in blood glutathione concentrations; and in erythrocyte glutathione reductase and glutathione S-transferase activity after running training and after participation in contests. *Eur J Appl Physiol* 1992; 64(4): 354-358.
21. Miyazaki H, Oh-ishi S, Ookawara T, Kizaki T, Toshinai K, Ha S, Haga S, Ji LL, Ohno H. Strenuous endurance training in humans reduces oxidative stress following exhausting exercise. *Eur J Appl Physiol* 2001; 84(1-2): 1-6.
22. McArdle A, Pattwell D, Vasilaki A, Griffiths RD, Jackson MJ. Contractile activity-induced oxidative stress: cellular origin and adaptive responses. *Am J Physiol Cell Physiol* 2001; 280(3): C621-C627.
23. Davies KJA. Oxidative Stress, Antioxidant Defenses, and Damage Removal, Repair, and Replacement Systems. *IUBMB Life (International Union of Biochemistry and Molecular Biology: Life)* 2000; 50(4-5): 279-289.
24. Janssen YM, Sen CK. Nuclear factor kappa B activity in response to oxidants and antioxidants. *Methods Enzymol.* 1999; 300: 363-74.
25. Dalton TP, Li Q, Bittel D, Liangand L, Andrews GK. Oxidative Stress Activates Metal-responsive Transcription Factor-1 Binding Activity. Occupancy in vivo of metal response elements in the metallothionein-I gene promoter. *J Biol Chem* 1996; 271(42): 26233-26241.
26. Svensson MB, Ekblom B, Cotgreave IA, Norman B, Sjöberg B, Ekblom Ö, Sjödin B, Sjödin A. Adaptive stress response of glutathione and uric acid metabolism in man following controlled exercise and diet. *Acta Physiol Scand* 2002; 176(1): 43