

УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ - ФАРМАЦЕУТСКИ ФАКУЛТЕТ
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ
КОМИСИЈИ ЗА ПОСЛЕДИПЛОМСКУ НАСТАВУ – ДОКТОРСКЕ СТУДИЈЕ

На седници Наставно-научног Већа Фармацеутског факултета, одржаној 11.4.2024. године, именована је Комисија за оцену завршене докторске дисертације под називом „**Утицај суплементације комплексом глијадина са екстрактом диње стандардизованим на садржај супероксид дисмутазе на параметре оксидативног статуса и физичке способности категорисаних спортиста**“ кандидата дипл. фарм. Олина Дудашове Петровичове у саставу:

1. **Др сц. Брижита Ђорђевић**, редовни професор, Универзитет у Београду – Фармацеутски факултет
2. **Др сц. Виолета Допсај**, редовни професор у пензији
3. **Др сц. Неда Милинковић**, доцент, Универзитет у Београду - Фармацеутски факултет

Чланови Комисије су прегледали приложену дисертацију и подносе Наставно-научном Већу Фармацеутског факултета, Универзитета у Београду следећи:

ИЗВЕШТАЈ

1. Основни подаци о кандидату и дисертацији

A. Основни подаци о кандидату

Олина Дудашова Петровичова је рођена 27.11.1985. год. у Београду. Основну школу је завршила у Ковачици као ђак генерације, а гимназију у Зрењанину као носилац Вукове дипломе. Фармацеутски факултет Универзитета у Београду, смер дипломирани фармацеут уписала је 2004. год, а завршила 2010. год. са просечном оценом 8,45. Дипломски рад под називом „Значај цинка у исхрани“ је одбранила на са оценом 10, на Катедри за броматологију. Након завршених студија месец дана је волонтирала у Универзитетској болници “*Soroka*”, *Beer Sheva*, Израел, сарађујући са клиничким фармацеутима у склопу *IPSF* програма размене студената. Током 2010. и 2011. године обавила је једногодишњи приправнички стаж за дипломиране фармацеуте у Апотеци „Београд“. Након обављеног стажа, положила је стручни испит за дипломиране фармацеуте. Докторске студије - модул Броматологија уписала је 2012/2013 школске године. Мастер академске студије, студијски програм Дијететски суплементи и козметички производи у унапређењу квалитета живота, уписала је школске 2023/2024. године и у процесу је испуњавања студијских обавеза. Запослена је у породичној апотеци у Ковачици од 2011. године до сада, изузев периода у којем је била ангажована на Фармацеутском факултету. Од фебруара 2017.

до фебруара 2018. била је ангажована на Катедри за броматологију на Фармацеутском факултету у звању сарадник у настави. Учествовала је у извођењу практичне наставе из обавезних предмета Броматологија, Контрола здравствене исправности намирница 1 и 2. У том периоду похађала је обуке усмерене на развој академских вештина наставно-научног особља Универзитета у Београду у склопу пројекта ТРАИН (eng. *Teaching and Research for Academic Newcomers, TRAIN*); модули Методологија истраживања, писање научних радова и Вештине држања ефективних презентација (настава и научни скупови) и предузетништво са писањем бизнис плана. Од октобра 2023. године ангажована је као сарадник у настави, ван радног односа, и учествује у припреми и извођењу практичне наставе на Катедри за броматологију на Фармацеутском факултету у Београду на смеровима магистар фармације и магистар фармације – медицински биохемичар на академским интегрисаним студијама, на обавезним предметима Броматологија, Дијететика, Контрола здравствене исправности намирница 1 и 2, као и на изборним предметима Анализа хране и дијететских производа. Такође учествује у извођењу практичне наставе на интегрисаним академским студијама на енглеском језику на обавезним предметима *Bromatology* и *Dietetics*. Била је члан комисија за одбрану 4 завршна рада. Рецензент је у међународном часопису.

Б. Наслов дисертације

„Утицај суплементације комплексом глијадина са екстрактом диње стандардизованим на садржај супероксид дисмутазе на параметре оксидативног статуса и физичке способности категорисаних спортиста“

В. Обим дисертације

Дисертација је написана на 128 стране и садржи седам поглавља: 1. *Увод*, 2. *Циљеви истраживања*, 3. *Испитаници и методе*, 4. *Резултати истраживања*, 5. *Дискусија*, 6. *Закључци* и 7. *Литература*. Дисертација садржи укупно 32 слика (16 у поглављу *Увод*, 5 у поглављу *Испитаници и методе*, и 11 у поглављу *Резултати истраживања*) и 40 табела (4 у поглављу *Увод*, 4 у поглављу *Испитаници и методе* и 32 у поглављу *Резултати истраживања*). У поглављу *Литература* је цитирано 206 литературних навода. На почетку докторске дисертације су изводи на српском и енглеском језику, затим следи садржај, док се на крају рада налазе кратка биографија кандидата и потписане изјаве кандидата о ауторству, истоветности штампане и електронске верзије и коришћењу докторске дисертације (обавезни Прилози 1, 2 и 3).

Г. Библиографски подаци

Олина Дудашова Петровичова је до сада објавила 2 научна рада у часописима међународног значаја (1 у часопису категорије М21 и 1 у часопису категорије М22), као и 1 саопштење са међународног скупа штампано у целини (М33), 2 саопштења са међународних и националних скупова штампаних у изводу (М34). Одржала је једно предавања на међународном скупу по позиву (М32).

2. Предмет и циљ дисертације

Оксидативни стрес предствља феномен који је широко проучаван са разних аспеката и повезује се са патогенезом многих хроничних обољења и метаболичких поремећаја. Узроци настанка оксидативног стреса могу бити бројни укључујући и интензивну физичку активност. Спортисти услед свакодневних тренинга су подложни развоју оксидативног стреса. Предмет ове докторске дисертације је да се испита ефекат суплементације са антиоксидативном препаратом који у себи сарджи екстракт диње стандардизован на садржај супероксид дисмутазе комбинован са глијадином (*GliSODin*®) у популацији категорисаних спортиста. Испитиван је ефекат суплементације на изабране параметре оксидативног статуса, маркера последице оксидативног стреса као и антиоксидативно заштите. Даље праћен је ефекат суплементације на параметре оштећења мишића и инфламације. Такође размотрен је и утицај суплементације на параметар пропустљивости црева и физичке способности спортиста. Истраживање је имало постављене следеће циљеве: ефекат суплементације на параметре крвне слике и одабране биохемијске параметре; ефекат суплементације на параметре оксидативног статуса; ефекат суплементације на одабране параметре инфламације и оштећења мишића, даље потенцијални утицај суплементације на појаву повећане пропустљивости црева и на параметре специфичне физичке припремљености спортиста. Сви параметри су мерени на почетку студије, пре суплементације и на крају студије, након 6 недеља дијетарне интвенције.

3. Основне хипотезе

Истраживања у оквиру ове дисертације била су заснована на хипотези да интензивна физичка активност доводи до појаве оксидативног стреса. Стога је постављена хипотеза да ће суплементација са *GliSODin*®-ом побољшати параметре оксидативног статуса. Даље, да ће суплементација услед смањеног оксидативног стреса довести до пада инфламације, оштећења мишића и повећане пропустљивости црева након 6 недеља суплементације. Такође је постављана хипотеза да ће услед суплементације и предпостављеног позитивног утицаја на оксидативни статус доћи до побољшања параметара који описују специфичну физичку припремљеност спортиста.

4. Приказ садржаја докторске дисертације

Увод даје детаљан приказ досадашњих сазнања из области које су непосредно везане за предмет ове докторске дисертације. На почетку увода направљен је осврт на значајну улогу умерене физичке активности у одржавању општег доброг здравља и превенцији настанка многих хроничних незаразних и метаболичких обољења. Сматра се да адаптивни процеси које умерена физичка активност активира су кључни у њеној превентивној улози, док интензивна физичка активност може имати и одређене непожељне ефекте пропорционално порасту интензитета и фреквенце вежбања. У првом делу увода описани су метаболички процеси које физичка активност покреће и адаптивни механизми који доводе до прилагођавања организма на овакве изазове. У другом делу уведени су појмови као што је слободни радикали, еустрес и оксидативни стрес и у каквој је вези физичка активност са њиховом појавом. Трећи део увода разматра који су све потенцијални извори слободних

радикала услед вежбања. Количина удахнутог кисеоника знатно већа у току физичке активности и метаболчки најактивнији су скелетни мишићи. Да би се обезбедиле довољне количине енергије за мишићни рад изузетно су активни процеси циклуса лимунске киселине, транспорта електрона дуж респираторни ланац и оксидативне фосфорилације који су кључни у синтезу енергетски богатог једињења АТП-а. Пошто је кисеоник главни акцептор електрона у току ових процеса, један део кисеоника бива редукован до супероксидног анјона стога се сматра да мишићи могу бити значајан извор слободних радикала. Такође ензими који су активни током физичке активности попут *NADPH* оксидазе (*NOX*), Ксантин оксидазе (*OX*) и Фосфолипазе А2 (*PLA2*) могу значајно да допринесу настанку слободних радикала у току физичке активности. Четврти део увода је кратак осврт на бројне физиолошке улоге слободних радикала. У петом делу увода објашњена је спона између физичке активности, слободних радикала и процеса инфламације. Наиме, сматра се да је упала једна од манифестације оксидативног стреса а с друге стране оксидативни стрес индукује синтезу медијатора упале. Интензивна физичка активност осим што доводи до стварања слободних радикала такође доводи до пораста нивоа цитокина (про- и анти-инфламаторних) и протеина акутне фазе који су главни медијатори упале. Уколико је количина синтетисаних слободних радикала и цитокина умерена они имају важну улогу у адаптационим процесима. Прекомерно стварање слободних радикала пак има многа непожељна дејства услед оксидације кључних молекула у организму укључујућу протеине, липиде и ДНК молекуле доводећи између осталог и до оштећења мишића што је детаљније описано у шестом делу увода. Антокисидативна заштита је подробно описана у седмом делу увода. Описана је функција антиоксиданаса у организму и њихова подела. Супероксид дисмутаза, глутатион пероксидаза и каталаза представљају главне ензимске антиоксидансе, објашњена је њихова улога и утицај физичке активности на њихову активност и синтезу. Даље уведени су неки до неензимских антиоксиданаса који се синтеишу у самом организму или се уносе путем исхране (нутритивни антиоксиданси). Оправданост праћења нивоа зонулина, као параметра повећане пропустљивости црева у оквиру ове студије је такође објашњена у оквиру овог дела увода. Осврт на литературу која се бави употребом како неензимских тако и ензимских антиоксиданаса у спорту је дат у завршним сегментима седмог дела увода. Осми део увода се односи на метаболчке процесе који се одвијају у организму током различитих типова физичке активности и када је који процес доминантан. У зависности од тога да ли се ради о аеробној или анаеробној физичкој активности долази до одговарајућег пораста концентрације лактата у крви спортиста. Управо праћење динамике пораста нивоа лактата у зависности од интензитета вежбања представља један од најпоузданијих параметара који нам указују на ниво специфичне физичке способности спортиста који је коришћен и у оквиру истраживања у групи веслача, док је физичка способност рекреативних спортиста поцењивана на основу фреквентне срчаног рада при одређеном оптерећењу.

Поглавље **Испитаници и методе** има два дела, од који се први се односи на избор испитаника, дизајн и протокол студије. Описан је почетак истраживања који је обухватао одабир потенцијалних учесника студије уз поштовање критеријума за укључивање, односно искључивање из студије. Сви учесници студије били су спортисти. Укључено је било 30 категорисаних веслача и 22 спортиста који се рекреативно баве спортом, тренирају у тератени. Истраживање у оквиру ове

дисертације је осмишљено као дијетарна интервенција, суплементација, која је реализована као проспективна, рандомизована, двоструко слепа, плацебо контролисана студија. Истраживање је одобрено од стране Етичког комитета за биомедицинска истраживања Фармацеутског факултета, Београд (број одлуке 2192/2). Студија је пратила етичке стандарде дефинисане Хелсиншком декларацијом. У студију је укључено 52 испитаника након изјашњавања и давања писменог пристанка за добровољно учествовање у студији. Трајање студије је било 6 седмица, а током дијетарне интервенције дефинисани су периоди узорковања биолошког материјала (почетак студије и на крају студије после 6 седмица). Материјал за дијетарну интервенцију је био дијететски препарат *GliSODin*® који садржи лиофилизовани екстракт диње (*Cucumis melo* L., Cucurbitaceae) *SOD B Extramel*® стандардизован на садржај супероксид-дисмутазе 90 IU/mg, дисперзибилан у води, комбинован са 40% хидроалкохолним меким гелом глијадина, осушен распршивањем на 50°C уз малтодекстрин да би се постигла теоретска активност 1 IU SOD/mg финалног сувог праха. Произвођач препарата је фирма *Isocell Nutra*, Париз, Француска. Плацебо капсуле садржале су малтодекстрин као замена за активни састојак, манитол, силицијум-диоксид и магнезијум-стеарат и произведене су од стране истог произвођача. Обе групе испитаника су добијале капсуле идентичног изгледа, 2 капсуле дневно сат времена пре тренинга или ујутру пре јела, даниме без тренинга. Други део овог поглавља садржи приказ метода коришћених у истраживању (антропометријска мерења; одређивање хематолошких, биохемијских и параметара липидног статуса; одређивање параметара оксидативног статуса, антиоксидативне заштите; одређивање инфламаторних параметара; одређивање зонулина и процена физичке способности спортиста). На крају овог поглавља, описани су статистички тестови који су послужили за анализу добијених резултата коришћењем *SPSS* статистичког програма (верзија 26.0, Чикаго, ИЛ, САД).

Поглавље **Резултати** садржи табеларни и графички приказ добијених резултата ове дисертације. Кандидат је приказао оригиналне резултате на јасан и свеобухватан начин кроз 11 слика и 32 табеле објашњавајући их личним тумачењем а на основу података публикованим у релевантној литератури. Овај део докторске дисертације садржи следеће делове: 1. Опште податке о испитаницима; 2. Утицај суплементације *GliSODin*®-ом на параметре крвене слике и одабране биохемијске параметре; 3. Утицај суплементације на одабране параметре оксидативног статуса; 4. Утицај суплементације *GliSODin*®-ом на одабране параметре инфламације и оштећења мишића; 5. Утицај суплементације *GliSODin*® -ом на ниво зонулина; 6. Утицај суплементације *GliSODin*® -ом и редовног тренирања на параметре физичке способности.

У поглављу **Дискусија** прокоментарисани су добијени резултати у складу да постојећом литературом и сазнањима.

На крају дисертације дати су **Закључци** који произилазе из анализе добијених резултата, а у складу су са постављеним циљевима истраживања.

У поглављу **Литература** наведено је 206 референци (Ванкуверски стил цитирања).

5. Остварени резултати и научни допринос докторске дисертације

У студију у оквиру ове докторске дисертације је укључено 52 испитаника, и то 30 веслача и 22 рекреативна спортиста. Обе групе су рандомизацијом подељене у две групе, експерименталну групу у којој су учесници узимали с капсуле *GliSODin*® 500mg (15 веслача у групи веслача и 10 рекреативних спортиста у групи рекреативаца), и плацебо групу (15 веслача у групи веслача и 12 рекреативних спортиста у групи рекреативаца), који су узимали плацебо облик, 2 капсуле једном дневно, током 6 седмица. Антропометријски подаци су се разликовали између групе веслача и рекреативних спортиста, веслачи су имали значајно већу телесну масу и висину од рекреативних спортиста с тим што је њихов релативни однос у виду индекса телесне масе (*BMI*) није разликовао. Када су у питању тренажни подаци веслачи су имали значајно дуже тренинге, са више тренинга у току недеље. Није уочена статистички значајна разлика у поменутих вредностима унутар група веслача и рекреативних спортиста. Када се упореде резултати крвне слике веслача и рекреативнаца на почетку студије неуочава се статистички значајна разлика осим више вредности *MCH* у групи веслача ($p=0,026$) али у оквиру референтног опсега. Мерени биохемијски параметри се нису значајно разликовали у ове две групе спортиста, једино је вредност глукозе била виша у групи веслача, не прелазећи границу референтног опсега вредности.

У наредним деловима дисертације анализиран је утицај суплементације *GliSODin*®-ом на параметре крвне слике. У групи суплементираних веслача је *MCHC* ($p=0,024$) а у групи суплементираних рекреативних спортиста су *MCHC* ($p<0,001$) и *MCH* ($p=0,001$) вредности биле више након суплементације, не прелазећи референтни опсег и могуће објашњење јесте блага дехидратација која је врло често присутна код спортиста услед неадекватне хидратације. Разматран је и утицај интензивне физичке активности на биохемијске параметре на почетку студије. Уочен је значајан пораст трансаминазе, *ALT* ($p=0,002$ е.г.) у групи веслача, док је у групи рекреативаца ниво *AST* ($p=0,031$ е.г.; $p=0,014$ к.г.) био виши након тренинга. Након интензивног тренинга су измерене значајно више вредности глукозе ($p<0,001$ е.г.; $p<0,001$ к.г.), креатинина ($p=0,003$ е.г; $p=0,049$ к.г.), албумина ($p<0,001$ е.г.; $p=0,040$ к.г.) и укупних протеина ($p=0,015$ е.г; $p=0,020$ к.г.) на почетку студије у групи веслача док је у групи рекреативаца дошло до значајне промене истих биохемијских параметара. Ови резултати указују да је примењени тренинг био довољно интензиван, доводећи до очекиваних промена биохемијских параметара. На крају студије забележене су сличне промене, пораст *AST* је био значајан услед тренинга у експерименталној групи веслача ($p=0,014$ е.г.) и у обе групе рекреативаца ($p=0,040$ е.г.; $p=0,003$ к.г.). Концентрације глукозе ($p<0,001$ е.г.; $p<0,001$ к.г), креатинина ($p<0,001$ е.г.; $p<0,001$ к.г.) и албумина ($p=0,009$ е.г; $p=0,038$ к.г.) су биле више у обе групе веслача, експерименталној и контролној, након тренинга док је значајан пораст глукозе ($p=0,005$) и креатинина ($p=0,023$) био присутан само у контролној групи рекреативних спортиста након тренинга на крају студије. Сматра се да је промена ових параметара пре свега последица тренинга а суплементација није утицала на њихову промену.

Оскидативни статус спортиста и динамика његове промене под утицајем примењеног третмана у студији је процењиван на основу вредности тоталног

оксидативног статуса (*TOS*) и концентрација продуката узнапредовале оксидације протеина (*AOPP*) и мерењем концентрације малондиалдехида (*MDA*) као показатеља оксидације липида. Утицај примењеног третмана на антиоксидативни статус праћен је одређивањем тоталног антиоксидативног статуса (*TAS*) укупног садржаја *SH* група, мерењем концентрације ензима супероксид дисмутазе (*SOD*) и глутатион пероксидазе (*GPX*) у серуму, на почетку студије и након 6 седмица суплементације. Није било статистички значајне разлике између почетних вредности анализираних параметара у обе посматране групе осим више вредности *GPX* у групи веслача на почетку студије. Интензиван тренинг у групи веслача је довео до значајног порасте *MDA* у обе групе ($p=0,024$ е.г; $p=0,004$ к.г.) док је *SOD* ниво био значајно виши само у контролној групи ($p=0,050$ к.г.). Оно што је значајан допринос ове студије јесте да је након суплементације у експерименталној групи веслача забележен значајно нижи ниво *TOS* ($p=0,039$) након интензивног тренинга и *MDA* ($p<0,001$) у поређењу са контролном групом. Посматрајући релативне промене мерених вредности у односу на тест и суплементацију уочен је значајно већи пораст ΔMDA у контролној групи веслача на тесту након суплементације (T_2 , $p=0,001$). Нешто другачији резултати су забележени у групи рекреативних спортиста где тренинг на почетку студије није довео до промена параметара оксидативног статуса а након суплементације је ниво *TOS* ($p=0,013$) и *AOPP* ($p=0,032$) био значајно нижи у суплементационој групи након вежбања а пораст *TOS* ($p=0,008$) и пад *TAS* ($p=0,020$) значајно већи у контролној групи рекреативних спортиста. Вредности релативне промене параметара у односу на тест и суплементацију су издвојиле значајно већи пораст ΔTOS ($p=0,050$) у контролној групи рекреативаца након тренинга после периода суплементације. Упоредивањем релативне промена параметара оксидативног статуса између експерименталних и контролних група веслача и рекреативаца јасно се види да интензивнији тренинг доводи до већег оксидативног стреса али се може приметити да суплементација ублажава последице интензивног вежбања када је оксидативни стрес у питању јер поређењем експерименталних група се оучава значајан пораст ΔMDA ($p=0,010$) само на тесту пре суплементације. С друге стране када се пореде контролне групе ΔMDA на тесту након суплементације ($p=0,002$) и свеукупна промена током целе студије ΔMDA ($p=0,015$) је значајно већа у групи веслача него у контролној групи рекреативаца.

Када су у питању параметри инфламације и оштећења мишића у питању, на почетку студије је ниво *IL-6* био виши у групи веслача ($p=0,054$) а *IL-8* ($p=0,001$) у групи рекреативних спортиста. Иницијални тренинг је довео до пораста *LDH* ($p=0,001$ е.г; $p=0,005$ к.г.), *IL-8* ($p<0,001$ е.г; $p<0,001$ к.г.) и *IL-10* ($p<0,001$ е.г; $p=0,009$ к.г.) у групи веслача и до пораста *IL-8* ($p=0,045$ е.г) и *IL-10* ($p=0,014$ к.г.). Након суплементације у групи веслача је услед тренинга био присутан пораст *LDH* ($p=0,003$ е.г; $p=0,046$ к.г.) као и *IL-8* ($p<0,001$ е.г; $p=0,006$ к.г.) , *IL-10* ($p<0,001$ е.г; $p=0,028$ к.г.) и *IL-6* ($p=0,032$ к.г.). Међутим, оно што је значајан резултат ове студије јесте да је ниво проинфламаторног *IL-6* био значајно нижи у експерименталној групи ($p=0,030$) пре тренинга и ниво *IL-8* је био нижи и пре ($p=0,044$) и након тренинга ($p=0,007$) У групи рекреативних спортиста након суплементације је измерен значајан пораст *IL-10* ($p=0,002$ к.г.) и *IL-6* ($p=0,003$ е.г.) услед тренинга али је зато концентрације *CRP* била нижа у суплементационој групи веслача и пре ($p=0,019$) и након тренинга ($p=0,002$). Овакви резултати указује на потенцијално антиинфламаторно деловање примењене дијетарне интервенције. Када су упоређене релативне промене ових

параметара између експерименталних и контролних група спортиста уочен је виши тренд пораста параметара оштећења мишића у групи веслача што се може приписати примени много интензивнијег тренинга док је пораст проинфламаторних цитокина био виши у групи рекреативних спортиста највероватније услед слабије адаптације на интензивну физичку активност.

Зонулин као параметар повећање пропустљивости црева је на почетку студије био виши у групи рекреативних спортиста али у оквиру реферетног опсега. Примењен тренинг и дијетарна интервенција нису значајно мењале вредности овог параметра у посматраним групама испитаника. Релативни пораст зонулина је био значајно виши у контролној групи након финалног тестирања ($p=0,050$) и свеукупно у току студије ($p=0,007$) у поређењу са експерименталном групом рекреативних спортиста што свакако указује да глијадин који се налази у саставу суплемента није довео до нежељеног пораста нивоа зонулина. Релативни пораст зонулина је био већи у групи веслача на иницијаном ($p=0,050$ е.г; $p=0,001$ к.г.) и финалном тестирању ($p=0,001$ е.г.) што потврђује чињеницу из литературе да је пораст нивоа зонулина зависан од интензитета физичке активности.

Промена специфичне физичке припремљености код веслача је праћена променом максималне концентрације лактата и извршеног рада као и рада на 4 mmol/L и 15 mmol/L концентрације лактата. Није било значајне разлике међу групама на оба теста, пре и након суплементације. Ипак релативна прораств извршеног рада на 4 mmol/L ($p=0,050$) и 15 mmol/L ($p=0,020$) концентрације лактата је била значајно виши у суплементираној групи веслача. Управо овакви резултати указују да се боља метаболичка адаптираност у експерименталној групи може повезати са утицајем суплементације. Физичка способност у групи рекреативних спортиста је праћена преко фреквенце срчаног рада под одређеним напором, где није било значајне разлике међу групама.

6. Упоредна анализа резултата кандидата са подацима из литературе

У оквиру ове докторске дисертације испитиван је утицај суплементације комбинацијом глијадина и екстракта диње стандардизованим на садржај супероксид дисмутазе, антиоксидативног препарата, на неколико сетова параметара у групи врхунских категоријских и рекреативних спортиста. Да би могла да се процени специфична физичка припремљеност спортиста сви спортисти су тестирани на одговарајући начин на почетку и на крају студије што је протокол који је примењиван и у осталим студијама приближног дизајна (1,2). Веслачи су тестирани на веслачком ергометру а рекреативни спортисти су радили тренинг у теретани уз постизање задате фреквенце рада срца. Широко је прихваћена чињеница да умерена физичка активност има бројне позитивне ефекте на здравља људи (3,4) али велико физичко оптерећење се повезује и са појавом нежељених ефеката на здравље (5) које се у великој мери повезује са појавом оксидативног стреса услед физичке активности (6). Стога у оквиру студије праћен је утицај самог тренинга на мерене биохемијске параметре и крвну слику спортиста пре суплементације али и након суплементације на исти начин. Хематолошки параметри се често испитују када су спортисти у питању јер је њихова промена је у корелацији са перформансом спортиста. Појам

„спортске анемије” (7) се повезује са популацијом професионалних спортиста (8). У посматраној групи спортиста сви хематолошки параметри су улазили у оквире референтних вредности и примењена суплементације није утицала на њихове вредности слична као у студији са веслачима који су били суплементирани соком од нара (9). Примењени тренинг је довео до значајног пораста глукозе у обе групе спортиста што је у складу са испитивањима који потврђују да интензиван тренинг доводи иницијално до пораста нивоа глукозе у серуму (10). Такође забележен је пораст и креатинина, албумина и укупних протеина након тренинга што је у складу са подацима доступним у релевантној литератури (11). Суплементација није утицала на промене ових параметара.

Интензивна физичка активности доводи до настанка оксидативног стреса (12,13). Повишена синтеза слободних радикала у периодима напорних тренинга без довољно дугог опоравка могу довести до оштећења мишића и пада перформансе па је у интересу ове студије било да се провери дејство суплементације на одабране показатеље оксидативног статуса. Процена укупног антиоксидативног статуса је рађена уз помоћ *TAS*-а и примењени тренинг и суплементације нису имали значајан утицај на промену његове вредности. Постоје различите информације у литератури о утицају физичке активности на вредност *TAS*-а, од значајног пораста (14,15) до врло благог пораста код веслача (16,17) па до пада вредности непосредно након вежбања (18) што је у складу са резултатима ове студије, где је забележен пад вредности али је значаност изостала сем у контролној групи веслача на финалном тестирању. Укупни оксидативни статус је мерен помоћу *TOS* који представља укупни садржај оксидованих супстанци у серуму (19) тренинг је узроковао пораст вредности. Суплементације је пак довела до значајно нижих вредности овог параметра у експерименталним групама спортиста, ово је значајан резултат које сличне студије које су разматрале утицај суплементације са супероксид дисмутазом биљног порекла нису показале, јер нису уврстиле овај параметар у свој протокол (1,2,20). Примењена суплементација је је довела до пораста нивоа *SOD*-а али без статистичке значајности осим вишег нивоа ензима у експерименталној групи рекреативних спортиста након финалног тестирања. Студије суплементације рониоца са 1000 mg *GliSODin*®-а у току 2 седмице није довела до пораста овог антиоксидативног ензима. Студија са веслачима Пољског националног тима имала је исход сличнији резултатима ове студије, где је суплементације са 500mg *GliSODin*®-а довела до значајног пораста активности *SOD*-а. Суплементација и тренинг нису имали значајан утицај на ниво *SH* група док је ниво *AOPP* био значајно нижи у суплементираној групи рекреативних спортиста и пре и након финалног тестирања. Параметар оксидације липида *MDA* је бележио значајан пораст након тренинга у складу са резултатима студије које су посматрале ефекат интензивне физичке активности на параметре оксидације липида (21). Ипак након 6 недеља суплементације ниво *MDA* је био значајно нижи у обе суплементиране групе и пре и након тренинга. Студија са веслачима Пољског

националног тима није забележила овакав пад вредности док је у групи фудбалера суплементираних са сложеним антиоксидативним суплементом *Resurgex Plus* који је имао 500mg *GliSODin*®-а у свом саставу довело до значајног пада *LPO* (липидних хидропероксида) и мањег пораста *8-izoprostana* након 4 недеље суплементације, нижи ниво *8-izoprostana* је измерен и у студији са супелметираним рониоцима. Овакви резултати се могу сматрати да су у складу са резултатима ове студије.

У наредном делу истраживања анализиран је утицај суплементације са *GliSODin*®-ом на ниво биохемијских параметара оштећења мишића укључујући креатин киназу (*CK*), лактат дехидрогеназу (*LDH*), *AST* и *ALT*. Тренинг који су спортисти радили на тестирању на почетку и на крају периода суплементације је довео до пораста ових параметара али суплементације није имала статистички значајан утицај на ове промене што је слично налазима студије са веслачима Пољског тима где је праћена промена концентрације *CK* и *LDH* (1) док је студија са фудбалерима (2) забележила ниже иницијалне вредности, пре тренинга, *CK* након суплементације. Утицај суплементације на параметре инфламације је праћен мерењем промене концентрације *IL-6*, *IL-8*, *IL-10* и *CRP*-а. Суплементација је довела до пада проинфламаторних цитокина *IL-6*, *IL-8* у групи веслача и пада *CRP*-а у групи рекреативних спортиста. Слични резултати су добијени у студији са фудбалерима суплементираним који садржи *GliSODin*® у себи, где је такође дошло до значајно мањег пораста *IL-6*, услед интензивног вежбања, након 7 недеља суплементације (22). Док је у студији са веслачима (1) дошло до значајног пада *CRP* након суплементације.

Пошто је глијадин, саставни део препарата коришћеног у дијетарној интервенцији у склопу ове студије, један од главних окидача ослобађања зонулина (23) део студије је посваћен праћењу промене његове концентрације у серуму. Зонулин указује на постојање повећане пропустљивости црева. Интензивна физичка активност се такође повезује са порастом пропустљивости црева (24,25). тако да је значајно да се испита овај аспект деловања суплемента. Резултати студије су указали да ни тренинг ни суплементације нису довели до значајног пораста зонулина. Оваква анализа није до сада рађена у студијама које су се бавиле суплементацијом са *GliSODin*®-ом стога је овај налаз врло значајан.

Пошто је студија укључивала спортисте један од аспеката који су испитивани јесте и утицај суплементације на показатеље физичке способности односно специфичну физичку припремљености спортиста. Резултати студије су указали на бољу метаболичку ефикасност мишића на одрђеним нивоима напора и то на 4 mmol/L и 15 mmol/L концентрацији лактата. Ово је такође резултат који није до сада на овакав начин приказан у релевантној литератури и представља резултат који може да подстакне даља истраживања о утицају антиоксидативних суплементана на физичку способност спортиста користећи приказане индикаторе. У групи рекреативних

спортиста није измерен утицај суплементације на ниво физичке способности спортиста.

Цитирана литература

1. Skarpanska-Stejnborn A, Pilaczynska-Szczesniak L, Basta P, Deskur-Smielecka E, Woitas-Slubowska D, Adach Z. Effects of oral supplementation with plant superoxide dismutase extract on selected redox parameters and an inflammatory marker in a 2,000-m rowing-ergometer test. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 2011; 21(2):124-34. <https://doi.org/10.1123/ijsnem.21.2.124>.
2. Arent SM, Pellegrino JK, Williams CA, Difabio DA, Greenwood JC. Nutritional supplementation, performance, and oxidative stress in college soccer players. *J Strength Cond Res.* 2010; 24(4):1117-24. <https://doi.org/10.1519/JSC.0b013e3181cb70b8>.
3. World Health Organization. Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013-2020. *World Health Organization.* 2013. Available from <https://www.who.int/publications/i/item/9789241506236>
4. Sharifi-Rad M, Anil Kumar NV, Zucca P, Varoni EM, Dini L, Panzarini E, et al. Lifestyle, oxidative stress, and antioxidants: Back and forth in the pathophysiology of chronic diseases. *Front. physiol.* 2020; 11: 694. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00694>
5. Nieman DC. Exercise, upper respiratory tract infection, and the immune system. *Med Sci Sports Exerc.* 1994; 26(2): 128-39. <https://doi.org/10.1249/00005768-199402000-00002>
6. Simioni C, Zauli G, Martelli AM, Vitale M, Sacchetti G, Gonelli A, Neri LM. Oxidative stress: role of physical exercise and antioxidant nutraceuticals in adulthood and aging. *Oncotarget.* 2018;9(24):17181-98. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.24729>
7. Yoshimura H. Anemia during physical training (sports anemia). *Nutr Rev.* 1970 Oct;28(10):251-3. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.1970.tb06150.x>.
8. Chatard JC, Mujika I, Guy C, Lacour JR. Anaemia and iron deficiency in athletes. Practical recommendations for treatment. *Sports Med.* 1999; 27(4):229-40. <https://doi.org/10.2165/00007256-199927040-00003>.
9. Urbaniak A, Basta P, Ast K, Wołoszyn A, Kuriańska-Wołoszyn J, Latour E, Skarpańska-Stejnborn A. The impact of supplementation with pomegranate fruit (*Punica granatum L.*) juice on selected antioxidant parameters and markers of iron metabolism in rowers. *J Int Soc Sports Nutr.* 2018; 15(1):35. <https://doi.org/10.1186/s12970-018-0241-z>.
10. Marliss EB, Simantirakis E, Miles PD, Hunt R, Gougeon R, Purdon C, Halter JB, Vranic M. Glucose turnover and its regulation during intense exercise and recovery in normal male subjects. *Clin Invest Med.* 1992; 15(5):406-19.
11. Priest JB, Oei TO, Moorehead WR. Exercise-induced changes in common laboratory tests. *Am J Clin Pathol.* 1982; 77(3):285-9. <https://doi.org/10.1093/ajcp/77.3.285>.
12. Packer L. Oxidants, antioxidant nutrients and the athlete. *J Sports Sci.* 1997; 15(3):353-63. <https://doi.org/10.1080/026404197367362>.

13. Alessio HM. Exercise-induced oxidative stress. *Med Sci Sports Exerc.* 1993; 25(2):218-24.
14. Skenderi KP, Tsironi M, Lazaropoulou C, Anastasiou CA, Matalas AL, Kanavaki I, Thalmann M, Goussetis E, Papassotiriou I, Chrousos GP. Changes in free radical generation and antioxidant capacity during ultramarathon foot race. *Eur J Clin Invest.* 2008; 38(3):159-65. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2007.01917.x>.
15. Shing CM, Peake JM, Ahern SM, Strobel NA, Wilson G, Jenkins DG, Coombes JS. The effect of consecutive days of exercise on markers of oxidative stress. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2007; 32(4):677-85 <https://doi.org/10.1139/H07-051>.
16. Kyparos A, Vrabas IS, Nikolaidis MG, Riganas CS, Kouretas D. Increased oxidative stress blood markers in well-trained rowers following two thousand-meter rowing ergometer race. *J Strength Cond Res.* 2009; 23(5):1418-26. <https://doi.org/10.1519/JSC.0b013e3181a3cb97>.
17. Skarpanska-Stejnborn A, Basta P, Pilaczyńska-Szcześniak Ł. The influence of supplementation with the black currant (*Ribes nigrum*) extract on selected prooxidative-antioxidative balance parameters in rowers. *Studies in Physical Culture & Tourism.* 2006; 13(2):51-58
18. Watson TA, Callister R, Taylor RD, Sibbritt DW, MacDonald-Wicks LK, Garg ML. Antioxidant restriction and oxidative stress in short-duration exhaustive exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 2005; 37(1):63-71. <https://doi.org/10.1249/01.mss.0000150016.46508.a1>.
19. Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clin Biochem.* 2004; 37(2):112-9. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2003.10.014>.
20. Muth CM, Glenz Y, Klaus M, Radermacher P, Speit G, Leverve X. Influence of an orally effective SOD on hyperbaric oxygen-related cell damage. *Free Radic Res.* 2004; 38(9):927-32. <https://doi.org/10.1080/10715760412331273197>.
21. Kiyici F, Kishali NF. Acute effect of intense exercises on serum superoxide dismutase, catalase and malondialdehyde levels in soccer players. *J Sports Med Phys Fitness.* 2012 Feb;52(1):107-11. PMID: 22327094.
22. Arent SM, Davitt P, Golem DL, Williams CA, McKeever KH, Jaouhari C. The effects of a post-workout nutraceutical drink on body composition, performance and hormonal and biochemical responses in Division I college football players. *Comp Exerc Physiol.* 2009; 6(2):73-80. <https://doi.org/10.1017/S1755254009990134>
23. Fasano A. Zonulin and its regulation of intestinal barrier function: the biological door to inflammation, autoimmunity, and cancer. *Physiol Rev.* 2011;91(1):151-75. <https://doi.org/10.1152/physrev.00003.2008>.
24. Sadowska-Krepa E, Rozpara M, Rzetecki A, Bańkowski S, Żebrowska A, Pilch W. Strenuous 12-h run elevates circulating biomarkers of oxidative stress, inflammation and intestinal permeability in middle-aged amateur runners: A preliminary study. *PLoS One.* 2021; 16(4):e0249183. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0249183>.
25. Costa RJS, Snipe RMJ, Kitic CM, Gibson PR. Systematic review: exercise-induced gastrointestinal syndrome-implications for health and intestinal disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017; 46(3):246-265. <https://doi.org/10.1111/apt.14157>.

7. Објављени и саопштени резултати који чине део докторске дисертације

M20

1. **Dudašova Petrovičova O**, Stanković I, Milinković N, Dopsaj V, Đorđević B, Dopsaj M. Effects of 6-Week supplementation with GliSODin on parameters of muscle damages, metabolic, and work performance at international level rowers after specific maximal effort. *Biology* 2022; 11(10):1437.
doi:10.3390/biology11101437
IF (2022) = 4,4; Biology (21/92) ; M21
2. **Dudašova Petrovičova O**, Stanković I, Đorđević B, Dopsaj V, Milinković N, Dopsaj M. How Supplementation with SOD-Rich Plant Extract, Combined with Gliadin, Can Affect Oxidative Stress Markers and Zonulin Levels in Exercise-Induced Oxidative Stress. *Metabolites*. 2023; 13(12):1200.
<https://doi.org/10.3390/metabo13121200>
IF (2022) = 4,5; Metabolites (106/285); M22

M33

1. **Dudašova Petrovičova O**, Stanković I, Milinković N, Dopsaj V, Đorđević B, Dopsaj M. Effects of oral supplementation with plant superoxide dismutase extract on count of leukocyte and its subpopulation in elite rowers: a pilot study. *Book of Proceedings of XXIII Scientific Conference „FIS COMMUNICATIONS 2021“*, Niš 2021: 175-180

M34

1. **Dudašova Petrovičova O**, Stanković I, Milinković N, Dopsaj V, Đorđević B, Dopsaj M. Influence of orally effective superoxide dismutase on parameters of oxidative stress and inflammatory parameters induced by intensive physical activity. *Book of abstracts of 14th International congress on nutrition, Belgrade 2021*: 95.
2. **Dudašova Petrovičova O**, Stanković I, Đorđević B, Milinković N, Dopsaj V, Dopsaj M. Effects of Plant-Origin Superoxide Dismutase Supplementation on Selected Parameters of Inflammation and White Blood Cell Count in Athletes. *Proceedings*. 2023; 91(1): 22.
<https://doi.org/10.3390/proceedings2023091022>. (oral)

8. Провера оригиналности докторске дисертације

На основу Правилника о поступку провере оригиналности докторских дисертација које се бране на Универзитету у Београду и налаза у извештају из програма *iThenticate* којим је извршена провера оригиналности докторске

дисертације „Утицај суплементације комплексом глијадина са екстрактом диње стандардизованим на садржај супероксид дисмутазе на параметре оксидативног статуса и физичке способности категорисаних спортиста“, аутора Олине Ј. Дудашове Петровичове, констатујем да утврђено подударате текста износи **11%**. Овај степен подударности последица је коришћења тачно дефинисаних назива и општих места, библиографских података односно навођена коришћене литературе, као и података из претходно публикованих резултата докторандових истраживања, који су проистекли из његове дисертације, што је у складу са чланом 9. Правилника.

9. Закључак са образложењем научног доприноса докторске дисертације

Детаљном анализом приложене докторске дисертације Комисија је констатовала да је дисертација приказана на јасан и прегледан начин и да су сви постављени циљеви у потпуности реализовани. Експерименти су организовани и спроведени у складу са савременим стандардима истраживања која укључују дијетарне интервенције у области броматологије.

Подаци представљени у дисертацији дају оригиналан научни допринос бољем разумевању утицаја планске интензивне физичке активности у виду тренинга на појаву оксидативног стреса у групи категорисаних спортиста. Објашњава аспекте примене суплемената са антиоксидативним деловањем у популацији спортиста. Дисертација даје детаљан преглед резултата који указују на утицај примењене суплементације на параметре крвне слике, одабране биохемијске параметре као и параметре оксидативног статуса, оштећења мишића и инфламације. Такође, допринос дисертације је и размотрен утицај суплементације на параметар повећане пропустљивости црева и индикаторе специфичне физичке припремљености категорисаних спортиста укључених у студију.

10. Мишљење и предлог комисије

На основу свега изложеног, Комисија сматра да је дипл. фарм. Олина Дудашова Петровичова остварила постављене истраживачке циљеве и да резултати ове докторске дисертације представљају оригиналан и значајан научни допринос, што је потврђено њиховим објављивањем у два рада у међународним часописима.

Комисија предлаже Наставно-научном већу Фармацеутског факултета Универзитета у Београду да прихвати позитиван Извештај о завршеној докторској дисертацији дипл. фарм. Олине Дудашове Петровичове под називом „**Утицај суплементације комплексом глијадина са екстрактом диње стандардизованим на садржај супероксид дисмутазе на параметре оксидативног статуса и физичке способности категорисаних спортиста**“ и упути га Већу научних области медицинских наука, ради добијања сагласности за јавну одбрану.

У Београду, 10.5.2024.

Чланови Комисије:

Др сц. Брижита Ђорђевић, редовни професор
Универзитет у Београду – Фармацеутски факултет
Председник Комисије

Др сц. Виолета Допсај, редовни професор у пензији

Др сц. Неда Милинковић, доцент,
Универзитет у Београду - Фармацеутски факултет