

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

ИЗВЕШТАЈ О ОЦЕНИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ
-обавезна садржина- свака рубрика мора бити попуњена

(сви подаци уписују се у одговарајућу рубрику, а назив и место рубрике не могу се мењати или изоставити)

I ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ
<p>1. Датум и орган који је именовео комисију</p> <p>Дана 27.02.2018. године, Наставно-научно веће Медицинског факултета у Новом Саду, именовало је Комисију за оцену докторске дисертације.</p> <p>2. Састав комисије са знаком имена и презимена сваког члана, звања, назива уже научне области за коју је изабран у звање, датума избора у звање и назив факултета, установе у којој је члан комисије запослен:</p> <p>Проф. др Сања Бијеловић, ванредни професор, Хигијена, 16.10.2017., Медицински факултет Универзитета у Новом Саду Проф. др Јелена Хогервост (Цвејић), редовни професор, Фармација (Фармацеутска аналитика), 15.03.2016., Медицински факултет Универзитета у Новом Саду Проф. др Ивана Беара, ванредни професор, Биохемија, 01.03.2016., Природно-математички факултет Универзитета у Новом Саду</p>
II ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ
<p>1. Име, име једног родитеља, презиме: Нина, Душан, Димитров</p> <p>2. Датум рођења, општина, држава: 31.03.1981. Нови Сад, Србија</p> <p>3. Назив факултета, назив студијског програма дипломских академских студија – мастер и стечени стручни назив: Универзитет у Новом Саду, Медицински факултет, Фармација, Дипломирани фармацеут</p> <p>4. Година уписа на докторске студије и назив студијског програма докторских студија: 2012. Универзитет у Новом Саду, Медицински факултет, Јавно здравље</p> <p>5. Назив факултета, назив магистарске тезе, научна област и датум одбране: -</p>
<p>6. Научна област из које је стечено академско звање магистра наука: -</p>
III НАСЛОВ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:
<p>Одређивање садржаја патулина у производима од јабука и процена изложености становништва патулину</p>

IV ПРЕГЛЕД ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ:

Навести кратак садржај са назнаком броја страна, поглавља, слика, шема, графикона и сл.

Основна тема истраживања је одређивање садржаја патулина у производима од јабука, применом валидиране аналитичке методе, а додатно је спроведена и анализа остатака пестицида и токсичних метала. На основу добијених резултата, оцењена је безбедност производа од јабука у смислу усклађености са законским захтевима. Затим је процењена изложеност становништва, које је представљено кроз карактеристичне популационе групе, патулину, из чега је произашла и карактеризација ризика за здравље.

Докторска дисертација садржи све неопходне делове научног рада, приказане кроз увод, општи део, циљеве и хипотезе истраживања, а делови материјал и методе, односно методологија рада, као и резултати и дискусија, дати су засебно за сваки од постављених циљева, који су обрађени у склопу поглавља Избор и карактеризација методе за анализу патулина, Анализа производа од јабука, Оцена безбедности производа од јабука, Процена изложености популације патулину и карактеризација ризика, док су закључак и литература приказани интегрално за целокупно истраживање. Дисертација је написана на 143 стране, садржи 24 табеле, 6 слика и 12 графикона, а у литератури су референциране 184 библиографске јединице. На почетку докторске дисертације дата је кључна документација са изводом на српском и енглеском језику.

V ВРЕДНОВАЊЕ ПОЈЕДИНИХ ДЕЛОВА ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ:

Наслов дисертације је јасно формулисан, разумљив је и прецизно упућује на садржај истраживања.

Апстракти на српском и енглеском језику укратко описују разлоге, ток и резултате истраживања.

У **уводу** је описан патулин као предмет истраживања и указано је на ризик за здравље популације услед уноса патулина путем хране.

Општи део је написан систематично и јасно указује на значај проблематике којом се дисертација бави. Подељен је на потпоглавља која обрађују актуелна сазнања о патулину са различитих аспеката. Најпре, подаци о токсичности патулина истичу значај сагледавања и величину проблема који представља контаминација хране патулином и следствена изложеност популације. Следе подаци о присуству патулина у храни, као и подаци о изложености различитих популација патулину, који, изнети и размотрени на концизан и разумљив начин, дају приказ проблема у различитим државама Европе и света. Истакнуто је да за Републику Србију овакви подаци до сада нису били доступни, због чега је предузето истраживање које је тема докторске дисертације. Последњи део даје приказ расположивих метода и препорука за смањење присуства патулина у храни, који су од првенствене важности за прехрамбену индустрију.

Комисија сматра да је наслов дисертације прецизан и јасно формулисан. У уводу и општем делу дат је савремен и свеобухватан приказ проблематике којом се истраживање бави, дефинисано је подручје истраживања и прецизно су објашњени разлози истраживања.

Циљеви истраживања су јасно дефинисани. Постављени су тако да могу да обезбеде одговоре на кључна питања везана за предмет истраживања и омогуће конкретне закључке. Циљеви истраживања су били да се и изабере и окарактерише јединствена метода за анализу патулина погодна за различите врсте производа од јабука; затим да се анализирају производи од јабука на тржишту Републике Србије на присуство и садржај патулина, остатака пестицида и токсичних метала; да се оцени безбедност производа од јабука на тржишту Републике Србије; као и да се процени изложеност патулину путем конзумирања производа од јабука, за карактеристичне популационе групе.

Хипотезе су адекватно постављене у односу на циљеве истраживања и јасно су

формулисане. Претпоставке су биле да јединствена аналитичка метода заснована на течной хроматографији може да омогући анализу различитих производа од јабука, затим да су карактеристике извођења аналитичке методе у складу са критеријумима прихватљивости; да ће анализа производа од јабука показати високу учесталост појављивања патулина у производима од јабука, уз низак ниво контаминације, а да ће у производима из категорије храна за одојчад и малу децу учесталост појављивања и садржај патулина бити нижи у односу на друге производе; да су остаци пестицида присутни у производима од јабука у концентрацијама испод максимално дозвољених, док су токсични метали доминантно одсутни у производима од јабука, а у случају детекције да су концентрације испод максимално дозвољених; да производи од јабука са тржишта Републике Србије задовољавају законске захтеве за безбедност у погледу садржаја патулина, остатака пестицида и токсичних метала; да је изложеност патулину уносом производа од јабука испод толерантног нивоа за све популационе групе у Републици Србији, с тим да је највиша изложеност у популацији деце.

Комисија сматра да су циљеви и хипотезе истраживања јасно и прецизно формулисани.

Материјали и методе одговарају принципима научно-истраживачког рада и добре лабораторијске праксе. У опису **материјала** дати су подаци о врсти и бројности узорака производа од јабука који су обухваћени истраживањем, тако да репрезентују тржиште Републике Србије у периоду од 2013. до 2015. године. Укупно 356 узорака производа од јабука примарно је разврстано у групе према популацији којој су намењени: 114 воћних сокова и кашица за одојчад и малу децу, 100 воћних сокова намењених деци и 142 воћна сока намењена општој популацији. Током сваке од три године истраживања узимани су узорци из све три основне групе производа, који су сврстани у подгрупе према томе да ли садрже само јабуке или и друго воће, и даље, према садржају воћа, односно према конзистенцији сока, а у обзир је узето и порекло узорака (домаћа производња или увоз).

Експерименталне методе приказане су у три сегмента који детаљано описују поступак за извођење методе за одређивање садржаја патулина техником течне хроматографије са ултраљубичастом детекцијом, основне карактеристике методе за анализу остатака пестицида техником течне хроматографије са тандем масеном спектрометријом, као и методе за анализу токсичних метала техником индуктивно спрегнуте плазме са масеном спектрометријом. Поред тога, описана је **методологија** примењена за карактеризацију (валидацију) методе за одређивање садржаја патулина, затим за оцену безбедности испитаних производа у односу на законске захтеве, за процену изложености карактеристичних популационих група патулину применом детерминистичког и пробабилистичког приступа, као и за карактеризацију ризика узимајући у обзир токсиколошки толерантну вредност за унос патулина, применом количника опасности. Статистичке методе обраде података укључиле су и напредне тестове за изналажење доминантних утицајних фактора за присуство патулина у производима од јабука.

Комисија сматра да је методолошки приступ, као и аналитички приступ експерименталном делу истраживања добар, да су изабране статистичке методе обраде података, као и прорачуни засновани на експерименталним резултатима, у потпуности адекватни и примерени истраживачком задатку, што обезбеђује добијање поузданих резултата у складу са постављеним циљевима истраживања. Примењене методе описане су јасно и детаљно, чиме је у потпуности омогућена поновљивост експеримента.

Резултати и дискусија су у циљу прегледности и једноставности тумачења дати у оквиру сваког појединачног циља истраживања, као обједињена целина. **Резултати истраживања** су приказани у складу са постављеним циљевима, логичним редоследом, у форми табела и графикана, праћених јасним текстуалним тумачењем. Резултати добијени у оквиру ове дисертације дају оригиналан увид у садржај патулина у производима од јабука на тржишту Републике Србије у периоду обухваћеном истраживањем, одређен методом чија

примереност је потврђена поступком валидације. Додатно, применом статистичке анализе оцењен је могући утицај одабраних фактора на присуство патулина у производима од јабука (врста воћа, воћни садржај, конзистенција сока). За одабране производе од јабука дати су и резултати одређивања остатака пестицида, као и токсичних метала. На основу добијених резултата оцењена је безбедност производа од јабука у односу на законске захтеве и указано је на утврђене, као и на потенцијалне неусаглашености, односно опасности, које се пре свега односе на истовремено присуство већег броја токсичних супстанци у једном узорку. Применом два концептуално различита математичка приступа, детерминистичког и пробабалистичког, а на основу експерименталних података о садржају патулина у производима од јабука и података из литературе о конзумирању ових производа, добијени су сагласни резултати у погледу изложености карактеристичних популационих група патулину. Резултати су показали да је изложеност патулину знатно испод толерантног нивоа, што указује на непостојање разлога за забринутост за здравље популације. Када су у обзир узети и подаци о биодоступности патулина, процењена изложеност и ризик су значајно умањени. Ризик, окарактерисан кроз количник опасности, показао се као највиши у популацији деце. **Дискусија** је детаљна, свеобухватна и приказана је логичним редоследом, тако да представља хармоничну целину. Стил писања је потпуно јасан, прецизан и разумљив. Резултати истраживања су тумачени критички и јасно, са довољним бројем релевантних чињеница, што дисертацију чини уверљивом. Сви резултати су разматрани у односу на податке из релевантне и актуелне литературе, која је критички и адекватно одабрана, сагласно предмету истраживања.

Комисија сматра да су резултати приказани систематично и прегледно, логичним редоследом, свеобухватни су и јасно интерпретирани. Дискусија добијених резултата је исцрпна, научно утемељена и уверљива, а начин на који је написана указује на добро познавање проучаване проблематике.

Закључци прате циљеве и хипотезе истраживања, утемељени су на добијеним резултатима и јасно су и прецизно формулисани.

Комисија сматра да су закључци логично изведени из резултата истраживања, јасно су формулисани и прегледно приказани, сагласно постављеним циљевима и хипотезама.

Литература обухвата 184 библиографске јединице које су актуелне и релевантне за тематику истраживања. Литературни подаци су приказани по Ванкуверским правилима, на прописан начин и обухватају све сегменте истраживања.

Комисија сматра да су литературни наводи актуелни и адекватно одабрани.

Комисија позитивно оцењује све делове докторске дисертације

VI СПИСАК НАУЧНИХ И СТРУЧНИХ РАДОВА КОЈИ СУ ОБЈАВЉЕНИ ИЛИ ПРИХВАЋЕНИ ЗА ОБЈАВЉИВАЊЕ НА ОСНОВУ РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА У ОКВИРУ РАДА НА ДОКТОРСКОЈ ДИСЕРТАЦИЈИ

Таксативно навести називе радова, где и када су објављени. Прво навести најмање један рад објављен или прихваћен за објављивање у часопису са ISI листе односно са листе министарства надлежног за науку када су у питању друштвено-хуманистичке науке или радове који могу заменити овај услов до 01.јануара 2012. године. У случају радова прихваћених за објављивање, таксативно навести називе радова, где и када ће бити објављени и приложити потврду о томе.

1. Torović Lj, **Dimitrov N**, Lopes A, Martins C, Alvito P, Assunção R. Patulin in fruit juices: occurrence, bioaccessibility, and risk assessment for Serbian population. Food Addit Contam Part A. 2018. Doi: 10.1080/19440049.2017.1419580 (**M22**)
2. Torović Lj, **Dimitrov N**, Assunção R, Alvito P. Risk assessment of patulin intake through apple-

based food by infants and preschool children in Serbia. Food Addit Contam Part A. 2017;34(11):2023-2032. Doi: 10.1080/19440049.2017.1364434 (M22)

3. Vuković G, Torović Lj, **Dimitrov N.** Pesticide residues in food-derived infant food marketed in Serbia. III International Congress Food technology, quality and safety; 25-27 October 2016; Novi Sad, Serbia. p. 145. ISBN 978-86-7994-049-0 (M34)
4. Torović Lj, **Dimitrov N.** Patulin occurrence in fruit based baby food. 18th DKMT Euroregional Conference on Environment and Health; 02-04 June 2016; Novi Sad, Serbia. p 90. ISBN 978-86-6253-059-2 (M34)
5. Lukić D, Torović Lj, **Dimitrov N.** Analysis of toxic metals in fruit derived baby food. 18th DKMT Euroregional Conference on Environment and Health; 02-04 June 2016; Novi Sad, Serbia. p 50. ISBN 978-86-6253-059-2 (M34)
6. Torović Lj, **Dimitrov N.** Presence of patulin in fruit juices and exposure of population in Serbia. 7th International Symposium on Recent Advances in Food Analysis. 2-6 November 2015; Prague, Czech Republic. P. 339. ISBN 978-80-7080-934-1 (M34)
7. Torović Lj, Vuković G, Tadić M, Vlajković J, **Dimitrov N.** Pesticide residues in fruit juices produced in Serbia. 7th International Symposium on Recent Advances in Food Analysis. 2-6 November 2015; Prague, Czech Republic. p.403. ISBN 978-80-7080-934-1 (M34)
8. Torović Lj, **Dimitrov N.** Survey on patulin presence in apple juice. World mycotoxin forum 8th Conference; 10-12 November 2014; Vienna, Austria. p.93-94. (M34)
9. **Dimitrov N,** Torović Lj. Study on patulin occurrence in fruit products for infants and children. World mycotoxin forum 8th Conference; 10-12 November 2014; Vienna, Austria. p.94. (M34)
10. Torović Lj, **Dimitrov N.** Occurrence of patulin in pure apple juice produced in Serbia. 6th International Symposium on Recent Advances in Food Analysis. 5-8 November 2013; Prague, Czech Republic. p. 331. ISBN 978-80-7080-861-0 (M34)

VII ZAKЉUČCI OДНОСНО РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА

- Изабрана је и окарактерисана јединствена метода за анализу патулина, заснована на течној хроматографији, погодна за различите врсте производа од јабука. На основу испитивања карактеристичних параметара потврђена је примереност методе за намеравању употребу, чиме је потврђена прва хипотеза истраживања.
- Квалитативно и квантитативно су анализирани производи од јабука, који репрезентују тржиште Републике Србије у периоду од 2013-2015. године.
 - Производи од јабука су анализирани на присуство и садржај патулина
Присуство патулина је детектовано у 44% и 17% узорака сокова и кашица за одојчад и малу децу, редом. Удео контаминираних узорака међу соковима за децу износио је 43%. Патулин је детектован у 51% сокова у породичном паковању, а просечна концентрација износила је 4,3 µg/kg. Сокови од јабука намењени општој популацији показали су значајно виши удео контаминираних узорака (74% у односу на 28%), као и виши просечни садржај патулина (6,4 у односу на 2,1 µg/kg) у поређењу са соковима од мешаног воћа. Применом статистичке анализе оцењено је да одабрани фактори (врста воћа, воћни садржај, конзистенција сока) немају доминантан утицај на садржај патулина у анализираним производима од јабука. Са друге стране, указано је да цена производа може бити значајан индикатор присуства патулина.
 - Производи од јабука су анализирани на присуство и садржај остатака пестицида
У храни за одојчад и малу децу, остаци пестицида су детектовани у 85% узорака из домаће производње и 39% узорака из увоза. Од 49 пестицида обухваћених аналитичком методом, 15 је детектовано у бар једном од узорака произведених у Србији, а осам у узорцима из увоза. Најчешће детектовани пестициди у домаћим производима су били ацетамиприд (80%) и карбендазим (70%), а међу увезеним производима карбендазим (24%). Као забрињавајући истиче се налаз вишеструких остатака пестицида у појединачним узорцима, са 75% узорака из домаће производње у којима су детектовани остаци три или више пестицида (максимално седам), мада у ниским концентрацијама, док ни у једном од увезених узорака нису нађени остаци више од два пестицида. У

групама сокова намењених деци и сокова за општу популацију, остаци пестицида детектовани су у 79% и 76% узорака, редом. Остаци 15 пестицида су детектовани у бар једном од узорака сокова, а 13 у узорцима сокова са цевчицом. Највећа учесталост детекције утврђена је за карбендазим (51% сокова и 55% сокова са цевчицом), ацетамиприд (34% и 52%) и пириметанил (17% и 38%). Вишеструки остаци пестицида (три или више) нађени су у 18% сокова и 38% сокова са цевчицом (максимално пет и шест, редом), мада су измерене концентрације веома ниске.

– Производи од јабука су анализирани на присуство и садржај токсичних метала. Анализом није детектовано присуство олова, кадмијума, живе ни арсена у испитаним узорцима хране за одојчад и малу децу.

На основу резултата истраживања друга хипотеза је потврђена у делу очекиване високе учесталости појаве патулина и ниског нивоа контаминације производа од јабука, као и одсуства токсичних метала. Међутим, у делу који се односи на присуство остатака пестицида у производима од јабука, друга хипотеза је делом оповргнута.

– Оцењена је безбедност производа од јабука на тржишту Републике Србије

Сви узорци хране за одојчад и малу децу, као и узорци сокова намењених деци, оцењени су као безбедни у погледу садржаја патулина у односу на законске захтеве у Републици Србији. У групи сокова намењених општој популацији, 0,7% узорака садржало је патулин у концентрацији изнад законске границе.

У храни за одојчад и малу децу остаци пестицида су били присутни у количинама испод максимално дозвољене. Изузетак је налаз ацетамиприда у једној кашици домаће производње, што узорак чини неусаглашеним са законским нормама. У одређеном броју узорака детектовани су остаци пестицида чија употреба није дозвољена у Европској унији: у храни за одојчад и малу децу детектовани су карбендазим и флусилазол у 70% и 5% домаћих узорака, односно у 23% и 2,9% узорака из увоза, редом; у групи сокова у паковању са цевчицом детектовани су карбендазим (55%), ендосулфан (6,9%) и пропоксур (3,4%), а у соковима у породичном паковању карбендазим (51%), флусилазол (2,4%) и карбофуран (1,2%). Наведени резултати, као и присуство вишеструких резидуа пестицида у великом броју узорака из домаће производње, указују на потребу за појачаном контролом примене пестицида у пољопривредној пракси, као и контролом остатака пестицида у производњи (сировине и готови производи) и на тржишту.

Узимајући у обзир лимите квантификације примењене аналитичке методе за анализу токсичних метала, из чињенице да ни у једном од испитаних узорака хране за одојчад и малу децу није детектовано присуство олова, кадмијума, живе и арсена, произилази закључак да су сви испитани узорци усаглашени са законским захтевима, чиме је потврђен одговарајући избор сировина и адекватност производног процеса.

Тиме је трећа хипотеза истраживања поврђена у делу задовољења законских захтева за производе од јабука у погледу присуства патулина и токсичних метала, али је оповргнута у односу на безбедност у погледу присуства остатака пестицида.

– Процењена је изложеност патулину и следствени здравствени ризик за различите популационе групе у Републици Србији

Процена ризика услед уноса патулина од стране одојчади, деце, адолесцената и одрасле популације у Републици Србији, спроведена применом детерминистичког и пробабилистичког приступа, укључујући податке о биодоступности патулина, показала је да је однос између процењеног дневног уноса и токсиколошке референтне дозе за патулин, који се означава као “*hazard quotient*”, највиши у популацији деце, мада знатно испод 1, што указује на толерантан ниво изложености и непостојање разлога за забринутост за здравље популације. Тиме су добијени резултати потврдили четврту хипотезу истраживања.

Комисија сматра да су формулисани закључци логично изведени из добијених резултата и јасно одражавају значај и научни допринос спроведеног истраживања.

<p>VIII ОЦЕНА НАЧИНА ПРИКАЗА И ТУМАЧЕЊА РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА Експлицитно навести позитивну или негативну оцену начина приказа и тумачења резултата истраживања.</p> <p>Резултати истраживања приказани су прегледно и систематично уз коришћење графикана и табела који су добро креирани и пружају све потребне информације. Добијени резултати су јасно тумачени на основу најновијих доступних научних сазнања, на прикладан начин анализирани и повезани са наводима у релевантној литератури.</p> <p><i>Комисија позитивно оцењује начин приказа и тумачење резултата истраживања.</i></p>
<p>IX КОНАЧНА ОЦЕНА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ: Експлицитно навести да ли дисертација јесте или није написана у складу са наведеним образложењем, као и да ли она садржи или не садржи све битне елементе. Дати јасне, прецизне и концизне одговоре на 3. и 4. питање:</p>
<p>1. Да ли је дисертација написана у складу са образложењем наведеним у пријави теме</p> <p><i>Комисија сматра да је дисертација написана у складу са образложењем наведеним у пријави теме.</i></p>
<p>2. Да ли дисертација садржи све битне елементе</p> <p><i>Дисертација садржи све битне елементе оригиналног научно-истраживачког рада на основу којих би се истраживање могло поновити.</i></p>
<p>3. По чему је дисертација оригиналан допринос науци</p> <p>Докторска дисертација по својој свеобухватности, добијеним резултатима и изнетим закључцима представља оригиналан допринос науци на пољу јавног здравља у области процене ризика за здравље људи услед присуства опасности у храни. Значај овог мултидисциплинарног истраживања огледа се у чињеници да је прво такве врсте у Републици Србији, да је за процену ризика примењена научно заснована методологија, унапређена укључивањем података о биодоступности патулина из матрикса производа од јабука, што је омогућило меродавну карактеризацију ризика. Употребом савремених метода добијени су научни резултати из којих је било могуће извести значајне и поуздане закључке који могу да подрже процес управљања ризиком. Резултати овог истраживања од интереса су како надлежним државним институцијама Републике Србије, тако и свим другим заинтересованим странама, за планирање и развој мера потребних за смањење контаминације хране патулином и ефикасну заштиту здравља популације. Дисертација приказује и поређење добијених резултата са резултатима других, слично конципираних истраживања спроведених у различитим земљама Европе и света. Потврду оригиналности докторске дисертације представљају и два рада која обухватају резултате истраживања, публикована у међународном часопису са <i>SCI</i> листе.</p>
<p>4. Недостаци дисертације и њихов утицај на резултат истраживања</p> <p><i>Комисија није уочила недостатке који би могли утицати на резултате истраживања.</i></p>

X ПРЕДЛОГ:
На основу укупне оцене дисертације, комисија предлаже:
<i>- да се докторска дисертација под називом “Одређивање садржаја патулина у производима од јабука и процена изложености становништва патулину“ прихвати, а кандидату Нини Димитров одобри одбрана.</i>

датум: 10.04.2018.

НАВЕСТИ ИМЕ И ЗВАЊЕ ЧЛАНОВА КОМИСИЈЕ
ПОТПИСИ ЧЛАНОВА КОМИСИЈЕ

Проф. др Сања Бијеловић, ванредни професор Медицинског факултета
Универзитета у Новом Саду, председник комисије

Проф. др Јелена Хогервост (Цвејић), редовни професор Медицинског факултета
Универзитета у Новом Саду, члан

Проф. др Ивана Беара, ванредни професор Природно-математичког факултета
Универзитета у Новом Саду, члан