

# УНИВЕРЗИТЕТ У НОВОМ САДУ

## ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКИ ФАКУЛТЕТ

### ИЗВЕШТАЈ О ОЦЕНИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ КАНДИДАТА ВЕРИЦЕ АЛЕКСИЋ

<b>I ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ</b>
<p>1. Датум и орган који је именовao комисију 25.02.2016. године, Наставно-научно веће Природно-математичког 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>др Неда Мимица Дукић, редовни професор, Биохемија, 01.08.2003., Природно-математички факултет Нови Сад, председник</p> <p>др Ружица Игић, редовни професор, Ботаника, 23.12.2004, Природно-математички факултет Нови Сад, члан</p> <p>др Јелена Кнежевић Вукчевић, редовни професор, Биологија микроорганизама, 29.11.2006., Биолошки факултет у Београду, члан</p> <p>др Петар Кнежевић, ванредни професор, Микробиологија, 01.07.2015., Природно-математички факултет Нови Сад, ментор</p>
<b>II ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ</b>
<p>1. Име, име једног родитеља, презиме: Верица, Слободан, Алексић</p> <p>2. Датум рођења, општина, држава: 26.08.1986. године, Крушевац, Србија</p> <p>3. Назив факултета, назив студијског програма дипломских академских студија – мастер и стечени стручни назив Природно-математички факултет, дипломске академске студије биолошког профила – мастер (смер молекуларни биолог), Дипломирани биолог-мастер-Молекуларни биолог</p> <p>4. Година уписа на докторске студије и назив студијског програма докторских студија 2010. година, Доктор наука – биолошке науке</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>
<b>III НАСЛОВ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:</b>
<p>„Осетљивост мултипло резистентних сојева <i>Acinetobacter baumannii</i> на неконвенционалне антимицробне агенсе“</p>

#### IV ПРЕГЛЕД ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:

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

У складу са постављеним циљевима рада формирана је колекција 29 фенотипски и генотипски окарактерисаних мултипло резистентних култура геномске врсте *Acinetobacter baumannii*. Испитана је осетљивост сојева *A. baumannii* на неконвенционалне антимикуробне агенсе: 39 етарских уља, 14 биљних екстраката и 15 чистих супстанци, компонента етарских уља или екстраката. Као најефикаснији агенси показала су се етарска уља врста *Origanum vulgare* subsp. *hirtum*, *Eucalyptus camaldulensis*, *Thymus vulgaris*, *Origanum vulgare* subsp. *vulgare*, *Salvia officinalis* и *Myrtus communis* (минималне инхибиторне концентрације МИЦ у опсегу  $\leq 0,125$  до  $2,83 \mu\text{L mL}^{-1}$ ). Утврђено је да етарска уља нарушавају интегритет мембране бактеријских ћелија и да немају директан ефекат на промену протеинског профила третираних бактерија. Аутобиографијом је показано да највећу активност од компоненти уља испољавају поларне терпенске компоненте. Етарска уља су показала и значајан ефекат на формирање биофилма, али и формирано биофилм, при чему је ефикасност остварена суперинхибиторним концентрацијама. Поред етарских уља, значајну активност показали су и екстракти врста *Rumex sanguineus* и *Rumex crispus* (МИЦ од 0,5 до  $2,0 \mu\text{L mL}^{-1}$ ), али и тестиране биоактивне компоненте уља и екстраката, пре свих карвакрол, тимол и еугенол (МИЦ  $7,0\text{-}304,4 \mu\text{g mL}^{-1}$ ). Поред ефекта појединачно примењених етарских уља, биљних екстраката и њихових чистих компоненти, испитан је и ефекат бинарних комбинација чистих супстанци, као и етарских уља или чистих супстанци са конвенционалним антимикуробним агенасима (ципрофлоксацин, гентамицин и полимиксин Б). У највећем броју случајева комбинације агенаса су довеле до појаве синергизма, тј. смањења ефикасних доза оба агенаса у комбинацији. Комбинације етарских уља и цiproфлоксацина или полимиксина Б имале су веома високу антимикуробну активност. Комбинације чистих супстанци показале су такође синергистичко деловање: карвакрол-тимол и еугенол-тимол, а синергизам је забележен у свим испитиваним случајевима када су ове три компоненте етарских уља комбиноване са цiproфлоксацином. Резултати указују да етарска уља, биљни екстракти и њихове биоактивне компоненте имају значајну анти- *A. baumannii* активност против планктонских ћелија и ћелија у биофилму и да могу повећати ефикасност конвенционалних антимикуробних агенаса. Добијени резултати представљају основ за нову перспективну стратегију у терапији инфекција узрокованих мултипло резистентним сојевима врсте *A. baumannii*.

Докторска дисертација „Осетљивост мултипло резистентних сојева *Acinetobacter baumannii* на неконвенционалне антимикуробне агенсе“ кандидата Верице Алексић написана је на 351 страни текста, од чега је садржај тезе подељен у 9 поглавља:

1. Увод – 1 страна,
2. Општи део – 70 страна
3. Циљ истраживања – 2 стране
4. Материјал и методе – 36 страна
5. Резултати – 82 стране
6. Дискусија – 73 стране
7. Заључак – 6 страна
8. Литература – 35 страна и
9. Прилози – 19 страна

Поред тога, у докторској тези се налазе и садржај, захвалница, биографија кандидата и кључна документацијска информација на српском и енглеском језику. Рад садржи 57 слика, 35 табела, 29 графикана, 644 литературних навода и 18 прилога.

#### V ВРЕДНОВАЊЕ ПОЈЕДИНИХ ДЕЛОВА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:

У поглављу УВОД кандидаткиња је јасно изложила проблематику учесталог ширења резистенције бактерија на велики број конвенционалних антимикуробних агенаса са посебним освртом на бактеријску врсту *Acinetobacter baumannii*, као и на неконвенционалне антимикуробне агенсе.

Поглавље ОПШТИ ДЕО садржи детаљан преглед карактеристика и значаја бактеријске врсте *Acinetobacter baumannii*, као опортунистичког патогена, узрочника великог броја нозокомијалних инфекција имунокомпромитованих пацијената, са акцентом на феномен мултипле резистентности. Такође, дат је детаљан преглед сазнања о карактеристикама биљних врста, као потенцијалних

извора неконвенционалних антимикробних агенаса, са посебним освртом на досадашњу примену етарских уља, биљних екстраката и њихових биолошки активних компоненти. Осим тога, кандидаткиња је јасно и систематично изложила најновија сазнања на пољу могућности примене поменутих антимикробних агенаса појединачно и у комбинацији са конвенционалним антибиотицима против геномске врсте *A. baumannii*. Општи део је написан систематично и пружа свеобухватни увид у истраживану проблематику.

Имајући у виду претходно наведене литературне податке, кандидаткиња је јасно указала на чињеницу да проблем мултипле резистенције бактеријске врсте *A. baumannii* представља велики изазов данашњице и да су неопходна систематичнија и свеобухватнија истраживања на пољу проналажења нових алтернативних решења, због чега поставља за општи ЦИЉ ИСТРАЖИВАЊА проналажење нових, неконвенционалних антимикробних агенаса и/или стратегија у контроли мултипло резистентних сојева *Acinetobacter baumannii*. Реализацију општег циља кандидаткиња је спровела кроз реализацију осам јасно дефинисаних специфичних циљева.

Поглавље МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ садржи детаљан опис великог броја различитих метода коришћених у раду за остављање постављеног циља, а подељено је у четири целине. У првом потпоглављу кандидаткиња је изложила поступак формирања колекције *A. baumannii* изолата, тачније описала је коришћене методе за изолацију, идентификацију и фенотипску и генотипску карактеризацију изолата. Следеће потпоглавље садржи систематично приказан преглед свих неконвенционалних антимикробних агенаса коришћених у раду, а приложене су и њихове основне карактеристике. У овом поглављу налази се и потпоглавље у коме се детаљно описују методе за утврђивање осетљивости *A. baumannii* изолата на велики број алтернативних антимикробних агенаса, као и потпоглавље у коме су описане методе за утврђивање ефекта комбинације различитих типова антимикробних агенаса. Примењене методе статистичке обраде података у потпуности су адекватне и примерене истраживачком задатку. Комисија сматра да су коришћени материјал и методе савремени, довољно детаљно описани, прецизни и адекватни за добијање валидних резултата.

РЕЗУЛТАТИ рада су изложени у петом поглављу, а текстуални приказ је илустрован са 15 слика, 22 табеле и 29 графикона. У првом потпоглављу су систематично и јасно приказани резултати изолације, идентификације и фенотипске и генотипске карактеризације изолата врсте *A. baumannii*, која обухвата и резултате осетљивости изолата на конвенционалне антибиотике и утврђивање њихове мултипле резистенције. Преостала потпоглавља обухватају резултате осетљивости изолата на неконвенционалне антимикробне агенсе појединачно и у великом броју различитих комбинација. Сви резултати анализе осетљивости *A. baumannii* изолата на конвенционалне и неконвенционалне антимикробне агенсе су адекватно обрађени и јасно приказани. У потпоглављу које се бави ефектом неконвенционалних антимикробних агенаса на *A. baumannii* изолате у течној култури, као и у форми биофилма, на основу анализа осетљивости, биоаутографске анализе и анализа за утврђивање потенцијалног механизма деловања ових природних агенаса, јасно су истакнута етарска уља, биљни екстракти, као и биоактивне компоненте са значајном анти-*A. baumannii* активношћу. У овом делу су такође приказани и резултати различитих типова интеракција између антимикробних агенаса, на основу којих су јасно утврђене синергистичке комбинације. Комисија сматра да је кандидаткиња изузетно прегледно, адекватно и систематично представила резултате, који омогућавају остваривање постављених циљева.

У делу ДИСКУСИЈА, кандидаткиња је дала критичку анализу и интерпретацију експерименталних резултата. У оквиру овог дела, разматрана је утврђена активност неконвенционалних антимикробних агенаса и њихова потенцијална примена у ерадикацији мултипло резистентних *A. baumannii* изолата. Посебан акценат у готово свим потпоглављима дискусије кандидаткиња ставља на значај појединих карактеристика неконвенционалних антимикробних агенаса за њихову примену у сврху контроле бројности *A. baumannii* изолата. Сагледавањем резултата кандидат указује на значајан инхибиторни утицај алтернативних антимикробних агенаса на раст *A. baumannii* изолата, како у течној култури, тако и у форми биофилма. Посебно потпоглавље чини објашњење ефеката које оставрују антимикробни агенси у различитим комбинацијама. Кандидаткиња је у раду утврдила постојање синергистичких интеракција између великог броја различитих антимикробних агенаса, првенствено антибиотика и етарских уља, антибиотика и биоактивних компоненти етарских уља, као и између биоактивних компоненти. Такође, уочена је и могућност редукције минималних инхибиторних концентрација конвенционалних антибиотика у комбинацијама испод граничних концентрација осетљивости. Добијене резултате кандидаткиња пореди са доступним литературним подацима претходних

студија. Дискусија је исцрпна, научно утемељена и указује на завидно познавање проучаване проблематике уз критички осврт у односу на актуелну литературу. Комисија сматра да је у овом поглављу кандидаткиња детаљно и свеобухватно сагледала добијене резултате и протумачила их у складу са подацима доступним у литератури.

У оквиру поглавља ЗАКЉУЧАК, на основу добијених резултата наведено је 14 закључака, који су правилно логички изведени, а формулисани јасно и разумљиво и у складу су са постављеним циљевима докторске дисертације.

Девето поглавље представља списак ЛИТЕРАТУРЕ. Укупно је цитирано 644 литературне јединице, које обухватају библиографске податке везане за бактеријску врсту *A. baumannii*, биљне врсте од којих су добијени неконвенционални антимиروبни агенси (етарска уља, биљни екстракти и њихова билошки активна једињења), као и податке о примени ових агенаса за превазилажење проблема антибиотске резистенције бактерија. Највећи број литературних навода подразумева радове објављене у току последњих година у врхунским међународним часописима.

Поглавље ПРИЛОЗИ садржи 18 табела и графикана са приказом особина врсте *A. baumannii*, хемијског састава етарских уља биљака, као и резултата статистичке обраде података.

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.

##### **M21 (рад у врхунском међународном часопису)**

1. **Aleksic, V.**, Mimica-Dukic, N., Simin, N., Nedeljkovic, N.S., Knezevic, P. (2014): Synergistic effect of *Myrtus communis* L. essential oils and conventional antibiotics against multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii* wound isolates. *Phytomedicine*, 21 (12), pp. 1666-1674. (ИФ=3,126)
2. Knezevic, P., **Aleksic, V.**, Simin, N., Emilija S., Petrovic, A., Mimica-Dukic, N. (2016): Antimicrobial activity of *Eucalyptus camaldulensis* essential oils and their interactions with conventional antimicrobial agents against multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii*. *Journal of Ethnopharmacology*, 178, pp. 125-136. (ИФ=2,998)

##### **M22 (рад у истакнутом међународном часопису)**

1. **Aleksic, V.**, Knezevic, P. (2014): Antimicrobial and antioxidative activity of extracts and essential oils of *Myrtus communis* L. *Microbiological Research*, 169 (4), pp. 240-254. (ИФ=2,561)

##### **M32 (предавање по позиву са међународног скупа штампано у изводу)**

1. **Aleksic, V.**, Mimica-Dukic, N., Simin, N., Orcic, D., Stankovic-Nedeljkovic, N., Knezevic, P. Sinergism between conventional and alternative natural antimicrobial agents against multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii* wound isolates, Novel antimicrobial agents and strategies for pathogen control; Novi Sad, Serbia (25-26.07.2014.)

##### **M34 (саопштење са међународног скупа штампано у изводу)**

1. **Aleksic, V.**, Knezevic, P., Mimica-Dukic, N., Petrusic, M., Simin, N., Lesjak, M., Svircev, E., Orcic, D. Screening of *Myrtus communis* oils against multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii* wound isolates, FEMS 5th Congress of European Microbiologist; Leipzig, Germany (21-25.07.2013.)
2. Knezevic, P., Petrusic, M., **Aleksic, V.**, Obreht, D., Kostanjsek, R. Experience in isolation of *Acinetobacter baumannii* and *Plesiomonas shigelloides* bacteriophages, FEMS 5th Congress of European Microbiologist; Leipzig, Germany (21-25.07.2013.)
3. **Aleksic, V.**, Hegedis, A., Karaman, I., Horvatovic, M., Pejcin, B. The effect of the freshwater bryozoan *Hyalinella punctata* extracts against multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii* wound isolates, Novel antimicrobial agents and strategies for pathogen control; Novi Sad, Serbia (25-26.07.2014.)
4. **Aleksic, V.**, Petrusic, M., Petrovic, A., Kostanjsek, R., Knezevic, P. Catechin hydrate antibacterial activity against multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii* isolates, 8-th Eurasian meeting on heterocyclic chemistry; Tbilisi, Georgia (20-24.09.2014.)

5. **Aleksic, V.**, Petrovic, A., Petrusic, M., Eper, M., Stankovic-Nedeljkovic, N., Knezevic, P. Lectin production by *Acinetobacter baumannii* clinical and environmental isolates, FEMS 6th Congress of European Microbiologist; Maastricht, Netherlands (07-11.06.2015.)
6. **Aleksic, V.**, Mimica-Dukic, N., Svircev, E., Petrusic, M., Petrovic, A., Knezevic, P. Sensitivity of MDR *Acinetobacter baumannii* wound isolates to *Rumex sanguineus*, *Rumex crispus* and *Urtica dioica* extracts. FEMS 6th Congress of European Microbiologist; Maastricht, Netherlands (07-11.06.2015.)

**M64 (рад саопштен на скупу националног значаја, штампан у изводу)**

1. **Aleksic, V.**, Mimica-Dukic, N., Simin, N., Lesjak, M., Petrusic, M., Petrovic, A., Knezevic, P. Antimicrobial effect of *Atrémisia dracuncululus*, *Foeniculum vulgare* and *Hyssopus officinalis* essential oils against MDR *Acinetobacter baumannii*, Closing Conference of Cross-border cooperation in development of a novel herbal drug targeting *Helicobacter pylori* (HELICO), Novi Sad, Serbia, (13.02.2015.).

**VII ЗАКЉУЧЦИ ОДНОСНО РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА**

У истраживању су утврђене фенотипске карактеристике изолованих и идентификованих изолата из формиране колекције *A. baumannii* сојева, које потврђују да сви изолати поседују способност трзајућег кретања помоћу пила, да већина сојева показује умерену аутоагрегативност (83,9 % сојева, а 16,1 % изразиту аутоагрегативност), умерену хидрофобност (80,7 % сојева, док је 19,3 % сојева хидрофилно), да сви поседују способност продукције лектина, висок степен адхезије за полистирен (96,8 % изолата) и поседују ген за Вар адхезиони протеин (енг. *Biofilm Associated Protein*). Присуство бета лактамаза проширеног спектра *bla<sub>PER-1</sub>* је детектовано код 31,0 % изолата, интегрони класе 1 код свих сојева из колекције, а интегрони класе 2 код 24,1 % *A. baumannii* изолата. RAPD-PCR профили *A. baumannii* изолата потврдили су да су сви сојеви геноврсте *A. baumannii* клонално различити и да је најдискриминаторнији од коришћених прајмера OPN-02. Сви сојеви *A. baumannii* коришћени у овој студији показали су резистенцију на хлорамфеникол и цефтриаксон, већина на тетрациклин, канамицин и триметоприм/сулфаметоксазол (86,2 % изолата), гентамицин (72,4 %), тобрамицин и ципрофлоксацин (69,0 %), нетилмицин (51,7 %), и док су се као најефикаснији антибиотици показали имипенем (41,4 %), амикацин (38,0 % резистентних сојева) и полимиксин Б (31,0 % резистентних сојева). Према критеријуму за процену мултипле резистенције (резистенција на три или више антибиотика из хемијски различитих група или на које бактерија развија различите механизме резистенције), сви изоловани *A. baumannii* сојеви су окарактерисани као мултипло резистентни.

Ови резултати указују на значај испитивања алтернативних антимикробних агенаса, као што су етарска уља, биљни екстракти и њихове биоактивне компоненте. Укупно је тестирано 39 етарских уља, а анти-*A. baumannii* активност у испитиваном опсегу концентрација испољило је 27 (69,2 %) (у концентрација  $\leq 4 \mu\text{L mL}^{-1}$ ), 6 од 14 биљних екстраката (42,9 %) (у концентрацији  $\leq 8 \text{ mg mL}^{-1}$ ) и 8 од 15 испитиваних компоненти етарских уља и биљних екстраката (53,3 %) (у концентрацији  $\leq 32 \text{ mg mL}^{-1}$ ). Истраживање је показало да значајану активност против мултипле резистентних *A. baumannii* изолата из рана поседују етарска уља врста *Origanum vulgare* subsp. *hirtum*, *Eucalyptus camaldulensis*, *Thymus vulgaris*, *Origanum vulgare* subsp. *vulgare*, *Salvia officinalis* и *Myrtus communis*, затим биљни екстракти врста *Rumex sanguineus* и *Rumex crispus*, као и биоактивне компоненте карвакрол, тимол и еугенол. Биоуатографском анализом је показано да су за антибактеријаку активност етарских уља *M. communis*, *E. camaldulensis* и *J. sabina* против *A. baumannii* одговорне поларне терпенске компоненте. Микроструктурна посматрања заједно са резултатима особађања ћелијског садржаја (протеина, липида и угљених хидрата) указују да је примарни механизам деловања етарских уља нарушавање интегритета спољашње, али вероватно и цитоплазматске мембране ћелије, што за последицу има промену пермеабилности ћелије. Такође, утврђено је да третман етарским уљима не доводи до јасних квалитативних промена експресије протеина. Испитивани изолати поседују висок степен адхеренције и формирања биофилма што представља проблем у контроли раста *A. baumannii*, а резултати овог рада указују да испитивана етарска уља *M. communis* и *E. camaldulensis* остварују значајан инхибиторни ефекат како на процес формирања биофилма, тако и на формирани биофилм, као и на планктонске ћелије присутне у медијуму. Добијени резултати потврђују да тестирана етарска уља врста *M. communis* и *E. camaldulensis* поседују значајну антибактеријску и анти-биофилм активност и да их треба узети у разматрање приликом развоја будућих агенаса и дезинфицијенаса за контролу ширења *A. baumannii*

сојева.

Имајући у виду да последњих година постоји повећан интерес за употребу природних антимикробних агенаса, примена антимикробних агенаса у комбинацијама представља значајну стратегију за контролу раста *A. baumannii*. У истраживању је доказано да су се комбинације природних антимикробних агенаса, односно етарских уља врста *M. communis* и *E. camaldulensis* са конвенционалним антимикробним агенасима: гентамицином, ципрофлоксацином и полимиксином Б показале као најефикасније од свих тестираних комбинација, у смислу великог броја детектованих синергистичких интеракција. Ове комбинације су довеле до редукције минималне инхибиторне концентрације антибиотика, што је од посебног интереса, с обзиром да ниже концентрације антибиотика смањују потенцијане нежељене ефекте ових антимикробних агенаса. Антибактеријски ефекат комбинације полимиксина Б са етарским уљима врста *M. communis* и *E. camaldulensis* је у истраживању додатно потврђен кинетиком инхибиције раста *A. baumannii*, чиме је доказана и веома брза редукција бројности ћелија до границе детекције након само 6 часова инкубације. Ефекат комбинација биоактивних компоненти етарских уља окарактерисан је као синергистички за неке комбинације (карвакрол-тимол и еугенол-тимол), али чешће као адитиван или индиферентан. Комбиновање конвенционалних антимикробних агенаса и одабраних компоненти етарских уља: тимол, карвакрол и еугенол се показало као веома ефикасан приступ за ерадикацију мултипло резистентних *A. baumannii* изолата. Синергистичке интеракције су потврђене за комбинације ципрофлоксацина и гентамицина са овим биоактивним компонентама против *A. baumannii* изолата, док су комбинације полимиксина Б и биоактивних компоненти окарактерисане као индиферентне. Међутим, и поред тога, комбинације агенаса су довеле до значајне редукције минималних инхибиторних концентрација антибиотика, за разлику од неких синергистичких интеракција.

Детектована активност наведених антимикробних агенаса појединачно и у комбинацијама је од изузетног значаја за контролу мултипло резистентних *A. baumannii* сојева, због чега су неопходна даља испитивања у *ex vivo* и *in vivo* условима, а потом и одговарајуће клиничке студије.

#### **VIII ОЦЕНА НАЧИНА ПРИКАЗА И ТУМАЧЕЊА РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА**

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

Кандидат Верица Алексић је рационално приступила и адекватно приказала, обрадила и протумачила велики број резултата истраживања, које је успешно систематизовала у логичке целине у оквиру докторске дисертације. Комплексни и свеобухватни резултати су прегледно приказани, аналитично и адекватно статистички обрађени и правилно протумачени. Поред тога, кандидат је објективно и критички упоредио добијене резултате са резултатима других аутора. Кроз детаљну дискусију резултата изведени су закључци који дају директне одговоре на постављене циљеве докторске дисертације, на основу чега комисија оцењује позитивном оценом начин приказа и тумачења 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 оцењује да је докторска дисертација у потпуности урађена и написана у складу са образложењем наведеним у пријави теме.**

2. Да ли дисертација садржи све битне елементе?

Дисертација садржи све битне елементе као што су адекватан увод и преглед досадашњих литературних података и постојећих истраживања, затим дефинисање проблема и циљева истраживања, као и приказ методологије рада, јасан и систематичан приказ резултата и њихову адекватну анализу и дискусију. Закључци су правилно изведени на основу добијених резултата и дате су смернице за даља истраживања у области која је предмет дисертације. На основу тога, **Комисија закључује да дисертација садржи све битне елементе.**

3. По чему је дисертација оригиналан допринос науци?

Комисија сматра да докторска дисертација поседује све елементе оригиналног научног рада, који карактерише висок степен мултидисциплинарности, а добијени резултати представљају изузетан оригиналан научни допринос у области микробиологије. Кандидаткиња је за разлику од већине студија, у којима се испитује активност једног или мањег броја неконвенционалних антимикробних агенаса на спектар различитих бактерија, одабрала једну бактерију која је велики

<p>изазов са аспекта антибиоске резистенције и испитала њену осетљивост на велики број различитих агенаса: етарских уља, биљних екстраката и њихових биолошки активних компоненти. Поред овог иновативног приступа, резултати осетљивости <i>A. baumannii</i> на већину испитиваних неконвенционалних агенаса по први пут су добијени у овом раду. Проучавање механизма деловања и ефекта неконвенционалних агенаса на бактеријски биофилм у великој мери доприносе оригиналности ове дисертације, што представља значајан искорак у досадашњем проучавању антимикуробне активности, која се превасходно базира на одређивању минималних инхибиторних концентрација стандардним методама. Посебно важан допринос тезе представља проучавање интеракција конвенционалних и неконвенционалних агенаса против мултипло резистентних сојева <i>A. baumannii</i>. Не само да је комбиновањем агенаса постигнута много боља антимикуробна активност, већ је ово и значајан корак у будућој комерцијализацији тренутно неконвенционалних агенаса, с обзиром да ће они бити лакше прихваћени кроз комбиновану примену са агенсима који се користе деценијама. Коначно, резултати јасно указују која етарска уља, биљни екстракти и њихове компоненте је потребно даље анализирати у <i>ex vivo</i> и <i>in vivo</i> експериментима, а потом и у клиничким студијама уколико задовоље неопходне стандарде. Овим је кандидат отворио ново поље за истраживање, али дао и основ за друга слична истраживања, која ће за циљ имати испитивање активности неконвенционалних агенаса на друге бактерије које показују висок степен резистенције на антибиотике. На основу свега изнетог, <b>дисертација представља оригиналан допринос науци.</b></p>
<p>4. Недостаци дисертације и њихов утицај на резултат истраживања.  <b>Комисија оцењује да дисертација не садржи формалне нити суштинске недостатке који би могли утицати на резултате истраживања.</b></p>
<p><b>X ПРЕДЛОГ:</b></p>
<p>На основу укупне оцене дисертације, комисија предлаже:</p>
<p><b>Комисија предлаже да се докторска дисертација под насловом „Осетљивост мултипло резистентних сојева <i>Acinetobacter baumannii</i> на неконвенционалне антимикуробне агенсе“ прихвати и да се кандидату Верици Алексић одобри одбрана.</b></p>

ПОТПИСИ ЧЛАНОВА КОМИСИЈЕ

У Новом Саду, 14.03.2016.

Др Неда Мимица Дукић,  
редовни професор, ПМФ Нови Сад, председник

Др Ружица Игић,  
редовни професор, ПМФ Нови Сад, члан

Др Јелена Кнежевић Вукчевић,  
редовни професор, Биолошки факултет Београд, члан

Др Петар Кнежевић,  
ванредни професор, ПМФ Нови Сад, ментор

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.