

НАЗИВ ФАКУЛТЕТА : 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 именовао комисију 17.09.2018. године, Наставно-научно веће Медицинског факултета у Новом Саду</p> <p>2. Састав комисије са назнаком 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>1. Проф. др Милена Митровић, специјалиста интерне медицине, субспецијалиста ендокринолог, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Новом Саду, запослена на Клиници за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма, Клинички центар Војводине, изабрана у звање 10.10.2014. године.</p> <p>2. Проф. др Ђуро Маџут, специјалиста интерне медицине, субспецијалиста ендокринолог, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду, запослен на Клиници за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма Клиничког центра Србије, изабран у звање 03.12.2013. године.</p> <p>3. Доц. др Наташа Милошевић, доцент Катедре за фармацију Медицинског факултета, Универзитета у Новом Саду, изабрана у звање 23.01.2014.године.</p>
II ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ
<p>1. Име, име једног родитеља, презиме: Андријана, Стојан, Миланков (рођ. Секулић)</p> <p>2. Датум рођења, општина, држава: 28.11.1985. године, Приштина, Србија</p> <p>3. Назив факултета, назив студијског програма дипломских академских студија – мастер и стечени стручни назив</p> <p>4. Година уписа на докторске студије и назив студијског програма докторских студија 2011.године, Клиничка медицина</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>

<p>III НАСЛОВ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:</p> <p>Повезаност естара фталне киселине и синдрома полицистичних јајника</p>
<p>IV ПРЕГЛЕД ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ: Навести кратак садржај са назнаком броја страна, поглавља, слика, шема, графикона и сл.</p>
<p>Докторска дисертација др Андријане Миланков је прегледно написана и садржи 8 поглавља и 150 страница написаних у складу са пропозицијама писања и објављивања научног рада. Докторска дисертација садржи 49 слика, 37 табела и 1 графикон. У литератури је наведен преглед 178 референци. Наведена литература је актуелна и савремена јер је углавном објављена у претходних пет година.</p> <p>У уводном делу докторске дисертације кандидат је описао комплексност проблематике којом ће се бавити током истраживања.</p> <p>Циљеви и хипотезе истраживања су дефинисани на адекватан и савремен начин.</p> <p>Резултати истраживања су написани прецизно и јасно.</p> <p>Дискусија осликава важност испитиваног проблема, а написана је адекватно и исцрпно.</p> <p>Закључци докторске дисертације одговарају на питања постављена у циљевима и хипотезама и омогућиће даље проширивање знања о фталатима као ендокриним дисрупторима и њиховом ефекту на репродуктивно здравље жена.</p>
<p>V ВРЕДНОВАЊЕ ПОЈЕДИНИХ ДЕЛОВА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:</p>
<p>Наслов Наслов докторске дисертације је јасно формулисан, прецизан, индикативан, разумљив и у потпуности указује на садржај рада.</p> <p>Комисија је позитивно оценила наслов дисертације.</p> <p>Уводни део</p> <p>Уводни део је написан систематично и у потпуности указује на комплексност испитиване проблематике. Детаљно је објашњен појам ендокриних дисруптора (<i>Endocrine disrupting chemicals</i> - EDCs) са посебним освртом на фталате, њихову распрострањеност, начин уношења у организам, метаболизам и дејство. Посебно је објашњена могућа повезаност фталата и синдрома полицистичних јајника, као и њихов могући утицај на метаболичке поремећаје у овом синдрому.</p> <p>Комисија је позитивно оценила уводни део.</p> <p>Циљ рада и хипотезе</p> <p>Циљеви истраживања су били да се утврди присуство естара фталне киселине код жена са синдромом полицистичних јајника (<i>Polycystic ovary syndrome</i> - PCOS) у нашој средини, као и њихова повезаност са обимом струка, индексом телесне ухрањености (<i>Body mass index</i> - BMI), гликемијом, инсулинемијом, укупним холестеролом, триглицеридима, LDL холестеролом, HDL холестеролом, лутеинизирајућим хормоном (<i>Luteinizing hormone</i> - LH), фоликулостимулишућим хормоном (<i>Follicle stimulating</i></p>

hormone - FSH), естрогеном, тестостероном, лептином и индексима кардиометаболичког ризика (*Lipid Accumulation Product* - LAP и *Visceral Adiposity Index* - VAI). На основу досадашњих истраживања и постављених циљева овог истраживања проистекле су хипотезе које указују да су у урину наших испитаница са PCOS присутни метаболити фталата. Претпоставка је да постоји позитивна веза између метаболита фталата у урину и BMI, обима струка, укупног холестерола, LDL холестерола, триглицерида, гликемије, инсулинемије и индекса кардиометаболичког ризика (LAP и VAI), а негативна повезаност са HDL холестеролом и лептином. Такође је претпоставка да су фталатни метаболити у позитивној корелацији са високим вредностима LH, естрогена и тестостерона, а у негативној корелацији са вредностима FSH. Проблем истраживања је јасно постављен, а циљеви и хипотезе су јасно дефинисани, научно оправдани и почивају на литературним подацима.

Комисија је позитивно оценила циљеве рада и радне хипотезе.

Материјал и методе

Материјал и методе одговарају принципима методологије научноистраживачког рада у медицини. Истраживање је одобрено од стране Етичке комисије Медицинског факултета, Универзитета у Новом Саду, Етичког одбора Клиничког центра Војводине и Етичког одбора Завода за здравствену заштиту радника Нови Сад. Прецизно су дефинисани начин избора и конструкције узорка, као и критеријуми за укључивање и искључивање из студије. Све испитанице су обавештене о начину истраживања и дале су писмену сагласност. Испитивање је спроведено као студија пресека и обухватало је 61 жену са синдромом полицистичних јајника и 30 здравих испитаница. Испитивани параметри су прикупљени из једног узорка крви и урина, а методологија узорковања материјала је јасно и прецизно објашњена. Први узорак урина сакупљао се у посебне посуде израђене од полистиренске пластике без фталата, а поклопци су били од полиетилена без фталатних естара. Код свих испитаница гасном хроматографијом-масеном спектрометријом анализиран је ниво 10 метаболита фталата из првог јутарњег узорка урина: MEP- моно-етил-фталат, MMP-моно-метил-фталат, MPP-моно-н-пропил-фталат, MnpP-моно-н-бутил-фталат, MiAP-моно-изо-амил-фталат, MnpAP-моно-н-амил-фталат, MCHP-моно-цикло-хексилфталат, MBzP-моно-бензил-фталат, MOP- моно-н-октил-фталат, MENP-моно-2-етилхексил-фталат. Из узорка периферне венске крви 12 сати након последњег obroка одређивани су следећи параметри - гликемија, инсулинемија, те је израчуната инсулинска резистенција (HOMA-IRI), укупни холестерол, HDL холестерол, LDL холестерол, триглицериди, LH, FSH, естрадиол, тестостерон и лептин. Такође су се мерили основни антропометријски параметри – телесна маса (TM), телесна висина (TB), обим струка и израчунат је BMI. Кардиометаболички ризик је процењен на основу два индекса: LAP и VAI. Све коришћене методе су адекватне и савремене, омогућавају добијање објективних, валидних и квалитетних резултата и у складу су са методологијом коришћеном у досадашњим публикованим научним радовима. За статистичку обраду података коришћени су одговарајући параметарски и непараметарски тестови.

Комисија је позитивно оценила материјал и методе рада.

Резултати

Резултати испитивања су подељени у више целина у циљу боље разумљивости. Приказани су јасно и систематично, логичким редоследом уз концизне описе и тумачења у тексту. Резултати су указали на присутност фталатних метаболита код 51,3 % жена са

PCOS, а најчешћи детектовани фталати су били МЕНР (16,3%), ММР (13%), МВР (9,83%) и МЕР (8%). Испитивањем повезаности утврђена је статистички значајна корелација између укупних фталатних метаболита и обима струка, BMI, параметара глукозног метаболизма, укупног холестерола, LDL холестерола, триглицерида, тестостерона, лептина и индекса кардиометаболичког ризика. Анализом повезаности појединачних фталата утврђена је статистички значајна повезаност између ММР и обима струка, гликемије, инсулинемије, НОМА-IRI, укупног холестерола, LDL холестерола, триглицерида, тестостерона, лептина и индекса кардиометаболичког ризика. Испитанице са МЕР су имале највише вредности гонадотропних хормона и највећи FSH/LH однос.

Сви резултати су приказани табеларно и графички, што произилази из адекватне статистичке обраде испитиваних параметара и у потпуности јасно и прецизно осликавају истраживану проблематику.

Комисија је позитивно оценила резултате.

Дискусија

Дискусија је написана прегледно и детаљно. Стил писања је у духу српског језика, разуљив и јасан. Тумачење добијених резултата и компарација са постојећим литературним подацима је вршена систематично, јасно, уз адекватну анализу. Цитирани научни радови су актуелни, изабрани критички и у потпуности омогућавају објашњење добијених резултата и доношење адекватних закључака. Кандидат показује завидно познавање постојеће литературе у области истраживања. У дискусији нису утврђене нелогичности, али су отворена питања која омогућавају даље истраживање у овој области.

Комисија је позитивно оценила дискусију.

Закључци

Закључци су изведени на основу добијених резултата истраживања. На основу наведених закључака јасно је да су постигнути циљеви истраживања и дате хипотезе само делом потврђене. Закључци истраживања су значајни за опште репродуктивно здравље жена.

Комисија је позитивно оценила закључке.

Литература

Литература је приказана кроз 178 библиографске јединице релевантне за испитивану тематику. Литературни подаци су у складу са Ванкуверским правилима, актуелни су и адекватно одабрани за поређење са резултатима истраживања. Литературни подаци обухватају све сегменте истраживања, од општих података о фталатима као ендокриним дисрупторима до свих могућих механизма који повезују фталате и синдром полицистичних јајника.

Комисија је позитивно оценила литературне наводе.

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. Medic Stojanoska M, Milankov A, Vukovic B, Vukcevic D, Sudji J, Bajkin I, et al. Do diethyl phthalate (DEP) and di-2-ethylhexyl phthalate (DEHP) influence the metabolic syndrome parameters? Pilot study. Environ Monit Assess. 2015;187(8):526. M22
2. Milankov V, Barak O, Sekulić A, Milankov V. Event related potentials after acute bouts of exercise at different intensities in female non athletes and their relationship with sex hormones. HealthMed. 2012;6(12):3790-6. M23
3. Medic-Stojanoska M, Vukovic B, Novakovic-Paro J, Bajkin I, Icin T, Curic N, Miljic N, Milankov A, Kovacev-Zavisic B. Association between urinary phthalate metabolites and diabetes mellitus: a pilot study. Diabetologia. 2013;56(Suppl 1):S164. M34
4. Medic Stojanoska M, Milosevic N, Jaksic V, Vukovic B, Bajkin I, Milankov A, et al. Estimation of bisphenol A influence on obesity. In: 18th European Congress of Endocrinology; 2016 May 28-31; Munich, Germany; 2016. M34
5. Medic-Stojanoska M, Milic N, Novakovic Paro J, Bajkin I, Icin T, Milankov A, et al. Associations between urinary phthalate metabolites and thyroid function: pilot study. In: 15th European Congress of Endocrinology; 2013 Apr 27-May 1; Copenhagen, Denmark; 2013. M34
6. Sekulić-Frković A, Sekulić S, Milankov A, Milankov V. Zapaljenje crvuljka kod dece. Medicina danas. 2012;11(7-9):225-8. M52
7. Šolaja A, Milankov A, Pejaković S, Stokić E. Body composition of the Serbian national track and field team. Med Pregl. 2017;70(3-4):87-94. M51

VII ЗАКЉУЧЦИ ОДНОСНО РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА

1. У урину 51% испитаница са синдромом полицистичних јајника утврђено је присуство једног или више фталатних метаболита, што потврђује да су жене у репродуктивном периоду, у нашој средини, изложене фталатима.
2. Најчешћи фталатни метаболити верификовани у урину наших испитаница су били МЕНР и ММР, затим МЕР, МРР и МОР.
3. Испитанице са PCOS су имале највеће концентрације МЕНР и МЕР, чиме је потврђено да је наша популација највише изложена фталатима DEHP и DEP.
4. Код испитаница са PCOS показана је значајна позитивна корелација укупних фталатних метаболита са ВМИ и обимом струка. Такође је показано да су гојазне испитанице имале присутне фталатне метаболите мале молекуларне масе (МЕР и ММР) у урину, док је код нормално ухрањених био присутан МЕНР (фталат велике молекуларне масе). Потврђена је директна значајна повезаност ММР са обимом струка.
5. Код испитаница са PCOS показана је значајна позитивна корелација укупних фталатних метаболита са гликемијом, инсулинемијом наште и НОМА-IRI. Такође је утврђена статистички значајна позитивна корелација између ММР и параметара глукозног метаболизма.
6. Потврђена је значајна позитивна корелација између укупних детектованих фталатних метаболита и лептина. Код испитаница са ММР утврђене су највише вредности

<p>лептинемије, али позитивна корелација MMP и лептина није била статистички значајна.</p> <p>7. Поврђена је значајна позитивна корелација између укупних детектованих фталатних метаболита са укупним холестеролом, LDL холестеролом и триглицеридима. Директна, значајна позитивна корелација је показана између MMP и укупног холестерола, LDL холестерола и триглицерида.</p> <p>8. Статистички значајна позитивна корелација показана је између укупних детектованих фталатних метаболита и индекса кардиометаболичког ризика (LAP и VAI). Фталат који највише доприноси повећању кардиометаболичког ризика је MMP, што је показано значајном позитивном корелацијом овог фталатног метаболита и LAP и VAI индекса, али се не може искључити ефекат других фталатних метаболита.</p> <p>9. Иако није показана корелација између укупних фталатних метаболита и гонадотропних хормона FSH и LH, утврђено је да испитанице са MEP у урину имају највише вредности гонадотропина као и највећу разлику односа ових хормона.</p> <p>10. Није утврђен директан утицај укупних и појединачних фталатних метаболита на естрадиол.</p> <p>11. Потврђена је значајна позитивна корелација између укупних детектованих фталатних метаболита и тестостерона. Између MMP и тестостерона је такође постојала статистички значајна повезаност.</p>
<p>VIII ОЦЕНА НАЧИНА ПРИКАЗА И ТУМАЧЕЊА РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА</p> <p>Експлицитно навести позитивну или негативну оцену начина приказа и тумачења резултата истраживања.</p>
<p>Резултати истраживања су приказани прегледно и систематично уз коришћење табела, графикана и слика уз адекватно тумачење у тексту. Графикони, слике и табеле су добро креирани, прегледни и информативни. Добијени резултати су јасно и критички тумачени и анализирани, а на прикладан и логичан начин је вршено поређење са доступним литературним подацима.</p> <p style="text-align: center;">Позитивно оцењујемо начин приказа и тумачење резултата истраживања.</p>
<p>IX КОНАЧНА ОЦЕНА ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ:</p> <p>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>Докторска дисертација је написана у складу са образложењем наведеним у пријави теме.</p>
<p>2. Да ли дисертација садржи све битне елементе</p> <p>Докторска дисертација садржи све битне елементе научно-истраживачког рада на основу којих би се истраживање могло поновити.</p>
<p>3. По чему је дисертација оригиналан допринос науци</p> <p>Докторска дисертација др Андријане Миланков (рођ. Секулић) по својој свеобухватности, добијеним резултатима и изнетим закључцима представља оригинални научни допринос у области ендокринологије, гинекологије и токсикологије. Актуелност теме потврђују бројне студије рађене и објављене последњих година са циљем да се смањи експозиција ендокриним дисрупторима. Овим истраживањем, потврђено је</p>

присуство фталата као ендокриних дисруптора у нашој средини, са посебним освртом на жене у репродуктивном периоду. Такође је показана повезаност фталатних метаболита са биохемијским и клиничким параметрима који играју улогу у настанку метаболичког синдрома код жена са PCOS, али и њихова веза са гонадотропинима и полним хормонима, те се не може искључити њихов утицај на етиологију настанка овог поремећаја.

Резултати др Андријане Миланков имају велики значај за разумевање још увек недовољно разјашњене етиологије настанка PCOS, али и значај у превенцији настанка овог поремећаја, обзиром на литературне податке да се PCOS јавља у 6,6% популације у репродуктивном добу, да је водећи узрок инфертилитета и фактор ризика за кардиоваскуларне болести и тип 2 шећерне болести.

4. Недостаци дисертације и њихов утицај на резултат истраживања

Комисија није уочила недостатке докторске дисертације.

X ПРЕДЛОГ:

На основу укупне оцене дисертације, комисија предлаже:

На основу позитивног вредновања појединих делова тезе, као и на основу укупне позитивне оцене докторске дисертације, Комисија предлаже Наставно-научном већу Медицинског факултета у Новом Саду и Сенату Универзитета у Новом Саду, да се докторска дисертација кандидата др Андријане Миланков, под називом „Повезаност естара фталне киселине и синдрома полицистичних јајника“ прихвати, и кандидату се одобри јавна одбрана.

датум: 13.11.2018.године

НАВЕСТИ ИМЕ И ЗВАЊЕ ЧЛАНОВА КОМИСИЈЕ

ПОТПИСИ ЧЛАНОВА КОМИСИЈЕ

Проф. др Милена Митровић

Проф. др Ђуро Мацут

Доц. др Наташа Милошевић