

ИЗВЕШТАЈ О ОЦЕНИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

I ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ		
1. Датум и орган који је именовео комисију: Дана 10.10.2023. године, Наставно-научно веће Медицинског факултета у Новом Саду, именовало је Комисију за оцену докторске дисертације.		
2. Састав комисије у складу са <i>Правилима докторских студија Универзитета у Новом Саду</i> :		
1. Проф. др Сања Бијеловић	редовни професор	Хигијена, 16.10.2022.
презиме и име	звање	ужа научна област и датум избора
Медицински факултет Универзитета у Новом Саду		председник
установа у којој је запослен-а		функција у комисији
2. Доц. др Небојша Кладар	доцент	Фармакогнозија са фитотерапијом, 15.09.2020.
презиме и име	звање	ужа научна област и датум избора
Медицински факултет Универзитета у Новом Саду		члан
установа у којој је запослен-а		функција у комисији
3. Проф. др Ивана Беара	редовни професор	Биохемија, 01.03.2021.
презиме и име	звање	ужа научна област и датум избора
Природно-математички факултет Универзитета у Новом Саду		члан
установа у којој је запослен-а		функција у комисији
II ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ		
1. Име, име једног родитеља, презиме: Слађана, Шпиро, Војводић		
2. Датум рођења, општина, држава: 01.03.1985., Љубљана, Словенија		
3. Назив факултета, назив претходно завршеног нивоа студија и стечени стручни/академски назив: Универзитет у Новом Саду, Медицински факултет, Фармација, Дипломирани фармацеут		
Година уписа на докторске студије и назив студијског програма докторских студија: 2019., Универзитет у Новом Саду, Медицински факултет, Јавно здравље		
4.		

III НАСЛОВ ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ: Анализа течних дијететских суплемената на бази биљних сировина и процена ризика по здравље људи

IV ПРЕГЛЕД ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ:

Навести кратак садржај са назнаком броја страница, поглавља, слика, схема, графикона и сл.

Основна тема истраживања је одређивање присуства и садржаја етанола и резидуалних растварача (метанола, ацетона, 1-пропанола, 2-пропанола и 1-бутанола), конзерванаса (сорбата и бензоата) и бензена, као и елемената (метала) у течним дијететским суплементима (ДС) на бази биљних сировина доступним на тржишту Републике Србије.

На основу добијених резултата, оцењена је безбедност ДС у смислу усаглашености утврђеног садржаја етанола, резидуалних растварача, конзерванаса, бензена и елемената са релевантним препорукама, фармакопејским и законским захтевима.

Затим је процењена изложеност популације, која је представљена кроз карактеристичне популационе групе, и то: етанолу, резидуалним растварачима, конзервансима, бензену и елементима, путем конзумирања дијететских суплемената на бази биљних сировина, из чега је произашла и карактеризација последичног ризика по здравље.

Поред тога анализирани су декларације течних ДС на бази биљних сировина у виду евалуације наведених изјава везаних за намене, напомене и упозорења/ограничења и оцењена је усаглашеност анализираних декларација са релевантним законским захтевима.

Докторска дисертација садржи све неопходне делове научног рада, приказане кроз увод, циљеве и хипотезе истраживања, а делови материјал и методе, односно методологија рада, као и резултати, дискусија и закључак, дати су засебно за сваки од постављених циљева, који су обрађени у склопу поглавља „Етанол и резидуални растварачи у течним ДС на бази биљних сировина“, „Конзерванси (сорбати и бензоати) и бензен у течним ДС на бази биљних сировина“, „Елементи (метали) у течним ДС на бази биљних сировина“ и „Изјаве (тврдње) на декларацијама течних ДС на бази биљних сировина“, док је литература приказана интегрално за целокупно истраживање.

Дисертација је написана на 280 страница, а садржи 7 поглавља, 21 табелу, 4 слике, 23 графикона и 6 прилога, а у литератури је референцирана 141 библиографска јединица.

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** су описани дијететски суплементи, а затим и етанол, одабрани резидуални растварачи, конзерванси, бензен и елементи (метали) који се могу наћи у овим производима, као и изјаве на декларацијама ДС као предмет истраживања и указано је на ризик по здравље популације услед уноса етанола, одабраних резидуалних растварача, конзерванаса, бензена и елемената.

Увод је написан систематично и јасно указује на значај проблематике којом се дисертација бави. Подељен је на потпоглавља која обрађују актуелна сазнања о етанолу, резидуалним растварачима, конзервансима, бензену, елементима и изјавама на декларацијама ДС. Најпре, подаци о токсичности етанола, резидуалних растварача, конзерванаса, бензена и елемената истичу значај сагледавања и величину проблема који представља присуство наведених супстанци у ДС и следствена изложеност популације, а затим следе прикази релевантних стручних препорука, фармакопејских и законских захтева. Подаци су изнети и размотрени на концизан и разумљив начин, тако да дају јасан приказ проблема. 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 регулативе ДС у Републици Србији у вези са изјавама које се наводе на декларацији ових производа.

Комисија сматра да је наслов дисертације прецизан и јасно формулисан. У уводу је дат 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 квалитативно и квантитативно анализирају течни ДС на бази биљних сировина доступни на тржишту Републике Србије на присуство и садржај етанола и резидуалних растварача, конзерванаса и бензена, елемената;
- да се оцени усаглашеност утврђеног садржаја етанола са подацима датим на декларацијама производа и релевантним препорукама (ограничењима за садржај етанола у “over the counter“ (ОТЦ) производима за различите старосне категорије потрошача); резидуалних растварача са релевантним фармакопејским захтевима; конзерванаса са релевантним законским захтевима; бензена са релевантним препорукама; елемената са релевантним законским захтевима;
- да се процени изложеност етанолу, резидуалним растварачима, конзервансима, бензену и елементима путем конзумирања течних ДС на бази биљних сировина, за различите популационе групе у Републици Србији, и окарактерише последични ризик по здравље;
- да се анализирају декларације течних ДС на бази биљних сировина, у виду евалуације изјава везаних за наведене намене, напомене и упозорења/ограничења и оцени усаглашеност анализираних декларација са релевантним законским захтевима.

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

Претпоставке су биле да:

- је фреквенција појављивања етанола у течним ДС на бази биљних сировина на тржишту Републике Србије висока, да су у производима намењеним за одојчад и малу децу фреквенција појављивања и садржај етанола нижи у односу на производе намењене популационим групама старијег узраста; да резидуални растварачи или нису присутни у детектабилним концентрацијама или се детектују у концентрацијама нижим од вредности

које су максимално прихватљиве према препорукама међународно признатих стручних организација; да су конзерванси присутни у концентрацијама које су ниже од законом дозвољених максималних вредности; да је у делу течних ДС на бази биљних сировина који су конзервисани бензоатима присутан бензен у концентрацијама нижим од вредности које су максимално прихватљиве према препорукама међународно признатих стручних организација; да елементи или нису присутни у детектабилним концентрацијама или се детектују у концентрацијама испод законом дозвољених максималних вредности.

- утврђени садржај етанола није у свим испитаним узорцима течних ДС на бази биљних сировина усаглашен са подацима датим на декларацијама производа, као ни са ограничењима за садржај етанола у ОТП производима за различите узрасне категорије која су дефинисана препорукама међународно признатих стручних организација; утврђени садржај резидуалних растварача јесте у складу са релевантним фармакопејским захтевима; утврђени садржај конзерванаса јесте усаглашен са релевантним законским захтевима; утврђени садржај бензена јесте усаглашен са релевантним препорукама међународно признатих стручних организација; утврђени садржај елемената јесте усаглашен са релевантним законским захтевима.

- за део течних ДС на бази биљних сировина изложеност етанолу није у складу са прихватљивим вредностима дефинисаним препорукама међународно признатих стручних организација, при чему је изложеност одојчади, мале деце и деце виша у односу на изложеност адолесцената и одраслих; изложеност резидуалним растварачима је испод толерантних нивоа дефинисаних препорукама међународно признатих стручних организација за све популационе групе у Републици Србији; изложеност конзервансима и бензену је испод толерантних нивоа дефинисаних препорукама међународно признатих стручних организација за све популационе групе у Републици Србији; изложеност елементима је испод толерантних нивоа дефинисаних препорукама међународно признатих стручних организација за све популационе групе у Републици Србији.

- изјаве на декларацијама течних ДС на бази биљних сировина нису за све узорке усаглашене са релевантним законским захтевима.

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 течних ДС на бази биљних сировина који су обухваћени истраживањем, тако да репрезентују тржиште Републике Србије у одговарајућим временским периодима, као и поступак припреме узорака за експерименталне методе анализе. Детаљно је описан поступак за извођење метода за одређивање садржаја етанола и резидуалних растварача техником анализе гасном хроматографијом са масеном спектрометријом и head space узорковањем (Head Space Sample Gas Chromatography Mass Spectrometry (HSS-GC-MS)), за одређивање садржаја конзерванаса (сорбата и бензоата) техником анализе течном хроматографијом високих перформанси (High-Performance Liquid Chromatography, HPLC), за одређивање садржаја бензена техником анализе гасном хроматографијом са масеном спектрометријом и head-space узорковањем (Gas Chromatography Mass Spectrometry Head-Space Sampling, HS-GC/MS) и за одређивање садржаја елемената техником анализе индуктивно куплованом плазмом са месеном спектрометријом (Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry, ICP-MS).

Поред тога, описана је методологија примењена за оцену безбедности испитаних производа оценом усаглашености садржаја етанола, резидуалних растварача, конзерванаса, бензена и елемената у односу на релевантне препоруке, фармакопејске и законске захтеве, затим методологија за процену изложености различитих популационих група етанолу, резидуалним растварачима, конзервансима, бензену и металима путем конзумирања течних ДС на бази биљних сировина, методологија за карактеризацију последичног ризика по здравље, као и методологија анализе декларација ових производа и оцене усаглашености са релевантним законским захтевима.

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 присуство и садржај етанола и резидуалних растварача, конзерванаса (сорбата и бензоата) и бензена, као и елемената (метала) у течним ДС на бази биљних сировина доступним на тржишту Републике Србије у периоду обухваћеном истраживањем, а који су одређени одговарајућим аналитичким методама. На основу добијених резултата, оцењена је усаглашеност утврђеног садржаја етанола, резидуалних растварача, конзерванаса, бензена и елемената са релевантним препорукама, фармакопејским и законским захтевима. На основу експерименталних података о садржају етанола и резидуалних растварача, конзерванаса (сорбата и бензоата) и бензена, као и елемената (метала) у течним ДС на бази биљних сировина и података о препорученим дозама за унос од стране циљних популационих група преузетих са декларација производа, добијени су резултати процењене изложености различитих популационих група етанолу, одабраним резидуалним растварачима, конзервансима, бензену и елементима, на основу чега је окарактерисан и последични ризик по здравље. Процена ризика услед уноса етанола заснована је на израчунавању концентрације алкохола у крви (BAC) и поређењу са ограничењима препорученим од стране Европске медицинске агенције (ЕМА), док је ризик услед уноса резидуалних растварача окарактерисан кроз дозвољену дневну изложеност (PDE). За карактеризацију ризика услед уноса сорбинске и бензоое киселине коришћен је приступ поређења процењеног уноса са прихватљивим дневним уносом (ADI), а за бензен минимални ниво ризика (MRL), количник опасности (HQ), маргина изложености (MOE) и ризик од појаве карцинома током животног века (LCR). Процена ризика услед уноса елемената окарактерисана је поређењем процењеног уноса елемента кроз козумацију ДС са дозвољеном дневном изложеношћу (PDE), количником опасности (HQ) за појединачне елементе и индексом опасности (HI) као мером кумулативног хроничног ризика, приступом маргине изложености (MOE) и проценом карциногеног ризика, представљеног као ризик од појаве карцинома током животног века (LCR). Додатно, анализирани су декларације течних ДС на бази биљних сировина у виду евалуације наведених изјава везаних за намене, напомене и упозорења/ограничења и оцењена је усаглашеност анализираних декларација са релевантним законским захтевима. **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 141 библиографску јединицу, актуелну и релевантну 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 складу са *Правилима докторских студија Универзитета у Новом Саду* који је повезан са садржајем докторске дисертације. У случају радова прихваћених за објављивање, таксативно навести називе радова, где и када ће бити објављени и приложити потврду уредника часописа о томе.

1. **Vojvodić S**, Srđeniović Čonić B, Torović Lj. Safety assessment of herbal food supplements: Ethanol and residual solvents associated risk. *J Food Compos Anal.* 2023;22:e105483. (M21)
2. **Vojvodić S**, Srdjenović Čonić B, Torović L. Benzoates and in situ formed benzene in food supplements and risk assessment. *Food Addit Contam Part B Surveill.* 2023. doi: 10.1080/19393210.2023.2241145. (M22)
3. Torović L, **Vojvodić S**, Lukić D, Srđeniović Čonić B, Bijelović S. Safety assessment of herbal food supplements: Elemental profiling and associated risk. *Foods.* 2023;12(14):2746. (M21)
4. **Vojvodić S**, Srđeniović Čonić B, Torović Lj. Safety assessment of herbal food supplements: Ethanol, methanol and benzene associated risk for toddlers. *The 2nd PSU-UNS Joint Conference on Medical Science and Technology; 2023 October 11-13; Novi Sad, Serbia.* (M34)
5. **Vojvodić S**, Kusonić D, Srdjenović Čonić B, Torović Lj. Liquid herbal dietary supplements preserved with benzoates as possible source of benzene. *International BioScience Conference 2021; 2021 November 25-26; Novi Sad, Serbia.* (M34)
6. **Vojvodić S**, Torovic Lj, Kusonic D, Srdjenovic Conic B. Risk assessment associated to ethanol and residual solvents in liquid herbal dietary supplements for pediatric population. *International Conference on Food Contaminants 2021; 2021 September 27-28; Portugal.* (M34)
7. **Vojvodić S**, Kusonic D, Srdjenović Čonić B, Torović Lj. Preservatives in liquid herbal dietary supplements and exposure assessment. *2nd International UNIFood Conference; 2021 September 24-25; University of Belgrade, Serbia.* (M34)
8. Torović Lj, **Vojvodić S**, Srdjenović Čonić B, Lukić D, Bijelović S. Risk assessment associated to elemental impurities in liquid herbal dietary supplements for pediatric population. *International Conference on Food Contaminants 2021; 2021 September 27-28; Portugal.* (M34)

VII ЗАКЉУЧЦИ ОДНОСНО РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА:

- Квалитативно и квантитативно су анализирани течни ДС на бази биљних сировина доступни на тржишту Републике Србије на присуство и садржај етанола и резидуалних растварача (метанол, ацетон, 1-пропанол, 2-пропанол и 1-бутанол):

Етанол је квантификован у 66,7% производа намењених одојчади и у 95,7% производа намењених малој деци, иако према ЕМА биљни медицински производи који садрже етанол не треба да се користе код новорођенчади и одојчади млађе од две године.

У узорцима декларисаним „без алкохола“, етанол је квантификован у 80,0% производа у опсегу концентрација од 0,005-0,14%. У узорцима без наведеног садржаја етанола, етанол је квантификован у 84,2% производа, у опсегу концентрација 0,015-5,32%. У групи производа где је наведен само као састојак, етанол је квантификован у 97,1% узорака, у веома варијабилним концентрацијама, као и у групи производа са наведеним садржајем етанола на декларацији, где се експериментално одређен садржај етанола кретао од 1,31 до 68,8%.

Метанол је квантификован у 36,9% узорака, док су остали резидуални растварачи или били одсутни (ацетон и 1-бутанол нису квантификовани ни у једном узорку) или су показивали веома ниску учесталост квантификованих резултата (1-пропанол је квантификован у пет узорака и 2-пропанол у само једном узорку).

- Оцењена је усаглашеност утврђеног садржаја етанола са подацима датим на декларацијама производа, као и са релевантним препорукама (ограничењима за садржај етанола у ОТЦ производима за различите узрастне категорије) и утврђеног садржаја резидуалних растварача са релевантним фармакопејским захтевима:

У групи производа са наведеним садржајем етанола на декларацији, стварни садржај етанола је био већи од декларисаног у скоро половини узорака (46,2%).

У односу на захтеве Светске здравствене организације (WHO) за садржај етанола у производима, није било усаглашено 46,4% узорака намењених деци млађој од 6 година (<0,5%), 7,0% узорака производа за децу од 6-12 година (<5%) и 3,3% узорака производа за децу преко 12 година (<10%).

У 7,9% узорака у којима је квантификован, метанол је био присутан у количинама изнад 0,05%, што је довело до неусаглашености са захтевима Ph. Eur., док је 2-пропанол квантификован у само 1,0% узорака и то испод граничног нивоа Ph. Eur. за 2-пропанол (мање од 0,05% (v/v)).

- Процењена је изложеност етанолу и одабраним резидуалним растварачима путем конзумирања течних ДС на бази биљних сировина, за различите популационе групе у Републици Србији, и окарактерисан последични ризик по здравље:

Израчунати нивои ВАС услед уноса етанола прешли су релевантне токсиколошке нивое за више од једне трећине (35,9%) узорака након једне дозе, као и за 30,1% узорака у случају случајног тровања са целокупним садржајем једног паковања производа. Када је у питању процењени ризик по здравље педијатријске популације, израчунати нивои ВАС су прешли релевантне токсиколошке прагове за 33,3% узорака намењених одојчади, 30,8% узорака намењених малој деци, 39,3% узорака намењених деци предшколског узраста, 3,5% узорака намењених деци и 6,7% узорака намењених адолесцентима након једне дозе, као и за 3,8% узорака за малу децу, 12,5% узорака за децу предшколског узраста, 15,8% узорака за децу и 16,7% узорака за адолесценте у случају случајног тровања целокупним садржајем једног паковања производа. Везано за ризик по здравље одрасле популације, 21,3% узорака би довело до оштећења психомоторних функција након једне дозе и 29,3% узорака би прешло животно угрожавајући ВАС у случају случајног тровања целокупним садржајем једног паковања производа.

У групи производа „без алкохола“ и оних код којих садржај етанола није био наведен, садржај етанола је процењен и са становишта присуства етанола као резидуалног растварача. Садржај етанола је прешао PDE лимит у 32,6% узорака: до 33 пута код одојчади, до 42 пута

код мале деце, до 22 пута код деце предшколског узраста, до 29 пута код деце, до 19 пута код адолесцената и до 33 пута код одраслих.

Када је у питању метанол, иако је квантификован у 36,9% анализираних узорака, узимање само једног узорка у којем је метанол квантификован и који није био усаглашен са захтевима Ph. Eur., би довело до прекорачења PDE за све популационе групе (у опсегу од 232 до 483%).

Добијени резултати су потврдили прву групу хипотеза истраживања у делу анализе присуства и садржаја етанола и одабраних резидуалних растварача, усаглашености утврђеног садржаја етанола са подацима датим на декларацијама производа и релевантним препорукама (ограничењима за садржај етанола у ОТЦ производима за различите узрастне категорије), процене изложености етанолу и резидуалним растварачима путем конзумирања течних ДС на бази биљних сировина и карактеризације последичног ризика по здравље. Међутим, у делу који се односи на усаглашеност садржаја резидуалних растварача са релевантним фармакопејским захтевима и последичног ризика по здравље, хипотеза је оповргнута у односу на метанол.

- Квалитативно и квантитативно су анализирани течни ДС на бази биљних сировина на присуство и садржај конзерванаса и бензена:

Анализом течних ДС на бази биљних сировина потврђене су информације са декларација у вези са присуством конзерванаса, са изузетком три производа. Резултати су показали веома широк распон концентрација како бензоеве (од 599 до 9253 mg/kg), тако и сорбинске киселине (од 185 и 1658 mg/kg). Статистички значајна разлика између узорака узетих у 2021. и 2018. години је показана у случају садржаја бензоеве киселине.

Присуство бензена је потврђено у 41,2% узорака конзервисаних натријум-бензоатом, у опсегу концентрација од 0,9 до 51,7 µg/kg.

- Оцењена је усаглашеност утврђеног садржаја конзерванаса са релевантним законским захтевима и утврђеног садржаја бензена са релевантним препорукама:

Утврђени садржај конзерванаса у течним ДС на бази биљних сировина није у свим испитаним узорцима био усаглашен са релевантним законским захтевима (утврђена су три одступања у погледу садржаја бензоеве киселине). Део узорака означених као „сируп“ и „течни додаток исхрани“ који су заправо били у облику сирупа не би требало ни да садрже анализирани конзервансе. Међутим, скоро једна трећина ових ДС је садржала бензоеву киселину.

Максимални ниво бензена утврђен у овом истраживању износио је 51,7 µg/kg, што је приближно 20 пута испод лимита који је успоставио International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH).

- Процењена је изложеност конзервансима и бензену путем конзумирања течних ДС на бази биљних сировина, за различите популационе групе у Републици Србији, и окарактерисан последични ризик по здравље:

Процењени дневни унос сорбинске киселине путем конзумирања анализираних ДС био је нижи од одговарајућег ADI, али у случају бензоеве киселине 5,3% узорака је премашило ниво ADI (три узорка за која су утврђена одступања у погледу садржаја бензоеве киселине изазвала су и прекомерни дневни унос).

Изложеност бензену путем ДС на бази биљних сировина је веома ниска и практично занемарљива, као и последични ризик по здравље (показано MRL, HQ и MOE приступима: MRL за хроничну оралну изложеност био је највећи за децу предшколског узраста (средња и висока изложеност 1,0 односно 3,2% MRL, редом); максимални HQ кретао се од 0,39% (мала деца) до 0,84% (adolесценти); минималне MOE биле су између 35680 (adolесценти) и 77419 (мала деца)). LCR услед изложености бензену је указао на занемарљив здравствени ризик: процене ризика од настанка карцинома током животног века нису достигле један додатни случај карцинома на 100 000 особа.

Друга група хипотеза је потврђена у делу анализе присуства и садржаја конзерванаса и

бензена, усаглашености утврђеног садржаја бензена са релевантним препорукама, процене изложености бензену путем конзумирања течних ДС на бази биљних сировина и карактеризације последичног ризика по здравље. Међутим, у делу који се односи на усаглашеност садржаја конзерванаса са релевантним законским захтевима, изложеност конзервансима и карактеризацију последичног ризика по здравље је делом оповргнута у односу на бензоеву киселину.

- Квалитативно и квантитативно су анализирани течни ДС на бази биљних сировина на присуство и садржај елемената:

Истраживањем је утврђена изузетно велика варијабилност у елементарним профилима течних ДС на бази биљних сировина.

- Оцењена је усаглашеност утврђеног садржаја елемената са релевантним законским захтевима: Истраживањем је потврђена усаглашеност свих анализираних течних ДС на бази биљних сировина са законским лимитима за садржај Pb, Cd и Hg.

- Процењена је изложеност елементима путем конзумирања течних ДС на бази биљних сировина, за различите популационе групе у Републици Србији, и окарактерисан последични ризик по здравље:

Потврђена је усаглашеност са ICH смерницама за изложеност елементарном нечистоћама. Међутим, HQ приступ, заснован на RfD елемената, био је супротан таквом закључку у вези са изложеношћу Cu код мале деце (100,9%) и додатно истакао забринутост због Zn у једном ДС намењеном истој популационој групи (112,7%). HI је неминовно указао на знатно виши ниво ризика, узимајући вредности у распону од 229 до 105% (поређано од мале деце до адолесцената). На основу МОЕ приступа, изложеност As и Pb није представљала разлог за забринутост. Насупрот томе, процењени LCR услед изложености As је премашио прихватљиви ниво за близу половине или чак изнад половине ДС, у зависности од популационе групе (од 41,9% код адолесцената до 54,3% код одраслих). Чак и најоптимистичнији сценарио изложености, уз претпоставку двонедељне изложености током године, резултирао је са једном петином ДС који изазвају прекомерну изложеност As код адолесцената и одраслих.

Добијени резултати су потврдили трећу групу хипотеза истраживања у делу анализе присуства и садржаја елемената и усаглашености утврђеног садржаја елемената са релевантним законским прописима. Међутим, у делу који се односи на процену изложености елементима путем конзумирања течних ДС на бази биљних сировина и карактеризацију последичног ризика по здравље хипотеза је делом опорвгнута у односу на ризик услед изложености Cu, Zn и As.

- Анализирани су декларације течних ДС на бази биљних сировина, у виду евалуације наведених изјава везаних за намене, напомене и упозорења/ограничења и оцењена је усаглашеност анализираних декларација са релевантним законским захтевима:

Међу производима који су имали наведене здравствене изјаве на декларацијама, само 10,7% је било у потпуности усаглашено са законском регулативом, односно садржало је само здравствене изјаве са Листе одобрених изјава. Додатно, 38,7% производа је имало наведене „on hold“ изјаве за биљне састојке које су биле у складу са изјавама наведеним у Регистру питања упућених Европској агенцији за безбедност хране (EFSA). Међутим, половина (50,7%) производа је садржало изјаве које се не налазе нити на Листи одобрених изјава нити спадају у „on hold“ изјаве (или су се само делимично поклапале са истим).

Напомена да се ДС не могу користити као замена за разноврсну исхрану и здрав начин живота, која треба да прати здравствене изјаве, није била наведена на 6,9% производа, од којих су пет припадали групи са наведеним здравственим изјавама, док упозорење да се препоручене дневне дозе не могу прекорачити није било наведено на 16,1% производа. Поред тога, 8,0% производа није садржало упозорења за ограничења у примени код потенцијално ризичних категорија попут деце, трудница, дојиља или особа које болују од хроничних болести.

Изјаве на декларацијама течних ДС на бази биљних сировина доступних на тржишту Републике Србије нису за све узорке биле усаглашене са релевантним законским прописима, чиме је потврђена четврта група хипотеза овог истраживања.

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

VIII ОЦЕНА НАЧИНА ПРИКАЗА И ТУМАЧЕЊА РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА:

Експлицитно навести позитивну или негативну оцену начина приказа и тумачења резултата истраживања.

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.

Тестирањем на плагијаризам помоћу програмског пакета iThenticate (<https://www.ithenticate.com>), утврђен је проценат преклапања од 9%. Увидом у извештај о тестирању на плагијаризам Комисија констатује да је кандидат адекватно цитирао коришћену литературу.

Комисија позитивно оцењује начин приказа и тумачење резултата истраживања.

IX КОНАЧНА ОЦЕНА ДОКТОРСKE 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:

1. Да ли је дисертација написана у складу са образложењем наведеним у пријави теме?

Комисија сматра да је дисертација написана у складу са образложењем наведеним у пријави теме.

2. Да ли дисертација садржи све битне елементе?

Дисертација садржи све битне елементе оригиналног научно-истраживачког рада на основу којих би се истраживање могло поновити.

3. По чему је дисертација оригиналан допринос науци?

Докторска дисертација по својој свеобухватности, добијеним резултатима и изнетим закључцима представља оригиналан допринос науци на пољу јавног здравља у области процене ризика по здравље људи услед присуства опасности у додацима исхрани (дијететским суплементима).

Значај овог мултидисциплинарног истраживања огледа се у чињеници да је прво такве врсте у Републици Србији, да је за процену ризика примењена научно заснована интернационално препозната методологија, што је омогућило меродавну карактеризацију ризика по здравље.

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 анализе присуства и садржаја етанола, резидуалних растварача, конзерванаса и елемената у течним ДС на бази биљних сировина и процена изложености популационих група и последичног ризика по здравље омогућили су на доказима засновано сагледавање безбедности производа доступних на тржишту Републике Србије и указали на потребу за предузимањем мера усмерених ка снижавању и контроли садржаја етанола, резидуалних растварача, конзерванаса и елемената, које би се спроводиле у сарадњи са произвођачима ДС, као и установама које учествују у процесу регистрације ДС - Министарством здравља и Институтима/Заводима за јавно здравље.

Поред надзора и контроле квалитета ДС који су на тржишту, истакнута је и потреба за успостављањем ефикасног система надзора над декларацијама ДС како би се осигурало да здравствене изјаве доприносе примарном циљу заштите потрошача од обмањујућих информација и приписивања лековитих својстава храни/ДС.

Дисертација приказује и поређење добијених резултата са резултатима других, слично концептираних истраживања спроведених у различитим земљама Европе и света.

Потврду оригиналности докторске дисертације представљају и три рада која обухватају

резултате истраживања, публикована у међународним часописима са <i>SCI</i> листе.
4. Који су недостаци дисертације и какав је њихов утицај на резултат истраживања? <i>Комисија није уочила недостатке који би могли утицати на резултате истраживања.</i>
X ПРЕДЛОГ:
На основу наведеног, комисија предлаже:
<i>а) да се докторска дисертација прихвати, а кандидату одобри одбрана;</i> б) да се докторска дисертација врати кандидату на дораду (да се допуни односно измени); в) да се докторска дисертација одбије.

Нови Сад, 15.11.2023.

1. Проф. др Сања Бијеловић, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Новом Саду, председник

2. Доц. др Небојша Кладар, доцент Медицинског факултета Универзитета у Новом Саду, члан

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

НАПОМЕНА: Члан комисије који не жели да потпише извештај јер се не слаже са мишљењем већине чланова комисије, дужан је да унесе у извештај образложење односно разлоге због којих не жели да потпише извештај и да исти потпише.