

**Artículo Original**

## **Efectos de la suplementación de vitamina E sobre la fatiga muscular en ratas entrenadas y sedentarias**

### **Effects of vitamin E supplementation on muscle fatigue in trained and sedentary rats**

Cossio-Bolaños Marco Antonio<sup>1</sup>, Gómez Campos Rossana<sup>1</sup>, Hochmuller Fogaça Rosalvo Tadeo<sup>2</sup>, Arruda Miguel<sup>1</sup>

*1 Universidade Estadual de Campina. Facultad de de Educación Física, São Paulo, Brasil.*

*2 Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad Federal de Paraná, Curitiba, Brasil.*

#### **RESUMEN**

En este trabajo investigamos los efectos de suplementación de la vitamina E, sobre el tiempo necesario a la inducción de la fatiga muscular en preparaciones in situ del nervio ciático y músculo gastronemio de ratas entrenadas y sedentarias. Cuatro grupos de animales fueron constituidos: sedentario no suplementado (SNS), sedentario suplementado (SS), entrenado no suplementado (ENS) y entrenado suplementado (ES). El entrenamiento fue realizado con sesiones diarias de natación de duración de 20 minutos durante 4 semanas, con carga máxima de 5 % del peso y la suplementación mediante inyección intramuscular de 25 mg/kg de peso en días alternados. La fatiga muscular fue obtenida mediante la estimulación supramaximal tetánica del nervio (50 Hz). Los tiempos necesarios para la reducción en 50% de la fuerza máxima después y al inicio de la tetanización en los grupos SNS y SS fueron respectivamente de  $33,33 \pm 6,29$  seg. y  $160,40 \pm 44,34$  seg. Para los grupos ENS y ES el tiempo fue de  $55,55 \pm 16,33$  y  $142,22 \pm 43,48$  seg. Los valores del tiempo de los grupos SNS y SS y ENS y ES difieren de forma estadísticamente significativa. No hubo diferencias estadísticamente significantes entre los grupos ES y SS y ENS y SNS. Estos datos demuestran que la vita-

mina E aumenta el tiempo necesario para la inducción de la fatiga muscular.

#### **PALABRAS CLAVE**

Fatiga muscular, entrenamiento, suplementación.

#### **ABSTRACT**

We investigated the effects of vitamin E supplementation on the time required to induce muscle fatigue in situ preparations of the sciatic nerve and gastrocnemius muscle of trained and sedentary rats. Four groups of animals were formed: sedentary non-supplemented (SWS), sedentary supplemented (SS), trained not supplemented (TWS) and trained supplemented (TS). The training was carried out with daily swimming sessions lasting 20 minutes for 4 weeks, with maximum load of 5% by weight and supplementation by intramuscular injection of 25 mg / kg on alternate days. Muscle fatigue was obtained by supramaximal tetanic nerve stimulation (50 Hz). For each muscle we evaluate the time necessary to reduce by 50% the maximal force (F50%) obtained at the beginning of the tetanus. The F50% values were  $33.33 \pm 6,29$  and  $160,40 \pm 44.34$  sec for the group SWS and SS, respectively. The F50% values for the groups TWS and TS were respectively,  $55.55 \pm 16.33$  and  $142.22 \pm 43.48$  se. The differences between SWS and SS and TWS and TS were statistically significant. No significant differences were obtained between TS and SS and TWS and SWS. These data demonstrate that vitamin E increases the time required for the induction of muscle fatigue.

#### **Correspondencia:**

Marco Antonio, Cossio-Bolaños  
Av., Erico veríssimo 701, Cidade Universitária – 13083-851  
Caixa Postal 6134. Campinas, São Paulo, Brasil.  
e-mail: rossanagomez\_c@hotmail.com

**KEYWORDS**

Muscle fatigue, training, supplementation.

**1. INTRODUCCIÓN**

En la actualidad, el deseo de aumentar el rendimiento deportivo durante la actividad deportiva, ha hecho que se amplíen los campos de estudio, debido sobre todo, a la cada vez más igualada competición por lo que, uno de los grandes problemas de la actividad física y del entrenamiento deportivo, es combatir la fatiga muscular. Así, son muchos los mecanismos y factores que pueden ser responsables de la fatiga muscular<sup>1,2</sup>, y según Simonson<sup>3</sup> se presenta cuatro factores desencadenantes básicos: el acumulo de sustancias intermediarias y finales del metabolismo; el agotamiento de procesos de disponibilidad y de abastecimiento energético; modificaciones del estado físico-químico de los substratos; y disturbios de la regulación, coordinación y transmisión de la fatiga. En ese sentido, las investigaciones en esta área están orientadas para mejorar el rendimiento y disminuir el fenómeno de la fatiga muscular, siendo una línea de investigación, el papel beneficioso que pueden tener algunas sustancias antioxidantes en la mejora de rendimiento de los deportistas, reduciendo los radicales libres producidos en el ejercicio físico.

Una de las sustancias más estudiadas por su poder antioxidante con relación al ejercicio es la vitamina E, junto con el ácido ascórbico. La vitamina E desempeña un papel fundamental en el mecanismo de la contracción muscular, contribuye para la manutención de la actividad funcional de los tejidos musculares, preserva la estructura muscular y reduce significativamente los daños causados por los radicales libres<sup>4</sup> y por el ejercicio físico intenso. Así, en grandes altitudes el  $\alpha$ -tocoferol (vitamina "E") previene la disminución del rendimiento físico<sup>5</sup>, pudiendo ser considerada como un co-factor para facilitar la liberación de energía<sup>6</sup> y acelerar el proceso de recuperación muscular seguido a un esfuerzo físico agotador; además de eso, sirve también para mejorar la tolerancia orgánica al entrenamiento intenso<sup>7</sup> y facilita la difusión de oxígeno necesario para la actividad de los tejidos<sup>8,9</sup>.

En ese sentido, la vitamina "E" puede contribuir a la disminución de la fatiga muscular por su carácter de precursor co-enzimático en el metabolismo energético y porque los fosfolípidos de la membrana de las mitocondrias, retículo endoplasmático y membrana plasmática celular, poseen afinidad por el  $\alpha$ -tocoferol, el cual, se localiza en los alrededores de las membranas de las mitocondrias, conteniendo grupos SH (sulfihídricos) y protegiéndolas de la lipoperoxidación<sup>5</sup>. Por lo que, el objetivo del presente estudio fue evaluar los efectos de la suplementación de la vitamina E sobre la fatiga muscular inducida por estimulación eléctrica indirecta del músculo gastrocnemio de ratas entrenadas y sedentarias.

**2. MATERIAL Y MÉTODOS*****Muestra y tipo de investigación***

El estudio es de tipo experimental<sup>10</sup>, donde fueron seleccionados de forma aleatoria ratas machos Wistar, cuyo peso osciló entre 250 a 280 g. provenientes del Bioterio del departamento de Contracción Muscular de la Universidad Federal de Paraná.

Los animales fueron mantenidos en cajas colectivas con cinco animales en cada una, en ciclos de claro/oscuridad (12/12 h), recibiendo ración padrón (Labina, Purina) y agua ad libitum. Fueron constituidos 4 grupos de animales: sedentarios no suplementado (SNS), sedentario suplementado con vitamina E (SS), entrenado no suplementado (ENS) y entrenado suplementado (ES).

***Evaluación de la composición corporal***

Para la evaluación de la composición corporal en la semana 12 de vida se utilizó las ecuaciones propuestas por Cossio-Bolanos, et.al.<sup>11</sup>, basadas en mediciones murinométricas y consideradas como un método doblemente indirecto. Donde a partir de esa propuesta se calculo la masa libre de grasa (MLG) y masa de grasa (MG), respectivamente. La diferencia de la sumatoria de esos componentes, sustraída del total viene a constituir la masa residual.

**Tabla 1.** Ecuaciones usadas para el cálculo de los dos componentes corporales según Cossio-Bolanos, et.al<sup>11</sup>.

Compartimentos	Ecuación	R <sup>2</sup>
Masa libre de grasa (MLG)	$MLG = 20,1 + (0,48 * \text{peso total})$	0,944
Masa de grasa (MG)	$MG = -32,2 + (0,28 * \text{peso total})$	0,721

## Suplementación

Los animales fueron suplementados con vitamina E, vía intramuscular de 25 mg/Kg de peso corporal en días alternados, haciendo un total de 15 aplicaciones<sup>12</sup>. Los animales no suplementados recibieron por vía intramuscular 25 mg/kg de peso de solución salina.

## Entrenamiento de los animales

Dos grupos de animales (ENS y ES), fueron sometidos a sesiones de natación diaria de 20 min, con carga de 5% de su peso corporal durante 30 días en una piscina de 500 lt, donde la temperatura del agua fue mantenida entre 31 a 32 °C. Los animales realizaron el entrenamiento con una carga creciente diaria de 1% del peso en la primera sesión, 2% en la segunda, 3% en la tercera, 4% en la cuarta y de 5% en las restantes sesiones. La carga en forma de pesos pequeños fue sujeta a la cola de los animales con ayuda de elástico, inmediatamente antes del inicio de las sesiones de natación. Este tipo de protocolo constituye una forma de entrenamiento considerado de alta intensidad<sup>13</sup>.

## Medida de la fuerza de contracción muscular

Para la determinación de la fuerza de contracción muscular, los animales fueron anestesiados con uretano (1,2 g/Kg, solución a 2%) administrada por vía intraperitoneal. Después de la anestesia, los animales fueron colocados decúbito ventral y tuvieron el músculo gastronemio y el nervio ciático disecados. El tendón calcáneo del músculo gastronemio fue seccionado y fijado mediante línea quirúrgica a un transductor de fuerza.

Las alteraciones de tensión fueron registradas en el sistema PowerLab 400 de adquisición de datos (software versión 5.0, ADInstruments, Colorado Springs, EUA). Durante la realización de los experimentos el nervio y músculo fueron mantenidos hidratados por el goteamiento de solución salina (NaCl 0,9%).

En cada preparación se hizo la estimulación del músculo indirectamente (vía nervio). Por tal, se colocaron los electrodos de estimulación en contacto con el nervio ciático. Se realizó inicialmente, la estimulación eléctrica sobrelumbral por un periodo de 3 a 4 minutos con pulsos cuadrados de voltaje, en una frecuencia de 0,5 Hz, duración de 1 mseg.

Después de este periodo de estimulación realizamos la tetanización muscular mediante el incremento de la frecuencia de estimulación para 50 Hz. La estimulación

fue mantenida hasta que la fuerza de contracción fue decreciendo a cero. Se siguió manteniendo el músculo son estimulación por un periodo de 3 a 5 minutos. Para verificar el grado de recuperación de la preparación, se hizo la estimulación de la misma conforme se describió en la etapa anterior a la tetanización. Se repitió por tres veces este protocolo en cada preparación.

## Análisis estadístico

Los datos fueron considerados significativamente diferentes cuando la posibilidad de ocurrencia de la hipótesis nula fue igual o inferior a 5% ( $p < 0,05$ ).

Para la comparación de los resultados obtenidos en una única condición y en el mismo experimento con relación al control, se empleo el test "t" apareado y entre experimentos diferentes, el no-apareado. Para múltiples condiciones experimentales se utilizó análisis de varianza para medidas en el mismo experimento y para análisis de los contrastes se empleo el test de Tukey<sup>14,15</sup>. Para el análisis estadístico de los resultados se emplearon los valores de la variable experimental obtenidos en el mínimo, nueve diferentes preparaciones. Los valores están expresados como la media  $\pm$  error patrón.

## 3. RESULTADOS

La tabla 2 muestra las características de la población estudiada, donde se puede observar los valores medios (X) y error standar (EEM) del peso inicial (g), el peso final (g) y gano de peso (%), de los grupos SS, SNS, ES y ENS.

Se observa diferencias significativas ( $p < 0,001$ ) del peso final entre los grupos (SNS y SS), (SNS y ENS) y (SNS y ES), estos resultados evidencian que el entrenamiento produce mayor gano de peso corporal. Por otro lado, hubo diferencias significativas entre los grupos (SNS y SS), debido a que la suplementación con vitamina E durante las 4 semanas fue suficiente para modificar el peso corporal de las ratas.

Por otro lado, la figura 1 muestra diferencias significativas en los valores de la masa libre de grasa y masa de grasa obtenidas antes del sacrificio, entre los grupos (SNS y SS), (SNS y ES), (SS y ENS), (SS y ES).

La figura 2, muestra el tiempo necesario para la reducción en 50% de la fuerza máxima de preparaciones tetanizadas, observándose que en el grupo SNS tuvo una fuerza máxima menor que el grupo SS, sien-

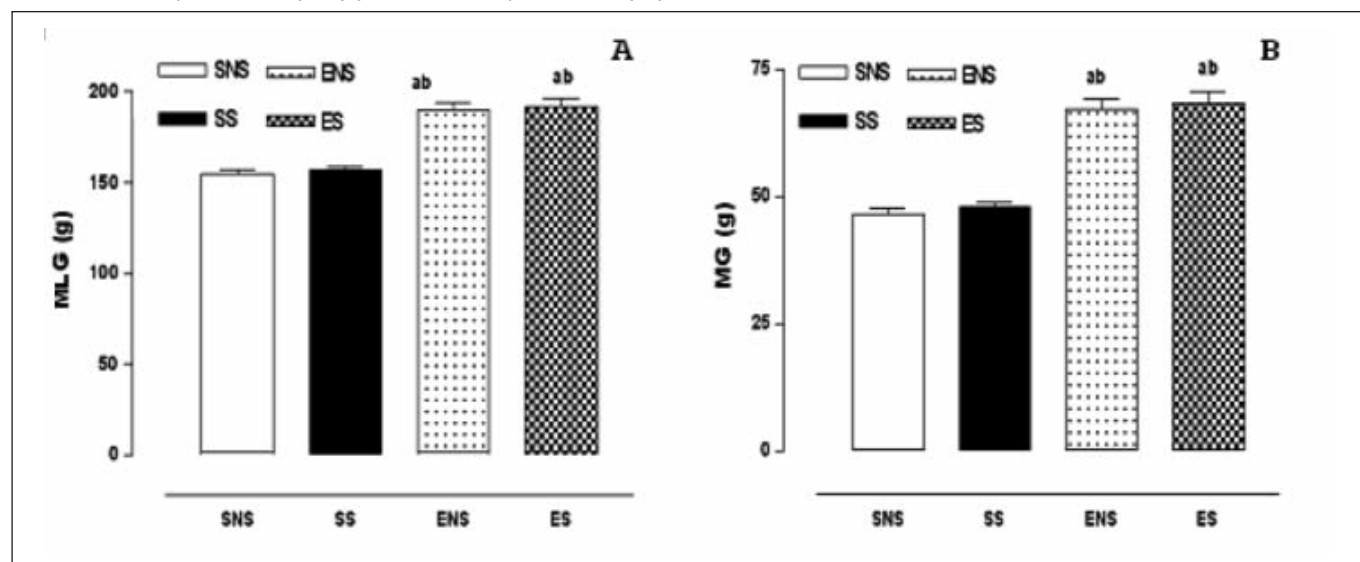
**Tabla 2.** Caracterización de la población estudiada (n=36).

Grupos	SNS	SS	ENS	ES
N	9	9	9	9
Peso inicial (g)	245 ± 2	249 ± 2	245 ± 2	252 ± 2
Peso final (g)	281 ± 4 <sup>a</sup>	286 ± 4 <sup>ab</sup>	354 ± 7 <sup>abc</sup>	358 ± 9 <sup>ab</sup>
Ganancia de peso (%)	13 ± 1	13 ± 2	31 ± 2	29 ± 2

(a,b,c) p<0,05 (significativo)

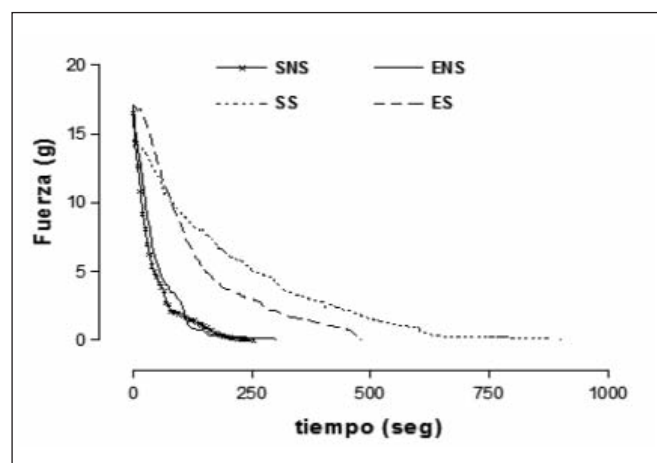
- a. Indica diferencia estadística entre el peso inicial e final intragrupo
- b. Indica diferencia estadística en relación al grupo SNS
- c. Indica diferencia estadística en relación al grupo SS

**Figura 1.** Masa libre de grasa (A) y masa de grasa (B) final de los grupos sedentario no suplementado (SNS), sedentarios suplementado (SS), entrenados no suplementado (ENS) y entrenados suplementado (ES)



- a. Indica diferencia estadística en relación al grupo SNS
- b. Indica diferencia estadística en relación al grupo SS

**Figura 2.** Reducción de la fuerza al 50% en el tiempo, de los grupos sedentario no suplementado (SNS), sedentarios suplementado (SS), entrenados no suplementado (ENS) y entrenados suplementado (ES).



do de 33.33±6.29 seg. para el primero y de 160±44.34 seg. para el segundo. El efecto de la suplementación de la vitamina E en el tiempo necesario para la reducción de fuerza en 50% en los animales entrenados esta representado en la tabla 3).

Por otro lado, la suplementación con vitamina E en los grupos entrenados, aumentó el tiempo de fatiga de 55,55±16.33 para 142,22±43.48 seg., en los grupos ENS y ES, respectivamente. El efecto del entrenamiento representado en el gráfico 2, indica que el tiempo necesario para la reducción de la fuerza máxima en los grupos ENS y SNS fue de 55,55±43,48 y 33,33± 6.29 seg., respectivamente.

No hubo diferencia estadísticamente significativa en los valores de fuerza entre estos dos grupos. En el gru-

**Tabla 3.** Comparación de los valores promedio (X) y desviación estándar (DE) del 50% de fuerza (F50%) evaluado en gramos (gr) y el tiempo necesario en segundos (s) para la obtención de reducción en 50% de la fuerza máxima (T50%FM) de preparaciones tetanizadas.

	Entrenado no suplementado		Entrenado suplementado		Sedentario no suplementado		Sedentario suplementado	
	F50%	T50%FM	F50%	T50%FM	F50%	T50%FM	F50%	T50%FM
X	8,45	55,55	8,45	142,22	7,72	33,33	7,14	160,40
DE	2,913	49,01	20,701	130,45	2,23	18,87	2,80	147,08
EE	0,97	16,33	0,690	43,48	0,74	6,29	0,84	44,34

po de animales suplementados con vitamina E, el entrenamiento no altero de forma estadísticamente o tiempo necesario para la reducción en 50% de la fuerza máxima. Estos datos demostraron que el entrenamiento no fue capaz de promover un incremento adicional en el tiempo necesario para la reducción en 50% de la fuerza máxima.

#### 4. DISCUSIÓN

La fatiga muscular es definida como la reducción reversible del rendimiento mecánico del músculo. Tal reducción puede ser manifestada como consecuencia de alteraciones nerviosas, en la transmisión neuromuscular, del propio funcionamiento de las células musculares o de una combinación de estas. Innumerables trabajos han sido realizados empleando desde animales intactos hasta células musculares desmembradas con el uso de saponina o de triton X100<sup>16,17</sup>.

Todas las informaciones obtenidas a partir de estos experimentos llevan la conclusión de que la fatiga es un fenómeno complejo y multifacético, por lo que, la actividad muscular intensa y prolongada provoca acumulo de metabolitos intracelulares los cuales podrían ocasionar efectos directos en las proteínas del sistema contráctil<sup>16,17</sup>, y en organelos intracelulares como el retículo sarcoplasmático<sup>18</sup>. Dentro de estos metabolitos estarían el fosfato inorgánico y el ión hidrógeno. Estos dos metabolitos producirían, aisladamente y en combinación, reducción reversible de la producción de fuerza por el sistema contráctil<sup>17</sup>. Esta reducción de fuerza ha sido atribuida al efecto directo de estos metabolitos en las proteínas contráctiles. Otros estudios demostraron que estos compuestos podrían reducir la cantidad de calcio liberado por el retículo sarcoplasmático, y como consecuencia la reducción de fuerza.

En la actividad muscular intensa más delante de los dos metabolitos arriba citados, otros compuestos son

también producidos y que podrían estar envueltos en el desencadenamiento de fatiga muscular. Ha recibido atención especial las especies reactivas de oxígeno, las cuales tiene su producción aumentada como consecuencia del incremento de la actividad respiratoria mitocondrial. A pesar que las células musculares disponen de eficientes sistemas que actúan protegiéndolas contra los efectos deleiterios de la oxidación, como es el caso de la presencia de las enzimas superóxido dismutasas, glutatióna peroxidasa, trabajos recientes demuestran que su capacidad de protección puede ser atravesada durante el proceso de fatiga muscular.

Ha sido demostrado que radicales libres producidos durante la actividad muscular intensa podrían ser responsables por la reducción de fuerza observada durante el proceso de fatiga<sup>19</sup>. Estos autores demostraron que el peróxido de hidrógeno y el O<sub>2</sub>, cuando son adicionados a la solución donde las fibras musculares se encontraban sumergidas, no produjeron reducción de fuerza por mecanismos directo en el sistema contráctil. En suma se verificó que estos compuestos redujeron la liberación de calcio del retículo sarcoplasmático. Estos datos sugieren que la reducción de fuerza durante el proceso de fatiga podría ser resultado de acción de estos metabolitos en el retículo sarcoplasmático.

En tanto que varios estudios han sido realizados intentando caracterizar el papel de los radicales libres en la fatiga, la acción de antioxidantes como la vitamina E ha sido poco investigado, por lo que, los resultados de la acción de la Vitamina E en la peroxidación lipídica y rendimiento son controversos. En este estudio se verificó que las ratas suplementadas con vitamina E tuvieron mayor resistencia al desarrollo de fatiga muscular que aquellas no suplementadas, hecho que corrobora los resultados de los estudios de Dillard, et.al<sup>20</sup>, Sumida, et.al<sup>21</sup>, Kanter, et.al<sup>22</sup> y Rokitzki, et.al<sup>23</sup>, sin embargo se contradicen a otros estudios como los de Sharmanov, et.al<sup>24</sup>; Sumida, et.al<sup>21</sup> y Rokitzki, et.al<sup>23</sup> que

mostraron resultados negativos. Esa mejora de la actividad muscular, se podría atribuir a 4 posibilidades: mejoría en los mecanismo de captación, biosíntesis y/o liberación de acetil colina de los terminales de las motoneuronas; protección o mejoría en el proceso de acoplamiento excitación contracción de las células musculares y alteraciones en el metabolismo de las células musculares, de esta manera inferimos que la vitamina E desempeña un papel importante para el desarrollo de la actividad muscular.

La misma magnitud del efecto observado por la suplementación con vitamina E en animales tanto entrenados como no entrenados sugiere que el entrenamiento, no fue capaz de mejorar el desarrollo muscular. En suma se estudio solamente una modalidad de entrenamiento, no siendo por tanto posible descartar la posibilidad de que otros protocolos de entrenamiento no vean mejorar tal rendimiento.

En relación a la fuerza máxima producida por el músculo durante el proceso de tetanización no verificamos diferencia estadísticamente significativa entre los cuatro grupos de animales. Esto sugiere que el entrenamiento y/o suplementación de vitamina E no fue capaz de aumentar el contenido o la fuerza producida por las proteínas contráctiles.

En resumen, los datos obtenidos en este trabajo sugieren que la vitamina E puede desempeñar un importante papel en la modulación de la transmisión neuromuscular, al nivel del proceso de acoplamiento excitación contracción y/o nivel de contractibilidad muscular.

## 5. CONCLUSIÓN

La suplementación de animales entrenados y no entrenados con vitamina E, aumentó el tiempo necesario para la inducción de la fatiga del músculo gastroneomio "in situ" producida por estimulación eléctrica indirecta, sugiriendo que la vitamina E desempeña un importante papel minimizado la reducción de la fuerza de contracción muscular.

## 6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Terrados-Cepeda N. Fisiología del ejercicio en altitud – In: Gonzales-Gallego, J. Fisiología de la actividad física y del deporte. Editorial Interamericana, España 1992; 287 – 298.
2. McArdle WD, Katch F, y Katch V. Fisiología do exercício: Energia desempenho humano. Editora Guanabara Koogan, Rio de Janeiro. 1998; 333.
3. Simonson E. Physiology ok work capacity and fatigue. Springfield. IL. Thomas 1971.
4. Dillar CJ, Litou RE, Savin WM, Dumelin EE, Tappel AL. Effects of exercise, vitam e and ozone on pulmonary function and lipid peroxidation, J. Appl., Physiol. 1978; 45, 927.
5. Wolinsky y Hikson, J. Nutrition in exercise and sport., 1a ed., United States of America 1994.
6. Kobayashi Y. Effect of vitam E on aerobic work performance in man during acute exposure to hypoxia. In: Wolinsky, and Hickson, J., Nutrition in exercise and sport., 1a ed., United States of America 1974; 310.
7. Shepard R. Vitamin E and athletic performance. J sport, med. 1983; 23: 461-470.
8. Kamimura M. y Takahashy S. Region of skin microcirculation in which vitam E acts. Studies on skin temperature and blood volume. J. Vitaminilogy (Kyoto), 1966; 12: 274-80.
9. Kamimura M, Takahashy S, Henmi I. On the influence of vitam E on the low oxygen tension tolerance of mice. Sport Med., J. 1962; 21: 71-7.
10. Thomas J, Nelson J. Research Methods in Physical Activity. Human Kinetics 1996.
11. Cossio-Bolaños MA, Gómez-Campos R, Rojas J, Flores H. Propuesta de ecuaciones para predecir la composición corporal de ratas machos wistar. An Fac med. 2010; 71(2):97-102.
12. Venditti P, Balestrisri M, De Leo T., & Dimeo, S. Free radical involvement in doxorubicin-induced electrophysiological alterations in rat papillary muscle fibres. Res Cardiovasc 1988; 38, 695-702.
13. Dos Santos SL, Alves-Do-Prado W. Estudo da fadiga de transmissão neuromuscular com utilização de preparações vindas de ratos condicionados e não condicionados físicamente. Congresso ICHPER. SD. Quito-Ecuador. (Resumo), 1988.
14. Tukey JW. One degree of freedom for non-additivity. Biometrics 5, 1949a; 232-242.
15. Tukey JW. Comparing individual means in the analysis of variance. Biometrics 5, 1949b; 99-114.
16. Got Nosek TM, Leal Cardoso JH, Mclaughlin M. Muscle fatigue and induction of stress protein genes: a dual function of reactive oxygen species?. Can J Appl Physiol; 1997; 22(5):409-28.
17. Nosek TM, Leal Cardoso JH, Mclaughlin M, Godt RE. Inhibitory influence of phosphate and arsenate on contraction of skinned skeletal and cardiac muscle. Am J Physiol; 1990; 259(6 Pt 1):C933-9.
18. Fitts RH., Kim DH, Witzman A. The development of fatigue during high intensity and endurance exercise. In: Exercise in health and disease. Edited by F. J. Agle and H. J. Montoye. Springfield. IL: Thomas.1981; 118-135.
19. Nosek T, Brotto MA.. Hydrogen peroxide disrupts Ca<sup>2+</sup> release from the sarcoplasmic reticulum of rat skeletal muscle fibers [see comments]. J. Appl Physiol; 1996; 81(2):731-7.

20. Dillard CJ, Litor RE, Savin WM, Dumelin.E, Tappel AL. effects of exercise vitamin E, and ozone on pulmonary function and lipid peroxidation. *Journal of Applied Physiology*. 1978; 45: 927-932.
21. Sumida S, Tanaka K, Kitao H y Nakadomo F. Exercise induced lipld peroxidation and leakage of enzymes before and after vitamin E supplementation, *International Journal of Biochemistry*, 1989; 21: 835-838.
22. Kanter MM, Hamlin RL, Unverferth DV, Davis MW, Merola AJ. Effect of exercise training on antioxidant enzymes and cardiotox-icity of foxorubicin. *Journal of Applied Physiology*, 59: 1298-1303, 1985.
23. Rokitzki L, Logemann E. Sagredos AN, Murfhy M, Wetzel Roth W, Keul J. Lipid peroxidation and antioxidative vitamins under extreme endurance stress, *Acta Physiologica Scandinavia*. 1994: 149-158.
24. Sharmanov AT, Aidarkhanov BB, Kurmangalinov SM. *Ann. Nutr. Metab.* 1990; 34: 143.