

## ТЕХНОЛОШКИ ФАКУЛТЕТ НОВИ САД

## ИЗВЕШТАЈ О ОЦЕНИ ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ

Зорица Томичић, дипл. инж. технологије - мастер

<b>I ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ</b>	
1.	Датум и орган који је именовao комисију <b>30.03.2018. године, Наставно-научно веће Технолошког факултета Нови Сад</b>
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: <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Проф. др Јована Граховац</b>, ванредни професор, Биотехнологија, 01.10.2017. године, Технолошки факултет Нови Сад, Универзитет у Новом Саду, председник комисије</li> <li>• <b>Проф. др Сениша Додић</b>, редовни професор, Биотехнологија, 12.03.2013. године, Технолошки факултет Нови Сад, Универзитет у Новом Саду, ментор</li> <li>• <b>Проф. др Петер Распор</b>, редовни професор, Биотехнологија, 28.10.1997. године, Факултет здравствених наука, Универзитет Приморска, Словенија, ментор</li> <li>• <b>Проф. др Драгиша Савић</b>, редовни професор, Прехрамбене технологије и биотехнологија, 30.03.2008. године, Технолошки факултет у Лесковцу, Универзитет у Нишу, члан</li> </ul>
<b>II ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ</b>	
1.	Име, име једног родитеља, презиме: <b>Зорица, Милорад, Томичић</b>
2.	Датум рођења, општина, држава: <b>29.01.1985, Бачка Паланка, Република Србија</b>
3.	Назив факултета, назив студијског програма дипломских академских студија – мастер и стечени стручни назив <b>Технолошки факултет Нови Сад, Универзитет у Новом Саду, Прехрамбена биотехнологија, Дипломирани инжењер технологије - мастер</b>
4.	Година уписа на докторске студије и назив студијског програма докторских студија <b>2009, Биотехнологија</b>
5.	Назив факултета, назив магистарске тезе, научна област и датум одбране: -
6.	Научна област из које је стечено академско звање магистра наука: -
<b>III НАСЛОВ ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ:</b>	
<b>Утицај пробиотског квасца <i>Saccharomyces boulardii</i> на адхезију <i>Candida glabrata</i></b>	

#### IV ПРЕГЛЕД ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:

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

Докторска дисертација кандидата Зорице Томичић јасно је написана и изложена у 8 поглавља:

1. Увод (стр. 1)
2. Преглед литературе (стр. 2-23)
3. Циљ и хипотезе истраживања (стр. 24)
4. Материјал и методе (стр. 25-37)
5. Резултати и дискусија (стр. 38-56)
6. Закључак (стр. 57-58)
7. Литература (стр. 59-72)
8. Прилози (стр. 73-74 )

Дисертација је написана на 74 нумерисаних страница А4 формата, у 8 поглавља са 8 табела, 20 слика и 3 прилога.

Цитирано је 152 литературних навода, а на почетку су дате кључне документацијске информације са кратким изводом на српском и енглеском изводу.

#### V ВРЕДНОВАЊЕ ПОЈЕДИНИХ ДЕЛОВА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:

**Наслов** докторске дисертације је јасано формулисан и у складу са тематиком дисертације.

У **Уводном делу** докторске дисертације, кандидат Зорица Томичић је на јасан, систематичан и сажет начин приказала кратак осврт на проблематику истраживања. Истакнут је значај инфекција које узрокује патогени квасац *Candida glabrata*, као и важност разумевања фактора вируленције као што су способност адхезије и формирање биофилма. Због повећане резистентности врсте *C. glabrata* на класичне антимикотике, јавила се потреба за проналаском нових алтернатива у превенцији и лечењу инфекција изазваних овим патогеном. Посебан акценат је стављен на потенцијални бенефит примене пробиотског квасца *Saccharomyces boulardii* у случају инфекција које узрокује квасац *C. glabrata*.

Поглавље **Преглед литературе** обухвата четири целине у којима је кандидат систематизовао основне сегменте обрађене у дисертацији. У првом делу овог поглавља кандидат је приказао основне карактеристике квасаца као и њихову природну распрострањеност. Други део приказује карактеристике инфекција које изазива врста *C. glabrata* код људи, аргументоване релевантним подацима. Трећи део је посвећен факторима вируленције као што су адхезија, хидролитички ензими и способност формирања биофилма. Кандидат у оквиру овог дела указује на главне факторе који су заслужни за способност адхезије, улогу хидролитичких ензима, затим су приказане структура и фазе развоја биофилма код рода *Candida*. У четвртом делу прегледа литературе указана је могућност сузбијања раста врсте *C. glabrata*. У оквиру овог дела поред конвенционалних поступака који обухватају антимикотике из класе азола, полиена, аналога пиримидина и у новије време ехинокандина, приказани су и алтернативни приступи примене пробиотских микроорганизама. Поред дефиниције пробиотика и карактеристика пробиотског квасца *S. boulardii* приказани су и механизми његовог деловања и практична употреба.

**Циљеви испитивања** су јасно дефинисани и односе се на:

- квантитативно одређивање адхерираних ћелија сојева квасца *C. glabrata*;
- одређивање хидрофобности површине ћелије сојева квасца *C. glabrata*;
- испитивање утицаја температуре на адхезију ко-културе квасаца *S. boulardii* и *C. glabrata* на полистирен површину;
- испитивање утицаја рН на адхезију ко-културе квасаца *S. boulardii* и *C. glabrata* на полистирен површину;
- одређивање антимикуробне активности антимикутика на клиничке сојеве квасца *C. glabrata*;
- испитивање утицаја антимикутика на адхезију ко-културе квасаца *S. boulardii* и *C. glabrata* на полистирен површину;
- испитивање интеракције квасца *C. glabrata* са другим врстама микроорганизама у ко-култури.

**Радне хипотезе** су јасно дефинисане и односе се на:

- хидрофобност површине ћелије квасца *C. glabrata* одређује адхезију на абиотичке површине;
- пробиотики квасац *S. boulardii* спречава адхезију патогеног квасца *C. glabrata*;
- промена температуре и рН вредности утичу на вијабилност адхерираних ћелија квасца *C. glabrata* и *S. boulardii*;
- флуконазол, итраконазол и амфотерицин Б инхибирају адхезију квасца *C. glabrata*;
- флуконазол, итраконазол и амфотерицин Б инхибирају адхезију квасца *C. glabrata* у ко-култури са пробиотским квасцем *S. boulardii*.

У поглављу **Материјал и методе** дат је приказ и порекло коришћених сојева квасца *C. glabrata* као и детаљан опис коришћеног материјала. Свака од примењених метода је детаљно описана и нема нејасноћа. Методе истраживања су адекватно одабране, верификоване у савременој литератури и пружају могућност добијања поузданих и репродуктивних резултата.

**Резултати и дискусија** су подељени у више целина у складу са постављеним циљевима истраживања. Приказани су резултати испитивања способности адхезије сојева квасца *C. glabrata*, одређена је хидрофобност површине ћелије у циљу процене корелације између ове физичко-хемијске особине и адхезије на полистирен површину. Детаљно је дат приказ резултата испитивања утицаја температуре, рН и антимикутика на адхезију ко-културе квасаца *S. boulardii* и *C. glabrata* на полистирен површину. Добијени резултати су детаљно анализирани и поређени са резултатима других студија које се баве истом или сличном проблематиком и јасно прате постављене циљеве истраживања. Дискусија приказана уз резултате је обимна, свеобухватна и указује на завидно познавање проблематике на коју се дисертација односи.

**Закључци** су јасни и адекватно изведени из добијених резултата и њихове дискусије, те се могу сматрати поузданим. Након прецизно дефинисаних закључака, кандидат је јасно образложио значај изведених испитивања, као и даље истраживачке могућности које су овим истраживањем отворене.

У последњем делу **Литература**, наведена су 152 литературна навода. Литература је цитирана на уобичајен и правилан начин, а избор референци је актуелан и примерен тематици која је проучавана.

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

**M21a - Рад у међународном часопису изузетних вредности**

- Tomičić Z., Zupan J., Matos T., Raspor P. (2016). Probiotic yeast *Saccharomyces boulardii* (nom. nud.) modulates adhesive properties of *Candida glabrata*. *Medical Mycology*, 54(8): 835–845.

**VII ЗАКЉУЧЦИ ОДНОСНО РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА**

На основу приказаних резултата испитивања кандидат је извео следеће закључке:

- Установљено је да су се испитивани сојеви квасца *C. glabrata* међусобно разликовали по способности адхезије на полистирен површину. Од укупно 48 тестираних сојева, три соја су имала јаку способност адхезије док су преостали сојеви били слабо адхезивни или неадхезивни на полистирен површину. Резултати испитивања степена хидрофобности површине ћелије су показали висок степен хидрофобности код сојева који су имали умерену способност адхезије на полистирен површину, док је најадхезивнији сој показао снажно хидрофилно понашање. Дакле, није утврђена корелација између хидрофобности површине ћелије и адхезије на полистирен површину сојева квасца *C. glabrata*, што указује да хидрофобност ћелијског зида не мора увек да буде прецизна мера адхезивног потенцијала.
- Резултати су показали значајан инхибиторни ефекат пробиотског квасца *S. boulardii* на адхезију ћелија квасца *C. glabrata* на полистирен површину. Ово је од значаја, јер су управо плактонске ћелије те које колонизују нове површине и омогућавају ширење биофилма на удаљена места. С друге стране, примећен је благи стимулативни ефекат пробиотског квасца на адхезију одређених сојева квасца *C. glabrata*, што наглашава важност специфичности сојева и отвара даље истраживачке интересе за испитивање својстава ћелијског зида, што може објаснити ове разлике.
- Фактори животне средине, температура и рН, значајно су утицали на интеракцију између квасаца *C. glabrata* и *S. boulardii* током адхезије на полистирен површину. Утицај пробиотског квасца *S. boulardii* је веома зависио од сојева врсте *C. glabrata*. Примећене су две врсте ћелијског одговора на различите температуре: 1) адхезија у случају сојева ZIM 2344 и ZIM 2369 је релативно једнако смањена у свим тестираним температурним опсезима и 2) адхезија у случају сојева ZIM 2367 и ZIM 2382 значајно стимулирана на 28 °C (P < 0.5) и инхибирана на 42 °C (P < 0.5). Поред тога, рН је имао слаб утицај на адхезију ко-културе квасаца *C. glabrata* и *S. boulardii*, док је адхезија квасца *C. glabrata* била боља у киселом медијуму.
- Најниже концентрације антимикотика које су значајно инхибирале адхезију квасца *C. glabrata* углавном су биле више од вредности МИС одређених према CLSI методи. Сојеви квасца *C. glabrata* су испољили висок степен резистенције на антимикотике из групе азола, нарочито итраконазол са вредностима МИС у распону од 1 до 32 µg/ml. Амфотерицин Б је био најефикаснији антимикотик на који су сви клинички сојеви квасца *C. glabrata* показали осетљивост.
- На основу добијених резултата може се закључити да су антимикотици имали слабији ефекат на адхезију ко-културе квасаца *S. boulardii* и *C. glabrata* у поређењу са адхезијом појединачне културе квасца *C. glabrata*. Високе концентрације азола су детектовале "S. boulardii ефекат" код оба тестирана соја, с обзиром да се адхезије ко-културе при високим концентрацијама азола могу упоредити са адхезијом појединачних култура. Међу тестираним антимикотичима најбољу активност је испољио амфотерицин Б. Може се претпоставити да пробиотски квасац *S. boulardii* може заменити ефекат антимикотика у одређеном распону концентрација и код специфичних типова сојева.

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

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

Приказани резултати дају јасне одговоре на питања која су садржана у циљевима рада. Резултати се тумаче детаљно и јасно и пореде се са резултатима других истраживања. Закључци су адекватни, научно оправдани и логично произилазе из добијених резултата рада.

На основу наведеног, Комисија даје позитивну оцену начина приказа и тумачења резултата истраживања.

### **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:

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

Докторска дисертација је написана у складу са образложењем наведеним у пријави теме.

2. Да ли дисертација садржи све битне елементе

Докторска дисертација садржи све битне елементе.

3. По чему је дисертација оригиналан допринос науци

У оквиру истраживања ове дисертације по први пут је испитан утицај пробиотског квасца *S. boulardii* на адхезивна својства патогеног квасца *C. glabrata*. Имајући у виду да познавање и разумевање адхезивне способности квасца *C. glabrata*, као и способности пробиотског квасца *S. boulardii* да инхибира адхезију квасца *C. glabrata*, може имати велики значај са аспекта превенције стварања биофилма, као и његове елиминације. Поред тога, проширена су сазнања о утицају фактора животне средине, температуре и рН, на интеракцију између квасаца *C. glabrata* и *S. boulardii* током адхезије на полистирен површину. Такође, добијени резултати су допринели бољем разумевању о утицају антимицотика на адхезију ко-културе квасаца *C. glabrata* и *S. boulardii*, на основу којих се може спекулисати да пробиотски квасац *S. boulardii* може заменити ефекат антимицотика у одређеном распону концентрација и код специфичних типова сојева.

Стечена сазнања у оквиру ових истраживања имају могућност имплементације у развју нових стратегија у циљу превенције настанка и елиминације биофилмова код врста рода *Candida*. На овај начин, поред научног доприноса, добијени резултати представљају потенцијал који ће омогућити боље разумевање примене пробиотских микроорганизама у случају инфекција изазваних врстом *C. glabrata*. Увидом у докторску дисертацију кандидата Зорице Томичић, Комисија је закључила да дисертација садржи све елементе оригиналног научног рада.

4. Недостаци дисертације и њихов утицај на резултат истраживања

Недостаци докторске дисертације нису уочени

<b>X ПРЕДЛОГ:</b>
На основу укупне оцене дисертације, комисија предлаже:
Полазећи од позитивне оцене докторске дисертације кандидата <b>Зорице Томичић</b> , под називом „ <b>Утицај пробиотског квасца <i>Saccharomyces boulardii</i> на адхезију <i>Candida glabrata</i></b> “, Комисија предлаже да се прихвати ИЗВЕШТАЈ о оцени докторске дисертације, а кандидату одобри одбрана дисертације.

ПОТПИСИ ЧЛАНОВА КОМИСИЈЕ:

---

**Проф. др Јована Граховац**, ванредни професор  
Председник Комисије

---

**Проф. др Сениша Додић**, редовни професор  
Ментор - Члан Комисије

---

**Проф. др Петер Распор**, редовни професор  
Ментор - Члан Комисије

---

**Проф. др Драгиша Савић**, редовни професор  
Члан Комисије

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.