

**NASTAVNO-NAUČNOM VEĆU FARMACEUTSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRADU
KOMISIJI ZA POSLEDIPLOMSKU NASTAVU**

Na sednici Nastavno-naučnog veća Farmaceutskog fakulteta, održanoj 28.4.2016. godine i odlukom dekana od 06.06.2016. imenovana je Komisija u sastavu:

1. Dr Svetlana Ignjatović, redovni profesor, Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet, mentor rada
2. Dr Vesna Pešić, vanredni profesor, Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet, mentor rada
3. Dr Miloš Žarković, redovni profesor, Univerzitet u Beogradu – Medicinski fakultet
4. Dr Branimir Radosavljević, docent, Univerzitet u Beogradu – Medicinski fakultet

za ocenu i odbranu završene doktorske disertacije koja je prijavljena pod naslovom „**Uticaj magnezijuma na parametre aktivnosti hipotalamo-hipofizno-nadbubrežne i hipotalamo-hipofizno-gonadne osovine kod ragbista**”, kandidata diplomiranog farmaceuta-medicinskog biohemičara Gordane Dmitrašinović.

Nakon pregledane doktorske disertacije podnosimo Nastavno-naučnom veću Farmaceutskog fakulteta sledeći

I Z V E Š T A J

A. Prikaz sadržaja doktorske disertacije

Doktorska disertacija kandidata Gordane Dmitrašinović pod naslovom „**Uticaj magnezijuma na parametre aktivnosti hipotalamo-hipofizno-nadbubrežne i hipotalamo-hipofizno-gonadne osovine kod ragbista**” napisana je jasnim i preglednim stilom na 120 strana, ima 7 tabela, 24 slike i 167 literaturnih navoda. Sadržaj doktorske disertacije je izložen u sledećim poglavljima: Uvod, Ciljevi istraživanja, Materijal i metode, Rezultati, Diskusija, Zaključci i Literatura.

Uvod je podeljen 6 većih i 3 manje celine. U okviru prve veće celine opisana su dosadašnja saznanja o distribuciji magnezijuma u organizmu, kao i mehanizmima važnim za održanje njegove homeostaze. Takođe, dat je pregled glavnih uloga magnezijuma u organizmu kao i stanja koja dovode do njegove deficijencije. U drugoj celini razmatrano je prisustvo magnezijuma u svakodnevnoj ishrani i njegov preporučeni dnevni unos, s posebnim osvrtom na suplemente magnezijuma, njihovu efikasnost kao i primenu u ishrani sportista. U naredna tri poglavlja sagledani su uticaj stresa i fizičke aktivnosti na interakciju hipotalamo-hipofizno-nadbubrežne (HPA) osovine i hipotalamo-hipofizno-gonadne osovine (HPG),

kao i mehanizmi kojima magnezijum potencijalno menja njihovu interakciju. Posebna celina posvećena je ragbiju, njegovom istorijatu i osnovnim pravilima igre, kao i opisu energetske sistema na koje se organizam oslanja tokom ragbi utakmice, što je važno sa aspekta razumevanja dobijenih rezultata. Na osnovu svega što je navedeno u uvodu postavilo se pitanje da li suplementacija magnezijumom može, kod osoba koje su često izložene stresnim situacijama, sniziti štetne efekte stresa, kao i da li su te promene zavisne od intenziteta fizičke aktivnosti odnosno od načina života. Kako veza magnezijuma i hormona HPG osovine kod muškaraca, a posebno sportista nije bila predmet ispitivanja velikog broja studija, nametnulo se pitanje da li pod uticajem magnezijuma dolazi do promene parametara aktivnosti ove osovine.

U poglavlju **Ciljevi istraživanja** jasno i koncizno su izneti i obrazloženi ciljevi doktorske disertacije. Cilj rada je bio: 1) da se utvrdi da li magnezijum utiče na parametre aktivnosti HPA i HPG osovine, kao i na njihov međusobni odnos i da li je taj uticaj različit kod ragbista u odnosu na efekte kod muškaraca istog uzrasta koji se ne bave sportom 2) da se utvrdi da li i na koji način magnezijum menja dinamiku promene parametara aktivnosti HPA i HPG osovine nakon utakmice. U cilju procene parametara aktivnosti HPA osovine objašnjeno je da je vršeno određivanje nivoa ACTH, kortizola, IL-6 kao i određivanje ukupnog broja leukocita, njihove diferencijalne formule, kao i stepena oštećenja DNK perifernih limfocita. S druge strane, radi procene aktivnosti HPG osovine praćeni su nivoi FSH, LH i testosterona, kao i broj eritrocita i koncentracija hemoglobina. U cilju razumevanja međusobne interakcije ove dve osovine kao i promene te interakcije pod uticajem magnezijuma, praćen je odnos nivoa testosterona i kortizola.

U poglavlju **Materijal i metode** precizno su navedeni korišćeni materijali i reagensi, i detaljno opisana metodologija korišćena u istraživanju. U ovom radu u ispitivanje su bile uključene dve grupe ispitanika, zdravih muškaraca uzrasta 18 do 25 godina: 1) sedentarna grupa koju je činilo 15 muškaraca, studenata, koji se nisu bavili nikakvom fizičkom aktivnošću 2) grupa aktivnih sportista, 23 ragbi igrača, koji su nakon uzimanja uzoraka za određivanje bazalnih vrednosti, podeljeni u dve grupe: kontrolnu (n=10) i interventnu grupu (n=13) koja je uzimala magnezijum. Sedentarna grupa ispitanika započela je uzimanje preparata magnezijuma dan posle prvog bazalnog uzorkovanja, dok je interventna grupa ragbista započela uzimanje preparata magnezijuma sedmog dana posle utakmice. Tokom 28 dana obe grupe uzimale su tablete od 250 mg Mg, dva puta dnevno u ukupnoj dozi od 500 mg na dan. Za procenu razlike uticaja magnezijuma na bazalne vrednosti parametara aktivnosti HPA i HPG osovine kod ragbista i fizički neaktivnih osoba, svi parametri su određivani kod studenata i ragbista pre početka suplementacije i 29. dana od početka suplementacije, što je ragbistima bio dan pre utakmice. Za procenu uticaja magnezijuma na dinamiku promene parametara aktivnosti HPA i HPG osovine svi parametri su određivani na dan utakmice, kao i prvog, trećeg i šestog dana posle utakmice. Kao biološki uzorci korišćeni su krv i saliva. Određivanje hormona u serumu, salivi i plazmi vršeno je primenom elektrohemioluminescentnih i hemiluminescentim metoda. Karakteristike ovih metoda, kao i vrsta i način uzimanja uzoraka, detaljno su opisane u ovoj celini rada. Kompletna krvna slika ispitanika određivana je na hematološkim brojačima, primenom metode impedance i VCS tehnologije za razvrstavanje leukocita u subpopulacije. Za procenu promena u integritetu DNK i stepena njenog oštećenja korišćen je Comet test (gel elektroforeza pojedinačnih ćelija) prema tačno definisanom protokolu. Za procenu nivoa anksioznosti sportista neposredno pred utakmicu, korišćen je SCAT test (*Sport competition anxiety test*, SCAT) na osnovu kog su ispitanici klasifikovani u neku od tri grupe prema nivou

anksioznosti (nizak, prosečan i visok nivo anksioznosti). Za poređenje bazalnih nivoa svih merenih parametara između sedentarnih i fizički aktivnih muškaraca, kao i za poređene bazalnih vrednosti svih parametara kontrolne i interventne grupe ragbista, sa njihovim vrednostima na dan pred utakmicu (Dan-1), korišćen je t-test. Za analizu rezultata dobijenih pre utakmice i tokom postkompetitivnog perioda oporavka, kod kontrolne i interventne grupe, korišćena je dvofaktorska ANOVA, praćena *post hoc* Bonifferoni testom. Vrednost $p < 0.05$ je smatrana statistički značajnom.

B. Opis dobijenih rezultata

U poglavlju **Rezultati** dat je pregled rezultata dobijenih na osnovu sprovedenih istraživanja. Rezultati su prikazani u vidu grafika ili tabela. Prikaz rezultata je organizovan u skladu sa postavljenim ciljevima istraživanja. Grupisani su u 7 većih celina: u prve dve celine dat je prikaz bazalnih vrednosti parametara aktivnosti HPA i HPG osovine sedentarnih muškaraca, pre i nakon suplementacije magnezijumom, kao i prikaz bazalnih vrednosti ovih parametara kod ragbista. Poređenje vrednosti parametara aktivnosti HPA i HPG osovine između ragbista i sedentarnih muškaraca, pre i posle suplementacije magnezijumom, je podeljeno u nekoliko manjih celina gde su prikazani paralelno rezultati, za svaki parametar ponaosob, kod obe grupe ispitanika, pre i nakon suplementacije, uz navođenje značajnosti u razlikama koje postoje. Pokazano je da četvoronedeljna suplementacija magnezijumom kod obe grupe muškaraca, ima diskretne efekte na nivo hormona hipotalamo-hipofizno-gonadne osovine, sa značajnim povećanjem T/C odnosa, koji je praćen porastom u broju eritrocita pre svega u studentskoj populaciji. Osim toga suplementacija magnezijumom je dovela do sniženja u koncentraciji kortizola i nivoa IL-6, kao i do promena u leukocitarnoj diferencijalnoj formuli, koji su posebno izraženi u grupi ragbista koji su uzimali magnezijum.

Četvrtu veliku celinu čini prikaz rezultata koji govore o uticaju ragbi utakmice i suplementacije magnezijumom na dinamiku promene parametara aktivnosti HPA i HPG osovine kod ragbista. Ovaj segment je podeljen na dve manje celine u okviru kojih su, s jedne strane prikazani parametri aktivnosti HPA, a sa druge parametri aktivnosti HPG osovine. Rezultati istraživanja ukazali su da četvoronedeljna suplementacija magnezijumom kod amaterski ragbi igrača, ne utiče samo na obrazac promena u koncentraciji parametara aktivnosti HPA i HPG osovine u danima nakon utakmice, već utiče na njihovu koncentraciju i pre same utakmice.

U kontrolnoj grupi, nakon ragbi utakmice dolazi do sniženja nivoa kortizola zajedno sa ACTH. Na osnovu rezultata dobijenih u okviru ovog rada, suplementacija magnezijumom menja ovaj obrazac promene koncentracije hormona. Najznačajnija razlika je odsustvo porasta nivoa kortizola neposredno pred utakmicu, dok je kod kontrolne grupe on uočljiv. Ovi rezultati ukazuju da je moguće da su ragbisti koji su uzimali magnezijum bili manje osetljivi na stres koji se javlja neposredno pred utakmicu.

Rezultati disertacije su pokazali da magnezijum ne utiče značajno na dinamiku promene LH i FSH u pre- i post-kompetitivnom periodu, kao ni na promenu u broju eritrocita i koncentracije hemoglobina što je vidljivo iz tabelarnog prikaza hematoloških parametar ragbista i njihovih vrednosti pre i nakon suplementacije. U okviru posebnih celina, vršena je procena rezultata SCAT testa kod ragbista pre i nakon suplementacije magnezijumom, kao i procena stepena oksidativnog oštećenja DNK perifernih limfocita izvođenjem Comet testa, kod obe grupe ispitanika.

C. Usporedna analiza rezultata kandidata sa podacima iz literature

U poglavlju **Diskusija** dobijeni rezultati su detaljno analizirani i sagledani u svetlu podataka iz literature. Ovo poglavlje je podeljeno u 3 veće celine. U okviru prve celine sagledane su razlike u uticaju koji magnezijum ima kod fizički aktivnih i fizičkih neaktivnih osoba. Rezultati su razmotreni u svetlu poznatih literaturnih podataka studija koje su se do sada bavile ispitivanjem magnezijuma, kako na eksperimentalnim životinjama, tako i na ljudima. U drugoj celini poglavlja Diskusija sagledavaju se izmene u dinamici i obrascu promene svih parametara aktivnosti HPA i HPG osovine, nakon ragbi utakmice, uz poseban osvrt na korelaciju T/C odnosa i SCAT testa. U trećoj celini analizirani su efekti tretmana magnezijumom na oksidativno oštećenje DNK perifernih limfocita, kod obe grupe ispitanika i objašnjena značajna protektivna uloga magnezijuma u održanju integriteta i funkcije DNK.

Veliki broj studija bavio se ispitivanjem višestrukih uloga magnezijuma u organizmu pri čemu su razgradnja glikogena, oksidacija masnih kiselina, sinteza DNK i RNK, sinteza ATP-a samo neke od više od 325 enzimskih reakcija u koje je uključen magnezijum (Lukaski 2000). Magnezijum smanjuje osetljivost na oksidativni stres i važan je za stabilizaciju DNK (Hartwig 2001). Putem antagonizma sa kalcijumom, magnezijum utiče na aktiviranje fagocita, kao i na aktivaciju nuklearnog faktora – kapa B (NFκB), dok u centralnom nervnom sistemu funkcioniše kao agonista GABA receptora, antagonista NMDA receptora (Murck 2002; Mazur i sar., 2007; Libako i sar., 2010).

U doktorskoj disertaciji pokazano je da četvoronedeljna suplementacija magnezijumom kod obe grupe muškaraca, ima diskretne efekte na nivo hormona hipotalamo-hipofizno-gonadne osovine, sa značajnim povećanjem T/C odnosa, koji je praćen porastom u broju eritrocita pre svega u studentskoj populaciji. Osim toga suplementacija magnezijumom je dovela do sniženja u koncentraciji kortizola i nivoa IL-6, kao i do promena u leukocitarnoj diferencijalnoj formuli, koji su posebno izraženi u grupi ragbista koji su uzimali magnezijum.

Literaturni podaci o uticaju magnezijuma na HPA osovinu dobijeni u okviru studija na eksperimentalnim životinjama, kao i u okviru studija na ljudima, su prilično kontroverzni. Izvestan broj studija izvedenih na eksperimentalnim životinjama kod kojih je praćen uticaj hipomagnezijemije na ponašanje (Poleszak i sar., 2004), pokazao je da kod životinja sa deficijencijom magnezijuma dolazi do porasta u koncentraciji ACTH koji je praćen izrazito anksioznim ponašanjem (Sartori i sar., 2012) kao i da su životinje nakon davanja suplementa magnezijuma, imale značajno niži nivo salivarnog kortizola praćen sniženjem agresivnog ponašanja (O'Driscoll i sar., 2013). Psiho-fizički stres, kojem je organizam izložen tokom utakmice, dovodi do aktivacije HPA osovine što je praćeno povećanom sekrecijom adrenokortikotropnog hormona (ACTH) i kortizola (Mastorakos i sar., 2005; Kageyama 2013). Ragbi utakmica se smatra izuztno jakim psiho-fizičkim stresorom koji izaziva jak fiziološki odgovor organizma. Sniženje nivoa ACTH i kortizola u kontrolnoj grupi ragbista su u skladu sa ispitivanjima koja su vršena na ragbi igračima (Elloumi i sar., 2003) i dizačima tegova (Passelergue i Lac 1999), gde je uočeno da su neposredno nakon napornih fizičkih aktivnosti, nivoi ovih hormona bili povećani, dok su se u roku od nekoliko sati njihove vrednosti spustile ispod bazalnih nivoa. Izvestan broj studija je pokazao da se tokom kontrakcije, u mišićnom tkivu sintetiše i oslobađa IL-6 što upućuje na to da je njegova sinteza deo normalnog fiziološkog odgovora koji se javlja kao posledica vežbanja (Pedersen i Hoffman-Goetz 2000, Steensberg i sar., 2000). Poznato je da IL-6 ima sposobnost da aktivira HPA osovinu tako što stimuliše oslobađanje CRH i povećava nivo ACTH i kortizola (Mastorakos, i sar., 1993; Tsigos i sar., 1997). kao i da odgovor kortizola na ACTH stimulaciju korelira sa koncentracijom

IL-6 u krvi. Studije koje su obuhvatale različite populacije ukazale su na značajan porast nivoa IL-6 nakon vežbanja: kako kod sportista, naročito nakon 24h od utakmice (Cunniffe i sar., 2010), tako i od fizički aktivnih volontera koji nisu navikli da intenzivno vežbaju (Philippou i sar., 2009). Rezultati istraživanja na ragbistima koji nisu koristili magnezijum, su u skladu sa rezultatima prethodno navedenih studija. Rezultati koji su dobijeni za studentsku populaciju takođe ukazuju da je sniženje u koncentraciji serumskog kortizola praćeno i redukcijom nivoa IL-6.

Rezultati disertacije su ukazali da suplementacija magnezijumom dovodi do porasta u bazalnim salivarnim koncentracijama testosterona, za koji se smatra da je pouzdan marker biloške raspoloživosti testosterona i da odlično korelira sa slobodnim testoteronom koji je biološki aktivna forma ovog hormona (Arregger i sar., 2007). Uočeno je da od dužine trajanja kao i intenziteta vežbanja, zavisi kakav će biti fiziološki odgovor organizma. Ukoliko se fizička aktivnost izvodi u uslovima takmičenja, kao što je utakmica, odgovor koji se javlja je daleko intenzivniji zbog toga što takmičenje predstavlja izazovnu situaciju koju karakterišu uzbuđenje i strah od krajnjeg ishoda (Passelergue i sar., 1995; Salvador i sar., 2003). Dejstvo magnezijuma na parametre aktivnosti HPG osovine, može biti u vezi sa inhibitornim efektom koje magnezijum ima na produkciju citokina, koji putem aktivacije HPA osovine, inhibiraju oslobađanje gonadotropnog oslobađajućeg hormona, čime snižavaju sekreciju LH, s jedne strane, a s druge delujući na ciljna tkiva na nivou testisa, dovode do smanjene sekrecije testosterona kao posledice smanjene osetljivosti na LH (Kyrou i Tsigos 2008; Maggio i sar., 2011). Dok je nivo testosterona u kontekstu intenziteta i učestalosti fizičke aktivnosti, detaljno ispitivan, veoma mali broj studija bavio se praćenjem nivoa LH i FSH. Neke od njih su pokazale da je izvođenje vežbi velikog intenziteta doprinelo sniženju nivoa testosterona tokom noći, praćenog sniženom sekrecijom LH i povećanom sekrecijom kortizola (Nindl i sar., 2001) što ukazuje da bi centralni mehanizmi hipotalamo-hipofizne osovine mogli biti delimično odgovorni za testikularnu steroidogenezu. U ispitivanju (Hackney i sar., 1995) u okviru kog je praćen uticaj anaerobne i aerobne aktivnosti na reproduktivne hormone muškaraca, pokazano je da se nivo FSH ne razlikuje značajno od kontrolne grupe. Prema rezultatima ove disertacije uočeno je da magnezijum ne utiče značajno na dinamiku promene LH i FSH u pre- i post-kompetitivnom periodu. Rezultati disertacije ukazali su da je suplementacija magnezijumom dovela do statistički značajnog sniženja u koncentraciji testosterona na dan utakmice, dok se za salivarni testosteron, koji odgovara slobodnoj frakciji testosterona, naveće razlike uočavaju u postkompetitivnom periodu kada dolazi do značajnog sniženja u nivou ovog hormona.

Grupa autora (Banfi i Del Fabbro 2007) sagledala je rezultate ispitivanja hematoloških parametara i posebno istakla značaj njihovog određivanja tokom cele sezone takmičenja. Oni su kod ragbista i skijaša uočili sniženje broja retikulocita, koje je pratilo sniženje u nivou hemoglobina, dok kod biciklista i fudbalera nisu uočene značajne promene. Efekat magnezijuma na hematološke parametre praćen je u studiji u kojoj je učestvovalo 30 tae-kvon-do takmičara (Cinar i sar., 2007), u mirovanju i nakon velikog napora, koji su tokom četiri nedelje uzimali preparat magnezijuma. Pokazano je da broj eritrocita i koncentracija hemoglobina, po završenoj suplementaciji raste kod obe grupe, dok rezultati ove disertacije nisu pokazali da suplementacija magnezijumom utiče na nivo hemoglobina i eritrocita kod ragbista.

Izvestan broj studija je pokazao da intenzivno fizičko vežbanje može uzrokovati oksidativni stres koji za posledicu ima oštećenje DNK limfocita (Mastaloudis i sar., 2004; Neubauer i sar., 2008) kao i dovesti do redukcije broja i funkcije limfocita. Oštećenje

DNK na nivou perifernih ćelija krvi je uglavnom posledica povećane produkcije reaktivnih kiseoničnih i azotnih metabolita, tokom i nakon intenzivnog vežbanja. Na osnovu dosadašnjih ispitivanja pretpostavljeno je da oksidativni stres predstavlja vezu između oštećenja DNK-a i inflamatornog odgovora koji je posledica vežbanja, kao i da je efekat na stabilnost DNK uslovljen dužinom vežbanja i aktivnošću enzima koji vrše reparaciju DNK (Reichhold i sar., 2009). Zaštitni efekat koji magnezijum ima na oksidativno oštećenje DNK dovodi kod ragbista do smanjenja nivoa srednjeg i teškog oštećenja DNK perifernih limfocita indukovanoj vodonik peroksidom.

D. Objavljeni i saopšteni rezultati

Radovi koji čine deo doktorske disertacije sa SCI liste

1. Zogović D, Pešić V, **Dmitrašinović G**, Dajak M, Plećaš B, Batinić B, Popović D, Ignjatović S. Pituitary-gonadal, pituitary-adrenocortical hormones and IL-6 levels following long-term magnesium supplementation in male students. *J Med Biochem* 2014; 33:291–98.

Tip rada: Original article (originalan naučno istraživački rad)

IF: 1,045 (2014); ISSN: 1452-8258 (M23)

Rang časopisa 257/290 u kategoriji Biochemistry & Molecular Biology

2. Petrović J, Stanić D, **Dmitrašinović G**, Plećaš-Solarović B, Ignjatović S, Batinić B, Popović D, Pešić V. Magnesium supplementation diminishes peripheral blood lymphocyte DNA oxidative damage in athletes and sedentary young men. *Oxid Med Cell Longev*. 2016; 2016:2019643. doi: 10.1155/2016/2019643.

Tip rada: Original article (originalan naučno istraživački rad)

IF: 3,783 (2014); ISSN: 1942-0900 (M22)

Rang časopisa 82/184 u kategoriji Cell Biology

3. **Dmitrašinović G**, Pešić V, Stanić D, Plećaš-Solarović B, Dajak M, Ignjatović S. ACTH, cortisol and IL-6 levels in athletes following magnesium supplementation. *J Med Biochem* 2016; 35: 1–10. (Epub ahead of print) DOI: 10.1515/jomb-2016-0021

Tip rada: Original article (originalan naučno istraživački rad)

IF: 1,045 (2014); ISSN: 1452-8258 (M23)

Rang časopisa 257/290 u kategoriji Biochemistry & Molecular Biology

Sopštenja sa međunarodnih skupova

Dmitrašinović G, Zogović D, Pešić V, Dajak M, Plećaš B, Ignjatović S. Chronic magnesium supplementation influences basal blood level of cortisol and testosterone/cortisol ratio in rugby players. *20th IFCC-EFLM European Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, Milano, Italy*. Biochimica Clinica 2013; 37(SS), S319.

Zogović D, Pešić V, Dajak M, **Dmitrašinović G**, Plećaš B, Ignjatović S. Endocrine response and hematology status in male sedentary students following four-week oral administration of magnesium supplement. *20th IFCC-EFLM European Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, Milano, Italy*. Biochimica Clinica 2013; 37(SS), S320

Pešić V, Zogović D, Plećaš B, **Dmitrašinović G**, Dajak M, Šopić M, Batinić B, Popović D, Ignjatović S. Magnesium supplementation in athletes reduces anxiety, sensitivity to DNA damage and increases testosterone/cortisol ratio. *17th Annual Meeting of the Society for Behavioral Neuroendocrinology, June 23 - 26, 2013 Atlanta, Georgia*. str. 127, P2.32

Dmitrašinović G, Zogović D, Pešić V, Dajak M, Plećaš B, Ignjatović S. Endocrine response in rugby players before competition and during six days of recovery period. *21st IFCC-EFLM European Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, Paris, France*. Clin Chem Lab Med 2015;53(SS), S709.

E. Zaključak

Podaci prezentovani ovom tezom pružaju originalan doprinos boljem razumevanju sveobuhvatnog uticaja magnezijuma na parametre aktivnosti hipotalamo-hipofizno-nadbubrežne i hipotalam-hipofizno-gonadne osovine. U okviru ovog rada, paralelnim ispitivanjem efekata kod fizički aktivnih i neaktivnih muškaraca došlo se do zanimljivih saznanja o uticaju magnezijuma na HPA-HPG interakciju. U prethodnim istraživanjima delimično je ispitan uticaj magnezijuma na endokrine i hematološke parametre kod sportista, ali za amaterske ragbi igrače ne postoje značajni literaturni podaci.

Na osnovu iznetih rezultata i diskusije doneti su sledeći zaključci:

Magnezijum ima ulogu u redukciji imunog odgovora nakon naporne fizičke aktivnosti kao što je ragbi utakmica, što se ogleda u sniženju nivoa IL-6 i odsustvu porasta NE/LY odnosa nakon suplementacije. Ovaj efekat je nezavisan od fizičke aktivnosti jer je uočen kod obe grupe ispitanika

Pokazano je da magnezijum utiče na dinamiku promene ACTH i kortizola, a posebno u danima pred utakmicu, kada se snižava osećaj napetosti i nelagodnosti koji prethodi takmičenju. Efekat magnezijuma na sniženje nivoa kortizola je nezavisan od fizičke aktivnosti jer je uočen kod obe grupe ispitanika.

Uticaj magnezijuma na parametre aktivnosti HPG osovine kod fizički aktivnih osoba kao i kod sedentarnih muškaraca ogleda se pre svega u promeni nivoa testosterona, dok se nivoi LH i FSH značajno ne menjaju

Magnezijumom dovodi do porasta T/C odnosa, kod obe grupe ispitanika, čime se povećava sposobnost pojedinca da kompenzuje štetne efekte stresa, što je u korelaciji sa rezultatima SCAT testa kod ragbista, po završenoj suplementaciji.

Magnezijum povećava nivo biološki aktivnog testosterona kod sedentarnih osoba čime se može objasniti njegov pozitivan efekat na eritropoezu praćen povećanjem broja

eritrocita, dok je kod fizički aktivnih osoba ovaj efekat izostao, najverovatnije zbog redukcije nivoa slobodnog testosterona u postkompetitivnom periodu. Dalja ispitivanja su potrebna da bi se ovakav uticaj magnezijuma do kraja razjasnio.

Kako kod sedentarne tako i kod fizički aktivne populacije ragbista suplementacija magnezijumom dovodi do značajnog smanjenja broja perifernih limfocita sa velikim oštećenjem DNK što je posledica zaštitnog efekta koji magnezijum ima na oksidativno oštećenje DNK, dok kod ragbista dovodi i do smanjenja srednjeg i teškog oštećenja DNK perifernih limfocita indukovanoj vodonik peroksidom.

Citirana literatura

Arregger, AL, Contreras, LN, Tumilasci, OR, Aquilano, DRiCardoso, EM (2007). Salivary testosterone: a reliable approach to the diagnosis of male hypogonadism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 67(5): 656-62.

Banfi, GiDel Fabbro, M (2007). Behaviour of reticulocyte counts and immature reticulocyte fraction during a competitive season in elite athletes of four different sports. *Int J Lab Hematol* 29(2): 127-31.

Cinar, V, Nizamlioglu, M, Mogulkoc, RiBaltaci, AK (2007). Effects of magnesium supplementation on blood parameters of athletes at rest and after exercise. *Biol Trace Elem Res* 115(3): 205-12.

Cunniffe, B, Hore, AJ, Whitcombe, DM, Jones, KP, Baker, JSiDavies, B (2010). Time course of changes in immunoendocrine markers following an international rugby game. *Eur J Appl Physiol* 108(1): 113-22.

Elloumi, M, Maso, F, Michaux, O, Robert, AiLac, G (2003). Behaviour of saliva cortisol [C], testosterone [T] and the T/C ratio during a rugby match and during the post-competition recovery days. *Eur J Appl Physiol* 90(1-2): 23-8.

Hackney, AC, Premo, MCiMcMurray, RG (1995). Influence of aerobic versus anaerobic exercise on the relationship between reproductive hormones in men. *J Sports Sci* 13(4): 305-11.

Hartwig, A (2001). Role of magnesium in genomic stability. *Mutat Res* 475(1-2): 113-21.

Kageyama, K (2013). Regulation of gonadotropins by corticotropin-releasing factor and urocortin. *Front Endocrinol (Lausanne)* 4: 12.

Kyrou, IiTsigos, C (2008). Chronic stress, visceral obesity and gonadal dysfunction. *Hormones (Athens)* 7(4): 287-93.

Libako, P, Nowacki, W, Rock, E, Rayssiguier, YiMazur, A (2010). Phagocyte priming by low magnesium status: input to the enhanced inflammatory and oxidative stress responses. *Magnes Res* 23(1): 1-4.

Lukaski, HC (2000). Magnesium, zinc, and chromium nutrition and physical activity. *Am J Clin Nutr* 72(2 Suppl): 585S-93S.

Maggio, M, Ceda, GP, Lauretani, F, Cattabiani, C, Avantaggiato, E, Morganti, S, i sar. (2011). Magnesium and anabolic hormones in older men. *Int J Androl* 34(6 Pt 2): e594-600.

Mastaloudis, A, Yu, TW, O'Donnell, RP, Frei, B, Dashwood, RHiTraber, MG (2004). Endurance exercise results in DNA damage as detected by the comet assay. *Free Radic Biol Med* 36(8): 966-75.

Mastorakos, G, Chrousos, GPiWeber, JS (1993). Recombinant interleukin-6 activates the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 77(6): 1690-4.

- Mastorakos, G, Pavlatou, M, Diamanti-Kandarakis, EiChrousos, GP (2005). Exercise and the stress system. *Hormones (Athens)* 4(2): 73-89.
- Mazur, A, Maier, JA, Rock, E, Gueux, E, Nowacki, WiRayssiguier, Y (2007). Magnesium and the inflammatory response: potential physiopathological implications. *Arch Biochem Biophys* 458(1): 48-56.
- Murck, H (2002). Magnesium and affective disorders. *Nutr Neurosci* 5(6): 375-89.
- Neubauer, O, Reichhold, S, Nersesyan, A, Konig, DiWagner, KH (2008). Exercise-induced DNA damage: is there a relationship with inflammatory responses? *Exerc Immunol Rev* 14: 51-72.
- Nindl, BC, Kraemer, WJ, Deaver, DR, Peters, JL, Marx, JO, Heckman, JT, i sar. (2001). LH secretion and testosterone concentrations are blunted after resistance exercise in men. *J Appl Physiol* (1985) 91(3): 1251-8.
- O'Driscoll, K, O'Gorman, DM, Taylor, SiBoyle, LA (2013). The influence of a magnesium-rich marine extract on behaviour, salivary cortisol levels and skin lesions in growing pigs. *Animal* 7(6): 1017-27.
- Passelergue, PiLac, G (1999). Saliva cortisol, testosterone and T/C ratio variations during a wrestling competition and during the post-competitive recovery period. *Int J Sports Med* 20(2): 109-13.
- Passelergue, P, Robert, AiLac, G (1995). Salivary cortisol and testosterone variations during an official and a simulated weight-lifting competition. *Int J Sports Med* 16(5): 298-303.
- Pedersen, BKiHoffman-Goetz, L (2000). Exercise and the immune system: regulation, integration, and adaptation. *Physiol Rev* 80(3): 1055-81.
- Philippou, A, Bogdanis, G, Maridaki, M, Halapas, A, Sourla, AiKoutsilieris, M (2009). Systemic cytokine response following exercise-induced muscle damage in humans. *Clin Chem Lab Med* 47(6): 777-82.
- Poleszak, E, Szewczyk, B, Kedzierska, E, Wlaz, P, Pilc, AiNowak, G (2004). Antidepressant- and anxiolytic-like activity of magnesium in mice. *Pharmacol Biochem Behav* 78(1): 7-12.
- Reichhold, S, Neubauer, O, Hoelzl, C, Stadlmayr, B, Valentini, J, Ferk, F, i sar. (2009). DNA damage in response to an Ironman triathlon. *Free Radic Res* 43(8): 753-60.
- Salvador, A, Suay, F, Gonzalez-Bono, EiSerrano, MA (2003). Anticipatory cortisol, testosterone and psychological responses to judo competition in young men. *Psychoneuroendocrinology* 28(3): 364-75.
- Sartori, SB, Whittle, N, Hetzenauer, AiSingewald, N (2012). Magnesium deficiency induces anxiety and HPA axis dysregulation: modulation by therapeutic drug treatment. *Neuropharmacology* 62(1): 304-12.
- Steensberg, A, van Hall, G, Osada, T, Sacchetti, M, Saltin, BiKlarlund Pedersen, B (2000). Production of interleukin-6 in contracting human skeletal muscles can account for the exercise-induced increase in plasma interleukin-6. *J Physiol* 529 Pt 1: 237-42.
- Tsigos, C, Papanicolaou, DA, Defensor, R, Mitsiadis, CS, Kyrou, IiChrousos, GP (1997). Dose effects of recombinant human interleukin-6 on pituitary hormone secretion and energy expenditure. *Neuroendocrinology* 66(1): 54-62.

F. Mišljenje i predlog komisije

Na osnovu svega izloženog može se zaključiti da je kandidat u svom istraživanju opravdao postavljene ciljeve istraživanja i zato predlažemo Nastavno-naučnom veću Farmaceutskog fakulteta da prihvati pozitivnu ocenu doktorske disertacije pod naslovom „**Uticaoj magnezijuma na parametre aktivnosti hipotalamo-hipofizno-nadbubrežne i hipotalamo-hipofizno-gonadne osovine kod ragbista**” i omogući kandidatu da pristupi javnoj odbrani iste.

ČLANOVI KOMISIJE:

1. _____

Dr Svetlana Ignjatović, mentor
redovni profesor, Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet

2. _____

Dr Vesna Pešić, mentor
vanredni profesor, Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet

3. _____

Dr Miloš Žarković,
redovni profesor, Univerzitet u Beogradu – Medicinski fakultet

4. _____

Dr Branimir Radosavljević,
docent, Univerzitet u Beogradu – Medicinski fakultet

U Beogradu, 2.06.2016. godine