

Одлуком Наставно-научног вијећа Медицинског факултета, Универзитета у Источном Сарајеву, број 01-3-316\_\_\_\_\_од 12.05.2026.\_\_\_\_\_, именована је Комисија за оцјену и одбрану урађене докторске дисертације кандидата др Вања Малиш под насловом “Модулација фенотипских и функционалних карактеристика хуманих неутрофилних гранулоцита периферне крви здравих испитаника и обољелих од дијабетеса мелитуса типа 2 ситаглиптином, инхибитором дипептидил пептидазе 4, *in vitro*” (у даљем тексту: Комисија<sup>1</sup>) у сљедећем саставу:

1. Проф. др Сениша Ристић, редовни професор, ужа научна област Физиологија (укључујући цитологију), Медицински факултет Фоча, Универзитет у Источном Сарајеву, предсједник Комисије;
2. Доц. Др Радмила Балабан-Ђуревић, доцент, ужа научна област Антомија и морфологија (укључујући хистологију и ембриологију), Медицински факултет Фоча, Универзитет у Источном Сарајеву, члан Комисије;
3. Проф. Др Иван Радић, ванредни професор, ужа научна област Патолошка физиологија (Физиологија укључујући и цитологију), Медицински факултет, Косовска Митровица, Универзитет у Приштини, члан Комисије
4. Проф. Др Драгана Дракул, ванредни професор, ужа научна област Фармакологија и фармација, Медицински факултет Фоча, Универзитет у Источном Сарајеву, члан Комисије;
5. Доц. Др Љиљана Јојић, доцент, ужа научна област Анатомија и морфологија (укључујући хистологија и ембриологија), Медицински факултет Фоча, Универзитет у Источном Сарајеву, члан Комисије;

Комисија прегледала је и оцијенила докторску дисертацију и о томе подноси Наставно-научном вијећу Медицинског факултета, Универзитета у Источном Сарајеву, сљедећи

### **ИЗВЈЕШТАЈ** **о оцјени урађене докторске дисертације**

1.      Значај и допринос докторске дисертације са становишта актуелног стања у одређеној научној области
Урађена докторска дисертација, у којој је испитан утицај инхибитора дипептидил пептидазе 4 (DPP-4), ситаглиптина, на фенотипске и функционалне карактеристике хуманих неутрофилних гранулоцита периферне крви здравих испитаника и обољелих од дијабетеса мелитуса типа 2 у условима нормалне и високе глукозе, <i>in vitro</i> обрађује проблематику која је са научног аспекта веома актуелна и значајна. Дијабетес мелитус типа 2 представља једно од најраспрострањенијих хроничних обољења савременог доба, а све већи број истраживања указује на значај хроничне нискостепене инфламације и поремећаја функције ћелија урођеног имунитета у његовој патогенези и развоју

компликација. Неутрофилни гранулоцити представљају најзаступљенију популацију леукоцита у периферној крви и кључне ефекторске ћелије урођеног имунског одговора. Код обољелих од дијабетеса мелитуса типа 2 описане су бројне промјене у њиховим функционалним и фенотипским карактеристикама, укључујући измијењену продукцију реактивних кисеоничних врста (ROS), поремећену експресију адхезионих и активационих молекула, те појачано формирање неутрофилних екстрацелуларних замки (NET-ова), што може допринијети развоју хроничне инфламације и васкуларних компликација болести. Ситаглиптин је селективни инхибитор ензима DPP-4 који се широко примјењује у лијечењу дијабетеса мелитуса типа 2. Поред добро познатог антихипергликемијског дјеловања, све више експерименталних и клиничких истраживања указује на његове потенцијалне антиинфламацијске и имуномодулаторне ефекте. Међутим, директно дјеловање ситаглиптина на неутрофилне гранулоците и механизми којима овај лијек може модификовати њихову функцију још увијек нису у потпуности разјашњени, нарочито у контексту дијабетеса мелитуса типа 2.

Кандидаткиња је у оквиру ове докторске дисертације испитала ефекте ситаглиптина на виталност неутрофилних гранулоцита, продукцију реактивних кисеоничних врста, формирање неутрофилних екстрацелуларних замки, као и на експресију површинских молекула значајних за активацију, адхезију и миграцију ових ћелија. Истраживање је спроведено на неутрофилима изолованим из периферне крви здравих испитаника и обољелих од дијабетеса мелитуса типа 2 у условима нормогликемије и хипергликемије, што је омогућило свеобухватну процјену имуномодулаторног потенцијала ситаглиптина. Увидом у добијене резултате може се закључити да ситаглиптин испољава значајне имуномодулаторне ефекте на хумане неутрофилне гранулоците. Показано је да ситаглиптин смањује продукцију реактивних кисеоничних врста и инхибира формирање неутрофилних екстрацелуларних замки, што указује на његов потенцијални антиинфламацијски ефекат. Такође су уочене промјене у експресији површинских молекула повезаних са активацијом и миграцијом неутрофила, што додатно потврђује способност ситаглиптина да модификује фенотипске карактеристике ових ћелија. Посебан значај резултата огледа се у упоредној анализи неутрофила здравих испитаника и обољелих од дијабетеса мелитуса типа 2, чиме су добијени нови подаци о утицају DPP-4 инхибиције у условима метаболичког поремећаја.

Оригиналност докторске дисертације огледа се у свеобухватном испитивању директног дјеловања ситаглиптина на фенотипске и функционалне карактеристике хуманих неутрофилних гранулоцита, као и у анализи његових ефеката код обољелих од дијабетеса мелитуса типа 2. Добијени резултати проширују постојећа сазнања о улози DPP-4 инхибитора у регулацији функције ћелија урођеног имунитета и могу

представљати основу за даља експериментална и клиничка истраживања усмјерена ка бољем разумијевању антиинфламацијских ефеката ове групе лијекова и њихове потенцијалне примјене у превенцији и лијечењу компликација повезаних са хроничном инфламацијом.

2. Оцјена да је урађена докторска дисертација резултат оригиналног научног рада кандидата у одговарајућој научној области

На основу увида у садржај докторске дисертације, примјењену методологију, добијене резултате и њихову интерпретацију, може се констатовати да је дисертација резултат самосталног и оригиналног научноистраживачког рада кандидаткиње у области имунологије и биомедицинских наука. Истраживање је осмишљено на основу актуелних научних сазнања и усмјерено на испитивање недовољно разјашњених механизма дјеловања инхибитора дипептидил пептидазе 4, ситаглиптина, на фенотипске и функционалне карактеристике хуманих неутрофилних гранулоцита периферне крви здравих испитаника и обољелих од дијабетеса мелитуса типа 2. Оригиналноста дисертације огледа се у свеобухватној анализи утицаја ситаглиптина на различите аспекте функције неутрофила, укључујући продукцију реактивних кисеоничних врста, формирање неутрофилних екстрацелуларних замки и експресију површинских молекула значајних за активацију и миграцију ових ћелија, као и у поређењу ефеката лијека код здравих испитаника и обољелих од дијабетеса мелитуса типа 2. Добијени резултати представљају нов научни допринос у разумијевању имуномодулаторних ефеката DPP-4 инхибитора и њиховог потенцијалног значаја у регулацији хроничне инфламације повезане са дијабетесом мелитусом типа 2. Коришћене експерименталне методе су адекватне постављеним циљевима истраживања, а добијени резултати су статистички обрађени, критички анализирани и упоређени са релевантним подацима из доступне научне литературе. Закључци дисертације засновани су на добијеним резултатима и у потпуности произилазе из спроведеног истраживања.

Сагледавајући цјелокупан научни допринос, може се закључити да урађена докторска дисертација представља оригинално научно дјело кандидаткиње и да испуњава све критеријуме који се постављају пред докторску дисертацију у одговарајућој научној области.

3. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области

Као што је већ истакнуто, кандидаткиња је током спроведеног истраживања добила значајне и оригиналне резултате који доприносе бољем разумијевању имуномодулаторних ефеката инхибитора дипептидил пептидазе 4 (DPP-4), ситаглиптина, на хумане неутрофилне гранулоците. Показано је да ситаглиптин у

нетоксичним концентрацијама испољава цитопротективно дјеловање и значајно инхибира продукцију реактивних кисеоничних врста (ROS), како код здравих испитаника тако и код обољелих од дијабетеса мелитуса типа 2, при чему је ефекат израженији у условима хипергликемије.

Такође је утврђено да ситаглиптин значајно смањује формирање неутрофилних екстрацелуларних замки (NET-ова) у базалним и стимулираним условима, као и да испољава директна антиоксидативна својства. Поред функционалних ефеката, показано је да ситаглиптин модификује експресију површинских молекула укључених у активацију, адхезију, миграцију и дегранулацију неутрофила, усмјеравајући их ка мање активiranом фенотипу. Посебно је значајан налаз да су ефекти ситаглиптина изражени и код неутрофила пацијената са дијабетесом мелитусом типа 2, који показују појачану оксидативну активност и измијењене функционалне карактеристике.

Добијени резултати указују да ситаглиптин посједује изражена антиинфламаторна и имуномодулаторна својства независно од свог антихипергликемијског дјеловања. Оригиналност дисертације огледа се у свеобухватном испитивању функционалних и фенотипских ефеката ситаглиптина на хумане неутрофиле здравих испитаника и обољелих од дијабетеса мелитуса типа 2, чиме је дат значајан научни допринос разумијевању улоге DPP-4 инхибитора у регулацији урођеног имунског одговора и хроничне инфламације повезане са дијабетесом мелитусом типа 2.

4. Оцјена о испуњености обима и квалитета у односу на пријављену тему (по поглављима)<sup>2</sup>

#### **Увод**

У поглављу Увод кандидаткиња је дала свеобухватан преглед актуелних научних сазнања која се односе на улогу неутрофилних гранулоцита у физиолошким и патолошким условима, значај хроничне инфламације у патогенези дијабетеса мелитуса типа 2, као и биолошке карактеристике ензима дипептидил пептидазе 4 и његових инхибитора. Посебна пажња посвећена је механизму дјеловања ситаглиптина и његовим потенцијалним имуномодулаторним ефектима. На крају поглавља јасно су дефинисани научни проблем, хипотезе и значај истраживања.

#### **Циљеви истраживања**

Циљеви истраживања су јасно дефинисани и у потпуности усаглашени са постављеним хипотезама. Кандидаткиња је као основне циљеве поставила испитивање утицаја

ситаглиптина на виталност, продукцију реактивних кисеоничних врста (ROS), формирање неутрофилних екстрацелуларних замки (NET-ова) и фенотипске карактеристике хуманих неутрофилних гранулоцита периферне крви здравих испитаника и обољелих од дијабетеса мелитуса типа 2 у условима *in vitro* имитиране нормогликемије и хипергликемије. Истраживањем је обухваћено испитивање ефеката ситаглиптина у базалним и стимулираним условима, анализа експресије површинских маркера неутрофила и молекула DPP-4/CD26, као и процјена његовог антиоксидативног потенцијала и механизма дјеловања у безћелијским системима.

## **Материјал и методе**

Сагласност за спровођење истраживања добијена је од Етичког одбора Медицинског факултета у Фочи, а сви испитаници су потписали информисани пристанак, чиме су испоштовани сви етички принципи и стандарди биомедицинских истраживања. У дисертацији су јасно и прецизно описани испитаници, примјењени материјали и све експерименталне процедуре.

Истраживање је обухватило изолацију и култивацију хуманих неутрофилних гранулоцита периферне крви здравих испитаника и обољелих од дијабетеса мелитуса типа 2 у условима имитиране нормогликемије и хипергликемије. За процјену цитотоксичности ситаглиптина коришћене су валидне методе за одређивање апоптозе и некрозе, док су продукција реактивних кисеоничних врста, формирање неутрофилних екстрацелуларних замки и експресија површинских маркера анализирани примјеном савремених метода ћелијске и молекуларне имунологије, укључујући проточну цитофлуорометрију. Поред тога, испитиван је антиоксидативни потенцијал ситаглиптина у безћелијским системима. Примјењене методе су адекватне постављеним циљевима истраживања и омогућиле су поуздану анализу функционалних и фенотипских карактеристика неутрофилних гранулоцита.

## **Резултати**

Резултати су јасно приказани у виду табела и графичких приказа, статистички адекватно обрађени и критички анализирани. Добијени налази омогућили су одговор на сва истраживачка питања постављена у циљевима рада.

## **Дискусија**

У дискусији су добијени резултати стручно анализирани и упоређени са релевантним подацима из савремене научне литературе. Кандидаткиња је показала висок ниво

познавања области, критички приступ интерпретацији резултата и способност сагледавања њиховог научног и потенцијалног клиничког значаја. Такође су наведена ограничења студије и предложени правци будућих истраживања.

### **Закључци**

Закључци су јасно формулисани, логично произилазе из добијених резултата и у потпуности одговарају постављеним циљевима истраживања.

### **Литература**

У раду је цитирано 500 библиографских јединица из ове области, литература је обимна, актуелна и релевантна за истраживану област. Референце су правилно цитиране и коришћене у складу са научним стандардима. На основу увида у докторску дисертацију може се закључити да је кандидаткиња у потпуности испунила циљеве и задатке дефинисане пријавом дисертације те да докторска дисертација по свом обиму, квалитету, методолошкој утемељености и научном доприносу задовољава све критеријуме који се постављају пред ову врсту научног рада.

#### **5. Научни резултати докторске дисертације**

Оригинални научни допринос кандидаткиње у овом истраживању представља: доказ о нецитотоксичности ситаглиптина у концентрацијама до 1000 µg/mL и његовом цитопротективном дјеловању на хумане неутрофилне гранулоците у условима хипергликемије; доказивање инхибиторног ефекта ситаглиптина на продукцију реактивних кисеоничних врста и формирање неутрофилних екстрацелуларних замки (NET-ова) код здравих испитаника и обољелих од дијабетеса мелитуса типа 2; потврду директних антиоксидативних својстава ситаглиптина у безћелијским системима; приказ карактеристичног фенотипског профила неутрофилних гранулоцита под утицајем ситаглиптина кроз модулацију експресије молекула укључених у активацију, адхезију, миграцију и дегранулацију; као и утврђивање веома ниске експресије DPP-4/CD26 на хуманим неутрофилима, што указује да уочени ефекти ситаглиптина нису посредовани директном инхибицијом мембрански експримованог DPP-4/CD26.

#### **6. Примјењивост и корисност резултата у теорији и пракси<sup>3</sup>**

Поред добро познатог антихипергликемијског дјеловања, инхибитори дипептидил

пептидазе 4 (DPP-4) све више привлаче пажњу због потенцијалних антиинфламаторних и имуномодулаторних ефеката. Иако су ови лијекови већ дуго у широкој клиничкој примјени за лијечење дијабетеса мелитуса типа 2, механизми њиховог директног дјеловања на ћелије урођеног имунског система нису у потпуности разјашњени. Посебно су ограничена сазнања о њиховом утицају на функционалне и фенотипске карактеристике неутрофилних гранулоцита, који имају значајну улогу у одржавању хроничне инфламације и настанку компликација дијабетеса мелитуса типа 2. Резултати представљени у овој докторској дисертацији показали су да ситаглиптин, поред регулације гликемије, испољава изражена антиоксидативна, антиинфламаторна и имуномодулаторна својства, што доприноси бољем разумијевању његових плеотропних ефеката. Посебан значај имају налази који указују на способност ситаглиптина да смањи продукцију реактивних кисеоничних врста, инхибира формирање неутрофилних екстрацелуларних замки и модификује фенотип неутрофила ка мање активираном стању, како код здравих испитаника тако и код обољелих од дијабетеса мелитуса типа 2.

Добијени резултати представљају значајан допринос постојећим научним сазнањима о интеракцији метаболичких и имунолошких механизма код дијабетеса мелитуса типа 2 и могу послужити као основа за даља експериментална и клиничка истраживања усмјерена на испитивање антиинфламаторних ефеката DPP-4 инхибитора. На тај начин, резултати дисертације имају не само теоријски значај већ и потенцијалну практичну вриједност у развоју нових приступа превенцији и лијечењу хроничне инфламације и њених компликација код обољелих од дијабетеса мелитуса типа 2.

#### 7. Презентирање резултата научној јавности<sup>4</sup>

У складу са чланом 37. Правилника о студирању на трећем циклусу студија Универзитета у Источном Сарајеву, резултати истраживања проистекли из ове докторске дисертације презентовани су научној јавности кроз научни рад објављен у међународном научном часопису. Објављени рад садржи дио резултата докторске дисертације и представља њихову научну верификацију од стране међународне научне заједнице.

#### **Рад проистекао из докторске дисертације:**

Mališ V, Drakul M, Rakočević S, Kozić Lj, Dubovina A, Popović D, Bokonjić D, Mihajlović D, Čolić M. *Sitagliptin Modulates Functional and Phenotypic Properties of Human Neutrophils Under Normal- and High-Glucose Conditions In Vitro*. *Molecules*.

## 8. ЗАКЉУЧАК И ПРИЈЕДЛОГ<sup>5</sup>

На основу детаљног увида у докторску дисертацију под називом „**Модулација фенотипских и функционалних карактеристика хуманих неутрофилних гранулоцита периферне крви здравих испитаника и обољелих од дијабетеса мелитуса типа 2 помоћу инхибитора дипептидил пептидазе 4, ситаглиптина, *in vitro***“, Комисија једногласно констатује да је кандидаткиња успјешно реализовала постављене циљеве истраживања и дала оригиналан научни допринос у области имунологије и биомедицинских наука. Дисертација је урађена у складу са одобреном пријавом теме, примјеном савремених и валидних научноистраживачких метода, а добијени резултати су адекватно анализирани, интерпретирани и критички размотрени у свјетлу актуелних научних сазнања. Добијени резултати, оригинални по свом садржају и научној интерпретацији, представљају значајан допринос бољем разумијевању имуномодулаторних и антиинфламаторних ефеката ситаглиптина, као и улоге неутрофилних гранулоцита у патофизиологији дијабетеса мелитуса типа 2. Комисија оцјењује да докторска дисертација испуњава све законом прописане услове и академске стандарде који се постављају пред докторску дисертацију те представља оригинално научно дјело кандидаткиње.

На основу наведеног, Комисија са задовољством предлаже Научно-наставном вијећу Медицинског факултета у Фочи Универзитета у Источном Сарајеву да прихвати Извјештај о оцјени урађене докторске дисертације и одобри јавну одбрану докторске дисертације кандидаткиње **Вање Малиш**, којом ће кандидаткиња стећи научно звање **доктора медицинских наука**.

<sup>1</sup> Комисија мора бити именована у складу са чланом 40. Правилника о студирању на трећем циклусу студија на Универзитету у Источном Сарајеву

<sup>2</sup> Испуњеност обима и квалитета у односу на пријављену тему, нарочито, треба да садржи: аналитички и системски прилаз у оцјењивању истраживачког постављеног предмета, циља и задатака у истраживању; испуњеност научног прилаз у доказивања тврдњи или претпоставки у хипотезама, са обрадом података.

<sup>3</sup> Истаћи посебно примјењивост и корисност у односу на постојећа рејешења теорије и праксе.

<sup>4</sup> У складу са чланом 37. Правилника о студирању на трећем циклусу студија на Универзитету у Источном Сарајеву.

<sup>5</sup> У закључку се, поред осталог, наводи и назив квалификације коју докторанд стиче одбраном тезе.

Мјесто: Фоча \_\_\_\_\_

Датум: 25.05.2026. \_\_\_\_\_

Комисија:

1. Проф. др Синиша Ристић, редовни професор, ужа научна област Физиологија, Медицински факултет Фоча, Универзитет у Источном Сарајеву, предсједник Комисије;

---

2. Доц. Др Радмила Балабан-Ђуревић, доцент, ужа научна област Антомија и морфологија, Медицински факултет Фоча, Универзитет у Источном Сарајеву, члан Комисије;

---

3. Проф. Др Иван Радић, ванредни професор, ужа научна област Физиологија, Медицински факултет, Косовска Митровица, Универзитет у Приштини, члан Комисије

---

4. Проф. Др Драгана Дракул, ванредни професор, ужа научна област Фармакологија и фармација, Медицински факултет Фоча, Универзитет у Источном Сарајеву, члан Комисије;

---

5. Доц. Др Љиљана Јојић, доцент, ужа научна област Хистологија и ембриологија, Медицински факултет Фоча, Универзитет у Источном Сарајеву, члан Комисије;

---

Издвојено мишљење<sup>6</sup>:

1. \_\_\_\_\_, у звању \_\_\_\_\_ (НО \_\_\_\_\_, УНО

<sup>6</sup> Чланови комисије који се не слажу са мишљењем већине чланова комисије, обавезни су да у извештај унесу издвојено мишљење са образложењем разлога због се не слажу са мишљењем већине чланова комисије (члан комисије који је издвојио мишљење потписује се испод навода о издвојеном мишљењу)

\_\_\_\_\_, Универзитет \_\_\_\_\_,  
Факултет \_\_\_\_\_ у \_\_\_\_\_, члан Комисије;

Образложење:

---