

Одлуком Наставно-научног вијећа Медицинског факултета, Универзитета у Источном Сарајеву, број 01-3-352 од 16.06.2026. године, именована је Комисија за оцјену и одбрану урађене докторске дисертације кандидата в. асистента Поповић др Горана под насловом "Антиинфламацијски и имуномодулацијски ефекти валпроичне киселине, карбамазепина и ламотригина" (у даљем тексту: Комисија¹) у сљедећем саставу:

1. Проф. др Биљана Милинковић, ванредни професор, УНО Педијатрија, Медицински факултет Фоча, предсједник Комисије
2. Проф. др Драгана Соколовић, ванредни професор, УНО Фармакологија и фармација, Медицински факултет Фоча, члан Комисије
3. Проф. др Иван Радић, ванредни професор, УНО Физиологија (Патолошка физиологија), Медицински факултет Приштина/Косовска Митровица, члан Комисије
4. Проф. др Ксенија Бојовић, ванредни професор, УНО Инфективне болести, Медицински факултет Београд, члан Комисије
5. Доц. др Милош Васиљевић, доцент, УНО Физиологија, Медицински факултет Фоча, 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 су испитивани антиинфламацијски и имуномодулацијски ефекти валпроичне киселине, карбамазепина и ламотригина на хуманим моноклеарним ћелијама периферне крви и неутрофилним гранулоцитима, <i>in vitro</i>, обрађује проблематику која је са научног аспекта веома актуелна и значајна. Епилепсија представља једно од најчешћих хроничних неуролошких обољења, а савремена истраживања указују да у њеној патогенези, поред поремећаја неуронске екситабилности, значајну улогу имају инфламацијски и имунски механизми. Антиепилептички лијекови примарно остварују своје дејство модулацијом јонских канала, неуротрансмисивних система и других механизма који регулишу екситабилност нервних ћелија. Међутим, бројни рецептори, јонски канали и сигнални путеви на које ови лијекови дјелују присутни су и на ћелијама имунског система. Због тога се све већа пажња посвећује њиховим потенцијалним антиинфламацијским и имуномодулацијским својствима, која могу бити независна од основног антиепилептичког дејства. Иако су валпроична киселина, карбамазепин и ламотригин дуго у клиничкој примјени, подаци о њиховом директном утицају на функционалне карактеристике хуманих имунских ћелија су ограничени и дјелимично противрјечни. Посебно су недовољно разјашњени механизми њиховог дјеловања на продукцију цитокина у моноклеарним ћелијама периферне крви, као и њихов утицај на ефекторске функције неутрофилних гранулоцита, укључујући оксидативни прасак, формирање неутрофилних

екстрацелуларних замки, продукцију цитокина и промјене фенотипских карактеристика ових ћелија.

Кандидат је у оквиру докторске дисертације најприје испитао цитотоксичност различитих концентрација валпроата, карбамазепина и ламотригина и утврдио концентрације које не нарушавају вијабилност испитиваних ћелија. Потом је анализирао утицај ових лијекова на продукцију проинфламацијских и цитокинаTh профила у културама моноклеарних ћелија периферне крви стимулираних фитохемаглутинином. Посебна пажња посвећена је испитивању улоге транскрипционог фактора PPAR γ у имуномодулацијском дјеловању валпроата и карбамазепина.

У другом дијелу истраживања испитиван је утицај валпроата, карбамазепина и ламотригина на ефекторске функције хуманих неутрофилних гранулоцита. Анализирани су продукција реактивних кисеоничних врста, формирање неутрофилних екстрацелуларних замки, продукција интерлеукина 8 и експресија површинских молекула повезаних са активацијом, адхезијом и дегранулацијом неутрофила.

Увидом у добијене резултате може се закључити да валпроат и карбамазепин испољавају сложена и функционално различита имуномодулацијска дејства. У културама моноклеарних ћелија периферне крви ова два лијека значајно су модификовала продукцију проинфламацијских и Th-профилних цитокина, док ламотригин у испитиваним условима није испољио значајнији ефекат. Посебно значајан налаз представља доказ да је модулација продукције IL-1 β , IL-6 и IFN- γ под утицајем валпроата повезана са активацијом транскрипционог фактора PPAR γ .

Истовремено, показано је да валпроат и карбамазепин повећавају продукцију реактивних кисеоничних врста и формирање неутрофилних екстрацелуларних замки у различито стимулираним културама неутрофила. Валпроат је смањио продукцију IL-8 и изазвао промјене експресије површинских молекула CD16, CD62L, CD11b и CD66, које одговарају појачаном активационом и ефекторском фенотипу неутрофилних гранулоцита. Ови резултати указују да дјеловање испитиваних антиепилептичких лијекова на имунски систем зависи од типа ћелије, услова стимулације и анализираних ефекторских функција.

Оригиналност докторске дисертације огледа се у свеобухватном и упоредном испитивању дејства три често примјењивана антиепилептичка лијека на различите компоненте стеченог и урођеног имунског одговора. Посебну научну вриједност представља истовремена анализа цитокинског одговора моноклеарних ћелија, улоге PPAR γ сигналног пута и више ефекторских функција неутрофилних гранулоцита у јединственом експерименталном моделу.

Добијени резултати проширују постојећа сазнања о имунофармаколошким својствима валпроата, карбамазепина и ламотригина и указују да се њихово дјеловање не може једнозначно означити као антиинфламацијско или имуносупресивно, већ као комплексно и зависно од испитиване популације имуних ћелија. Резултати дисертације представљају основу за даља експериментална и клиничка истраживања усмјерена на боље разумијевање могућег значаја имуномодулацијских ефеката антиепилептичких лијекова у терапији епилепсије и других обољења праћених поремећеном регулацијом имунског одговора.

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

На основу увида у садржај докторске дисертације, постављене хипотезе и циљеве истраживања, примијењену методологију, добијене резултате и њихову интерпретацију, може се констатовати да је дисертација резултат самосталног и оригиналног

научноистраживачког рада кандидата у области имунофармакологије, имунологије и експерименталне медицине.

Истраживање је осмишљено на основу актуелних научних сазнања о улози инфламацијских и имунских механизма у патогенези епилепсије, као и о могућим плеотропним ефектима антиепилептичких лијекова. Усмјерено је на испитивање недовољно разјашњених механизма дјеловања валпроичне киселине, карбамазепина и ламотригина на функционалне карактеристике хуманих моноклеарних ћелија периферне крви и неутрофилних гранулоцита у условима *in vitro*.

Оригиналност докторске дисертације огледа се у свеобухватном и упоредном испитивању дејства три често примјењивана антиепилептичка лијека на различите компоненте урођеног и стеченог имунског одговора. У оквиру истраживања анализирани су утицај испитиваних лијекова на вијабилност и пролиферацију моноклеарних ћелија периферне крви, продукцију проинфламацијских цитокина и цитокина карактеристичних за различите Th-профиле имунског одговора, као и њихови ефекти на продукцију реактивних кисеоничних врста, формирање неутрофилних екстрацелуларних замки, продукцију IL-8 и фенотипске карактеристике неутрофилних гранулоцита.

Посебан оригинални допринос представља испитивање улоге транскрипционог фактора PPAR γ у имуномодулацијском дјеловању валпроата и карбамазепина. Показано је да је ефекат валпроата на продукцију IL-1 β , IL-6 и IFN- γ повезан са активацијом PPAR γ , док исти механизам није потврђен за карбамазепин. На тај начин добијени су нови подаци о различитим молекуларним механизмима посредством којих ова два антиепилептичка лијека могу модификовати имунски одговор.

Оригиналност рада огледа се и у истовременом испитивању различитих ефекторских функција хуманих неутрофилних гранулоцита. Показано је да валпроат и карбамазепин повећавају продукцију реактивних кисеоничних врста и формирање неутрофилних екстрацелуларних замки у зависности од врсте стимулуса и примијењене концентрације лијека. Поред тога, утврђено је да валпроат смањује продукцију IL-8 и модификује експресију површинских молекула CD16, CD62L, CD11b и CD66, усмјеравајући неутрофилне гранулоците ка израженијем активационом и ефекторском фенотипу.

Посебан значај има налаз да валпроат и карбамазепин испољавају различите ефекте у зависности од типа испитиване имунске ћелије. Док су у културама моноклеарних ћелија периферне крви смањивали продукцију одређених проинфламацијских и Th-цитокина, на неутрофилним гранулоцитима показали су способност појачавања појединих ефекторских функција. Ови налази указују да имуномодулацијско дјеловање антиепилептичких лијекова није једнозначно, већ зависи од ћелијског контекста, начина активације и анализиране функције.

Примијењене експерименталне методе биле су адекватне постављеним циљевима истраживања и омогућиле су поуздану анализу функционалних и фенотипских карактеристика испитиваних ћелија. Добijени резултати су одговарајуће статистички обрађени, критички анализирани и упоређени са релевантним подацима из доступне научне литературе. Закључци дисертације засновани су на добијеним експерименталним резултатима и логично произилазе из спроведеног истраживања.

Сагледавајући цјелокупан научни допринос, може се закључити да урађена докторска дисертација представља оригинално научно дјело кандидата, које доноси нова сазнања о имуномодулацијским ефектима и механизмима дјеловања валпроичне киселине, карбамазепина и ламотригина на хумане имунске ћелије и испуњава све критеријуме

који се постављају пред докторску дисертацију у одговарајућој научној области.

3. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области

Кандидат је током спроведеног истраживања остварио значајне и оригиналне резултате који доприносе бољем разумијевању имуномодулацијских ефеката валпроичне киселине, карбамазепина и ламотригина на хумане моноклеарне ћелије периферне крви и неутрофилне гранулоците у условима *in vitro*.

У првом дијелу истраживања испитана је цитотоксичност различитих концентрација валпроата, карбамазепина и ламотригина у културама моноклеарних ћелија периферне крви. Показано је да ћелије добро подносе валпроат у концентрацијама до 200 µg/mL, као и карбамазепин и ламотригин у концентрацијама до 50 µg/mL, док су више концентрације испољиле цитотоксичне ефекте кроз повећање апоптозе и некрозе и смањење пролиферације ћелија. На основу ових резултата одређене су нетоксичне концентрације лијекова које су коришћене у даљим функционалним испитивањима.

Испитивањем продукције проинфламацијских цитокина у културама моноклеарних ћелија периферне крви стимулираних фитохемаглутинином утврђено је да валпроат и карбамазепин значајно модификују продукцију IL-1β, IL-6 и TNF-α. Оба лијека смањила су продукцију IL-1β и TNF-α, док је продукција IL-6 повећана под утицајем карбамазепина и виших концентрација валпроата. Ламотригин у испитиваним условима није значајно утицао на продукцију анализираних проинфламацијских цитокина.

Анализом цитокина карактеристичних за различите Th-профиле имунског одговора показано је да валпроат и карбамазепин значајно смањују продукцију IFN-γ. Валпроат је у вишој концентрацији смањивао и продукцију IL-10, док је карбамазепин смањивао продукцију IL-10 и IL-17. Ниједан од испитиваних лијекова није значајно утицао на продукцију IL-12 и IL-5, док ламотригин није испољио значајан ефекат ни на један од анализираних Th-цитокина.

Посебно значајан резултат представља испитивање улоге транскрипционог фактора PPARγ у имуномодулацијском дјеловању валпроата и карбамазепина. Примјеном антагонисте PPARγ показано је да је модулација продукције IL-1β, IL-6 и IFN-γ под утицајем валпроата повезана са активацијом овог транскрипционог фактора. Насупрот томе, блокада PPARγ није значајно измијенила ефекте карбамазепина, што указује на различите молекуларне механизме дјеловања ова два лијека.

У другом дијелу истраживања кандидат је испитао утицај валпроата, карбамазепина и ламотригина на ефекторске функције неутрофилних гранулоцита. Показано је да валпроат и карбамазепин повећавају продукцију реактивних кисеоничних врста у нестимулисаним и стимулираним културама неутрофила, при чему је интензитет ефекта зависио од примијењене концентрације и врсте стимулуса.

Такође је утврђено да валпроат и карбамазепин повећавају формирање неутрофилних екстрацелуларних замки. Оба лијека су појачала формирање NET-ова у културама стимулираним PMA, док је при стимулацији калцијум јонофором значајнији ефекат постигнут примјеном виших концентрација. Валпроат је, поред тога, повећао и спонтано формирање NET-ова.

Испитивањем продукције IL-8 показано је да валпроат значајно смањује продукцију овог цитокина у културама неутрофилних гранулоцита стимулираних са fMLP, док у нестимулисаним културама није утврђена значајна промјена.

Анализом фенотипских карактеристика неутрофила методом проточне цитометрије показано је да валпроат модификује експресију површинских молекула повезаних са

активацијом, адхезијом и дегранулацијом. Валпроат је додатно смањио експресију CD16 и CD62L, а повећао експресију CD11b и CD66 на неутрофилима стимулираним са fMLP, што одговара израженијем активационом и ефекторском фенотипу ових ћелија.

Сумирајући остварене резултате, може се закључити да валпроат и карбамазепин испољавају сложене и ћелијски зависне имуномодулацијске ефекте. У културама моноклеарних ћелија периферне крви њихово дејство се пре свега испољава кроз модулацију продукције проинфламацијских и Th-citoкина, док на неутрофилним гранулоцитима повећавају поједине ефекторске функције. Ламотригин, за разлику од валпроата и карбамазепина, у испитиваном експерименталном моделу није испољио значајније имуномодулацијско дјеловање.

Добијени резултати представљају заокружен и научно релевантан допринос области имунофармакологије и експерименталне медицине и проширују постојећа сазнања о утицају антиепилептичких лијекова на различите компоненте урођеног и стеченог имунског одговора.

4. Оцјена оиспуњености обима и квалитета у односу на пријављену тему (по поглављима)²

Увод

У поглављу Увод кандидат је дао свеобухватан преглед актуелних научних сазнања која се односе на епилепсију, њену етиологију и класификацију, механизме дјеловања антиепилептичких лијекова, као и улогу инфламацијских и имунских механизма у патогенези епилепсије.

Посебна пажња посвећена је фармаколошким карактеристикама валпроичне киселине, карбамазепина и ламотригина, њиховим основним механизмима дјеловања и потенцијалним плеотропним, антиинфламацијским и имуномодулацијским ефектима. Кандидат је приказао доступне податке о експресији рецептора, јонских канала и сигналних молекула на ћелијама имунског система, преко којих антиепилептички лијекови могу модификовати функцију имунских ћелија.

Увод садржи и детаљан приказ биологије и функције неутрофилних гранулоцита, укључујући њихово стварање, активацију, оксидативни прасак, формирање неутрофилних екстрацелуларних замки и фенотипске промјене током активације. Такође су приказане основне карактеристике субпопулација CD4⁺ Т-лимфоцита и њихових цитокинских профила, као и улога проинфламацијских и регулаторних цитокина у имунском одговору.

На основу критичке анализе доступне литературе кандидат је указао на недовољно разјашњене и дјелимично противрјечне податке о директном утицају антиепилептичких лијекова на хумане имунске ћелије. На тај начин јасно су дефинисани научни проблем, оправданост истраживања и значај испитивања имуномодулацијских ефеката валпроичне киселине, карбамазепина и ламотригина.

Хипотезе и циљеви истраживања

Постављене хипотезе засноване су на релевантним подацима из научне литературе и логично произилазе из приказаног научног проблема. Кандидат је претпоставио да валпроична киселина, карбамазепин и ламотригин модификују функцију хуманих неутрофилних гранулоцита и моноклеарних ћелија периферне крви у условима *in vitro*, као и да су ефекти валпроичне киселине израженији због већег броја молекуларних мјеста њеног дјеловања.

Циљеви истраживања су јасно дефинисани и у потпуности усклађени са постављеним хипотезама. Истраживањем је обухваћено испитивање утицаја различитих концентрација валпроичне киселине, карбамазепина и ламотригина на вијабилност и пролиферацију моноклеарних ћелија периферне крви, продукцију проинфламацијских и Th-профилних цитокина и улогу PPAR γ сигналног пута у остваривању имуномодулацијских ефеката.

Циљевима су такође обухваћени испитивање оксидативног праска, формирања неутрофилних екстрацелуларних замки, продукције IL-8 и промјена фенотипских карактеристика хуманих неутрофилних гранулоцита под утицајем испитиваних антиепилептичких лијекова.

Материјал и методе

Истраживање је спроведено у Центру за биомедицинске науке Медицинског факултета у Фочи Универзитета у Источном Сарајеву. Спровођење истраживања одобрено је од стране надлежног етичког комитета, чиме су испоштовани етички принципи и стандарди биомедицинских истраживања.

У дисертацији су описани врста студије, поријекло испитиваног биолошког материјала, поступци изолације и култивације моноклеарних ћелија периферне крви и неутрофилних гранулоцита, као и припрема примјењиваних концентрација антиепилептичких лијекова.

За процјену цитотоксичности и вијабилности ћелија примијењени су тест апоптозе и некрозе и MTT тест. Продукција проинфламацијских и Thцитокина анализирана је примјеном одговарајућих ELISA тестова, док је улога PPAR γ испитивана примјеном селективног антагонисте овог транскрипционог фактора.

Оксидативни прасак неутрофилних гранулоцита анализиран је методом хемилуминисценције уз употребу луминола, након стимулације различитим агонистима. Интензитет формирања неутрофилних екстрацелуларних замки одређен је флуориметријском методом примјеном одговарајуће флуоресцентне боје.

Продукција IL-8 анализирана је у супернатантима култура неутрофилних гранулоцита примјеном ELISA методе. Фенотипске карактеристике неутрофила испитиване су методом проточне цитометрије анализом експресије површинских молекула CD16, CD62L, CD11b и CD66, који су повезани са активацијом, адхезијом и дегранулацијом ових ћелија.

Примијењене експерименталне методе су савремене, одговарајуће постављеним циљевима и омогућиле су поуздану анализу различитих аспеката функције хуманих имуних ћелија. Статистичка анализа спроведена је примјеном одговарајућих параметарских тестова и поступака вишеструког поређења, у зависности од структуре експерименталних података.

Резултати

Резултати истраживања приказани су систематично, у складу са постављеним циљевима, уз одговарајуће графичке приказе и статистичке показатеље.

У првом дијелу резултата приказани су налази испитивања цитотоксичности валпроата, карбамазепина и ламотригина и одређене су концентрације које не нарушавају

вијабилност и пролиферативну способност моноклеарних ћелија периферне крви.

Затим су приказани ефекти испитиваних лијекова на продукцију проинфламацијских цитокина и цитокина карактеристичних за различите Th-профиле имунског одговора. Резултати су омогућили јасно поређење ефеката валпроата, карбамазепина и ламотригина и показали да валпроат и карбамазепин испољавају значајније имуномодулативно дјеловање од ламотригина.

Посебно су приказани резултати испитивања улоге PPAR γ у дјеловању валпроата и карбамазепина, којима је показано да је модулација продукције одређених цитокина под утицајем валпроата повезана са активацијом овог транскрипционог фактора.

У другом дијелу резултата приказани су ефекти валпроата, карбамазепина и ламотригина на продукцију реактивних кисеоничних врста и формирање неутрофилних екстрацелуларних замки. Такође су приказани резултати утицаја антиепилептика на продукцију IL-8 и експресију површинских молекула повезаних са активацијом и ефекторским функцијама неутрофилних гранулоцита.

Добијени резултати су статистички адекватно обрађени и омогућили су одговор на истраживачка питања дефинисана постављеним циљевима.

Дискусија

У поглављу Дискусија кандидат је добијене резултате стручно анализирао и упоредио са релевантним подацима из доступне научне литературе. Посебно су размотрени различити ефекти валпроата, карбамазепина и ламотригина на продукцију цитокина у културама моноклеарних ћелија периферне крви.

Кандидат је критички анализирао разлике између резултата ове дисертације и раније објављених истраживања и указао да оне могу бити посљедица примјене различитих ћелијских модела, стимулуса, концентрација лијекова и дужине инкубације.

Посебно је разматрана могућа улога PPAR γ , инхибиције хистонских деацетилаза и других сигналних путева у имуномодулативном дјеловању валпроата. Резултати добијени на неутрофилним гранулоцитима интерпретирани су у контексту активности NADPH оксидазе, регулације концентрације калцијума, активности ERK и PKC киназа и механизма који учествују у формирању NET-ова.

Кандидат је показао способност повезивања функционалних резултата са промјенама фенотипа неутрофилних гранулоцита и разматрао могуће механизме повећане продукције реактивних кисеоничних врста, формирања NET-ова и експресије маркера активације и дегранулације.

Дискусија показује висок ниво познавања научне области, способност критичке интерпретације добијених резултата и њиховог сагледавања у ширем контексту имунофармакологије антиепилептичких лијекова. Указано је и на потребу за даљим експерименталним истраживањима молекуларних механизма уочених ефеката.

Закључци

Закључци су јасно формулисани, засновани на добијеним експерименталним резултатима и усклађени са постављеним циљевима истраживања.

Њима су обухваћени ефекти валпроата и карбамазепина на продукцију проинфламацијских и Th-профилних цитокина, улога PPAR γ у дјеловању валпроата, као и ефекти испитиваних лијекова на продукцију реактивних кисеоничних врста, формирање NET-ова, продукцију IL-8 и фенотип неутрофилних гранулоцита.

Закључци логично произилазе из приказаних резултата и одражавају сложено, ћелијски и функционално зависно имуномодулацијско дјеловање испитиваних антиепилептичких лијекова.

Литература

У дисертацији је коришћена обимна литература која обухвата релевантне уџбенике, прегледне радове и оригинална научна истраживања из области епилепсије, фармакологије антиепилептичких лијекова, имунологије, биологије неутрофилних гранулоцита и молекуларних механизма инфламацијског одговора.

Коришћене референце су релевантне за истраживану област и омогућиле су одговарајуће научно утемељење истраживачког проблема, интерпретацију добијених резултата и њихово поређење са постојећим сазнањима.

На основу увида у цјелокупну докторску дисертацију може се закључити да је кандидат у потпуности реализовао предмет, циљеве и задатке истраживања дефинисане пријавом докторске дисертације. Постављене хипотезе провјерене су примјеном одговарајућег експерименталног дизајна и савремених лабораторијских и статистичких метода.

Докторска дисертација по свом обиму, структури, методолошкој утемељености, квалитету и научном доприносу одговара пријављеној теми и испуњава критеријуме који се постављају пред ову врсту научног рада

5. Научни резултати докторске дисертације

Оригинални научни допринос кандидата у овом истраживању представљају резултати добијени свеобухватним испитивањем утицаја валпроичне киселине, карбамазепина и ламотригина на различите компоненте урођеног и стеченог имунског одговора у условима *in vitro*.

У оквиру истраживања најприје су утврђене концентрације испитиваних антиепилептичких лијекова које не нарушавају вијабилност хуманих моноклеарних ћелија периферне крви. Показано је да су валпроат у концентрацијама до 200 $\mu\text{g/mL}$, као и карбамазепин и ламотригин у концентрацијама до 50 $\mu\text{g/mL}$, погодни за даља функционална испитивања, док су више концентрације повећавале апоптозу и некрозу и смањивале пролиферативну способност ћелија.

Показано је да валпроат и карбамазепин значајно модификују продукцију проинфламацијских цитокина у културама моноклеарних ћелија периферне крви стимулираних фитохемаглутинином. Оба лијека су смањила продукцију IL-1 β и TNF- α , док је продукција IL-6 повећана под утицајем карбамазепина и виших концентрација валпроата. Ламотригин у истим експерименталним условима није значајно утицао на продукцију испитиваних проинфламацијских цитокина.

Утврђено је и да валпроат и карбамазепин модификују цитокински профил Th-имунског одговора. Оба лијека смањила су продукцију IFN- γ , валпроат је у вишој концентрацији смањивао продукцију IL-10, док је карбамазепин смањивао продукцију IL-10 и IL-17.

Ниједан од испитиваних лијекова није значајно утицао на продукцију IL-12 и IL-5, а ламотригин није испољио значајан ефекат на анализиране Th-цитокине.

Посебан оригинални научни резултат представља утврђивање улоге транскрипционог фактора PPAR γ у имуномодулацијском дјеловању валпроата. Примјеном антагонисте PPAR γ показано је да је модулација продукције IL-1 β , IL-6 и IFN- γ под утицајем валпроата повезана са активацијом овог транскрипционог фактора. Исти механизам није потврђен за карбамазепин, што указује да ова два лијека остварују имуномодулацијске ефекте различитим молекуларним путевима.

Значајан дио оригиналних резултата односи се на испитивање ефеката валпроата, карбамазепина и ламотригина на хумане неутрофилне гранулоците. Показано је да валпроат и карбамазепин повећавају продукцију реактивних кисеоничних врста у нестимулисаним и стимулисаним културама неутрофила, при чему је интензитет ефекта зависио од концентрације лијека и врсте примијењеног стимулуса.

Утврђено је да валпроат и карбамазепин повећавају формирање неутрофилних екстрацелуларних замки у културама неутрофила стимулисаних са РМА и калцијумјонофором. Поред тога, валпроат је повећавао и спонтано формирање NET-ова, што представља нов податак о његовом директном утицају на један од важних ефекторских механизма неутрофилних гранулоцита.

Показано је и да валпроат смањује продукцију IL-8 у културама неутрофилних гранулоцита стимулисаних са fMLP, док у нестимулисаним културама није доводио до значајне промјене у продукцији овог цитокина.

Анализом фенотипских карактеристика неутрофила утврђено је да валпроат модификује експресију површинских молекула повезаних са активацијом, адхезијом и дегранулацијом. Валпроат је смањио експресију CD16 и CD62L, а повећао експресију CD11b и CD66 на неутрофилима стимулисаним са fMLP, усмјеравајући их ка израженијем активационом и ефекторском фенотипу.

Посебна научна вриједност дисертације огледа се у интегралном сагледавању ефеката три антиепилептичка лијека на хумане моноклеарне ћелије периферне крви и неутрофилне гранулоците. Добијени резултати показују да имуномодулацијско дјеловање валпроата и карбамазепина није једнозначно, већ зависи од типа имунске ћелије, начина њене активације и анализиране ефекторске функције, док ламотригин у испитиваним моделима није испољио значајније имуномодулацијско дјеловање.

На основу добијених резултата кандидат је извео научно утемељене закључке који проширују постојећа сазнања о имунофармаколошким својствима антиепилептичких лијекова и представљају основу за даља истраживања њихових молекуларних механизма дјеловања и потенцијалног клиничког значаја.

6. Примјењивост и корисност резултата у теорији и пракси³

Резултати ове докторске дисертације имају значајну теоријску вриједност у области имунофармакологије, неуроимунологије и експерименталне медицине. Добијени налази проширују постојећа сазнања о дјеловању валпроичне киселине, карбамазепина и ламотригина изван њихових добро познатих ефеката на нервни систем и указују да ови лијекови могу непосредно модификовати функцију различитих популација хуманих имуних ћелија.

Посебан теоријски значај има налаз да валпроат и карбамазепин не испољавају једнозначно антиинфламацијско или имуносупресивно дјеловање, већ да њихови ефекти зависе од типа имунске ћелије, начина стимулације и анализиране функционалне

активности. У културама моноклеарних ћелија периферне крви ова два лијека модификовала су продукцију проинфламацијских и Th цитокина, док су у културама неутрофилних гранулоцита повећавала продукцију реактивних кисеоничних врста и формирање неутрофилних екстрацелуларних замки.

Добијени резултати доприносе бољем разумијевању сложених интеракција између антиепилептичких лијекова и имунског система. Посебно је значајно утврђивање улоге транскрипционог фактора PPAR γ у модулацији продукције IL-1 β , IL-6 и IFN- γ под утицајем валпроата. Овај налаз представља основу за даља истраживања молекуларних механизма његовог дјеловања, као и могућих веза са другим сигналним путевима који учествују у регулацији инфламацијског одговора.

Научна корисност резултата огледа се и у томе што омогућавају прецизније усмјеравање будућих експерименталних истраживања. На основу добијених налаза могуће је планирати испитивања усмјерена на утврђивање улоге PPAR γ , хистонских деацетилаза, NF- κ B, ERK, PKC и других сигналних механизма у дјеловању испитиваних лијекова на моноклеарне ћелије и неутрофилне гранулоците.

Резултати добијени на неутрофилним гранулоцитима могу бити корисни за даље проучавање односа између антиепилептичке терапије, оксидативног стреса, формирања NET-ова и регулације урођеног имунског одговора. Ови налази су од значаја јер прекомјерна продукција реактивних кисеоничних врста и NET-ова може учествовати у оштећењу ткива и одржавању инфламацијских процеса, док смањење продукције IL-8 може утицати на миграцију и регрутовање неутрофила.

Практична вриједност резултата у овој фази је прије свега потенцијална, с обзиром на то да је истраживање спроведено у условима *in vitro*. Добијени резултати не омогућавају непосредно доношење клиничких препорука, али указују на потребу да се у будућим претклиничким и клиничким истраживањима детаљније испитају имунолошки ефекти дуготрајне примјене антиепилептичких лијекова.

Боље разумијевање ових ефеката могло би у будућности бити корисно при процјени индивидуалног одговора на терапију, нарочито код пацијената са епилепсијом који истовремено имају хронична инфламацијска, аутоимунска, инфективна или друга обољења код којих функција имунског система има посебан значај.

Резултати дисертације могу послужити и као основа за испитивање потенцијалне репозиције појединих антиепилептичких лијекова у обољењима у којима је потребна модулација одређених компоненти имунског одговора. Међутим, за процјену такве могућности неопходна су додатна истраживања на одговарајућим експерименталним моделима и у клиничким условима.

Комисија сматра да резултати ове докторске дисертације имају значајну теоријску и научну вриједност и да представљају поуздану основу за даља експериментална и клиничка истраживања имуномодулацијских ефеката антиепилептичких лијекова. Њихова потенцијална практична корисност огледа се у могућности бољег разумијевања нежељених и плеотропних ефеката ових лијекова, као и у будућем развоју индивидуализованијег приступа њиховој примјени.

7. Презентирање резултата научнојавности⁴

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 значајан дио оригиналних резултата докторске дисертације који се односе на антиинфламацијске и имуномодулацијске ефекте валпроата и карбамазепина на хумане мононуклеарне ћелије периферне крви, као и на испитивање различитих сигналних механизма њиховог дјеловања.

Рад проистекао из докторске дисертације:

Popović G, Rakočević S, Čolić M, Kozić Lj, Drakul M, Mališ V, Bokonjić D, Mihajlović D. Anti-inflammatory and immunomodulatory effects of valproate and carbamazepine involve distinct signaling in human peripheral blood mononuclear cells. *Immunopharmacology and Immunotoxicology*. 2025;47(4):553–562. doi:10.1080/08923973.2025.2517634.

Објављивањем резултата у међународном научном часопису из области имунофармакологије извршена је њихова научна верификација од стране независних рецензената и међународне научне заједнице. Публикација потврђује актуелност, методолошку утемељеност и научну релевантност спроведеног истраживања.

Комисија констатује да је кандидат испунио услов прописан чланом 37. Правилника о студирању на трећем циклусу студија Универзитета у Источном Сарајеву, који се односи на презентовање резултата докторске дисертације научној јавности.

8. ЗАКЉУЧАК И ПРИЈЕДЛОГ⁵

На основу детаљног увида у докторску дисертацију под називом „Антиинфламацијски и имуномодулацијски ефекти валпроичне киселине, карбамазепина и ламотригина“, Комисија једногласно констатује да је кандидат успјешно реализовао постављене циљеве истраживања и да је докторска дисертација резултат самосталног, оригиналног и методолошког утемељеног научноистраживачког рада.

Истраживање је спроведено у складу са одобреном пријавом теме и примјеном савремених и одговарајућих експерименталних и статистичких метода. Добијени резултати су јасно приказани, адекватно анализирани и критички интерпретирани у контексту релевантних савремених научних сазнања.

Оригинални научни допринос дисертације огледа се у свеобухватном и упоредном испитивању утицаја валпроичне киселине, карбамазепина и ламотригина на различите компоненте урођеног и стеченог имунског одговора. Кандидат је испитао ефекте ових лијекова на продукцију проинфламацијских и Th цитокина у културама хуманих мононуклеарних ћелија периферне крви, као и на више ефекторских функција неутрофилних гранулоцита.

Посебан научни допринос представља утврђивање улоге транскрипционог фактора RPAR γ у имуномодулацијском дјеловању валпроата, као и показивање да валпроат и карбамазепин испољавају различите ефекте у зависности од типа испитиване имуне ћелије, начина њене активације и анализираних функционалних активности.

Резултати дисертације проширују постојећа научна сазнања о имунофармаколошким својствима антиепилептичких лијекова и доприносе бољем разумијевању њихових потенцијалних плеотропних ефеката. Добијени налази представљају значајну основу за даља експериментална и клиничка истраживања механизма њиховог дјеловања на

имунски систем.

Комисија оцјењује да докторска дисертација по свом обиму, структури, методолошкој утемељености, квалитету и научном доприносу у потпуности одговара пријављеној теми и испуњава све услове прописане Законом о високом образовању, Статутом Универзитета у Источном Сарајеву и Правилником о студирању на трећем циклусу студија.

Одбраном ове докторске дисертације кандидат стиче научно звање доктора медицинских наука.

На основу свега наведеног, Комисија са задовољством једногласно предлаже Научно-наставном вијећу Медицинског факултета у Фочи Универзитета у Источном Сарајеву да прихвати Извјештај о оцјени урађене докторске дисертације кандидата др Горана Поповића и одобри јавну одбрану докторске дисертације под називом „Антиинфламацијски и имуномодулацијски ефекти валпроичне киселине, карбамазепина и ламотригина“

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

²Испуњеност 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.

³Истаћи посебно примјењивост и корисност у односу на постојећа рејешења теорије и праксе.

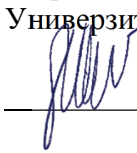
⁴У складу са чланом 37. Правилника о студирању на трећем циклусу студија на Универзитету у Источном Сарајеву.

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

Мјесто: _____

Датум: _____

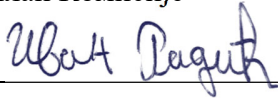
1. **Проф.др Биљана Милинковић,**
ванредни професор, УНО Педијатрија, Медицински факултет Фоча,
Универзитет у Источном Сарајеву, предсједник Комисије



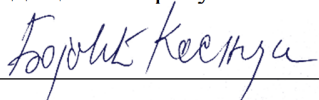
2. **Проф.др Драгана Соколовић,**
ванредни професор, УНО Фармакологија и фармација, Медицински
факултет Фоча, Универзитет у Источном Сарајеву, члан Комисије



3. **Проф.др Иван Радић,**
ванредни професор, УНО Физиологија (Патолошка физиологија),
Медицински факултет Приштина/Косовска Митровица, Универзитет
у Приштини са привременим сједиштем у Косовској Митровици,
члан Комисије



4. **Проф.др Ксенија Бојовић,**
ванредни професор, УНО Инфективне болести,
Медицински факултет Универзитета у Београду, члан Комисије



5. **Доц.др Милош Васиљевић,**
доцент, УНО Физиологија, Медицински факултет Фоча,
Универзитет у Источном Сарајеву, члан Комисије.



Издвојено мишљење⁶:

1. _____, узвању _____ (НО _____, УНО

⁶ 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:
