

Факултет Фармацеутски

УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ

01 број
(Број захтева)Већу научних области медицинских наука
(Назив већа научне области коме се захтев упућује)20.06.2024.
(Датум)**ЗАХТЕВ**

за давање сагласности на одлуке о усвајању извештаја Комисије за оцену докторске дисертације и о именовању комисије за одбрану

Молимо да, сходно члану 47. ст. 5. тач. 4. Статута Универзитета у Београду ("Гласник Универзитета", број 186/15-пречишћени текст и 189/16), дате сагласност на одлуку о усвајању извештаја Комисије за оцену докторске дисертације:

КАНДИДАТ ДУДАШОВА ПЕТРОВИЧОВА (ЈАРОСЛАВ) ОЛИНА
(име, име једног од родитеља и презиме)

студент докторских студија на студијском програму Фармацеутске науке
пријавио је докторску дисертацију под називом:

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

из научне области: БРОМАТОЛОГИЈА

Универзитет је дана 28.02.2023.године својим актом под бр. 02-01 број 61206-575/2-23 дао сагласност на предлог теме докторске дисертације која је гласила:

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

Име и презиме ментора : - Проф др. Иван Станковић, редовни професор, Универзитет у Београду – Фармацеутски факултет;
- Проф др. Миливој Допсај, редовни професор, Универзитет у Београду – Факултет спорта и физичког васпитања

Комисија за оцену докторске дисертације именована је на седници одржаној 11.04.2024.године одлуком факултета под бр. 01 бр.870/2, у саставу:

Име и презиме члана
комисије

звање

научна област

Установа у којој
је запослен

1. Др сци. Брижита Ђорђевић, редовни професор, Универзитет у Београду – Фармацеутски факултет
2. Др сци. Виолета Допсај, редовни професор у пензији, Универзитет у Београду – Фармацеутски факултет (у пензији од 01.10.2023.године)
3. Др сци. Неда Милинковић, доцент, Универзитет у Београду - Фармацеутски факултет

Напомена: уколико је члан Комисије у пензији навести датум пензионисања.

Датум стављања извештаја Комисије и докторске дисертације на увид јавности: 16.05.2024.године.

Наставно-научно веће факултета усвојило је извештај Комисије за оцену докторске дисертације наследници одржаној дана 20.06.2024.године.

Комисија за одбрану докторске дисертације именована је на седници одржаној 11.04.2024.године

одлуком факултета под бр. 01 број 870/2, у саставу:

Име и презиме члана комисије	звање	научна област	Установа у којој је запослен
1. Др сци. Брижита Ђорђевић, редовни професор, Универзитет у Београду – Фармацеутски факултет			
2. Др сци. Виолета Допсај, редовни професор у пензији, Универзитет у Београду – Фармацеутски факултет (у пензији од 01.10.2023.године)			
3. Др сци. Неда Милинковић, доцент, Универзитет у Београду - Фармацеутски факултет			
Напомена: уколико је члан Комисије у пензији навести датум пензионисања.			

ДЕКАН ФАКУЛТЕТА

- Прилози:
1. Одлука Наставно-научног већа о усвајању извештаја Комисије за оцену докторске дисертације и одлука о именовању Комисије за одбрану докторске дисертације
 2. Извештај Комисије о оцени докторске дисертације
 3. Примедбе на извештај Комисије о оцени докторске дисертације (уколико их је било) и мишљење Комисије о примедбама

Напомена: Факултет доставља Универзитету захтев са прилозима у електронској форми и у једном писаном примерку за архиву Универзитета

УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ
ФАРМАЦЕУТСКИ ФАКУЛТЕТ
11000 - БЕОГРАД
Ул. Војводе Степе 450.
01. број _____
20.06.2024. године

На основу члана 28. Статута и предлога Комисије за последипломске студије, Наставно-научно веће Универзитета у Београду – Фармацеутског факултета на седници одржаној 20.06.2024. године, донело је

О Д Л У К У

ПРИХВАТА СЕ позитиван извештај Комисије за оцену и одбрану завршене докторске дисертације, кандидата дипл. фармацеута Олине Дудашове Петровићуве под насловом: „Утицај суплементације комплексом глијадина са екстрактом диње стандардизованим на садржај супероксид дисмутазе на параметре оксидативног статуса и физичке способности категорисаних спортиста“ и упућује Већу научних области медицинских наука на усвајање, а по добијеној писаној сагласности одобрава јавна одбрана пред Комисијом у саставу:

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

Универзитет је дана 28.02.2023. године својим актом бр.: 02-01 бр: 61206-575/2-23 дао сагласност на предлог теме докторске дисертације.

Кандидат дипл. фарм. Олина Дудашова Петровићова, објавила је резултате из ове докторске дисертације у једном раду категорије M21 и једном раду категорије M22 у међународним часописима са СЦИ листе:

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

Одлуку доставити: именованој, Универзитету, члановима комисије, декану, секретару, продекану за последипломске студије, менторима (Проф др. Иван Станковић

и Проф др. Миливој Допсај), Одсеку за наставу и студентска питања, Одсеку за правне и опште послове, пословном секретару и архиви.

**ПРЕДСЕДНИК
НАСТАВНО-НАУЧНОГ ВЕЋА
ФАРМАЦЕУТСКОГ
ФАКУЛТЕТА**

Проф. др Слађана Шобајић

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 Петровићове 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

А. Основни подаци о кандидату

Олина Дудашова Петровићова 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 представља 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 дисмутаза 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 интервенције.

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 респираторног ланца 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 аниона 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 процењивана на основу фреквенце 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 лиофилизирани 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 вредост 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 ($T2$, $p=0,001$). 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 де 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 прораст 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 категорисаних 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 разматрале 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 супменетације 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 специфичнр физичке 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 концентацији 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-Krępa 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 Петровићове, констатујем да утврђено подударање 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 интезивне 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 Петровићова 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 Петровићове 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

ОЦЕНА ИЗВЕШТАЈА О ПРОВЕРИ 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 подударање 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 њене дисертације, што је у складу са чланом 9. Правилника.

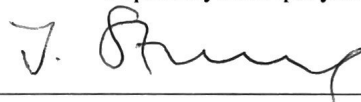
На основу свега изнетог, а у складу са чланом 8. став 2. Правилника о поступку провере оригиналности докторских дисертација које се бране на Универзитету у Београду, изјављујем да извештај указује на оригиналност докторске дисертације, те се прописани поступак припреме за њену одбрану може наставити.

У Београду, 25.04.2024 године

Ментор

Др сц. Иван Станковић

редовни професор, Универзитет у Београду –
Фармацеутски факултет



Article

Effects of 6-Week Supplementation with GliSODin on Parameters of Muscle Damages, Metabolic, and Work Performance at International Level Rowers after Specific Maximal Effort

Olina Dudašova Petrovičova ^{1,*}, Ivan Stanković ¹, Neda Milinković ¹ , Violeta Dopsaj ¹, Brižita Đorđević ¹ and Milivoj Dopsaj ^{2,3}

¹ Faculty of Pharmacy, University of Belgrade, Vojvode Stepe 450, 11221 Belgrade, Serbia

² Faculty of Sport and Physical Education, University of Belgrade, Blagoja Parovića 156, 11000 Belgrade, Serbia

³ Institute of Sport, Tourism and Service, South Ural State University, 60 Sony Krivoy Str., 454080 Chelyabinsk, Russia

* Correspondence: olina.dudasova@gmail.com

Simple Summary: Intensive physical activity can cause some deleterious effects on athletes' health and sports performance. One of the main reasons for these effects seems to be oxidative stress. Therefore, this study was conducted to see if supplementation with an enzymatic antioxidant containing superoxide dismutase of plant origin, GliSODin, could reduce some negative effects of oxidative stress connected to exhaustive exercise. According to the results of this study, it was concluded that supplementation with GliSODin can protect athletes from muscle damage and decrease inflammation caused by intensive physical activity and have some positive influence on the sports performance of elite rowers. Therefore, more studies with a larger number of participants are needed to confirm this positive effect of GliSODin supplementation.

Abstract: This study aimed to investigate the effect of supplementation with plant origin superoxide dismutase (SOD), GliSODin, on parameters of muscle damage, metabolic, and work performance at international level rowers. Twenty-eight rowers were included in a randomized, double-blind study. The study was conducted during a 6-week preparation period. At the beginning of the study and after 6 weeks of the supplementation period, all rowers were tested on a rowing ergometer. Blood samples were taken from the antecubital vein before and after every ergometer testing. Muscle damage markers creatine kinase (CK) and lactate dehydrogenase (LDH), total antioxidant capacity (TAC), inflammation parameters interleukin-6 (IL-6), and C-reactive protein (CRP) were measured. Rowing performance was assessed by lactate level in capillary blood and power output on the rowing ergometer. After supplementation, experimental group had significantly lower CK ($p = 0.049$) and IL-6 ($p = 0.035$) before and IL-6 ($p = 0.050$) after exhausting exercise on ergometer. Relative change of power output at 4 mmol/L concentration of lactate in blood, considering the initial and final test, was significantly higher ($p = 0.020$) in the supplemented group. It was concluded that GliSODin could be considered a good supplement in preventing some deleterious effects of intensive physical activity, including inflammation and muscle damage, and consequently, to enable a better rowing performance of elite rowers.

Keywords: athletes; oxidative stress; superoxide dismutase; GliSODin; exhaustive exercise



Citation: 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*, 1437. <https://doi.org/10.3390/biology11101437>

Academic Editors: Carlo Reggiani and Tetsuya Shiuchi

Received: 29 June 2022

Accepted: 31 August 2022

Published: 30 September 2022

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

Clinical, epidemiological, and basic research evidence clearly suggests that the implementation of regular physical activity can enhance overall health. It has preventative and therapeutic effects on many chronic disorders like cardiovascular, metabolic, pulmonary,

and immunity disorders [1,2]. On the other hand, it has been proven that a high load of physical activity can cause some serious side effects such as muscle damage, hormone disbalance, lower immunity, and the occurrence of oxidative stress. Oxidative stress is considered the main cause of many negative effects of intensive exercise [3]. Oxidative stress is defined as the “disturbance of the oxidation-reduction balance in favor of oxidants, leading to a disturbance in redox signaling and control and molecular damage” [4]. Reactive oxygen species (ROS) are very reactive and the most common type of free radicals synthesized in our body besides reactive nitrogen (RNS) and sulfurous species (RSS) [5]. ROS are synthesized in small quantities during normal metabolic reactions and they have many important regulatory roles in an organism, including the immune system, antioxidant defense system, and cell signaling. However, excess amounts of free radicals can easily react with essential molecules such as proteins, lipids, carbohydrates, and DNA causing damage or even death of a cell [6]. As ROS synthesis is part of usual oxygen metabolism, our organism has developed an antioxidant defense system to control the amounts of free radicals. This defense system is conducted of antioxidant enzymes such as superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GPX), glutathione reductase (GR), catalase (CAT), and nonenzymatic antioxidants including vitamin C, vitamin E, glutathione, β carotenes, vitamin A. When the production of free radicals overwhelms the capacity of our antioxidant defense system, oxidative stress occurs [5,7].

Physical activity can cause oxidative stress in a dosage-dependent manner; more intensive exercise provokes more stress. The main source of ROS during physical activity is elevated electron leakage from respiratory chain complexes in mitochondria due to increased oxygen consumption. In addition, ischemic reperfusion of the active muscle and NADPH-oxidase-producing free radicals in phagocytes is another source of ROS [7]. It is known that regular physical training up-regulates antioxidant defense systems and elite athletes reduce exercise-induced oxidative stress more effectively [8–10]. Despite this adaptation mechanism in the periods of intensive training during preparation and competing season elite athletes can develop oxidative stress. Oxidative stress is most probably connected with overtraining syndrome leading to higher injury incidence and decreased sports performance [11].

Over the last few decades, an important focus of sports and nutrition scientists has been antioxidant supplementation for athletes to overcome the consequences of exercise-induced oxidative stress. Still, there is no unique answer to this problem. Some studies confirmed positive effects, especially when multiple antioxidant sources are combined, suggesting a synergistic effect of vitamins and bioflavonoids [12,13]. Other studies did not find any effect of supplementation, mostly concerning vitamin C and E supplementation [14,15]. However, some scientist has noticed the negative influence of antioxidant supplementation in particular due to decreased exercise-induced adaptation [16,17]. Antioxidants used in these studies were mainly nonenzymatic molecules such as vitamin C, vitamin E, vitamin A, ALA, and some phytochemicals like quercetin and concentrated vegetable and fruit juice. Any further information can be found in the listed references [12–17]. A very interesting approach to this problem is the usage of antioxidants that could enhance an organism's own endogenous antioxidant capacity, like enzymatic antioxidants. Supplements containing SOD can trigger the endogenous antioxidant machinery by stimulating other antioxidant enzymes, including CAT and GPx, by enhancing oxidative stress signals. SOD catalyzes the reduction of highly reactive superoxide anion in less reactive hydrogen peroxide. Hydrogen peroxide is further neutralized into the molecules of oxygen and water by the activity of CAT and GPX. This seems to be an advantage over nonenzymatic antioxidants in neutralizing free radicals in a more effective way.

This study aimed to evaluate the effects of supplementations with enzymatic antioxidants based on plant-origin superoxide dismutase, GliSODin. We hypothesized that supplementation with GliSODin would improve the endogenous antioxidant defense system, limit oxidative stress leading to decreased muscle injury and inflammatory response

and enhance performance during exercise in elite rowers as a typical power endurance load sport.

2. Materials and Methods

This double-blinded, placebo-controlled human study was approved by the Ethical committee of the Faculty of Pharmacy, Belgrade University (protocol No. 2192/2). At the beginning of the study, all participants were informed orally and in written form about the nature of the investigation and gave their written consent to participate in the study.

2.1. Subjects

Twenty-eight international category rowers participate in this study. Basic anthropometric and training data are shown in Table 1. The sample size was predetermined using G-power software version 3.1.9.4. According to the assumed change of measured parameters based on some similar studies with the same supplementation in a similar group of athletes, we calculated that 28 participants are enough to conduct this kind of study with the actual power of 0.96, which was high enough to run this study. Including criteria: healthy athletes without any chronic diseases such as diabetes, cardiovascular, renal, or gastrointestinal diseases or surgical procedures in the last 6 months that could interfere with a training regime, both genders, 18 to 30 years old. Exclusion criteria: allergy to ingredients of the tested supplement, gluten intolerance, supplementation with other supplements two weeks before the study. All participants were on a regular diet and had not been taking any other supplements during the study. The athletes were asked to inform scientific staff if they had been taking some other nutritional supplements or medicines during the study.

Table 1. GliSODin ingredients.

Usual Name	Latin Binomial	Plant Part	CAS #
Melon concentrate	<i>Cucumis melo</i> L.	Fruit pulp	90063-94-8
Gliadin	<i>Triticum vulgare</i>	Wheat grain	9007-90-3
Maltodextrin	<i>Triticum</i> spp.	Wheat grain	9050-36-6

2.2. Experimental Procedure

Participants in this study were randomly divided into experimental ($n = 15$) and control group ($n = 13$). The experimental group was supplemented with GliSODin and the control group received the placebo. Supplementation implied consummation of 500 mg of GliSODin, two capsules each containing 250 mg, once daily during the 6-week period. The experimental group took their supplement one hour before training or one hour before breakfast on days without training. The dose of supplementation was determined according to the manufacturer's recommendation. The pharmacokinetic profile of this supplement is not yet done; the manufacturer recommended supplement to be taken on an empty stomach before breakfast. We considered that one hour before training is optimal timing because it would enable neutralization of free radicals produced during training and athletes habitually do not eat in this period before training and they were additionally asked to comply with this recommendation. GliSODin is an original antioxidant formula made of special melon (*Cucumis melo* LC, *Cucurbitaceae*) extract rich in SOD combined with biodegradable protein gliadin, isolated from wheat, manufactured by ISOCELL NUTRA S.A.S (Paris, France). The composition of the supplement is displayed in Table 1. This combination is gastroresistant, so it has enabled efficient delivery and resorption of enzymes in the small intestine by the oral route [18]. The control group took two capsules in the same period of the day; the capsules had the same appearance but contained only maltodextrin. Supplementation was conducted during 6 weeks of mesocycle of basic preparation with habitual physical training work.

On the first day of the study, before supplementation, and at the end of the 6-week supplementation period exercise performance of all participants was tested on a rowing ergometer. Before every testing on the ergometer, all rowers had 24 h resting period as part of recuperation. A test on an ergometer was conducted with increased interval exercise load. For males, it was 2 min rowing session with increasing load for every session with the following protocol: 150 W (watt), 200 W, 250 W, 300 W, 400 W, and individual maximal effort, with 5 min pauses between the first two session attempts, 6 min between second two session attempts, and 8 min pause before maximal effort attempt. For females, the load increased with the following protocol: 150 W, 180 W, 220 W, 250 W, 300 W, and individual maximal effort with the same pause schema. The rowers' trainers and medical technicians, besides the research team, were monitoring the test. The same test was conducted after 6 weeks of supplementation.

During these 6 weeks, the rowers were training according to the schedule determined by their trainers, once daily, 6 days a week. The duration of every training session during the study was $1\text{ h }52\text{ min} \pm 12\text{ min}$. Moreover, they were advised to adhere to the common diet without any additional supplementation. To define the selected blood parameters change during the specific testing load, vein blood samples were taken at initial and final (after 6 weeks of supplementation) ergometer testing. Blood samples were taken 20 min before warm-up for ergometer testing when rowers were at a resting state. The second blood sampling was 10 min after a specific testing load to examine changes in blood parameters after intensive physical activity. During the ergometer testing, the rowers were allowed only to drink water.

Blood samples were taken from the antecubital vein using a BD Vacutainer® tube without additives for serum separation.

2.3. Measurements

Collected blood samples were centrifuged at 3000 RPM for 10 min to separate serum; serum aliquots were stored at $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ until analyzed.

Total antioxidant capacity (TAC) was determined using an automated method developed by Erel [19]. This method is based on the de-coloration of 2,2'-azinobis-(3-ethylbenzothiazoline-6-sulphonic acid radical cation (ABTS) by antioxidants present in serum. The intensity of color change was measured using the Olympus AU-400 Biochemical Analyzer (Beckman Coulter Inc., Brea, CA, USA). The Trolox (a water-soluble analog of vitamin E, 6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethylchroman-2-carboxylic acid) was used for calibration of reaction rate. Sample TAC values were expressed as mmol Trolox equivalent/L.

Creatine kinase (CK) and lactate dehydrogenase (LDH) activity in serum were measured using the spectrophotometric method with commercial reagents on Olympus AU-400 Biochemical Analyzer (Beckman Coulter Inc., Brea, CA, USA) expressed in units per liter (U/L).

Serum samples were used to determine C-reactive protein (CRP) concentration on Olympus AU-400 Biochemical Analyzer (Beckman Coulter Inc., Brea, CA, USA) by an immunoturbidimetric method using commercial reagents, expressed in mg/L.

Interleukin-6 (IL-6) concentration in serum was measured using a commercially available ELISA kit (R&D Systems, Inc., Minneapolis, MN, USA) following the manufacturer's instructions. Concentration was determined using a spectrophotometric Microplate reader (T-6100, Life and Analytical Sciences, Rayto, China) on 450 nm. We have used a highly sensitive kit (the limit of detection is 0.2 pg/mL), and the concentration of IL-6 is expressed in pg/mL .

Lactate concentration was measured for every rower during ergometer testing in capillary blood samples from a finger prick using a hand-handled automatic testing device. The samples were taken as follows during ergometer testing: before testing in rest (as an initial lactate level) and 1 min after each 2-min rowing session. We have been using Lactate Plus hand-held testing devices and matching test strips made by Nova Biomedical. Lactate concentration was expressed in mmol/L. A peak was a peak concentration of lactate in

capillary blood after maximal effort attempt measured from samples taken in 1, 3, or 5 min in rest. The power of rowing at 4 mmol/L of lactate (W at 4 mmol/L La) was calculated as the relation of achieved watts and the lactate by stages of the incremental test protocol using a regression square curve according to previously published research [20,21]. W max was an achieved mean value of power output in Maximal effort at the last test stage. Participant rowing performance was tested on a wind-resistance-braked rowing ergometer (Model D; Concept2, Morrisville, VT, USA). Rowers were familiarized with laboratory exercise testing procedures before the administration of tests. Before initial and final testing (after 6 weeks of supplementation), all rowers had a self-paced warm-up lasting 5 min on the same ergometer, 10 min before testing. Graded exercise power and maximal effort power of every participant were measured on ergometer machines expressed in Watt. Ergometer machines have monitors where we can continuously follow power output.

2.4. Statistical Analyses

All analyses were conducted using IBM SPSS v23.0 statistical software. As a main statistical procedure for differences between groups and tests, we used the MANOVA and ANOVA repeated measure 2×2 protocol as a suitable design for our study. The influence of supplementation on the difference in and between the groups, Partial Eta² was calculated. Difference of average values of variables in relation to the tests in every group was expressed like delta values in % (Δ CK, Δ LDH, Δ TAC, Δ IL-6, Δ CRP). Delta value is calculated according to the formula: $((\text{Test2}/\text{Test1}) - 1) \cdot 100$, where Test1 is the average value of the variable before ergometer testing for a particular group, and Test2 is the value of the variable after ergometer testing for the particular group during initial and final testing. Difference of average values of variables of rowing performance considering groups (experimental and control) was expressed like delta values in % (Δ La peak, Δ W max, Δ W at 4 mmol/L La). Delta value is calculated according to the formula: $((\text{Test2}/\text{Test1}) - 1) \cdot 100$, where Test1- is the average value of the variable before supplementation on ergometer testing for a particular group and Test2—the value of the variable after supplementation on ergometer testing. The level of statistical significance between variables was defined based on criterion $p \leq 0.05$ [22].

3. Results

3.1. Anthropometric and Training Data of Study Participants

Both groups of rowers, experimental and control, were uniform according to the anthropometric characteristics, including age, mean height, mean weight, as well as years of training, and training session duration, as shown in Table 2.

Table 2. Anthropometric and training data.

Parameter	Experimental Group (n = 15)	Control Group (n = 13)	Differences
Age (years)	25.5 ± 5.4	21.8 ± 5.5	$p = 0.081$
Height (m)	1.86 ± 0.08	1.87 ± 0.07	$p = 0.667$
Body weight (kg)	86.4 ± 8.7	82.1 ± 10.9	$p = 0.256$
Years of training	8.5 ± 5.0	7.3 ± 5.7	$p = 0.551$
Training duration per day (h)	2.05 ± 0.36	2.10 ± 0.47	$p = 0.778$

3.2. Biochemical Parameters

In Table 3, we can see changes in measured biochemical parameters as the result of intensive physical activity during the initial test on the rowing ergometer. General differences between groups were not observed (Wilks' Lambda Value = 0.855, $p = 0.599$, Partial Eta² = 0.145). Considering CK and LDH as parameters of muscle damage we can see there was no differences between initial values of CK and LDH in groups, (CK $p = 0.418$, Part. Eta² = 0.025; LDH $p = 0.891$, Part. Eta² = 0.001). Physical activity induced rise of both parameters in similar way in groups (CK $p = 0.426$, Part. Eta² = 0.025; LDH $p = 0.662$,

Part. $\text{Eta}^2 = 0.007$). Total antioxidant capacity was slightly decreased 10 min after physical activity without any statistically significant differences according to the groups before and after physical activity (before test $p = 0.370$, Part. $\text{Eta}^2 = 0.031$; after test $p = 0.974$ Part. $\text{Eta}^2 \leq 0.001$). Parameters of inflammation CRP and IL-6 were elevated after exercise.

Table 3. Changes in biochemical parameters during the initial test before supplementation.

Differences Wilks' Lambda Value F p Partial Eta^2	Initial Test			
	T1 (before test)		T2 (after test)	
	0.855		0.925	
	0.744		0.357	
	0.599		0.872	
	0.145		0.075	
	Experimental group (n = 15)	Control group (n = 13)	Experimental group (n = 15)	Control group (n = 13)
CK (U/L)	173 ± 125 $p = 0.418$, Part. $\text{Eta}^2 = 0.025$	209 ± 102	225 ± 152 $p = 0.426$, Part. $\text{Eta}^2 = 0.025$	266 ± 109
LDH (U/L)	148 ± 21 $p = 0.891$, Part. $\text{Eta}^2 = 0.001$	147 ± 16	177 ± 23 $p = 0.662$, Part. $\text{Eta}^2 = 0.007$	180 ± 17
TAC (mmol/L)	4.26 ± 0.43 $p = 0.370$, Part. $\text{Eta}^2 = 0.031$	4.11 ± 0.45	4.08 ± 0.57 $p = 0.974$, Part. $\text{Eta}^2 \leq 0.001$	4.07 ± 0.66
IL-6 (pg/mL)	15.87 ± 3.23 $p = 0.648$, Part. $\text{Eta}^2 = 0.008$	15.29 ± 3.35	17.77 ± 2.48 $p = 0.788$, Part. $\text{Eta}^2 = 0.003$	17.49 ± 2.97
CRP (mg/L)	0.88 ± 0.64 $p = 0.175$, Part. $\text{Eta}^2 = 0.070$	0.62 ± 0.28	0.93 ± 0.66 $p = 0.221$, Part. $\text{Eta}^2 = 0.057$	0.68 ± 0.34

Partial $\text{Eta}^2 = 0.01$ indicates a small effect, Partial $\text{Eta}^2 = 0.06$ indicates a medium effect, Partial $\text{Eta}^2 = 0.14$ indicates a large effect. $p < 0.05$, statistical significance.

Table 4 shows the final results of measured values after 6 weeks of supplementation. General multivariate linear model shows there is some significant differences between measured parameters after supplementation according to groups before exercise (Wilks' Lambda Value = 0.515, $F = 4.151$, $p = 0.008$, Partial $\text{Eta}^2 = 0.480$). The initial value of CK was significantly lower in the experimental group ($p = 0.049$) same as the initial values of IL-6 ($p = 0.035$) after 6 weeks of supplementation compared to the control group. Other measured parameters, including LDH, TAC, and CRP, did not differ significantly. Established value of Partial $\text{Eta}^2 = 0.062$ for LDH indicates lower resting values in the experimental group in the final test. After ergometer testing, all values followed the trend of change same as during testing before supplementation, and there were no generally significant differences between values according to groups (WLV = 0.661, $F = 2.253$, $p = 0.085$, Partial $\text{Eta}^2 = 0.339$). Specific maximal effort training has had the same influence on measured parameters according to groups (CK $p = 0.139$, LDH $p = 0.245$, TAC $p = 0.162$, CRP $p = 0.897$) except significantly lower values of IL-6 after testing in experimental group ($p = 0.050$). Partial $\text{Eta}^2 = 0.082$ for CK shows a tendency for lower CK serum concentration in the experimental group at the final test after exercise, the same as Partial $\text{Eta}^2 = 0.074$ for TAC indicates higher values in the experimental group.

Effects of maximal effort controlled physical activity in the form of ergometer testing of rowers on changes of measured parameters inside the groups are shown in Table 5. Results are presented as delta values expressed in the percentage of change of some parameters according to tests (Test1- before exercise, Test2- after exercise) during initial and final testing. There were no statistically significant differences between changes of parameters of muscle damage ($\Delta\text{CK } p = 0.919$, $\Delta\text{LDH } p = 0.509$), antioxidant capacity ($\Delta\text{TAC } p = 0.579$), and observed inflammation parameters ($\Delta\text{IL-6 } p = 0.596$, $\Delta\text{CRP } p = 0.763$) between groups on initial testing before supplementation. Observing changes in parameters inside the groups influenced by ergometer testing after 6 weeks of supplementation, we can see there was a significant difference between changes in CK in the experimental

and control group ($p = 0.032$). Changes in other parameters were without significant differences according to the groups. The third part of Table 4 shows delta differences (in %) between tests (initial and final) according to variables considering groups (experimental and control); this demonstrates the overall effect of supplementation on selected biochemical parameters in a group of elite rowers. Parameters of muscle damage and inflammation have reached statistically significant change ($\Delta\text{CK } p = 0.009$, $\Delta\text{IL-6 } p = 0.031$) considering groups through initial and final testing, while LDH, TAC, and CRP changes were without statistical significance.

Table 4. Changes in biochemical parameters during ergometer test after 6 weeks of supplementation.

Differences Wilks' Lambda Value F p Partial Eta ²	Final Test			
	T1 (before test)		T2 (after test)	
	0.515		0.661	
	4.151		2.253	
	0.008		0.085	
	0.485		0.339	
	Experimental group (n = 15)	Control group (n = 13)	Experimental group (n = 15)	Control group (n = 13)
CK (U/L)	152 ± 63 $p = 0.049$, Part. Eta ² = 0.137	215 ± 101	197 ± 82 $p = 0.139$, Part. Eta ² = 0.082	249 ± 98
LDH (U/L)	145 ± 19 $p = 0.201$, Part. Eta ² = 0.062	155 ± 19	175 ± 20 $p = 0.245$, Part. Eta ² = 0.052	185 ± 22
TAC (mmol/L)	4.34 ± 0.57 $p = 0.391$, Part. Eta ² = 0.028	4.17 ± 0.43	4.12 ± 0.55 $p = 0.162$, Part. Eta ² = 0.074	3.81 ± 0.59
IL-6 (pg/mL)	10.59 ± 5.67 $p = 0.035$, Part. Eta ² = 0.159	14.44 ± 2.83	13.33 ± 5.65 $p = 0.050$, Part. Eta ² = 0.136	16.64 ± 1.85
CRP (mg/L)	0.68 ± 0.41 $p = 0.677$, Part. Eta ² = 0.007	0.62 ± 0.38	0.68 ± 0.34 $p = 0.897$, Part. Eta ² = 0.001	0.66 ± 0.41

Partial Eta² = 0.01 indicates a small effect, Partial Eta² = 0.06 indicates a medium effect, Partial Eta² = 0.14 indicates a large effect. $p < 0.05$, statistical significance.

Table 5. Changes in measured biochemical parameters due to specific maximal effort physical activity according to tests and experimental groups.

	$\Delta\text{CK } (\%)$	$\Delta\text{LDH } (\%)$	$\Delta\text{TAC } (\%)$	$\Delta\text{IL-6 } (\%)$	$\Delta\text{CRP } (\%)$
Initial test					
Exp. group	32.95 ± 13.94	20.90 ± 12.62	−1.0 ± 12.0	14.37 ± 16.45	4.91 ± 8.78
Control group	32.37 ± 15.96	23.86 ± 10.45	−3.80 ± 14.03	19.33 ± 31.15	6.27 ± 14.51
p-values	0.919	0.509	0.579	0.596	0.763
Final test					
Exp. group	30.28 ± 9.2	21.37 ± 9.36	−3.83 ± 14.64	47.51 ± 54.74	2.24 ± 11.1
Control group	20.2 ± 14.14	19.71 ± 5.84	−7.79 ± 15.02	18.06 ± 17.44	5.14 ± 8.72
p-values	0.032	0.586	0.486	0.075	0.454
Initial vs. Final test					
Exp. group	−2.67 ± 11.52	0.47 ± 18.40	−0.027 ± 18.16	33.14 ± 50.57	−2.67 ± 13.30
Control group	−12.17 ± 3.85	−4.13 ± 9.442	−6.79 ± 14.26	−1.27 ± 21.24	−1.12 ± 12.74
p-values	0.009	0.423	0.289	0.031	0.757

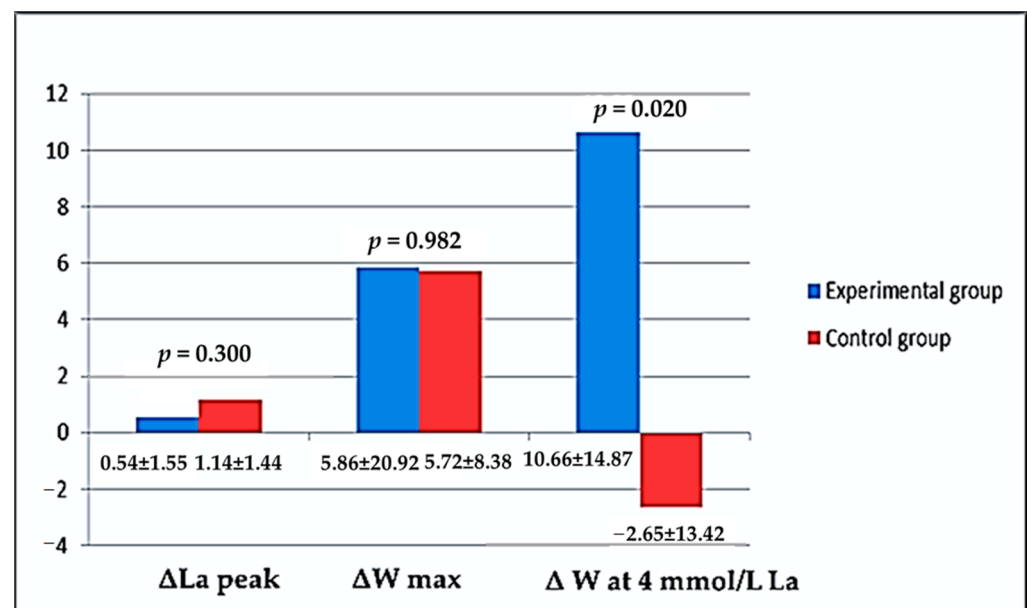
Work physical performance of elite rowers was estimated using changes in La peak, W max, and W at 4 mmol/L La. All parameters of sports performance were similar in both groups before (initial test) and after supplementation (final test), as it is showed in Table 6.

Table 6. Sport performance parameters changes during the ergometer test before and after supplementation.

	Initial Test		Final Test	
	Experimental group (n = 15)	Control group (n = 13)	Experimental group (n = 15)	Control group (n = 13)
La peak (mmol/L)	14.85 ± 1.52 <i>p</i> = 0.299, Part. Eta ² = 0.041	14.23 ± 1.61	15.39 ± 1.55 <i>p</i> = 0.978, Part. Eta ² < 0.001	15.37 ± 1.84
W max (Watt)	453.21 ± 82.06 <i>p</i> = 0.663, Part. Eta ² = 0.007	439.37 ± 83.84	459.07 ± 78.67 <i>p</i> = 0.650, Part. Eta ² = 0.008	445.04 ± 82.84
W at 4 mmol/L La (Watt)	270.69 ± 47.41 <i>p</i> = 0.936, Part. Eta ² < 0.001	269.18 ± 50.23	281.30 ± 47.49 <i>p</i> = 0.429, Part. Eta ² = 0.024	266.53 ± 49.57

Partial Eta² = 0.01 indicates a small effect, Partial Eta² = 0.06 indicates a medium effect, Partial Eta² = 0.14 indicates a large effect. *p* < 0.05, statistical significance.

In Figure 1, all delta differences (in %) between tests (Initial Test and Final Test) according to variables of rowing performance considering groups (experimental and control) are graphically shown. There were no statistically significant differences in La peak and W max values. On the other hand, there was a big change in W at 4 mmol/L La. In an experimental group, there was an increase in power output at 4 mmol/L concentration of lactate in capillary blood, unlike in the control group, where this value was significantly lower (*p* = 0.020).

**Figure 1.** Descriptive results considering explored variables of sports performance according to the tests and supplementation groups expressed as a delta value (in % of differences).

4. Discussion

This study was undertaken to examine the effects of a new orally effective antioxidant supplement consisting of vegetable origin SOD chemically combined with wheat gliadin, GliSODin, on parameters of muscle damage, inflammation, and work performance in elite rowers during intensive physical activity. Twenty-eight elite international class rowers participated in the study, while supplementation was conducted during 6 weeks of mesocycle of the basic preparation period.

It is a fact that strenuous physical activity leads to oxidative stress. In 1978, Dillard et al. [23] were the first to demonstrate that physical exercise can lead to an increase in lipid peroxidation, which is one of the markers of oxidative stress. Oxidative stress is considered one of the most important factors that contribute to the development of muscle fatigue and damage during exercise [24,25]. The increased activities of CK and LDH enzymes in

plasma are considered a biochemical marker of muscle damage and are commonly used in clinical practice [26,27]. Creatine kinase and LDH are also indicators of the degree of metabolic adaptation to the physical training of skeletal muscles. Both enzymes are part of muscle metabolism, and their serum concentration is normally very low; they increase notably after intensive exercise and in muscle pathology [28,29]. High serum CK activity is a consequence of damage to the sarcolemmal membrane [30]. The damage is probably proportional to the duration and intensity of the contraction and is related to the severity of muscle soreness [31]. In our research, CK serum concentration was higher after physical activity as we expected at the beginning of the study (173 ± 125 vs. 225 ± 152 in the experimental group, 209 ± 101 vs. 266 ± 109 in the control group) without statistically significant differences between groups. After 6 weeks of supplementation, the initial value of CK in the experimental group (152 ± 62 U/L) was significantly lower compared to the control group (215 ± 101 U/L); $p = 0.049$, Partial $\eta^2 = 0.137$. After performance testing, the CK value was not significantly different, but Partial $\eta^2 = 0.082$ pointed to the trend of lower values in the experimental group. This finding is in line with the previously published study indicating that the antioxidant effect of GliSODin had a protective influence on muscles. The same changes in resting level of CK were found in the study with college soccer players who, supplemented with the combined antioxidant supplement Resurgex Plus, containing 500 mg of GliSODin [32]. It was suggested that lower initial values of CK indicate that the supplement does not attenuate acute muscle breakdown in response to exercise but rather improves the rate of recovery. A study with Polish national class rowers, supplemented with GliSODin, also considered changes in CK and LDH after 6 weeks of supplementation. In this study, they noticed the same pattern of the rise of CK and LDH after maximal effort 2000-m time trial and lower initial value of CK after supplementation, but without significant differences between the groups. Plasma LDH activities have been reported to increase immediately or within 8 h after an exercise [33]. Lactate dehydrogenase serum concentration was higher after exercise in both groups (exp.gr. 148 ± 21 U/L vs. 177 ± 22 , cont.gr. 147 ± 16 U/L vs. 180 ± 17 U/L) in initial and final testing without any significant differences considering the groups. During the final test, Partial $\eta^2 = 0.0620$ pointed to potentially significantly lower initial values of LDH in the experimental group. Including more biochemical parameters of muscle damage like myoglobin, aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), and muscle biopsy could give a better insight into the GliSODin effects on muscle damage. Although these measurements overcome the limitation of this study, they are worthy of consideration for any further research work.

Total antioxidant capacity is part of the nonenzymatic defense system protecting our body against the excess amount of free radicals. Uric acid, the final product of purine metabolism, is thought to be the main part of this antioxidant system and the most important nonenzymatic plasma antioxidant [34]. According to Wayner, Burton, Ingold, Barclay, and Locke [35], uric acid determines about 35–65% of TAC. After exhaustive exercise and ischemia, uric acid is taken up by the muscles, most probably to be used as an intracellular antioxidant. In Hellsten et al. [36], they noticed this uptake of uric acid by the muscles is most probable in the 2nd and 10th min after ischemia. This is in agreement with our findings that TAC is slightly lower 10 min after strenuous exercise related to probable ischemia in muscles. Changes in TAC values were the same in both groups during the initial and final tests. Partial $\eta^2 = 0.074$ at the final test indicates potentially significantly higher values in the experimental group after exercise. This can be explained as an effect of supplementation; less oxidative stress demands a lower antioxidant uptake by muscles.

It is suggested that damage to muscle cells caused by free radicals formed during exercise may initialize inflammation [37]. This is the reason why we observed the influence of supplementation on inflammation parameters. We have chosen IL-6 as a cytokine which is one of the sensitive indicators of inflammation in the body and CRP as one of the proteins of the acute phase used for estimation of the nonspecific inflammation process in everyday practice [38]. IL-6 is activated after binding to soluble receptors. This complex is believed to be a central regulator of immunological and inflammatory processes in humans [39,40].

Acute phase responses to stress in the liver are also induced by IL-6, which includes the synthesis of several unique hepatic proteins. C-reactive protein (CRP) is an example of an acute phase protein and is a sensitive marker of inflammation regardless of etiology. It has been believed that the synthesis of CRP is induced by both IL-6 and IL-1. However, recently some studies found that basal CRP level in healthy individuals is mostly regulated by IL-1 [41,42]. The release of IL-6 after exercise is caused mainly by the working skeletal muscle, although it can be secreted by different tissues [43]. In our study, IL-6 level was similar in both groups before exercise (exp.gr. 15.87 ± 3.23 pg/mL, cont.gr. 15.29 ± 3.35 pg/mL) and strenuous physical activity caused similar elevation of the IL-6 in both groups (exp.gr. 17.77 ± 2.48 pg/mL, cont.gr. 17.49 ± 2.97 pg/mL). However, after 6 weeks of supplementation, there was a statistically significant decrease in IL-6 in the experimental group before ($p = 0.035$) and after ($p = 0.050$) the ergometer testing compared to the control group. A lower baseline level of IL-6 in the experimental group after supplementation indicates, similar to CK, a positive influence on the recovery process after intensive exercise related to training, decreasing inflammation reaction caused by oxidative stress. However, significantly lower IL-6 after ergometer testing appears to be due to a protective effect on acute muscle damage.

CRP level was a little bit, not significantly, higher in the experimental group at initial testing but no physical activity or supplementation had a significant influence on this biochemical parameter. A study similar to ours with Polish national rowers has proved the beneficial effect of GliSODin supplementation on inflammation levels using exactly CRP as a marker. In this study 2000-m maximal effort ergometer test did not influence the CRP level, but after 6 weeks of the basic supplementation level of CRP before ergometer testing was significantly lower in the experimental group. This finding is not coincident with ours, even though there was some decrease in CRP level in the final test in the experimental group but significance was absent [44]. Some studies have evidenced that there is no correlation between the level of IL-6 and CRP after strenuous exercise, where even IL-6 level was elevated after cycling to exhaustion; CRP was unchanged [45]. Studies that have investigated changes in levels of an inflammatory marker, including CRP, after intensive exercise in men conclude that the rise in CRP levels after intensive exercise may be time-lagged [46]. Some studies observed an increase in plasma CRP levels as late as 7 days after exercise in triathletes [47]. Finally, Miles et al. [48] reported a rise in CRP levels 4 h after a 32-km mountain trial race, and CRP concentrations further increased after 24-h restitution. After these findings, we can assume that in our case, it is possible that the CRP level rose later after physical activity, not in the first 10 min. To gain a better perspective of the anti-inflammation effect of the supplement, it would be very interesting to examine more inflammation parameters (IL-8, IL-10, TNF- α , cortisol) during 24 h after ergometer testing.

To estimate the rowing performance of athletes included in our study, we have been measuring maximal blood lactate concentration after the ergometer testing, maximally achieved power (workload), and rowing power at a lactate concentration of 4 mmol/L. Lucia et al. [49] concluded that the main physiologic advantage of professional athletes was their ability to maintain very high workloads without intolerably high lactate concentrations in their blood. In reality, this likely represents superiority in both oxygen delivery and lactate utilization process in their body. In our study, maximal lactate concentration, maximal power in ergometer testing, and estimated power at 4 mmol/L lactate concentration were used as parameters of performance and endurance (Table 6). There were no significant differences between groups at initial testing, same as at final testing in maximal lactate concentration and maximal achieved power (W_{max}). These results are not very surprising because training during the period of 6 weeks of basic preparation was not specifically planned for every rower to enhance specific, i.e., competitive rowing abilities. It is likely that the basic, i.e., predominantly low and middle-intensity aerobic training, even provokes positive adaptation (Figure 1, ΔLa peak = 0.54 ± 1.55 vs. $1.14 \pm 1.44\%$, ΔW_{max} = 5.86 ± 20.92 vs. $5.72 \pm 8.38\%$ Experimental vs. Control group Initial vs. Final

test, respectively), did not result in statistically significant metabolic adaptation in the subjects in terms of increasing the production of maximally achieved anaerobic acidosis (Table 6, La peak—Experimental group = 14.95 ± 1.52 vs. 15.39 ± 1.55 and Control group = 14.23 ± 1.61 vs. 15.37 ± 1.84 mmol/L Initial vs. Final test, respectively), or in terms of maximally achieved rowing power (Table 6, W max—Experimental group = 453.21 ± 82.06 vs. 459.07 ± 78.67 and Control group = 439.37 ± 83.84 vs. 445.04 ± 82.84 Watt Initial vs. Final test, respectively). However, when it comes to the level of rowing power at 4 mmol/L lactate concentration after supplementation, we can notice statistically significantly better results in the experimental group (Table 6, W at 4 mmol/L—Experimental group = 270.69 ± 47.41 vs. 281.30 ± 47.49 and Control group = 269.18 ± 50.23 vs. 266.53 ± 49.57 Watt Initial vs. Final test, respectively). Although in the control group, after 6 weeks of training, a slight decrease in rowing power at a metabolic load of 4 mmol/L was observed (which is a possible consequence of different individual adaptive abilities of the subjects in the group or different states of cumulative fatigue after 6-week training), however, the experimental group showed statistically significantly higher rowing power at the same load (Figure 1, 10.66% vs. −2.65%, experimental vs. Control group, respectively). In other words, it can be considered that supplementation with GliSODin could provide better exercise performance for professional athletes at an intensity of OBLA, i.e., 4 mmol/L of metabolic acidosis. These results, it seems, indicate that GliSODin could be used as good nutritional support under conditions of prolonged and strenuous physical activity, suppressing adverse effects of oxidative stress on muscle damage, inflammation, and sports performance.

5. Conclusions

According to these results, we can conclude that supplementation with antioxidant GliSODin 500 mg per day in a population of elite rowers during 6 weeks of mesocycle of basic preparing period had a significant influence on the parameters of muscle damage, inflammation, and sports performance. Despite the fact that GliSODin is an antioxidant supplement, during the 6 weeks of applied supplementations, we did not find any statistically significant changes in total antioxidant capacity, but we did notice lower initial values of CK and IL-6 and enhanced power at 4 mmol/L lactate concentration. The medium effect size of positive change of CRP, LDH, and TAC are also encouraging for future studies. The limitation of this study was the small number of participants and duration of the study. The longer period of supplementation would enable cumulative effects, which could become apparent in performance outcomes. Moreover, the study was conducted during the basic preparation period when rowers did not have very severe, specifically intensive, training sessions. It would be interesting for further investigation to consider supplementation during exhausting training sessions before and during the competition period when athletes are more likely exposed to oxidative stress. Moreover, more controlled conditions concerning nutrition and free time activities would exclude possible interactions with food and lack of rest periods. This could provide a better quality of obtained results of a study. These positive results in the supplemented group are the reason why it can be concluded that further studies are needed with a large number of participants during longer periods of time in more controlled conditions to confirm the beneficial activity of GliSODin in athletes, protecting them from adverse effects of oxidative stress.

Author Contributions: Conceptualization, O.D.P. and M.D.; methodology, O.D.P., M.D. and V.D.; software, O.D.P. and M.D.; validation, I.S. and B.Đ.; formal analysis, O.D.P., M.D. and N.M.; investigation, O.D.P.; resources, I.S., B.Đ. and M.D.; data curation, O.D.P. and M.D.; writing—original draft preparation, O.D.P.; writing—review and editing, M.D.; visualization, O.D.P. and N.M.; supervision, M.D. and I.S.; funding acquisition, I.S., B.Đ. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and approved by the Ethical committee of the Faculty of Pharmacy, Belgrade University (protocol No. 2192/2).

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Data Availability Statement: Not applicable.

Acknowledgments: This work was supported by the Ministry of Education, Science and Technological Development of Serbia based on contracts No.175036 and No.451-03-68/2020-14/200161.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest. The funders had no role in the design of the study; in the collection, analyses, or interpretation of data; in the writing of the manuscript; or in the decision to publish the results.

References

- Pedersen, B.K.; Saltin, B. Evidence for prescribing exercise as therapy in chronic disease. *Scand. J. Med. Sci. Sports* **2006**, *16*, 3–63. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Peake, J.M.; Suzuki, K.; Coombes, J.S. The influence of antioxidant supplementation on markers of inflammation and the relationship to oxidative stress after exercise. *J. Nutr. Biochem.* **2007**, *18*, 357–371. [\[CrossRef\]](#)
- Teixeira, V.H.; Valente, H.F.; Casal, S.I.; Marques, A.F.; Moreira, P.A. Antioxidants do not prevent postexercise peroxidation and may delay muscle recovery. *Med. Sci. Sports. Exerc.* **2009**, *41*, 1752–1760. [\[CrossRef\]](#)
- Sies, H. Oxidative Stress: A concept in Redox Biology and Medicine. *Redox Biol.* **2015**, *4*, 180–183. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Finaud, J.; Lac, G.; Filaire, E. Oxidative stress: Relationship with exercise and training. *Sports Med.* **2006**, *36*, 327–358. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Droge, W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol. Rev.* **2002**, *82*, 47–95. [\[CrossRef\]](#)
- Deaton, C.M.; Marlin, D.J. Exercise-associated oxidative stress. *Clin. Tech. Equine Pract.* **2003**, *2*, 278–291. [\[CrossRef\]](#)
- Kürkçü, R.; Tekin, A.; Özda, S.; Akçakoyun, F. The effects of regular exercise on oxidative and antioxidative parameters in young wrestlers. *Afr. J. Pharm. Pharmacol.* **2010**, *4*, 244–251.
- Djordjevic, D.; Cubrilo, D.; Macura, M.; Barudic, N.; Djuric, D.; Jakovljevic, V. The influence of training status on oxidative stress in young male handball players. *Mol. Cell. Biochem.* **2011**, *351*, 251–259. [\[CrossRef\]](#)
- Metin, G.; Atukeren, P.; Alturfan, A.A.; Gulyasar, T.; Kaya, M.; Gumustas, M.K. Lipid peroxidation, erythrocyte superoxide-dismutase activity and trace metals in young male footballers. *Yonsei Med. J.* **2003**, *44*, 979–986. [\[CrossRef\]](#)
- Chung, Y.; Hsiao, Y.T.; Huang, W.C. Physiological and Psychological Effects of Treadmill Overtraining Implementation. *Biology* **2021**, *10*, 515. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Zembron-Lacny, A.; Slowinska-Lisowska, M.; Szygula, Z. Assessment of the antioxidant effectiveness of alpha-lipoic acid in healthy men exposed to muscle damaging exercise. *J. Physiol. Pharmacol.* **2009**, *60*, 139–143.
- Askari, G.; Ghiasvand, R.; Feizi, A.; Ghanadian, S.M.; Karimian, J. The effect of quercetin supplementation on selected markers of inflammation and oxidative stress. *J. Res. Med. Sci.* **2012**, *17*, 637–641. [\[PubMed\]](#)
- Bloomer, R.J.; Goldfarb, A.H.; McKenzie, M. Oxidative Stress Response to Aerobic Exercise Comparison of Antioxidant Supplements. *Med. Sci. Sports Exerc.* **2006**, *38*, 1098–1105. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Teixeira, V.; Valente, H.; Casal, S.; Marques, F.; Moreira, P. Antioxidant status, oxidative stress, and damage in elite trained kayakers and canoeists and sedentary controls. *Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab.* **2009**, *19*, 443–456. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Urso, M.L.; Clarkson, P.M. Oxidative stress, exercise, and antioxidant supplementation. *Toxicology* **2003**, *189*, 41–54. [\[CrossRef\]](#)
- Shunchang, L.; Fasipeb, B.; Laherc, I. Potential harms of supplementation with high doses of antioxidants in athletes. *J. Exerc. Sci. Fit.* **2022**, *20*, 269–275. [\[CrossRef\]](#)
- Menvielle-Bourg, F.J. Superoxide Dismutase (SOD), a Powerful Antioxidant, Is Now Available Orally. *Phytotherapie* **2005**, *3*, 118–121. [\[CrossRef\]](#)
- Erel, O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin. Biochem.* **2005**, *38*, 1103–1111. [\[CrossRef\]](#)
- Ingham, S.A.; Whyte, G.P.; Jones, K.; Nevill, A.M. Determinants of 2000 m rowing ergometer performance in elite rowers. *Eur. J. Appl. Physiol.* **2002**, *88*, 243–246. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Stanula, A.; Gabrys, T.; Szmatlan-Gabrys, U.; Rocznik, R.; Maszczyk, A.; Pietraszewski, P. Calculating lactate anaerobic thresholds in sports involving different endurance preparation. *J. Exerc. Sci. Fit.* **2013**, *11*, 12–18. [\[CrossRef\]](#)
- Hair, J.; Anderson, R.; Tatham, R.; Black, W. *Multivariate Data Analysis*, 5th ed.; Prentice-Hall Inc.: Hoboken, NJ, USA, 1998.
- Dillard, C.J.; Litov, R.E.; Savin, W.M.; Dumelin, E.E.; Tappel, A.L. Effects of exercise, vitamin E, and ozone on pulmonary function and lipid peroxidation. *J. Appl. Physiol.* **1978**, *45*, 927–932. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Maughan, R.J.; Donnelly, A.E.; Gleeson, M.; Whiting, P.H.; Walker, K.A.; Clough, P.J. Delayed-onset muscle damage and lipid peroxidation in man after a downhill run. *Muscle Nerve Off. J. Am. Assoc. Electrodiagn. Med.* **1989**, *12*, 332–336. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Kelly, M.K.; Wicker, R.J.; Barstow, T.J.; Harms, C.A. Effects of N-acetylcysteine on respiratory muscle fatigue during heavy exercise. *Respir. Physiol. Neurobiol.* **2009**, *165*, 67–72. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)

26. Margaritis, I.; Tessier, F.; Verdera, F.; Bermon, S.; Marconnet, P. Muscle enzyme release does not predict muscle function impairment after triathlon. *J. Sports. Med. Phys. Fit.* **1999**, *39*, 133–139.
27. Neubauer, O.; König, D.; Wagner, K.H. Recovery after an Ironman triathlon: Sustained inflammatory responses and muscular stress. *Eur. J. Appl. Physiol.* **2008**, *104*, 417–426. [[CrossRef](#)]
28. Garry, J.P.; McShane, J.M. Postcompetition elevation of muscle enzyme levels in professional football players. *Med. Gen. Med.* **2000**, *2*, E4.
29. Hood, D.; Van Lente, F.; Estes, M. Serum enzyme alteration in chronic muscle disease. A biopsybased diagnostic assessment. *Am. J. Clin. Pathol.* **1991**, *95*, 402–407. [[CrossRef](#)]
30. Lee, J.; Goldfarb, A.H.; Rescino, M.H.; Hegde, S.; Patrick, S.; Apperson, K. Eccentric exercise effect on blood oxidative-stress markers and delayed onset of muscle soreness. *Med. Sci. Sports Exerc.* **2002**, *34*, 443–448. [[CrossRef](#)]
31. Brancaccio, P.; Limongelli, F.M.; Maffulli, N. Monitoring of serum enzymes in sport. *Br. J. Sports Med.* **2006**, *40*, 96–97. [[CrossRef](#)]
32. Arent, S.M.; Pellegrino, J.K.; Williams, A.C.; DiFabio, A.D.; Greenwood, J.C. Nutritional supplementation, performance, and oxidative stress in college soccer players. *J. Strength Cond. Res.* **2010**, *24*, 1117–1124. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
33. Noakes, T.D. Effect of exercise on serum enzyme activities in humans. *Sports Med.* **1987**, *4*, 245–267. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
34. Kaur, H.; Halliwell, B. Action of biologically-relevant oxidizing species upon uric acid. Identification of uric acid oxidation products. *Chem.-Biol. Interact.* **1990**, *73*, 235–247. [[CrossRef](#)]
35. Wayner, D.D.M.; Burton, G.W.; Ingolda, K.U.; Barclay, L.R.C.; Locke, S.J. The relative contributions of vitamin E, urate, ascorbate and proteins to the total peroxyl radical-trapping antioxidant activity of human blood plasma. *Biochim. Biophys. Acta BBA-Gen. Subj.* **1987**, *924*, 408–419. [[CrossRef](#)]
36. Hellsten-Westling, Y.; Kaijser, L.; Ekblom, B.; Sjödin, B. Exchange of purines in human liver and skeletal muscle with short-term exhaustive exercise. *Am. J. Physiol.* **1994**, *266*, 81–86. [[CrossRef](#)]
37. Vassilakopoulos, T.; Karatza, M.H.; Katsaounou, P.; Kollintza, A.; Zakynthinos, S.; Roussos, C. Antioxidants attenuate the plasma cytokine response to exercise in humans. *J. Appl. Physiol.* **2002**, *94*, 1025–1032. [[CrossRef](#)]
38. Pecoits-Filho, R.; Lindholm, B.; Axelsson, J.; Stenvinkel, P. Update on interleukin-6 and its role in chronic renal failure. *Nephrol. Dial. Transplant.* **2003**, *18*, 1042–1045. [[CrossRef](#)]
39. Wolvekamp, M.C.; Marquet, R.L. Interleukin-6: Historical background, genetics and biological significance. *Immunol. Lett.* **1990**, *24*, 1–9. [[CrossRef](#)]
40. Taga, T.; Kishimoto, T. Gp130 and the interleukin-6 family of cytokines. *Annu. Rev. Immunol.* **1997**, *15*, 797–819. [[CrossRef](#)]
41. Eklund, C.; Jahan, F.; Pessi, T.; Lethimaki, T.; Hurme, M. Interleukin 1 gene polymorphism is associated with baseline C-reactive protein levels in healthy individuals. *Eur. Cytokine Netw.* **2003**, *14*, 168–171.
42. Sehgal, P.B. Interleukin-6: A regulator of plasma protein gene expression in hepatic and non-hepatic tissue. *Mol. Biol. Med.* **1990**, *7*, 117–130. [[PubMed](#)]
43. Jürimäe, J.; Mäestu, J.; Jürimäe, T.; Mangus, B.; von Duvillard, S.P. Peripheral signals of energy homeostasis as possible markers of training stress in athletes: A review. *Metab. Clin. Exp.* **2011**, *60*, 335–350. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
44. Anna 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*, 124–134. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
45. Czarkowska-Paczek, B.; Bartłomiejczyk, I.; Gabrys, T.; Przybylski, J.; Marcin Nowak, M. Lack of relationship between interleukin-6 and CRP levels in healthy male athletes. *Immunol. Lett.* **2005**, *99*, 136–140. [[CrossRef](#)]
46. Fatouros, I.G.; Destouni, A.; Margonis, K.; Jamurtas, A.Z.; Vrettou, C.; Kouretas, D.; Papassotiropoulos, I. Cell-free plasma DNA as a novel marker of aseptic inflammation severity related to exercise overtraining. *Clin. Chem.* **2006**, *52*, 1820–1824. [[CrossRef](#)]
47. Park, C.; Park, T.; Kim, T.; Kwak, Y. Changes of immunological markers in elite and amateur triathletes. *Int. Sport Med. J.* **2008**, *9*, 116–130. [[CrossRef](#)]
48. Miles, M.P.; Walker, E.E.; Conant, S.B.; Hogan, S.P.; Kidd, J.R. Carbohydrate influences plasma interleukin-6 but not C-reactive protein or creatine kinase following a 32-km mountain trail race. *Int. J. Sport. Nutr. Exerc. Metab.* **2006**, *16*, 36–46. [[CrossRef](#)]
49. Lucia, A.; Pardo, J.; Durañte, A.; Hoyos, J.; Chicharro, J.L. Physiological differences between professional and elite road cyclists. *Int. J. Sports Med.* **1998**, *19*, 342–348. [[CrossRef](#)]

Article

How Supplementation with SOD-Rich Plant Extract, Combined with Gliadin, Can Affect Oxidative Stress Markers and Zonulin Levels in Exercise-Induced Oxidative Stress

Olina Dudašova Petrovičova ^{1,*}, Ivan Stanković ¹, Brižita Đorđević ¹, Violeta Dopsaj ¹, Neda Milinković ¹ 
and Milivoj Dopsaj ² 

¹ Faculty of Pharmacy, University of Belgrade, Vojvode Stepe 450, 11221 Belgrade, Serbia; istank@pharmacy.bg.ac.rs (I.S.); brizitadjordjevic@gmail.com (B.Đ.); nedan@pharmacy.bg.ac.rs (N.M.)

² Faculty of Sport and Physical Education, University of Belgrade, Blagoja Parovića 156, 11000 Belgrade, Serbia; milivoj.dopsaj@gmail.com

* Correspondence: olina.dudasova@gmail.com

Abstract: A randomized, double-blind, placebo-controlled study was conducted to *investigate* the influence of supplementation with a superoxide dismutase (SOD)-rich plant extract on markers of oxidative stress, zonulin levels and the performance of elite athletes. Participants were 30 international-level rowers, divided into an experimental group ($n = 15$) and a control group ($n = 15$). The rowers performed a maximal effort incremental test on a rowing ergometer at the beginning and at the end of the study. Markers of oxidative stress (total antioxidant status (TAS), total oxidant status (TOS), oxidative stress index (OSI), superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GPx), advanced oxidation protein products (AOPPs), malondialdehyde (MDA), sulfhydryl (SH) groups, bilirubin, uric acid, albumin and zonulin) were determined in serum. A lower TOS ($p = 0.010$) and OSI ($p = 0.004$), a lower MDA ($p = 0.001$) and a higher level of SH groups ($p = 0.031$) were observed in the experimental group after supplementation. Physical performance was evaluated through metabolic efficiency, taking lactate levels and power output on the ergometer into account. After 6 weeks of supplementation, the relative increase in metabolic efficiency at a 4 mmol/L lactate concentration and maximal effort was significantly higher in the experimental group ($p = 0.004$ and $p = 0.015$, respectively). These results suggest that supplementation with a SOD-rich extract promotes lower oxidative stress, better antioxidant protection and, consequently, the better work performance of athletes.

Keywords: oxidative stress; athletes; superoxide dismutase; supplementation; zonulin



Citation: 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*, 1200. <https://doi.org/10.3390/metabo13121200>

Academic Editors: Alex Castro and Mara Patricia Traina Chacon-Mikahi

Received: 17 September 2023

Revised: 20 November 2023

Accepted: 23 November 2023

Published: 17 December 2023



Copyright: © 2023 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

Oxidative stress is a phenomenon that has been the focus of numerous studies in various fields of science in recent decades. Oxidative stress represents an imbalance between oxidants and antioxidants in favor of oxidants. Oxidants have the properties of free radicals that have one or more unpaired electrons in their atomic orbital, which makes these compounds very reactive. The most common oxidants in aerobic organisms are reactive oxygen species (ROS). Various oxidants are synthesized during normal essential metabolic processes in the human body, but there are also many external causes that increase the chance of oxidative stress occurrence, including exposure to radiation, industrial chemicals, air pollutants, cigarette smoking, ozone, certain drugs and pesticides [1]. Besides this, strenuous exercise can also trigger a higher level of ROS synthesis. Elevated oxygen consumption during exercise contributes to a rise in ROS production by various cells and tissues, dependent on the exercise intensity, duration and training status of athletes [2]. High levels of ROS are associated with increased lipid peroxidation, glutathione oxidation, cellular lipids, proteins and DNA damage [3]. Oxidative stress is therefore connected to many undesirable processes in the human body, including aging processes; acquired

immune deficiency syndrome; atherosclerosis; inflammatory diseases; the development and deterioration of some chronic diseases, such as cardiovascular and neurodegenerative diseases; cataracts; diabetes; and even cancer [1]. Exercise-induced oxidative stress is common in elite athletes due to intense training sessions and insufficient rest time, especially during the preparation and competition periods. Overtraining syndrome, a condition characterized by a higher injury frequency and lower athletic performance, is associated with elevated levels of oxidative stress biomarkers [4]. However, repetitive exercise can lead to the increased expression of antioxidant enzymes, regulated by higher levels of free radicals, leading to a stronger antioxidant defense system in athletes [5,6]. However, this adaptation mechanism often fails during periods of intense training [7,8]. Therefore, strategies of carefully planned training and an adequate diet for athletes frequently take into account additional antioxidant supplementation. There are numerous research papers related to antioxidant supplementation in sport, mostly with non-enzymatic antioxidants, including vitamins, minerals and phytochemicals, but much less with enzymatic antioxidants. Mostly, the antioxidant activity of plants is related to the occurrence of polyphenols naturally synthesized in various plant species. Quercetin is an antioxidant classed as a flavonoid and is found in foods such as red onion, dill and apple. It has been demonstrated that quercetin can encourage mitochondrial growth and reduce the perceived effort of exercise. Resveratrol is a naturally occurring polyphenol found in red grape and is thought to be responsible for many of the health benefits of the Mediterranean diet. Resveratrol, as with some other polyphenols, can induce mitochondrial biogenesis, which has subsequently been shown to enhance endurance capacity. Beetroot juice contains various phytochemicals, including betalain and polyphenols, which are from the anthocyanin and flavonoid subclass. Compared with that of other vegetables, the polyphenol content of beetroot is high. Beetroot juice also contains nitrate. It has been proven that nitrate content can contribute some performance benefits [9]. Chokeberry juice supplementation in a group of rowers limited exercise-induced oxidative damage to red blood cells, most probably by enhancing their endogenous antioxidant defense system due to its high anthocyanin content [10]. Also, artichoke extract has antioxidant properties thanks to its high content of chlorogenic acid, cynarine and flavonoids—derivatives of luteolin, and it is used in athletes' supplementation [11].

Cucumis melo L.C. (Cucurbitaceae) is a plant naturally rich in SOD, and it is used in the formulation of an enzymatic antioxidant supplement containing melon extract combined with a gastro-resistant delivery system made of a biodegradable polymer (wheat gliadin), named GliSODin. Superoxide dismutase (SOD) is an essential part of our enzymatic antioxidant defense system. Joe McCord and Irwin Fridovich were the first scientists to describe the enzymatic activity of SOD and suggest its essential role in the defense system against free radicals, especially reactive oxygen species (ROS) [12]. Superoxide dismutase is a metalloenzyme present in three isoforms in humans: cytosolic copper–zinc SOD (SOD1), mitochondrial manganese SOD (SOD2) and extracellular copper–zinc SOD (SOD3) [13]. The main role of SOD is to catalyze the conversion of superoxide anion $O_2^{\bullet-}$, a very reactive free radical molecule, to the less reactive hydrogen peroxide H_2O_2 , further catabolized by catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPx) into H_2O and O_2 , thus preventing their further oxidation activity. Gliadin is utilized in this combination to provide gastro-resistance, but there are studies that have reported gliadin as being one of the most powerful triggers for zonulin release [14,15]. Zonulin is a physiological mediator known to regulate intestinal permeability reversibly by modulating intercellular tight junction openings [16]. It is used as a biochemical marker of increased gastric permeability. Nevertheless, strenuous exercise can trigger gastrointestinal problems, which may be a serious problem for athletes. A temporary disruption of splanchnic circulation can be caused by blood redistribution to peripheral tissue, which demands a higher level of oxygen supply during exercise. After intense exercise, when normal circulation is re-established, there is a large influx of oxygen to hypoxic gastrointestinal tissue, which can trigger higher ROS production, inflammation and mucosa damage, known as ischemia–reperfusion injury (IRI). These processes lead to

enhanced gastrointestinal permeability and an enhanced zonulin level [17–19]. For these reasons, we investigate how 6 weeks of supplementation with a SOD-rich plant extract combined with gliadin can influence zonulin levels in athletes.

To the best of our current knowledge, there are only a few studies concerning the benefits of supplementation with GliSODin in athletes. The results of these studies suggest that supplementation can enhance antioxidant status [20] and reduce the level of oxidative stress [21], inflammation [20,22] and muscle damage [21,22]. Based on these findings, the main hypothesis was that supplementation with GliSODin will reduce the level of exercise-related oxidative stress. So, the goal of the current study was to examine in more detail the influence of a SOD-rich melon extract combined with gliadin supplementation on oxidative stress markers and the antioxidant response after forced training and on the parameters of sport performance and zonulin levels in elite athletes.

2. Materials and Methods

A randomized, double-blind, placebo-controlled study was conducted in accordance with the guidelines of the Declaration of Helsinki. The study was approved by the Ethics Committee of the Faculty of Pharmacy, Belgrade University (Protocol No. 2192/2). It is also on the Australian New Zealand Clinical Trials Registry (www.anzctr.org.au, accessed on 21 February 2022), study registry number: ACTRN12622000319774. The study protocol and the nature of the study were explained verbally and in written form to all participants. Written informed consent was obtained from the participants before the start of the study.

2.1. Subjects

Thirty (30) international-level rowers were recruited as subjects for this study. The sample size was determined using G-power software, version 3.1.9.4. All participants met the following inclusion criteria: healthy athletes, 18 to 30 years old and either gender. The exclusion criteria were as follows: gluten intolerance, allergy to any of the ingredients of the tested supplement and intake of other antioxidant supplements two weeks prior to the study. All participants were in good health and had no chronic medical conditions, such as diabetes or cardiovascular, gastrointestinal or kidney disease, or a surgical procedure in the previous 6 months that could interfere with the training regime. The athletes were asked not to take any other dietary supplements during the study and to inform the scientific staff if they had taken any other dietary supplements or medication during the study. The rowers were advised to stick to their regular eating habits.

2.2. Experimental Procedure

The athletes were randomly assigned to one of two groups. The experimental group ($n = 15$) received 2 GliSODin capsules (2×250 mg) daily for 6 weeks, while the control group ($n = 15$) received 2 placebo capsules. The applied dose of the dietary supplement was determined according to the recommendations of the manufacturer. The placebo and GliSODin capsules were identical in appearance and taste. The placebo capsules contained maltodextrin instead of the active ingredient and magnesium stearate, mannitol and silicon dioxide as excipients. The GliSODin capsules contained 250 mg of concentrated melon extract naturally rich in SOD (Cucumis Melo L.C., Cucurbitacea), with an enzyme activity of 1mg GliSODin = 1IU SOD, combined with biodegradable protein gliadin, microcrystalline celluloses and magnesium stearate as excipients, manufactured by ISOCELL NUTRA S.A.S (Paris, France). A list of the ingredients of GliSODin can be found in Table 1. The combination of the enzyme and gliadin isolated from wheat is gastro-resistant, so it should ensure efficient bioavailability of the orally ingested enzyme [23]. The rowers took their supplement or placebo capsules one hour prior to training or one hour prior to breakfast on non-training days. The manufacturer recommended taking the supplement on an empty stomach. So, we agreed that one hour before training is a good time to take the supplement, as it may ensure the neutralization of the reactive species formed during training. The athletes were asked not to eat before training, which was in line with their usual meal

plan recommendations. Supplementation was conducted during the mesocycle of baseline preparation with the usual training schedule and lasted 6 weeks.

Table 1. GliSOD in ingredients.

Usual Name	Latin Binomial	Plant Part	CAS
Melon concentrate	<i>Cucumis melo</i> L.	Fruit pulp	90063-94-8
Gliadin	<i>Triticum vulgare</i>	Wheat grain	9007-90-3
Maltodextrin	<i>Triticum</i> spp.	Wheat grain	9050-36-6

The study protocol was designed to test the effect of supplementation on the oxidative stress induced by strenuous exercise, as well as on the baseline level of oxidative stress parameters during the 6-week supplementation. To assess the effect of GliSODin supplementation after intense exercise, a rowing ergometer was used for tests, in which all participants were tested to exhaustion on the first day at the beginning of the study and at the end of the supplementation period (after 6 weeks). Before the ergometer test, the rowers had a 24-h rest period as part of recuperation. On the rowing ergometer, an increased interval step test protocol was used according to a previously published study [22]. The test protocol was as follows: Rowers rowed 6×2 min with 5 min rest between the first two sets, 6 min between the second two sets and 8 min rest prior to the final session attempts. The rowing intensity was 150 W (watts), 200 W, 250 W, 300 W, 400 W and individual maximal effort for males, and 150 W, 180 W, 220 W, 250 W, 300 W and individual maximal effort for female rowers.

The rowers followed a training schedule set by their coaches during the 6-week supplementation period. They trained 6 days per week, with each training session lasting an average of 2.05 h.

Venous blood samples were taken on two occasions, both before the ergometer tests at the beginning of the study (initial test) and at the end of the study (final test). The first blood samples (initial blood sampling) were taken in the morning hours at rest, 20 min before the warm-up on the rowing ergometer. Secondly, blood samples were taken 10 min after testing on the ergometer until exhaustion in order to observe the changes in the blood parameters related to intensive exercise. During the sport performance testing, the rowers were only allowed to drink water. The lactate level in the capillary blood was also monitored during the tests. The baseline values were determined before training, and the rise in lactate levels was tracked 1 min after each 2-min rowing session. The same blood sampling was performed at the final testing. A schematic of the study protocol is shown in Figure 1.

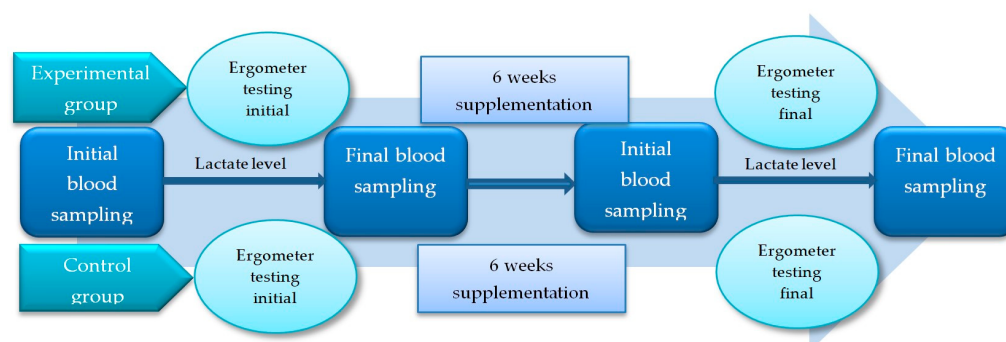


Figure 1. Study protocol.

Blood samples were taken from the antecubital vein and collected in BD Vacutainer® tubes without additives for serum separation. Serum was separated via centrifugation at 3000 rpm for 10 min, and aliquots were stored at -20°C or -80°C until analysis.

2.3. Measurement

In this study, we analyzed several prooxidant and antioxidant parameters as specific markers of free radical damaging activity. As markers of the oxidative/antioxidative status, we measured the total oxidative status (TOS), total antioxidative status (TAS) and oxidative status index (OSI).

The total oxidative status (TOS) was determined using a spectrophotometric method by Erel [24]. Ferrous ion-o-dianisidine complexes are oxidized into ferric ions by the oxidizing agents present in the serum, and the reaction is enhanced by glycerol. The ferric ions form a colored complex with xylenol orange in an acidic medium. The color intensity is measured spectrophotometrically at 540 nm and correlates with the total number of oxidant molecules present in the sample. The assay is calibrated with hydrogen peroxide, and the results are expressed as micromolar hydrogen peroxide equivalent per liter ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ equiv./L); in our study, it was calculated as mmol H_2O_2 equiv./L, and TAS was calculated in the same way to be able to determine their ratio.

The total antioxidant status (TAS) in serum was determined using an automated measurement method based on the decolorization of the characteristic color of a 2,2'-azino-bis[3-ethylbenzthiazoline-6-sulfonic acid] (ABTS) radical cation by the antioxidants present in the sample. The intensity of the color change was measured using an Olympus AU-400 Biochemical Analyzer (Beckman Coulter INC. Brea, CA, USA). Trolox (a water-soluble analog of vitamin E, 6-hydroxy-2.5.7.8-tetramethylchroman-2-carboxylic acid) was used to calibrate the reaction rate. The TAS values of the samples are expressed as mmol Trolox equivalent/L [25].

The oxidative stress index (OSI), as a predictor of the antioxidant/prooxidant balance, was calculated as the ratio between TOS and TAS.

The MDA (malondialdehyde) level was determined using a thiobarbituric acid-reactive substance (TBARS) spectrophotometric assay based on the maximum absorbance of MDA and other TBARSs at 535 nm, as previously described by Girotti et al. [26].

AOPPs (advanced oxidation protein products) were determined spectrophotometrically at 340 nm under acidic conditions in the presence of potassium iodide according to the method previously described by Witko-Sarsat et al. [27]. AOPP concentrations were calibrated with chloramine-T solution and are expressed as $\mu\text{mol/L}$ of chloramine-T equivalents.

The concentrations of sulfhydryl groups (SH groups) in plasma were determined spectrophotometrically according to the method developed by Ellmann [28], in which the reaction of SH groups with 0.2 mmol/L 5,5'-dithiobis (2-nitrobenzoic acid) (DTNB) is followed by a color intensity change at 412 nm.

Uric acid (UA) and total bilirubin in serum were measured in $\mu\text{mol/L}$ using the spectrophotometric method with commercial reagents on the Olympus AU-400 Biochemical Analyzer (Beckman Coulter INC., Brea, CA, USA). Albumin was determined using the same biochemical analyzer and is expressed as g/L.

The serum Cu/Zn superoxide dismutase concentration was measured using a commercially available ELISA kit (Abcam, Boston, MA, USA) according to the manufacturer's instructions. A spectrophotometric microplate reader (T-6100, Life and Analytical Sciences, Rayto, Shenzhen, China) was used to determine the SOD concentration at 450 nm. We used a high-sensitivity kit (the detection limit was 0.04 ng/mL), and the concentration of SOD is expressed as ng/mL.

The concentration of glutathione peroxidase in serum was determined using a commercial ELISA kit (Abcam, Boston, MA, USA). The reaction mixture contained 40 mM NADPH, glutathione and glutathione reductase in assay buffer, and the reaction was started by adding cumene hydroperoxide. The concentration was calculated according to the degree of oxidation of NADPH to NADP⁺ under the assay kit conditions per minute. The change in absorbance was monitored spectrophotometrically at 340 nm, and the GPx concentration in serum is expressed as mU/mL.

The lactate (La) concentration in mmol/L was measured in capillary blood samples from the fingertip with a Lactate Plus portable test device using appropriate Nova Biomedical test strips. Samples were taken during both ergometer tests. The initial lactate level was determined before the test, and the increase in lactate concentration was monitored 1 min after each 2-min rowing session.

The possible occurrence of hemolysis due to intensive physical activity was examined using the LIH test. This is a photometric test for a semi-quantitative assessment of lipemia/turbidity, icterus and hemolysis (LIH) in human serum and plasma using Beckman Coulter AU analyzers. Each sample tested showed a low level of interference below the critical limit concentration for each chromogen considered.

The maximal power output expressed in W (watts) during the maximal effort attempt on the rowing ergometer, divided by the La concentration measured in the 1st minute after the ergometer test, represents the metabolic efficiency at the maximal tested power (Met.Eff.at max power). The rowing power at OBLA (the onset of blood lactate accumulation) as a characteristic threshold of lactic acidosis at 4 mmol/L and rowing power at 15 mmol/L as a characteristic threshold of a “sport-specific” post-race lactate concentration were calculated using a mathematical modeling procedure according to previously published methods [22,29–31]. The rowing performance at these characteristic cut-off values, 4 and 15 mmol/L lactate concentrations, was used to calculate metabolic efficiency variables as the ratio of watts achieved to lactate according to previously published research [22,29–31]. All participants were familiarized with the laboratory exercise test procedures prior to testing. A sport-specific performance test, i.e., a rowing test, was performed on a wind-resistance-braked rowing ergometer (Model D; Concept2, Morrisville, VT, USA). Ten minutes before each test session (initial and final tests), all rowers completed a five-minute warm-up program on the same ergometer. The rowing power achieved during the test was tracked for all participants on the ergometer monitor (expressed in watts).

2.4. Statistical Analyses

All statistical analyses were performed using IBM SPSS v 26.0 software. The anthropometric and training data of the study groups were compared using the ANOVA test. The influence of dietary supplementation and the time of measurement (before (T1) and after (T2) the ergometer test at baseline and before (T3) and after (T4) the final ergometer test) on the measured parameters was determined using linear mixed models with the Toeplitz covariance matrix statistical test, assuming the participants as a random effect and the experimental group and time as fixed effects. The relative values of the studied variables corresponding to the differences in changes with respect to the tests (within and between groups) are expressed as delta values in % (Δ TAS, Δ TOS, Δ OSI, Δ UA, Δ bilirubin, Δ albumin, Δ SOD, Δ GPx, Δ AOPP, Δ SH, Δ MDA). For the calculation of all delta values, the following formula was used: $((T2/T1)-100) \times 100$, where T1 is the value of a particular variable before the test for a particular participant, and T2 is the value of the same variable for the same participant after the ergometer test. The differences for all variables determined via the calculation of delta values were calculated using the ANOVA repeated measure statistical test. The statistical significance level between the variables was set at $p \leq 0.05$ [32].

3. Results

3.1. Anthropometric and Training Data of Study Participants

According to the data presented in Table 2, there were no significant differences between the tested groups in terms of average age, height, body weight and body mass index (BMI). The years of training and the average duration of daily training were also similar in both groups.

Table 2. Anthropometric and training data.

Parameter	Experimental Group (n = 15)	Control Group (n = 15)	Differences
Age (years)	25.5 ± 5.43	22.1 ± 5.7	p = 0.098
Height (m)	1.86 ± 0.08	1.88 ± 0.08	p = 0.387
Body weight (kg)	86.4 ± 8.7	84 ± 11.2	p = 0.507
BMI (kg/m ²)	23.6 ± 2.45	24.3 ± 1.71	p = 0.359
Years of training	8.5 ± 5.0	7.5 ± 5.6	p = 0.613
Training duration per day (hours)	2.05 ± 0.36	2.05 ± 0.46	p = 0.993

3.2. Biochemical Parameters

The changes in the measured biochemical parameters of the prooxidative/antioxidative status during the initial test before supplementation and the final test after supplementation are shown in Table 3. There was a significant influence of time on the TAS value ($p = 0.046$), with a significantly lower TAS measured after the ergometer test at the end of the study after supplementation, without differences between the groups. The experimental group had lower values for TOS ($p = 0.010$) and OSI ($p = 0.004$) at the end of the study, and the time of measurement also had a significant impact on the OSI value ($p = 0.026$).

Table 3. Changes in oxidative status parameters during initial test before supplementation and final test after supplementation.

Initial Test			Final Test			Total	Time	Group	Time × Group
Parameter	T1 (Before Test)	T2 (After Test)	T3 (Before Test)	T4 (After Test)					
TAS (mmol Trolox equivalent/L)						p = 0.046	p = 0.146	p = 0.318	
Experim gr. (n = 15)	0.426 ± 0.042	0.408 ± 0.055	0.434 ± 0.056 *	0.412 ± 0.054 ^γ	0.420 ± 0.053				
Control gr. (n = 15)	0.413 ± 0.048	0.417 ± 0.064	0.419 ± 0.046 *	0.384 ± 0.052 ^γ	0.4082 ± 0.054				
TOS (mmol H ₂ O ₂ equiv/L)						p = 0.091	p = 0.010	p = 0.393	
Experim gr. (n = 15)	16.43 ± 9.71	20.71 ± 12.80	14.29 ± 6.23	17.14 ± 9.58	17.14 ± 9.88 [†]				
Control gr. (n = 15)	15.87 ± 12.38	28.87 ± 29.78	22.85 ± 25.18	29.43 ± 22.11	24.25 ± 23.32				
OSI (arbitrary units)						p = 0.026	p = 0.004	p = 0.214	
Experim gr. (n = 15)	3.87 ± 2.26	5.21 ± 3.13	3.29 ± 1.32	4.15 ± 2.21	4.13 ± 2.36 [†]				
Control gr. (n = 15)	3.73 ± 2.53	6.90 ± 6.29	5.49 ± 5.96	7.77 ± 5.61	5.97 ± 5.40				

^γ $p < 0.050$ relative to time 3 (T3), * $p < 0.050$ relative to time 4 (T4), [†] $p < 0.050$ relative to control group. TAS—total antioxidant status; TOS—total oxidant status; OSI—oxidative stress index.

Figure 2 shows the results for the relative changes in the oxidative status parameters under the influence of intensive exercise and 6 weeks of supplementation within the groups. The results are expressed as delta values, which represent the percentage of change in the measured parameters in relation to the exercise (T1—before exercise; T2—after exercise) during the initial and final tests. In the initial tests, the values changed similarly in both groups, with no significant difference (Δ TAS% $p = 0.942$; Δ TOS% $p = 0.343$; and Δ OSI% $p = 0.394$). After 6 weeks of supplementation, the changes in the parameters caused by the ergometer test within the groups showed a marginally significantly higher Δ OSI% ($p = 0.060$) in the control group. In the figure, the last two bars for all three groups show the overall effect of supplementation on the measured parameters, presented as delta values (in %), between the tests (initial and final tests), taking into account the variable change

within the groups (experimental and control). There was no significantly different effect on the oxidative status parameters in the initial and final tests ($\Delta\text{TAS}\%$ $p = 0.234$; $\Delta\text{TOS}\%$ $p = 0.715$; and $\Delta\text{OSI}\%$ $p = 0.350$) within the two groups examined.

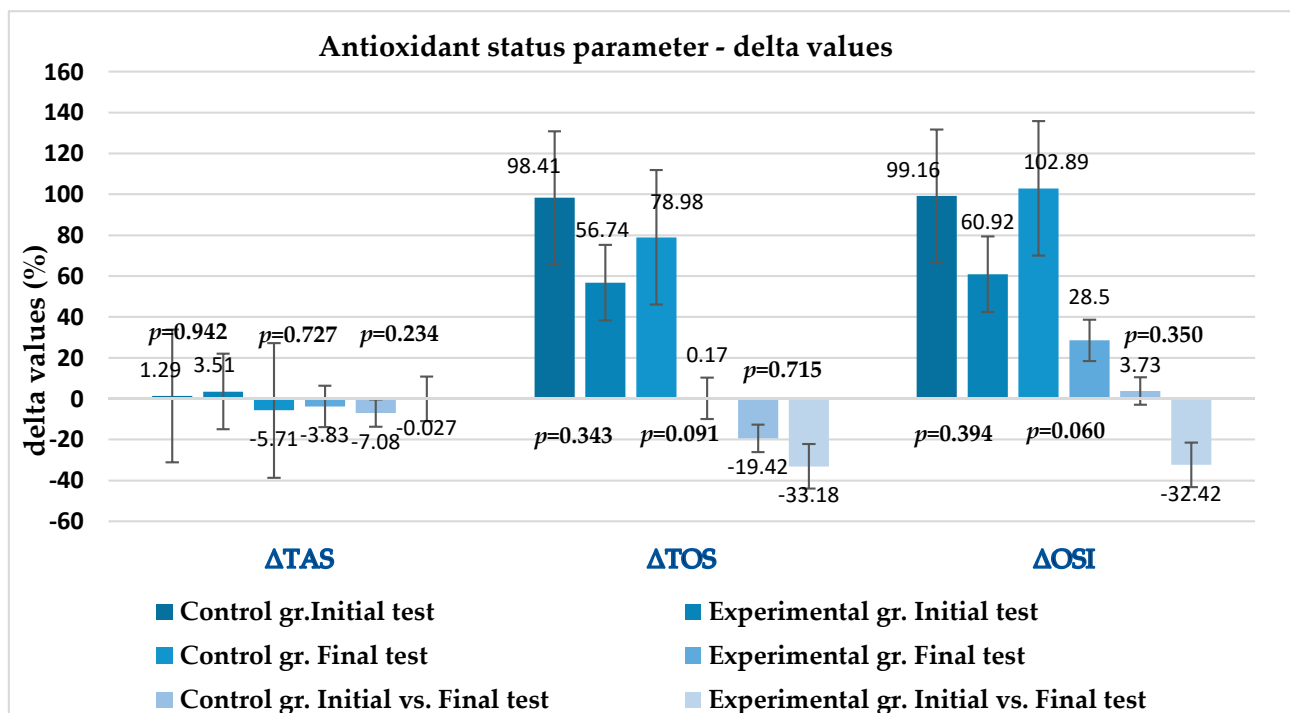


Figure 2. Changes in measured antioxidant status parameters due to specific maximal effort physical activity according to tests and experimental groups, expressed as delta values (in % of differences). Every p -value is related to the two adjacent bars, showing the change in value in groups concerning the tests; $p < 0.05$, statistical significance. ΔTAS —delta total antioxidant status; ΔTOS —delta total oxidant status; ΔOSI —delta oxidative stress index.

The changes in some non-enzymatic antioxidants in serum are shown in Table 4. A significant influence of the time of measurement on uric acid levels could be observed. There was a significant difference between the UA level at T1 vs. T2 and T1 vs. T4, but there was no influence of group. Total bilirubin was lower in the experimental group regardless of the time of measurement. The albumin level was similar in both groups, but the changes in the albumin concentration before and after the training reached significance (T1 vs. T2, T1 vs. T4, T2 vs. T3, T2 vs. T4 and T3 vs. T4).

Serum enzymatic antioxidant levels were assessed via changes in SOD and GPx concentrations due to exercise and supplementation (Table 5). The time of measurement in the tests had a significant effect on SOD levels ($p = 0.001$). The SOD concentration at the beginning of the study before supplementation (T1) was significantly lower than the SOD level after the test before supplementation (T2) and before (T3) and after the ergometer test after supplementation (T4). The SOD level after the final ergometer test (T4) was also significantly higher than that before the ergometer test (T3). There was no influence of group, but the influence of group and time together was significant ($p < 0.001$). The time of sampling had a significant influence on the GPx level ($p = 0.028$); the GPx level before the ergometer test at the end of the study was lower than the level after the test at the beginning of the study (T2 vs. T3).

Table 4. Changes in biochemical parameters of non-enzymatic antioxidants during initial test before supplementation and final test after supplementation.

Initial Test			Final Test			Total	Time	Group	Time × Group
Parameter	T1 (Before Test)	T2 (After Test)	T3 (Before Test)	T4 (After Test)					
UA (μmol/L)									
Experim gr. (n = 15)	385.1 ± 79.6 ^{α,*}	439.5 ± 90.0 [#]	397.0 ± 105.8	4369 ± 106.3 [#]	414.64 ± 96.65	p < 0.001	p = 0.715	p = 0.127	
Control gr. (n = 15)	361.5 ± 94.1 ^{α,*}	414.4 ± 106.1 [#]	433.8 ± 123.8	475.1 ± 1306 [#]	421.21 ± 118.98				
Total Bilirubin (μmol/L)									
Experiml gr. (n = 15)	15 ± 7.6	16 ± 8.6	15 ± 7.4	17 ± 8.0	16.0 ± 7.8 [†]	p = 0.141	p<0.001	p = 0.920	
Control gr. (n = 15)	17 ± 10.7	18 ± 12.3	16 ± 11.1	18 ± 12.0	17.5 ± 11.4				
Albumin (g/L)									
Experim gr. (n = 15)	45.6 ± 2.4 ^{α,*}	49.0 ± 2.9 ^{#,γ,*}	45.9 ± 2.4 ^{α,*}	50.3 ± 2.6 ^{#,α,γ}	47.7 ± 3.22	p < 0.001	p = 0.814	p = 0.789	
Control gr. (n = 15)	45.5 ± 2.2 ^{α,*}	48.9 ± 2.1 ^{#,γ,*}	46.5 ± 1.9 ^{α,*}	50.0 ± 2.1 ^{#,α,γ}	47.8 ± 2.32				

[#] *p* < 0.050 relative to time 1 (T1), ^α *p* < 0.050 relative to time 2 (T2), ^γ *p* < 0.050 relative to time 3 (T3), ^{*} *p* < 0.050 relative to time 4 (T4), [†] *p* < 0.050 relative to control group. UA—uric acid.

Table 5. Changes in enzymatic antioxidants during initial test before supplementation and final test after supplementation.

Initial Test			Final Test			Time	Group	Time × Group
Parameter	T1 (Before Test)	T2 (After Test)	T3 (Before Test)	T4 (After Test)	Total			
SOD (ng/mL)								
Experim gr. (n = 15)	63.5 ± 60.0 ^{α,γ,*}	84.9 ± 74.8 [#]	121.0 ± 75.0 ^{#,*}	127.3 ± 67.4 ^{#,γ}	99.16 ± 72.94	p < 0.001	p = 0.303	p < 0.001
Control gr. (n = 15)	73.8 ± 37.4 ^{α,γ,*}	111.8 ± 51.44 [#]	61.3 ± 34.6 ^{#,*}	96.5 ± 53.8 ^{#,γ}	85.86 ± 48.17			
GPx (mU/mL)								
Experim gr. (n = 15)	189.5 ± 49.4	202.5 ± 40.4 ^γ	176.2 ± 65.7 ^α	177.1 ± 67.6	186.31 ± 56.50	p = 0.028	p = 0.601	p = 0.412
Control gr. (n = 15)	168.2 ± 61.9	182.7 ± 60.4	161.5 ± 60.4	179.4 ± 54.2	172.97 ± 58.43			

[#] *p* < 0.050 relative to time 1 (T1), ^α *p* < 0.050 relative to time 2 (T2), ^γ *p* < 0.050 relative to time 3 (T3), ^{*} *p* < 0.050 relative to time 4 (T4). SOD—superoxide dismutase; GPx—glutathione peroxidase.

The results of the changes in the oxidative stress parameters are shown in Table 6. Dietary supplementation and training had no effect on the AOP values. However, the experimental group had a higher SH value regardless of the time of measurement (*p* = 0.031), but there was a marginal significant effect of group and time together on the SH value (*p* = 0.059). Both time (*p* < 0.001) and group (*p* = 0.001), as well as time and group together (*p* < 0.001), had a significant influence on the MDA values during the study.

Table 6. Changes in biochemical parameters of oxidative stress during initial test before supplementation and final test after supplementation.

Initial Test			Final Test			Total	Time	Group	Time × Group
Parameter	T1 (Before Test)	T2 (After Test)	T3 (Before Test)	T4 (After Test)					
AOPP (μmol/L)									
Experim gr. (n = 15)	62.71 ± 16.54	67.34 ± 19.31	61.59 ± 14.91	65.54 ± 17.44	64.30 ± 16.84	p = 0.999	p = 0.226	p = 0.999	
Control gr. (n = 15)	65.33 ± 20.83	66.29 ± 28.22	66.52 ± 23.25	72.01 ± 31.17	67.54 ± 25.65				
SH (mmol/L)									
Experim gr. (n = 15)	0.46 ± 0.14	0.39 ± 0.09	0.49 ± 0.10	0.48 ± 0.14	0.46 ± 0.12 [†]	p = 0.120	p = 0.031	p = 0.059	
Control gr. (n = 15)	0.41 ± 0.07	0.44 ± 0.18	0.43 ± 0.14	0.43 ± 0.16	0.43 ± 0.14				
MDA (μmol/L)									
Experim gr. (n = 15)	4.59 ± 2.16 ^{α,*}	7.01 ± 3.26 ^{#,γ}	3.72 ± 0.60 ^{α,*}	4.55 ± 0.69 ^{#,γ}	4.97 ± 2.32 [†]	p < 0.001	p = 0.001	p<0.001	
Control gr. (n = 15)	4.08 ± 1.02 ^{α,*}	6.68 ± 2.29 ^{#,γ}	4.45 ± 1.24 ^{α,*}	8.03± 2.53 ^{#,γ}	5.81 ± 2.46				

[#] p < 0.050 relative to time 1 (T1), ^α p < 0.050 relative to time 2 (T2), ^γ p < 0.050 relative to time 3 (T3), * p < 0.050 relative to time 4 (T4), † p < 0.050 relative to control group. AOPP—advanced oxidation protein products; SH—total sulfhydryl groups; MDA—malondialdehyde.

The effects of intensive physical activity and supplementation on the relative changes in the biochemical parameters within the groups are shown in Figure 3. The results are expressed as delta values presenting the changes in the measured parameters in percentage relative to the exercise (T1—before exercise; T2—after exercise) during the initial and final tests. There were no statistically significant changes in the oxidative stress parameters (Δ UA $p = 0.811$; Δ bilirubin $p = 0.670$; Δ albumin $p = 0.969$; Δ SOD $p = 0.908$; Δ GPx $p = 0.927$; Δ AOPP $p = 0.168$; Δ SH $p = 0.167$; and Δ MDA $p = 0.979$) between the groups in the first test before supplementation (the first two bars for each group). The changes in some parameters in the groups at the end of the study were significantly affected by the strenuous exercise on the rowing ergometer, including the changes in Δ albumin ($p = 0.054$), Δ SOD ($p = 0.011$) and Δ MDA ($p = 0.0001$). The delta differences (in %) between the tests (initial and final tests) according to the variables and considering the groups (experimental and control) are shown as the fifth and the sixth bars in every bar grouping. The increase in the MDA value in the control group reached statistical significance ($p = 0.018$). The changes in the other values were not significant.

As for the zonulin levels, they increased in both the initial and final tests after the strenuous training on the rowing ergometer in both groups, without significant differences between the groups. A significant difference was calculated between the zonulin levels at T1 vs. T4, T2 vs. T4 and T3 vs. T4 (Table 7).

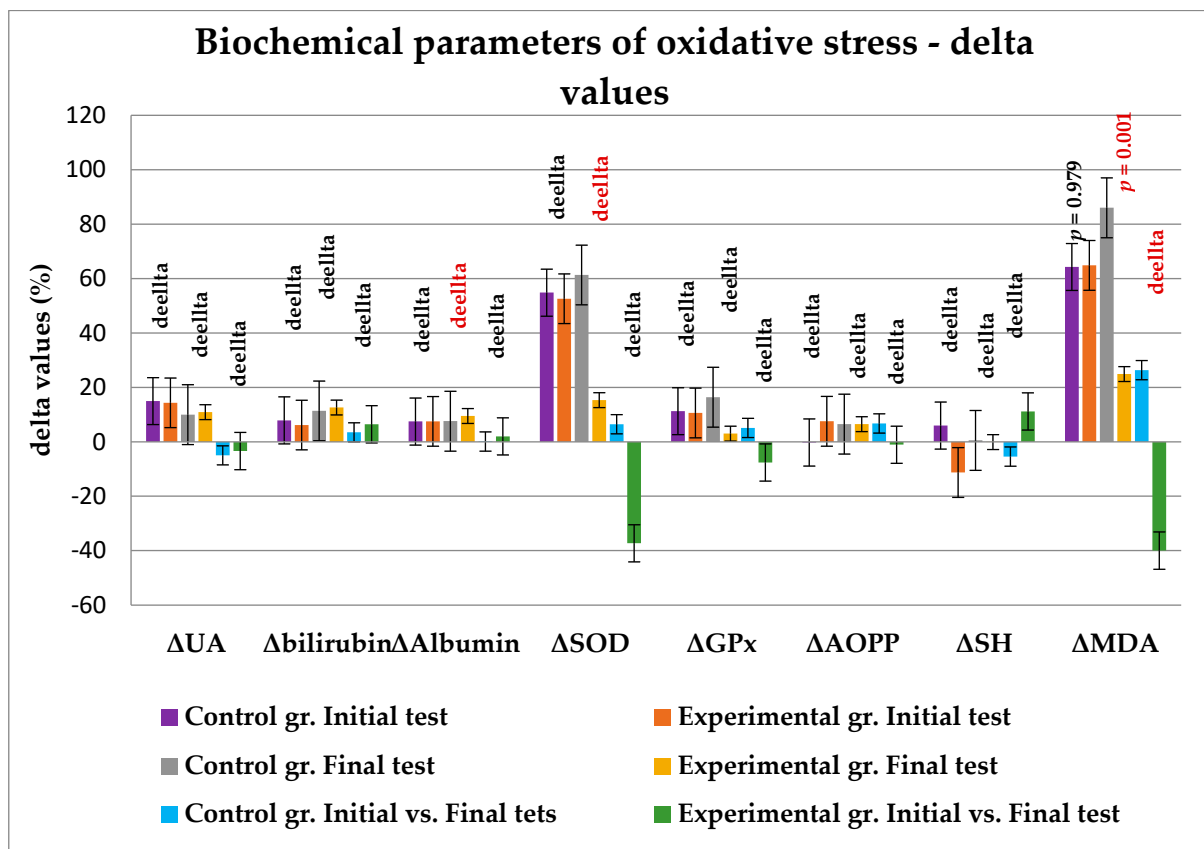


Figure 3. Changes in measured biochemical parameters of oxidative stress due to specific maximal effort physical activity according to tests and experimental groups, expressed as delta values (in % of differences). Every *p*-value is related to the two adjacent bars, showing the changes in values in groups concerning the tests; *p* < 0.05, statistical significance. ΔUA-delta uric acid; ΔSOD-delta superoxide dismutase; ΔGPx-delta glutathione peroxidase; ΔAOPP-delta advanced oxidation protein products; ΔSH-delta total sulfhydryl groups; ΔMDA-delta malondialdehyde.

Table 7. Changes in zonulin concentration during ergometer testing.

Initial Test			Final Test			Time	Group	Time × Group
	T1 (Before Test)	T2 (After Test)	T3 (Before Test)	T4 (After Test)	Total			
Zonulin (ng/mL)						<i>p</i> < 0.001	<i>p</i> = 0.239	<i>p</i> = 0.804
Experimental gr. (<i>n</i> = 15)	7.68 ± 7.43 *	9.36 ± 4.55 *	9.22 ± 2.86 *	13.46 ± 6.08 _{#,α,γ}	9.93 ± 6.57			
Control gr. (<i>n</i> = 15)	7.49 ± 4.94 *	10.53 ± 5.61 *	11.44 ± 4.98 *	14.28 ± 7.89 _{#,α,γ}	10.94 ± 5.37			

[#] *p* < 0.050 relative to time 1 (T1), ^α *p* < 0.050 relative to time 2 (T2), ^γ *p* < 0.050 relative to time 3 (T3), * *p* < 0.050 relative to time 4 (T4).

Table 8 shows the delta values of the changes in zonulin levels within the groups after the initial and final tests and overall during the study as percentages of the changes. The changes did not reach statistical significance.

Table 9 shows the effects of supplementation on the rowers' work performance. There were no differences between the groups in terms of metabolic efficiency at all three observation points in both ergometer tests.

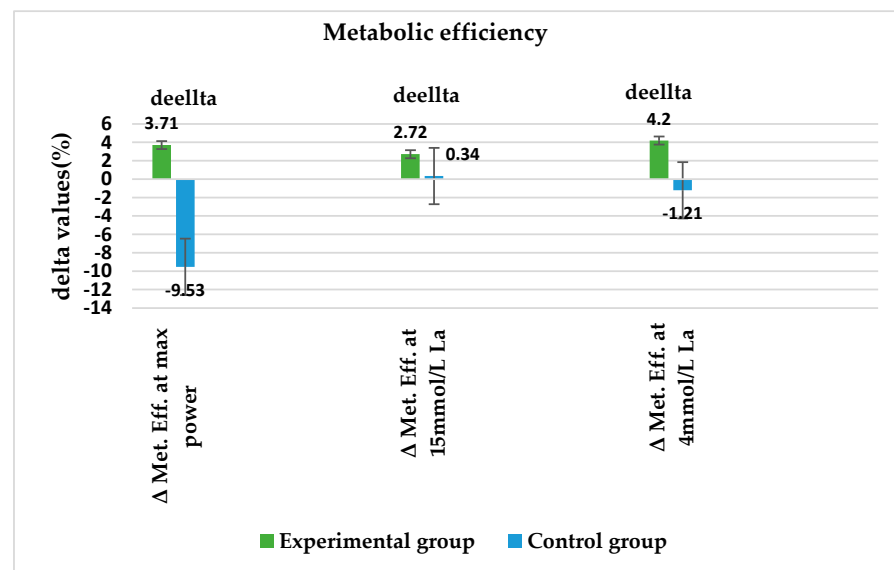
Table 8. Changes in zonulin concentration due to specific maximal effort physical activity according to tests and experimental groups, expressed as delta values (in % of differences).

	Experimental gr.	Control gr	<i>p</i> Values
Δ Zonulin % initial test	58.19 ± 65.26	73.15 ± 134.58	0.702
Δ Zonulin % final test	44.24 ± 41.27	30.30 ± 57.86	0.454
Δ Zonulin % initial vs. final test	−13.95 ± 65.25	−42.85 ± 147.19	0.493

Table 9. Changes in sport performance parameters during ergometer test before and after supplementation.

Parameter	Initial Test	Final Test	Total	Time	Group	Time × Group
Met. Eff. at max power						
Experimental gr. (<i>n</i> = 15)	29.55 ± 5.49	30.26± 5.21	29.91 ± 5.27	<i>p</i> =0.410	<i>p</i> = 0.565	<i>p</i> = 0.190
Control gr. (<i>n</i> = 15)	30.62 ± 5.56	27.56 ± 5.68	29.09 ± 5.74			
Met. Eff. at 15 mmol/L La						
Experimental gr. (<i>n</i> = 15)	29.84± 5.03	30.55± 4.82	30.19 ± 4.86	<i>p</i> = 0.986	<i>p</i> = 0.697	<i>p</i> = 0.594
Control gr. (<i>n</i> = 15)	30.04 ± 5.58	29.28 ±5.69	29.66 ± 5.55			
Met. Eff. At 4 mmol/L La						
Experimental gr. (<i>n</i> = 15)	67.67 ± 11.85	70.33 ± 11.87	69.00 ± 11.73	<i>p</i> = 0.104	<i>p</i> = 0.079	<i>p</i> = 0.341
Control gr. (<i>n</i> = 15)	68.47 ± 12.14	67.54 ± 11.79	68.00 ± 11.77			

By examining the percentage changes in the work performance variables examined within the groups, we observed that there were significant differences between the groups in terms of the change in metabolic efficiency during the supplementation period. The metabolic efficiency at the maximum tested power was 3.71% higher in the experimental group and 9.53% lower in the control group after supplementation, and this difference was significant ($p = 0.015$). The metabolic efficiency at 4 mmol/L La was also significantly higher in the supplemented group than in the control group ($p = 0.004$), where it was lower at the end of the study, as shown in Figure 4.

**Figure 4.** Descriptive results considering explored variables of work performance according to the tests and supplementation groups, expressed as delta values (in % of differences); $p < 0.05$, statistical significance.

4. Discussion

The main objectives of the current study were to investigate the antioxidative effects of supplementation with a plant extract rich in SOD combined with gliadin, called GliSODin, and to investigate the possible positive effects on the work performance of elite athletes. It is well documented that intense physical activity can cause metabolic stress [2,3,33]. Elite athletes who train excessively and for long periods of time are more susceptible to exercise-induced oxidative stress and the potential damage caused by it. Therefore, under these conditions, dietary antioxidants may play an important role in maintaining a desirable prooxidant/antioxidant balance. The concentrations of different oxidant species in serum can be measured separately, but TOS represents the sum of peroxides, including hydrogen peroxide and various lipid peroxides, in serum, and it can be a good indicator of the oxidation status in the organism [25]. In our study, intense physical activity performed in an ergometer test until exhaustion led to an increase in the TOS and OSI levels in both groups of rowers, which is consistent with previous studies [34,35]. However, at the end of the study, after 6 weeks of supplementation, TOS had significantly decreased in the supplemented group ($p = 0.010$). The oxidative status index (OSI), which provides a better picture of the balance between prooxidants and antioxidants in serum, was also lower in the experimental group ($p = 0.004$). The relative increase in OSI in the control group in the final examination was close to statistical significance ($p = 0.060$). These results could be explained by the beneficial effects of GliSODin supplementation, which leads to lower levels of reactive oxidative species.

The total amount of non-enzymatic antioxidants in serum (measured via TAS) usually increases in response to acute exercise to maintain antioxidant status and protect the body from high levels of ROS [36,37], but the results are inconsistent and usually depend on the timing of blood sampling and the type of exercise. In our study, the specific maximal effort test on the rowing ergometer did not significantly alter the TAS levels in the groups of rowers tested, similar to some previous studies [38,39], but, after the exercise in the final test, the TAS levels were significantly lower in both groups.

To better assess the effects of supplementation, we measured the impact on the levels of some antioxidant parameters, such as albumin, uric acid and total bilirubin, as well as the antioxidant enzymes SOD and GPx separately.

Uric acid, as the end product of purine degradation, is one of the major components of the non-enzymatic antioxidant system and is thought to determine about 35–65% of TAS [40,41]. As expected, we found higher uric acid levels after exercise ($p < 0.001$), but the difference between groups over the course of the study was insignificant. Bilirubin, the end product of heme degradation, exerts antioxidant effects due to the redox cycle in which it is oxidized to biliverdin by ROS and then recycled by biliverdin reductase. Strenuous exercise has been found to induce an increase in bilirubin [42], but, in our study, we found no differences in the tested rowers at the beginning or at the end of the study after exercise. The bilirubin levels were lower in the group of rowers during the study, and all values were within the reference range. Hypervolemia is a well-documented response to endurance training [43]. Albumin is responsible for ~75% of oncotic pressure in plasma due to its low molecular mass (69 kDa) and abundance in plasma. It is also an important ligand-binding and free radical scavenging circulating antioxidant [44]. The albumin level was higher in this study after each testing session ($p < 0.001$), with no differences between the groups. However, the nearly significant increase in delta albumin levels in the experimental group ($p = 0.054$) in the final test may have contributed to better antioxidant protection. The lack of a greater increase in the measured circulating antioxidants could be explained by the timing of the measurement, 10 min after exercise. We would have obtained a better insight if the measurement had been performed over a longer period, such as 24 or 48 h after the test.

Considering that GliSODin is an enzymatic antioxidant supplement, containing SOD of plant origin, we hypothesized that supplementation will improve the enzymatic antioxidant system. The levels of the selected enzymes SOD and GPx increased after intensive

training in both groups before supplementation (Table 5). However, after 6 weeks of supplementation, the SOD levels increased significantly in the supplemented group ($p < 0.001$), which can be attributed to a combined effect of training and supplementation. These results can be considered evidence for the bioavailability of SOD from the combination of SOD-rich melon extract and gliadin, ingested orally. The GPx levels increased during the strenuous exercise with no differences between groups in the initial and final tests. These results are in line with the results of a study with Polish rowers who took the same dose of GliSODin [20]. In contrast, in a study with divers exposed to a 60-min hyperbaric treatment (2.5 ATA) supplemented with GliSODin (1000 IU), no effect on SOD levels was observed, and GPx levels were even lower in the supplemented group [45]. Observing the changes in the delta values of the enzyme concentrations within the groups (Figure 3), the relative increase in the SOD concentration ($p = 0.011$) was greater in the control group in the final test. This could be explained by an increased need for antioxidant protection in the control group due to the lower initial level of the enzyme. In this study, we did not follow the changes in SOD levels after the period of supplementation. We think that it would be an interesting avenue for further studies to measure SOD and GPx levels over a longer period of time after supplementation, for example, several weeks or even months.

The consequences of oxidative stress were assessed via the changes in AOPPs, total SH groups and MDA levels. The content of total thiol groups is an indirect indicator of serum glutathione levels. In a study with a group of female volleyball players, a higher level of SH groups was found depending on the years of training [46]. Other studies, in which the level of SH groups was observed within a short training period, could not confirm this increase [47]. In our study, the level of SH groups was significantly higher in the experimental group over the course of the study ($p = 0.031$), but the timing of the measurement in relation to the training in the initial test, as well as in the final test, did not influence SH levels significantly. When considering the influence of time and group together on the SH groups, we found marginal significance ($p = 0.059$). Although the specific maximal effort ergometer test and the supplementation used in this study had no effect on the level of protein oxidation products (AOPPs), a significant effect was found on the level of lipid oxidation measured via MDA. Elevated MDA levels are considered an exercise-induced oxidative stress marker [48]. There was a significant increase in MDA levels after each ergometer test in both groups, showing the influence of the time of measurement ($p < 0.001$). There was also a significant difference between the groups ($p = 0.001$) and a significant effect of time and experimental group ($p < 0.001$) on MDA levels, which were lower in the experimental group after the supplementation period. We found this to be a valuable result of the study. Skarpanska-Stejnborn et al. [20] demonstrated a significant increase in TBARS levels after a 2000-m rowing ergometer test, but GliSODin supplementation had no effect on TBARS levels. However, Arent et al. [21] found a significant decrease in LPO (lipid hydroperoxide), and Muth et al. [45] found a lower level of 8-isoprostane after GliSODin supplementation. The changes in these parameters indicate lower lipid oxidation, which could be attributed to GliSODin supplementation. In future studies, it would be interesting to compare the effect of supplementation on MDA levels as a marker of oxidative stress in cellular lipids with the changes in glutathione levels, an important antioxidant, during and after exercise.

Zonulin is a physiological modulator of the opening of intercellular tight junctions, which are involved in the transport of macro- and micro-molecules. It can therefore increase intestinal permeability [14]. This is the main reason why gliadin may help plant SOD to cross the intestinal barrier. We found no statistically significant differences between the control and experimental groups in terms of zonulin concentrations. These results should rule out a possible negative perspective of the interaction between gliadin and enterocytes leading to an undesirable increase in intestinal permeability considering GliSODin supplementation. We also examined how the zonulin level correlated with the values of the measured biochemical parameters at the end of the study after the ergometer test. This yielded some interesting findings. According to the Spearman correlation test, there was

a significant positive correlation between CPR and zonulin levels ($\rho = 0.571$, $p = 0.026$). However, there was a significant negative correlation between the zonulin level after the ergometer test and the GPx level before ($\rho = -0.564$, $p = 0.028$) and after ($\rho = -0.764$, $p = 0.001$) training. These results suggest that inflammation increases zonulin levels, while higher antioxidant protection may lead to lower zonulin levels, which is consistent with previous research results [11,14]. Other correlations did not reach significance.

A limitation of this study is that we measured the zonulin concentration in serum; for a better assessment, it should also be determined in stool samples. To confirm the effects of antioxidant supplementation on zonulin levels and intestinal permeability, a study with a larger number of participants, including athletes from different sports, and a longer duration of supplementation is needed.

To investigate the potential impact of supplementation on the rowers' work performance in this study, we tracked metabolic efficiency at several points, such as the ratio of power output to lactate concentration. As described, we observed changes in metabolic efficiency at the maximal power output during the ergometer test at 4 mmol/L lactate concentration; this concentration is considered the onset of blood lactate accumulation (OBLA), and a 15 mmol/L lactate concentration is considered the mean value of the maximal lactate concentration at the end of a 2000 m race, which is typical for elite rowers. The delta value of metabolic efficiency at the maximal tested power showed an increase in the experimental group (3.71%) in contrast to a decreased value in the control group (−9.53%), and this difference was significant ($p = 0.015$). The relative change in metabolic efficiency at a lactate concentration of 4 mmol/L was significantly higher ($p = 0.004$) in the experimental group (4.2%) than in the control group (−1.21%). It seems that supplementation with GliSODin resulted in better metabolic efficiency in the experimental group in the specific ergometer test used in this study, indicating better work performance of the rowers.

5. Conclusions

Supplementation with GliSODin in a group of international-level rowers for a 6-week period resulted in a decrease in TOS, OSI and MDA and an increase in SOD levels and certain parameters of work performance. These results suggest that GliSODin is good nutritional support for athletes, leading to lower oxidative stress, better antioxidant protection and, consequently, better sport performance. A limitation of this study is the small number of participants and the short period of supplementation. In addition, it would be very interesting to investigate the effects of supplementation during the strenuous training period before and during the competition period under more controlled conditions. Our study was conducted during the basic preparation period between competitions. Although the currently available data and recent results are encouraging, more extensive, well-controlled clinical studies are suggested to confirm these beneficial effects of GliSODin in the elite athlete population.

Author Contributions: Conceptualization, O.D.P. and M.D.; methodology, O.D.P., M.D. and V.D.; software, O.D.P. and M.D.; validation, I.S. and B.Đ.; formal analysis, O.D.P., M.D. and N.M.; investigation, O.D.P.; resources, I.S., B.Đ. and M.D.; data curation, O.D.P. and M.D.; writing—original draft preparation, O.D.P.; writing—review and editing, M.D.; visualization, O.D.P. and N.M.; supervision, M.D. and I.S.; funding acquisition, I.S. and B.Đ. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: This study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and approved by the Ethical committee of the Faculty of Pharmacy, Belgrade University (protocol No. 2192/2; approval date 15/12/2020).

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Data Availability Statement: The data presented in this study are available on request from the corresponding author. The data are not publicly available due to privacy.

Acknowledgments: This work was supported by the Ministry of Education, Science and Technological Development of Serbia based on contracts No. 175036 and No. 451-03-68/202.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest. The funders had no role in the design of the study; in the collection, analyses, or interpretation of data; in the writing of the manuscript; or in the decision to publish the results.

References

1. Lobo, V.; Patil, A.; Phatak, A.; Chandra, N. Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health. *Pharmacogn. Rev.* **2010**, *4*, 118–126. [\[CrossRef\]](#)
2. Alessio, H.M. Exercise-induced oxidative stress. *Med. Sci. Sports Exerc.* **1993**, *25*, 218–224. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
3. Finaud, J.; Lac, G.; Filaire, E. Oxidative stress: Relationship with exercise and training. *Sports Med.* **2006**, *36*, 327–358. [\[CrossRef\]](#)
4. Margaritelis, N.V.; Cobley, J.N.; Paschalis, V.; Veskoukis, A.S.; Theodorou, A.A.; Kyparos, A.; Nikolaidis, M.G. Going retro: Oxidative stress biomarkers in modern redox biology. *Free Radic. Biol. Med.* **2016**, *98*, 2–12. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
5. Kürkçü, R.; Tekin, A.; Özda, S.; Akçakoyun, F. The effects of regular exercise on oxidative and antioxidative parameters in young wrestlers. *Afr. J. Pharm. Pharmacol.* **2010**, *4*, 244–251.
6. Djordjevic, D.; Cubrilo, D.; Macura, M.; Barudzic, N.; Djuric, D.; Jakovljevic, V. The influence of training status on oxidative stress in young male handball players. *Mol. Cell. Biochem.* **2011**, *351*, 251–259. [\[CrossRef\]](#)
7. Peternelj, T.T.; Coombes, J.S. Antioxidant supplementation during exercise training: Beneficial or detrimental? *Sports Med.* **2011**, *41*, 1043–1069. [\[CrossRef\]](#)
8. Teixeira, V.; Valente, H.; Casal, S.; Marques, F.; Moreira, P. Antioxidant status, oxidative stress, and damage in elite trained kayakers and canoeists and sedentary controls. *Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab.* **2009**, *19*, 443–456. [\[CrossRef\]](#)
9. Braakhuis, A.J.; Hopkins, W.G. Impact of Dietary Antioxidants on Sport Performance: A Review. *Sports Med.* **2015**, *45*, 939–955. [\[CrossRef\]](#)
10. Pilaczynska-Szczesniak, L.; Skarpanska-Steinborn, A.; Deskur, E.; Basta, P.; Horoszkiewicz-Hassan, M. The influence of chokeberry juice supplementation on the reduction of oxidative stress resulting from an incremental rowing ergometer exercise. *Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab.* **2005**, *15*, 48–58. [\[CrossRef\]](#)
11. Skarpanska-Steinborn, A.; Pilaczynska-Szczesniak, L.; Basta, P.; Deskur-Smielcka, E.; Horoszkiewicz-Hassan, M. The influence of supplementation with artichoke (*Cynara scolymus* L.) extract on selected redox parameters in rowers. *Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab.* **2008**, *18*, 313–327. [\[CrossRef\]](#)
12. McCord, J.M.; Fridovich, I. Superoxide dismutase. An enzymic function for erythrocuprein (hemocuprein). *J. Biol. Chem.* **1969**, *244*, 6049–6055. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
13. Fridovich, I. Superoxide radical and superoxide dismutases. *Annu. Rev. Biochem.* **1995**, *64*, 97–112. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
14. Fasano, A. Zonulin and its regulation of intestinal barrier function: The biological door to inflammation, autoimmunity, and cancer. *Physiol. Rev.* **2011**, *91*, 151–175. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
15. Drago, S.; El Asmar, R.; Di Pierro, M.; Grazia Clemente, M.; Tripathi, A.; Sapone, A.; Thakar, M.; Iacono, G.; Carroccio, A.; D’Agate, C.; et al. Gliadin, zonulin and gut permeability: Effects on celiac and non-celiac intestinal mucosa and intestinal cell lines. *Scand. J. Gastroenterol.* **2006**, *41*, 408–419. [\[CrossRef\]](#)
16. Moreno-Navarrete, J.M.; Sabater, M.; Ortega, F.; Ricart, W.; Fernández-Real, J.M. Circulating zonulin, a marker of intestinal permeability, is increased in association with obesity-associated insulin resistance. *PLoS ONE* **2012**, *7*, e37160. [\[CrossRef\]](#)
17. Costa, R.J.S.; Snipe, R.M.J.; Kitic, C.M.; Gibson, P.R. Systematic review: Exercise-induced gastrointestinal syndrome—Implications for health and intestinal disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **2017**, *46*, 246–265. [\[CrossRef\]](#)
18. Van Wijck, K.; Lenaerts, K.; Grootjans, J.; Wijnands, K.A.P.; Poeze, M.; van Loon, L.J.C.; Dejong, C.H.C.; Buurman, W.A. Physiology and pathophysiology of splanchnic hypoperfusion and intestinal injury during exercise: Strategies for evaluation and prevention. *Am. J. Physiol.-Gastrointest. Liver Physiol.* **2012**, *303*, 155–168. [\[CrossRef\]](#)
19. Sadowska-Krępa, 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*, e0249183. [\[CrossRef\]](#)
20. Skarpanska-Steinborn, 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 2000-m rowing-ergometer test. *Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab.* **2011**, *21*, 124–134. [\[CrossRef\]](#)
21. Arent, S.M.; Pellegrino, J.K.; Williams, A.C.; DiFabio, A.D.; Greenwood, J.C. Nutritional supplementation, performance, and oxidative stress in college soccer players. *J. Strength Cond. Res.* **2010**, *24*, 1117–1124. [\[CrossRef\]](#)
22. 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*, 1437. [\[CrossRef\]](#)
23. Menvielle-Bourg, F.J. Superoxide Dismutase (SOD), a Powerful Antioxidant, Is Now Available Orally. *Phytotherapie* **2005**, *3*, 118–121. [\[CrossRef\]](#)

24. Erel, O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin. Biochem.* **2005**, *38*, 1103–1111. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Erel, O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more s ABTS radical cation. *Clin. Biochem.* **2004**, *37*, 277–285. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. Girotti, M.J.; Khan, N.; McLellan, B.A. Early measurement of systemic lipid peroxidation products in the plasma of major blunt trauma patients. *J. Trauma* **1991**, *31*, 32–35. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
27. Witko-Sarsat, V.; Friedlander, M.; Capeillere-Blandin, C.; Nguyen-Khoa, A.T.; Nguyen, J.; Zingraff, J.; Jungers, P.; Descamps-Latscha, B. Advanced oxidation protein products as a novel marker of oxidative stress in uremia. *Kidney Int.* **1996**, *49*, 1304–1313. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
28. Ellman, E. Tissue sulfhydryl groups. *Arch. Biochem. Biophys.* **1959**, *82*, 70–77. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
29. Ingham, S.A.; Whyte, G.P.; Jones, K.; Nevill, A.M. Determinants of 2000 m rowing ergometer performance in elite rowers. *Eur. J. Appl. Physiol.* **2002**, *88*, 243–246. [[CrossRef](#)]
30. Stanula, A.; Gabrys, T.; Szmatlan-Gabrys, U.; Rocznio, R.; Maszczyk, A.; Pietraszewski, P. Calculating lactate anaerobic thresholds in sports involving different endurance preparation. *J. Exerc. Sci. Fit.* **2013**, *11*, 12–18. [[CrossRef](#)]
31. Hartmann, U.; Mader, A.; Hollmann, W. Heart rate and lactate during endurance training programs in rowing and its relation to the duration of exercise by top elite rowers. *FISA Coach.* **1990**, *1*, 1–4.
32. Hair, J.; Anderson, R.; Tatham, R.; Black, W. *Multivariate Data Analysis*, 5th ed.; Prentice-Hall Inc.: Hoboken, NJ, USA, 1998.
33. Deaton, C.M.; Marlin, D.J. Exercise-associated oxidative stress. *Clin. Tech. Equine Pract.* **2003**, *2*, 278–291. [[CrossRef](#)]
34. Więcek, M.; Maciejczyk, M.; Szymura, J.; Wiecha, S.; Kantorowicz, M.; Szygula, Z. Effect of body composition, aerobic performance and physical activity on exercise-induced oxidative stress in healthy subjects. *J. Sports Med. Phys. Fit.* **2017**, *57*, 942–952. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
35. Kurkcu, R. The effects of short-term exercise on the parameters of oxidant and antioxidant system in handball players. *Afr. J. Pharm. Pharmacol.* **2010**, *4*, 448–452.
36. Kyparos, A.; Vrabas, I.S.; Nikolaidis, M.G.; Riganas, C.S.; Kouretas, D. Increased oxidative stress blood markers in well-trained rowers following two thousand-meter rowing ergometer race. *J. Strength Cond. Res.* **2009**, *23*, 1418–1426. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
37. Skenderi, K.P.; Tsironi, M.; Lazaropoulou, C.; Anastasiou, C.A.; Matalas, A.L.; Kanavaki, I.; Thalmann, M.; Goussetis, E.; Papassotiropoulos, I.; Chrousos, G.P. Changes in free radical generation and antioxidant capacity during ultramarathon foot race. *Eur. J. Clin. Investig.* **2008**, *38*, 159–165. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
38. Michalickova, D.; Kotur-Stevuljevic, J.; Miljkovic, M.; Dikic, N.; Kostic-Vucicevic, M.; Andjelkovic, M.; Koricanac, V.; Djordjevic, B. Effects of Probiotic Supplementation on Selected Parameters of Blood Prooxidant-Antioxidant Balance in Elite Athletes: A Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Study. *J. Hum. Kinet.* **2018**, *64*, 111–122. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
39. Baralic, I.; Andjelkovic, M.; Djordjevic, B.; Dikic, N.; Radivojevic, N.; Suzin-Zivkovic, V.; Radojevic-Skodric, S.; Pejic, S. Effect of Astaxanthin Supplementation on Salivary IgA, Oxidative Stress, and Inflammation in Young Soccer Players. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.* **2015**, *2015*, 783761. [[CrossRef](#)]
40. Kaur, H.; Halliwell, B. Action of biologically-relevant oxidizing species upon uric acid. Identification of uric acid oxidation products. *Chem.-Biol. Interact.* **1990**, *73*, 235–247. [[CrossRef](#)]
41. Wayner, D.D.M.; Burton, G.W.; Ingold, K.U.; Barclay, L.R.C.; Locke, S.J. The relative contributions of vitamin E, urate, ascorbate and proteins to the total peroxyl radical-trapping antioxidant activity of human blood plasma. *Biochim. Biophys. Acta BBA-Gen. Subj.* **1987**, *924*, 408–419. [[CrossRef](#)]
42. Swift, D.L.; Johannsen, N.M.; Earnest, C.P.; Blair, S.N.; Church, T.S. Effect of different doses of aerobic exercise training on total bilirubin levels. *Med. Sci. Sports Exerc.* **2012**, *44*, 569–574. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
43. Mack, G.W.; Shi, X.G.; Nose, H.; Tripathi, A.; Nadel, E.R. Diminished baroreflex control of forearm vascular resistance in physically fit humans. *J. Appl. Physiol.* **1987**, *63*, 105–110. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
44. Roche, M.; Rondeau, P.; Singh, N.R.; Tarnus, E.; Bourdon, E. The antioxidant properties of serum albumin. *FEBS Lett.* **2008**, *582*, 1783–1787. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
45. Muth, C.M.; Glenz, Y.; Klaus, M.; Radermacher, P.; Speit, G.; Lerverve, X. Influence of an orally effective SOD on hyperbaric oxygen-related cell damage. *Free Radic. Res.* **2004**, *38*, 927–932. [[CrossRef](#)]
46. Martinovic, J.; Dopsaj, V.; Dopsaj, M.J.; Kotur-Stevuljevic, J.; Vujovic, A.; Stefanovic, A.; Nesic, G. Long-term effects of oxidative stress in volleyball players. *Int. J. Sports Med.* **2009**, *30*, 851–856. [[CrossRef](#)]
47. Vujovic, A.; Spasojevic-Kalimanovska, V.; Bogavac-Stanojevic, N.; Kotur-Stevuljevic, J.; Sopic, M.; Stefanovic, A.; Spasic, S. Lymphocyte Cu/ZnSOD and MnSOD gene expression responses to intensive endurance soccer training. *Biotechnol. Biotechnol. Equip.* **2013**, *27*, 3843–3847. [[CrossRef](#)]
48. Thirupathi, A.; Wang, M.; Lin, J.K.; Fekete, G.; István, B.; Baker, J.S.; Gu, Y. Effect of different exercise modalities on oxidative stress: A systematic review. *Biomed Res. Int.* **2021**, *2021*, 1947928. [[CrossRef](#)]

Disclaimer/Publisher’s Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

UNIVERZITET U BEOGRADU
FARMACEUTSKI FAKULTET

03 br. 11/247-2
16.12.2015. godine

Na osnovu člana 92. Zakona o visokom obrazovanju Republike Srbije i čl. 84. Statuta Univerziteta u Beogradu - Farmaceutskog fakulteta, prodekan Fakulteta je dana 16.12.2015. godine, donela

REŠENJE

ODOBRAVA se Dudašova Olini, studentu Farmaceutskog fakulteta, indeks br. 10/12, mirovanje prava i obaveza studenta za školsku 2015/16. godinu.

Obrazloženje

Dudašova Olini, student na studijskom programu DAS: Bromatologija, podneo je zahtev 03 br. 11/247 od 16.12.2015. godine prodekanu za nastavu Fakulteta da mu se odobri mirovanje prava i obaveza za školsku 2015/16. godinu. Uz molbu je priložio odgovarajuću dokumentaciju.

Prodekan Fakulteta je razmatrala zahtev 16.12.2015. godine i ocenila da je zahtev osnovan, te je doneto rešenje kao u dispozitivu.

PRAVNA POUKA: Protiv ovog rešenja imenovani ima pravo prigovora dekanu Fakulteta u roku od 8 (osam) dana od dana prijema istog.

Rešenje dostaviti: Imenovanom, dekanu, prodekanu za nastavu, sekretaru, Odseku za nastavu i studentska pitanja i arhivi.

PRODEKAN ZA POSLEDIPLOMSKU NASTAVU
I KONTINUIRANU EDUKACIJU


Prof. dr Biljana Antonijević

UNIVERZITET U BEOGRADU
FARMACEUTSKI FAKULTET

03 br. 46/238
19.11.2018 godine

Na osnovu člana 107. Zakona o visokom obrazovanju Republike Srbije, prodekan Fakulteta je dana 19.11.2018. godine, donela

REŠENJE

ODOBRAVA se OLINI DUDAFOVA PETROVIĆ studentu Farmaceutskog fakulteta, indeks br. 10/2012, mirovanje prava i obaveza studenta za školsku 2018/2019 godinu.

Obrazloženje

OLINA DUDAFOVA PETROVIĆ, student na studijskom programu DAS- BRONATOLOGIJA, podneo je zahtev 03 br. 46/2018 od 19.11.2018. godine prodekanu za nastavu Fakulteta da mu se odobri mirovanje prava i obaveza za školsku 2018/2019 godinu. Uz molbu je priložio odgovarajuću dokumentaciju.

Prodekan Fakulteta je razmatrala zahtev 19.11.2018. godine i ocenila da je zahtev osnovan, te je doneto rešenje kao u dispozitivu.

PRAVNA POUKA: Protiv ovog rešenja imenovani ima pravo prigovora dekanu Fakulteta u roku od 8 (osam) dana od dana prijema istog.

Rešenje dostaviti: Imenovanom, dekanu, prodekanu za nastavu, sekretaru, Odseku za nastavu i studentska pitanja i arhivi.

PRODEKAN ZA POSLEDIPLOMSKU NASTAVU
I KONTINUIRANU EDUKACIJU




Prof. dr Sandra Vezmar Kovačević

UNIVERZITET U BEOGRADU
FARMACEUTSKI FAKULTET

03 br. 3/90
18.09.2023. godine

Na osnovu člana 107. Zakona o visokom obrazovanju Republike Srbije, prodekan Fakulteta je dana 18.09.2023. godine, donela

REŠENJE

ODOBRAVA se Dudašova Petrovićova Olini, studentu Farmaceutskog fakulteta, indeks br. 10/12, mirovanje prava i obaveza studenta za školsku 2019/20. godinu.

Obrazloženje

Dudašova Petrovićova Olini, student na studijskom programu DAS: Bromatologija, podneo je zahtev 03 br. 3/90 od 18.09.2023. godine prodekanu za nastavu Fakulteta da mu se odobri mirovanje prava i obaveza za školsku 2019/20. godinu. Uz molbu je priložio odgovarajuću dokumentaciju.

Prodekan Fakulteta je razmatrala zahtev 18.09.2023. godine i ocenila da je zahtev osnovan, te je doneto rešenje kao u dispozitivu.

PRAVNA POUKA: Protiv ovog rešenja imenovani ima pravo prigovora dekanu Fakulteta u roku od 8 (osam) dana od dana prijema istog.

Rešenje dostaviti: Imenovanom, dekanu, prodekanu za nastavu, sekretaru, Odseku za nastavu i studentska pitanja i arhivi.

PRODEKAN ZA POSLEDIPLOMSKU NASTAVU
I KONTINUIRANU EDUKACIJU



Prof. dr Sandra Vezmar Kovačević

UNIVERZITET U BEOGRADU
FARMACEUTSKI FAKULTET

03 br. 3/90-1
18. 09. 2023. godine

Na osnovu člana 107. Zakona o visokom obrazovanju Republike Srbije, prodekan Fakulteta je dana 18. 09. 2023. godine, donela

REŠENJE

ODOBRAVA se Dudašova Petrovičova Olina, studentu Farmaceutskog fakulteta, indeks br. 10/12, mirovanje prava i obaveza studenta za školsku 2020/21. godinu.

Obrazloženje

Dudašova Petrovičova Olina, student na studijskom programu DAS: Bromatologija, podneo je zahtev 03 br. 3/90-1 od 18. 09. 2023. godine prodekanu za nastavu Fakulteta da mu se odobri mirovanje prava i obaveza za školsku 2020/21. godinu. Uz molbu je priložio odgovarajuću dokumentaciju.

Prodekan Fakulteta je razmatrala zahtev 18. 09. 2023. godine i ocenila da je zahtev osnovan, te je doneto rešenje kao u dispozitivu.

PRAVNA POUKA: Protiv ovog rešenja imenovani ima pravo prigovora dekanu Fakulteta u roku od 8 (osam) dana od dana prijema istog.

Rešenje dostaviti: Imenovanom, dekanu, prodekanu za nastavu, sekretaru, Odseku za nastavu i studentska pitanja i arhivi.

PRODEKAN ZA POSLEDIPLOMSKU NASTAVU
I KONTINUIRANU EDUKACIJU



Prof. dr. Sandra Vezmar Kovačević

UNIVERZITET U BEOGRADU
FARMACEUTSKI FAKULTET

03 br. 4/179
30.09.2021 godine

Na osnovu Statuta Univerziteta u Beogradu, prodekan Fakulteta je dana 30.09.2021 godine, donela

ODLUKU

ODOBRAVA se Oruha Ljiljana Tretjak, studentu Farmaceutskog fakulteta, indeks br. 10/12, produžetak roka za završetak studija za školsku 2021/22.

Obrazloženje

Oruha Ljiljana Tretjak, student na studijskom programu DAS-BRONHODLOGIJA, podneo je zahtev 03 br. 4/179 od 30.09.2021 godine prodekanu Fakulteta da mu se odobri produžetak roka za završetak studija.

Prodekan Fakulteta je razmatrala zahtev 30.09.2021 godine i ocenila da je zahtev osnovan, te je doneto rešenje kao u dispozitivu.

PRAVNA POUKA: Protiv ove odluke imenovani ima pravo prigovora dekanu Fakulteta u roku od 8 (osam) dana od dana prijema istog.

Odluku dostaviti: Imenovanoj-om, dekanu i Odseku za nastavu i studentska pitanja.

PRODEKAN ZA POSLEDIPLOMSKU NASTAVU
I KONTINUIRANU EDUKACIJU

Prof. dr Sandra Vezmar Kovačević



06.10.2021
Dana D. Petrović

УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ
ФАРМАЦЕУТСКИ ФАКУЛТЕТ
03 бр. 4/213
Дана 27.10.2022. године

На основу Статута Универзитета у Београду, продекан Факултета је дана 27.10.2022. године, донела

ОДЛУКУ

ОДОБРАВА се **ОЛИНИ ДУДАШОВОЈ ПЕТРОВИЧОВОЈ**, студенту докторских академских студија Фармацеутског факултета, индекс бр.10/12, продужетак рока за завршетак студија за школску 2022/2023.

Образложење

ОЛИНА ДУДАШОВА ПЕТРОВИЧОВА, студент на студијском програму ДАС – Броматологија, поднела је захтев 03 бр. 4/213 од 27.10.2022. године продекану Факултета да му се одобри продужетак рока за завршетак студија у школској 2022/23 години.

Продекан Факултета је разматрала захтев 27.10.2022.године и оценила да је захтев основан, те је донето решење као у диспозитиву.

ПРАВНА ПОУКА: Против ове одлуке именовани има право приговора декану Факултета у року од 8 (осам) дана од дана пријема истог.

Одлуку доставити: Именованој-ом, декану и Одсеку за наставу и студентска питања.

ПРОДЕКАН ЗА ПОСЛЕДИПЛОМСКУ
НАСТАВУ
И КОНТИНУИРАНУ ЕДУКАЦИЈУ



Проф. др Сандра Везмар Ковачевић

Olina D. Petrović
02.11.2022

UNIVERZITET U BEOGRADU
FARMACEUTSKI FAKULTET

03 br. 3/89
18. 09. 2023. godine

Na osnovu Statuta Univerziteta u Beogradu, prodekan Fakulteta je dana 18. 09. 2023. godine, donela

ODLUKU

ODOBRAVA se Dudašova Petričova Olin, studentu Farmaceutskog fakulteta, indeks br. 10/12, produžetak roka za završetak studija za školsku 2023/24.

Obrazloženje

Dudašova Petričova Olin student na studijskom programu DA5: Bromatologija, podneo je zahtev 03 br. 3/89 od 18. 09. 2023. godine prodekanu Fakulteta da mu se odobri produžetak roka za završetak studija.

Prodekan Fakulteta je razmatrala zahtev - 18. 09. 2023. godine i ocenila da je zahtev osnovan, te je doneto rešenje kao u dispozitivu.

PRAVNA POUKA: Protiv ove odluke imenovani ima pravo prigovora dekanu Fakulteta u roku od 8 (osam) dana od dana prijema istog.

Odluku dostaviti: Imenovanoj-om, dekanu i Odseku za nastavu i studentska pitanja.

PRODEKAN ZA POSLEDIPLOMSKU NASTAVU
I KONTINUIRANU EDUKACIJU



Prof. dr Sandra Vezmar Kovačević