

Одлуком Научно-наставног вијећа Медицинског факултета Фоча, Универзитета у Источном Сарајеву, број 01-3-242 године, именована је Комисија за оцјену подобности теме и кандидата др Вање Малиш за израду докторске дисертације под насловом „Модулација фенотипских и функционалних карактеристика хуманих неутрофилних гранулоцита периферне крви здравих и обољелих од дијабетес мелитуса тип 2 помоћу инхибитора дипептидил пептидаза-4, ситаглиптина ин витро“ (у даљем тексту: Комисија) у сљедећем саставу:

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, Анатомија и морфологија, Медицински факултет Фоча, Универзитет у Источном Сарајеву, члан Комисије,
3. Проф. Др Иван Радић, доцент, ужа научна област Физиологија, Медицински факултет Косовска Митровица, Универзитет у Приштини, члан Комисије.

Комисија је прегледала пријаву теме докторске дисертације и о томе подноси Научно-наставном вијећу Медицинског факултета Фоча, Универзитета у Источном Сарајеву сљедећи

ИЗВЈЕШТАЈ

О ПОДОБНОСТИ ТЕМЕ И КАНДИДАТА ЗА ИЗРАДУ ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ

ПОДАЦИ О ФАКУЛТЕТУ:
1. Назив и сједиште факултета
Медицински факултет Фоча
2. Податак о матичности факултета за научну област из којој припада дисертација
Научна област: Медицинске и здравствене науке
Научно поље: Молекуларна медицина
Ужа научна област: Анатомија и морфологија, Анатомија
3. Податак да је Факултет имао организоване магистарске студије из научне области којој припада дисертација
Интегрисани студијски прогам Медицина
ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ

1. Биографија и библиографија кандидата

БИОГРАФИЈА

Биографија: Др Вања (рођ.Пљевљчић) Малиш је 02.01.1990 у Фочи. Основно и средњошколско образовање завршила у Фочи. Општу медицину на Медицинском факултету у Фочи уписала 2009. године, те исту завршила 2017. године са просјечном оцјеном 9,42. У току студија је била стипендиста Владе Републике српске у категорији успијешни студенти. Од 2018. године ради као асистент на предмету Антаомија и морфологија. Исте године уписала је студије трећег циклуса на Медицинском факултету Фоча, „Биомединске науке“, смјер Молекуларна медицина.

Библиографија.

БИБЛИОГРАФИЈА

1. **Vanja Malis**, Marija Drakul, Ljiljana Kozic, Sara Rakocevic, Darinka Popovic, Dejan Bokinjc, Dusan Mihajlovic, Miodrag Colic. Sitagliptin, dypeptidil peptidase 4-inhibitor, modulate oxidative burst of human neutrophils in vitro. Eur.J.immunol.2021.S1 (Suppl.1):1- 448.str(242).
2. **Mališ V.**, Drakul M., Kozić LJ., Rakočević S., Popović D., Vidojević N., Marić Ostović Z., Mandić A., Bokonjić D., Mihalović D., Čolić M. Sitagliptin moduletes the function of human peripheral blood neutrophils under normoglycemic and hyperglycemic conditions in vitro. Yefis 1st symposium.Berlin-Buch.2022.str(113).
3. Dusan Mihajlovic, Olivera Ljuboja, Ganimeta Bakalovic, **Vanja Malis**, Marija Drakul, Darinka Popovic, Ivan Jojic, Sara Rakocevic, Sergej Tomic, Marina Bekic, Miodrag Colic, Dejan Bokonjic. Functional abnormalities of circulating neutrophils in children with cystic fibrosis. Eur.J.immunol.2021.S1 (Suppl.1):1-448.str(182).
4. Drakul M., Vasiljević M., Bekić M., **Mališ V.**, Kozić Lj., Popović D., Rakočević S., Popović N.,Đokić J., Tomić S., Mihajlović D., Bokonjić D, Čolić M. Sitagliptin induces tplerogenic dendritic cells through supression of MAPK and NF-kB pathways. Yefis 1st symposium.Berlin-Buch.2022.str(65).
5. Kozić LJ., Drakul M., **Malis V.**, Rakočević S., Popović D., Mandić A., Vidojević N., Bokonjić D., Čolić M., Mihajlović D. HD, a unique rozal fatty acis, inhibits the functions of human neutrophils by its antioxidant activity. Yefis 1st symposium.Berlin Buch.2022.str(116).Mihajlovic,Miodrag Colic. Phenotypical and functional characterization of dapsone treated-neutrophils in vitro. Eur.J.immunol.2021.S1 (Suppl.1):1-448.str(181).
6. Radmila Balaban-Djurević¹ , Samra Hajrović² , Siniša Šolaja³ , Vanja Pljevaljčić¹ , Valvita

Reçi4 Stefan Kulić5 , Milan Milisavljević6 1 University of East Sarajevo, Faculty of Medicine Foča, Department of Anatomy, Foča, The Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina 2 General Hospital, Ophthalmology Division, Novi Pazar, Serbia 3 University Hospital Foča, The Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina 4 State University of Tetovo, Faculty of Medicine, Department of Anatomy, Tetovo, The Republic of North Macedonia 5 Health Care Center, Nikšić, Montenegro 6 University of Belgrade, Faculty of Medicine, Institute of Anatomy, Belgrade, Serbia.

2. Подобност кандидата да одговори на постављени предмет, циљ, задатке и хипотезе

Др Вања Малиш је већ током студија, а затим у току рада на Медицинском факултету Фоча показала велику заинтересованост за научно-истраживачки рад. У оквиру студија трећег циклуса студија кандидат је савладао методологију научно-истраживачког рада што показује кроз јасно дефинисан научни проблем докторске дисертације, хипотезеи циљеве истраживања. Планирана методологија је одговарајућа и омогућава реализацију постављених истраживачких питања. Кандидат је подобан за израду докторске дисертацијеи има јасну визију о важности доприноса овог истраживања развоју науке и повећању квалитета научног истраживања на Медицинском факултету.

ПОДАЦИ О ДОКТОРСКОЈ ДИСЕРТАЦИЈИ

1. Основни подаци о докторској дисертацији

Назив дисертације: Модулација фенотипских и функционалних карактеристика хуманих неутрофилних гранулоцита периферне крви здравих и обољелих од дијабетес мелитуса тип 2 помоћу инхибитора дипептидил пептидаза- 4, ситаглиптина ин витро

Научна област: Медицинске и здравствене науке

Ужа научна област: Анатаомија и морфологија
УДК:

2. Предмет и значај истраживања

Дијабетес мелитус тип 2 (ДМ2) је хронична мултифакторијална болест која је код 82% људи уско повезана са прекомјерном тежином и гојазношћу. ДМ2 карактерише инсулинска резистенција, стање које настаје због поремећеног дјеловања инсулина на метаболички активна ткива, као што су мишићи, масно ткиво и јетра. Последњих 20 година имунометаболизам се развио као нова област у којој се истражује веза између имунских механизма и метаболичког одговора ћелија. Резултати тих истраживања би могли да буду основа за свијетлију перспективу особа са проблемима гојазности и метаболичким поремећајима.

Показано је да неутрофилни гранулоцити мигрирају у висцерално адипозно ткиво 3 дана након увођења режима исхране са високим садржајем масти и прије инфилтрације моноцита. Еластаза коју луче неутрофили учествује у настајању инсулинске резистенције и инфламацијом индукованој метаболичкој болести, а њено уклањање смањује инфламацију масног ткива, побољшава толеранцију на глукозу и осјетљивост на инсулин

. Дипептидил пептидаза (DPP-4) је трансмембранска серин протеаза, који се развио као моћан фармаколошки кандидат у лијечењу ДМ2 (5). DPP-4, познат као CD 26 (110 kDa) је тип II трансмембрански протеин који има улогу у разградњи ентерокрина као што су глукагону-сличан пептид 1 (GLP-1) и глукозо-зависни инсулотропни пептид (GIP), који су одговорни за метаболизам глукозе (6). Експресија DPP-4 протеина и његова ензимска активност детектована је на апикалној површини ендотелних и епителних ћелија као и на активираним лимфоцитима, посебно у плућима, бубрезима, јетри и танком цријеву (7).

Ензимски активан, солубилни облик DPP-4 протеина је такође идентификован и сматра се да је резултат ензимског ослобађања мембрански везаног DPP-4 из различитих типова ћелија, укључујући адипоците, глатке мишићне ћелије и специјализоване Т лимфоците.

Ситаглиптин (*Januvia, Merck*) је био први, високо селективни DPP-4 инхибитор који је добио одобрење од стране Америчке агенције за храну и лијекове (енгл. Food and Drug Administration, FDA) 2006 године, као орално примјенљив лијек са клиничком индикацијом за лијечење ДМ2.

Новији докази сугершу да DPP-4 инхибитори поред стеченог, могу модулисати и урођени имунски одговор, са потенцијалним клиничким импликацијама, побољшава функцију васкуларног ендотела, убрзава зарастање дијабетичних рана, смањује величину атеросклерозног плака, смањује степен одбацивања плућних графтова –побољшава ултраструктуру графта.

Овај глиптин је показао васкулпротективне ефекте код мишева и

пацова. Антиинфламаторни, антиоксидативни, антифибротични и антиапоптоички доказани су у миокарду мишева, пацова и свиња. Такође бројне студије су показале заштитни ефекат ситаглиптина на бубреге мишева и пацова.

Наведени докази сугеришу да инхибитори DPP-4 могу модификовати регрутацију и активност неутрофила, међутим, специфични механизми укључени у те процесе су још увијек нејасни. Вјероватно је да инхибитори DPP-4 имају и директне и индиректне ефекте на функције неутрофила током специфичних инфламаторних стања.

Из свега наведеног може се закључити да Ситаглиптин испољава антиинфламаторно као и имуномодулационо дејство, како на ћелије стеченог тако и на ћелије урођеног имунитета.

Утицај ситаглиптина на функцију неутрофилних гранулоцита периферне крви (НГПК) дјелимично је истражен, али тачан механизам његовог дјеловања није до краја разјашњен. Такође, није до краја истражено какав је утицај ситаглиптина на фенотипске и функционалне карактеристике НГПК у условима нормогликемије и хипергликемије ин витро као и код пацијената оболелих од ДМ2, што представља основни научни проблем.

Добијени резултати отварају могућности проширења индикација за примену овог инхибитора у стањима хроничне инфламације, и бољој контроли болести у чијој је основи хронична инфламација.

3. Циљеви истраживања докторске дисертације

1. Испитати дозно зависни цитотоксични ефекат (одређивањем апоптозе и некрозе) ситаглиптина на хумане неутрофилне гранулоците периферне крви (ХНГПК) здравих даваоца и оболелих од ДМ2 у условима нормогликемије и хипергликемије, ин витро.

2. Испитати ефекат ситаглиптина на фенотипске карактеристике ХНГПК здравих даваоца и оболелих од ДМ2 у условима нормогликемије и хипергликемије, ин витро.

3. Испитати ефекат ситаглиптина на функционалне карактеристике нестимулисаних ХНГПК и стимулираних ХНГПК (дјеловањем PMA, OpZy, fMLP, и CaI, LPS, цитокинима TNF- α , IL-6, IL-1 β) здравих даваоца и оболелих од ДМ2 у условима нормогликемије и хипергликемије, ин витро.

а. Продукцију ROS

б. Продукцију NET

ц. Продукцију цитокина (IL-8)

д. Продукцију ензима мијелопероксидазе и неутрофилне еластазе (MPO I NE)

е. Фагоцитозу бактерија

4. Испитати ефекат ситаглиптина на сигналне путеве, NF κ B, PKB/Akt, ХНГПК здравих даваоца и оболелих од ДМ2 у условима нормогликемије и хипергликемије, ин витро.

5. Испитати мханизам дјеловања ситаглиптина путем „scavenger “ активности (сакупљање ROS).

4. Хипотезе докторске дисертације

Радне хипотезе:

1. Ситаглиптин (DPP-4 инхибитор), (на дозно зависан начин), утиче на фенотипске и функционалне карактеристике хуманих неутрофилних гранулоцита периферне крви у условима нормогликемије и хипергликемије, ин витро.

Неутрофилни гранулоцити периферне крви здравих особа и оболелих од дијабетеса мелитуса тип 2 различито реагују на третман ситаглиптином у испитиваним условима.

5. Методе истраживања и инструменти (опрема)

1. Изолација неутрофилних гранулоцита
2. Цитотоксичост ситаглиптина
3. Мјерење интезитета оксидативног праска неутрофила методом хемилуминисценције помоћу луминола
4. Мјерење интезитета НЕТозе методом флуоресценце на спектофотометру
5. Фенотипска карактеризација неутрофилних гранулоцита
5. Одређивање продукованих цитокина и ензима азурофилних гранула
6. Scavenger assay”- одређивање способности “сакупљања” слободних кисеоничних радикала
7. Фагоцитна активност периферних неутрофилних гранулоцита
8. Испитивање сигналних путева Western blot методом

СТАТИСТИЧКА ОБРАДА ПОДАТАКА

Резултати ће бити анализирани примјеном одговарајућих параметарских и непараметарских тестова (АНОВА, Студент т тест, АУС). Минималан број донора ће бити 4. Резултати ће бити обрађени у Graph pad Prism 7, а као ниво значајности разлика биће узета вриједност $p < 0.05$.

Истраживање ће бити спроведено у Центру за биомедицинске науке Медицинског факултета у Фочи, Универзитета у Источном Сарајеву. Крв ће се сакупити од здравих добровољних давалаца као и од пацијента са новооткривеним и нелијеченим ДМ2. Крв ће се добити венепункцијом у епрувете којима је као антикоагуланс додат КЗЕДТА. Информациони пристанк прибавиће за сваког донора. Сагласност за извођење студије прибавиће се од Етичког Комитета Медицинског факултета у Фочи. За извођење експеримената планираних у приједлогу докторске тезе користиће се следећи материјал и методе:

6. Очекивани резултати докторске дисертације

Добијени резултати ће проширити досадашња сазнања о имуномодулацијском деловању DPP-4 инхибитора ситаглиптина на ХНГПК и могу представљати основу за нова истраживања, којима би се истражиле могућности проширења индикација за примену овог инхибитора у стањима хроничне инфламације, и бољој контроли болести у чијој је основи хронична инфламација.

7. Актуелност и подобност теме докторске дисертације

Тема докторске тезе је актуелна и у научном и у стручном смислу те се по постављеним циљевима може сматрати подобном за самостално научно истраживање. Ова студија ће показати каква је функција као и фенотипске карактеристике хуманих неутрофилних гранулоцита периферне крви код пацијената са новодијагностификованим дијабетес мелитусом тип 2 као и код здравих добровљних давалаца под утицајем ДПП4 инхибитора - Ситаглиптина. Ова студија ће такође показати да ли постоји разлика у одговору на третман ситаглиптином између оболелих од ДМ2 и здравих неутрофилних гранулоцита добијених из периферне крви.

Наслов пријављене дисертације „Модулација фенотипских и функционалних карактеристика хуманих неутрофилних гранулоцита периферне крви здравих и оболелих од дијабетес мелитуса тип 2 помоћу инхибитора дипептидил пептидаза- 4, ситаглиптина ин витро“ је потпуно јасан, концизан и изражава суштину проблематике којом ће се кандидат бавити у току истраживања.

8. Преглед стања у подручју истраживања (код нас и у свијету)

Досадање студије су показале да код оболелих од ДМ2, у поређењу са здравим контролама, су промењени број, фенотипске и функционалне особине неутрофила. Експресија маркера активације на површини мембране неутрофила је промјењена код оболелих од ДМ2 у поређењу са здравим контролама у смислу смањене експресије антигена повезаног са функцијом лимфоцита -3 (LFA-3) који је укључен у функције презентације антигена и интеракцији Т- лимфоцити- циљна ћелија, затим повећане експресије CD-11б као маркера дегранулације неутрофила. Ин витро студије су показале да формирање неутрофилних екстрацелуларних замки (NET) може бити изазвано различитим стимулусима као што су РМА (форбол-12-миристан-13-ацетат), TNF- α (фактор некрозе тумора алфа) LPS (липополисахарид), IL-6 (интерлеукин 6) и високим нивоима глукозе, већим од 20mM, међутим продукција NET-ова је различитог интензитета у зависности од тога да ли су неутрофили добијени од здравих донора или од оболелих од ДМ2. Показано је да , за разлику од здравих донора, неутрофили изоловани од пацијената са ДМ2 спонтано

продукују НЕТ-ове чак и у одсуству стимулуса, али не могу да продукују НЕТ-ове након стимулације са РМА, TNF- α или LPS. Дипептидил пептидаза (DPP-4) је трансмембранска серин протеаза, који се развио као моћан фармаколошки кандидат у лијечењу ДМ2 (5). DPP-4, познат као CD 26 (110 kDa) је тип II трансмембрански протеин који има улогу у разградњи ентерокринаина као што су глукагону-сличан пептид 1 (GLP-1) и глукозо-зависни инсулотропни пептид (GIP), који су одговорни за метаболизам глукозе. Ситаглиптин (*Januvia, Merck*) је био први, високо селективни DPP-4 инхибитор који је добио одобрење од стране Америчке агенције за храну и лијекове (енгл. Food and Drug Administration, FDA) 2006 године, као орално примјенљив лијек са клиничком индикацијом за лијечење ДМ2. Лијекови из ове групе се примјењују орално, у дозама од 50-100 mg једном или два пута дневно, имају низак ризик од индукције хипогликемије, средњу до високу селективност, добро се апсорбују, и углавном елиминишу бубрежним путем. Имајући у виду локализацију DPP-4 на многим ћелијама и ткивима (моноцити, НК ћелије, макрофаги, епителне и ендотелне ћелије, плућа, слезина, панкреас, јетра и интестиналне ћелије) није изненађујућа улога овог ензима у двосмјерној комуникацији између урођеног и стеченог имунитета. Новији докази сугершу да DPP-4 инхибитори поред стеченог, могу модулисати и урођени имунски одговор, са потенцијалним клиничким импликацијама, побољшава функцију васкуларног ендотела, убрзава зарастање дијабетеичних рана, смањује величину атеросклерозног плака, смањује степен одбацивања плућних графтова –побољшава ултраструктуру графта. Ефекти панела од пет DPP-4 инхибитора (линаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин, алоглиптин и саксаглиптин) на функције неутрофила истражени су и на хуманим неутрофилима ин витро. Линаглиптин дозно зависно (1 μ M до 100 μ M) смањује производњу ROS у неутрофилима стимулираним LPS; међутим, инхибитори DPP-4, ситаглиптин, вилдаглиптин, алоглиптин и саксаглиптин, имали су мали утицај на ин витро производњу ROS хуманих неутрофила. Наведени докази сугеришу да инхибитори DPP-4 могу модификовати регрутацију и активност неутрофила, међутим, специфични механизми укључени у те процесе су још увијек нејасни. Вјероватно је да инхибитори DPP-4 имају и директне и индиректне ефекте на функције неутрофила током специфичних инфламаторних стања.

9. Веза са досадашњим истраживањима

Последњих 20 година имунометаболизам се развио као нова област у којој се истражује веза између имунских механизма и метаболичког одговора ћелија. Резултати тих истраживања би могли да буду основа за свијетлију перспективу особа са проблемима гојазности и метаболичким поремећајима

Иако је улога неутрофила у патогенези ДМ2 показана у претклиничким моделима дијабетеса, потребна су даља истраживања на хуманим ћелијама како би се разјаснило да ли су неутрофили инцијатори у развоју ДМ2 или је њихово присуство последица хроничне инфламације.

Утицај ситаглиптина на функцију неутрофилних гранулоцита периферне крви (НГПК) дјелимично је истражен, али тачан механизам његовог дјеловања није до краја разјашњен. Такође, није до краја истражено какав је утицај ситаглиптина на фенотипске и функционалне карактеристике НГПК у условима нормогликемије и хипергликемије ин витро као и код пацијената обољелих од ДМ2.

Новије студије сугеришу да инхибитори DPP-4 могу модификовати регрутацију и активност неутрофила, међутим, специфични механизми укључени у те процесе су још увијек нејасни. Вјероватно је да инхибитори DPP-4 имају и директне и индиректне ефекте на функције неутрофила током специфичних инфламаторних стања.

Додатне студије требале би истражити да ли дуготрајна терапија инхибиторима DPP-4 утиче на ћелије урођеног имунског одговора код пацијената који имају сепсу или су изложени инфективним патогенима. Такође, треба дешифровати прецизне механизме деловања инхибитора DPP-4 у модификовању функције неутрофила како би се размотрила могућа терапијска примјена.

10. Научни допринос у одређеној научној области

Предложена тема докторске тезе обрађује проблематику која је са научног аспекта

савремена и недовољно истражена, па ће спровођење овог истраживања имати вишеструки значај. Добијени резултати ће проширити досадашња сазнања о имуномодулацијском деловању DPP-4 инхибитора сисаглиптина на ХНГПК и могу представљати основу за нова истраживања, којима би се истражиле могућности проширења индикација за примену овог инхибитора у стањима хроничне инфламације, и бољој контроли болести у чијој је основи хронична инфламација. До сада није публиковано ниједно слично истраживање у Републици Српској тако да ће ово истраживање представљати својеврстан научни допринос.

11. Процјена потребног времена израде дисертације, мјесто истраживања

Истраживање ће бити спроведено у Центру за биомедицинске науке Медицинског факултета у Фочи, Универзитета у Источном Сарајеву. Предвиђа се да је вријеме потребно за израду докторске дисертације 12 мјесеци.

КОМПЕТЕНТНОСТ МЕНТОРА/КОМЕНТОРА

1. Име наставника предложеног за ментора, звање, институција у којој је стекао највише звање, ужа научна област

Проф. др Душан А. Михајловић, ванредни професор, Медицински факултет Фоча, Универзитет у Источном Сарајеву, ужа научна област Дерматологија и венеричне болести, члан Комисије, ментор

Научни радови који квалификују ментора за вођење докторске дисертације¹

R21-Радови штампани у целости у научним часописима са СЦИ листе

1. Mihajlovic D, Rajkovic I, Chinou I, Colic M. Dose-dependent immunomodulatory effects of 10-hydroxy-2-decenoic acid on human monocyte-derived dendritic cells. *Journal of Functional Foods* 2013;5:838-846. (IF=4.480)

2. Čolić M, Mihajlović D, Mathew A, Naseri N, Kokol V. Citocompatibility and immunomodulatory properties of wood based nanofibrillated cellulose. *Cellulose* 2015;22:763-778. (IF=3.195)

3. Tomić S, Janjetović K, Mihajlović D, Milenković M, Kravić-Stevović T, Marković Z, Todorović- Marković B, Spitalsky Z, Micusik M, Vučević D, Čolić M, Trajković V. Graphene quantum dots suppress proinflammatory T cell responses via autophagy-dependent induction of tolerogenic dendritic cells. *Biomaterials* 2017;146:13-28. (IF=8.806)

4. Thorne A, Tomić S, Pavlović B, Mihajlović D, Džopalić T, Čolić M. Tumour necrosis factor- α promotes survival and phenotypic maturation of Poly (I:C)-treated dendritic cells, but impairs their Th1- and Th17 polarizing capability. *Cytotherapy*, 2015;17:633-646. (IF= 3.625)

5. Zivancevic-Simonovic S, Mihaljevic O, Majstorovic I, Popovic S, Markovic S, Milosevic-Djordjevic O, Jovanovic Z, Mijatovic-Teodorovic L, Mihajlovic D, Colic M. Cytokine production in patients with papillary thyroid cancer and associated autoimmune Hashimoto thyroiditis. *Cancer Immunol Immunother*, 2015; 64:1011-1019. (IF= 4.846)
 6. Tomić S, Kokol V, Mihajlović D, Mirčić A, Čolić M. Native cellulose nanofibrills induce immune tolerance in vitro by acting on dendritic cells. *Scientific Reports* 2016;6:31618. (IF=4.259)
 7. Kocic G, Veljkovic A, Kocic H, Colic M, Mihajlovic D, Tomovic K, Stojanovic S, Smelcerovic A. Depurinated milk downregulates rat thymus MyD88/Akt/p38 function, NF- κ B-mediated inflammation, caspase-1 activity but not the endonuclease pathway: in vitro/in vivo study. *Scientific Reports* 2017; 8;7:41971. (IF=4.122)
 8. Fracasso G, Ghigna P, Nodari L, Agnoli S, Badocco D, Pastore P, Nicolato E, Marzola P, Mihajlović D, Markovic M, Čolić M, Amendola V. Nanoaggregates of iron poly-oxo-clusters obtained by laser ablation in aqueous solution of phosphonates. *Journal of Colloid and Interface Science* 2018;522:208- 216. (IF=6.361)
 9. Radojević D, Tomić S, Mihajlović D, Tolinački M, Pavlović B, Vučević D, Bojić S, Nataša Golić, Čolić M, Đokić J. Fecal microbiota composition associates with the capacity of human peripheral blood monocytes to differentiate into immunogenic dendritic cells in vitro. *Gut Microbes* 2021;13(1):1-20. (IF=10.245)
 10. Džopalić T, Tomić S, Bekić M, Vučević D, Mihajlović D, Eraković M, Čolić M. Ex vivo study of IL-6 expression and function in immune cell subsets from human periapical lesions. *International Endodontic Journal* 2022, 55(5), 480-494. (IF=5.165)
 11. Tomić S, Ilić N, Kokol V, Gruden-Movsesijan A, Mihajlović D, Bekić M, Sofronić-Milosavljević L, Čolić M, Vučević D. Functionalization-dependent effects of cellulose nanofibrils on tolerogenic mechanisms of human dendritic cells. *Int J Nanomedicine*. 2018;13:6941-6960. (IF=4.471)
 12. Bekić M, Vasiljević M, Stojanović D, Kokol V, Mihajlović D, Vučević D, Uskoković P, Čolić M, Tomić S. Phosphonate-Modified Cellulose Nanocrystals Potentiate the Th1 Polarising Capacity of Monocyte-Derived Dendritic Cells via GABA-B Receptor. *International Journal of Nanomedicine*, 2022,3191-3216. (IF=7.033)
- R22
13. Mihajlovic D, Vucevic D, Chinou I, Colic M. Royal jelly fatty acids modulate proliferation and cytokine production by human peripheral blood mononuclear cells. *Eur Food Res Technol* 2014; 238: 881–887. (IF=1.559)
 14. Čolić M, Mihajlović D, Bekić M, Marković M, Dragišić B, Tomić S, Nataša M, Miljuš, Šavikin K, Škrbić, R. (2022). Immunomodulatory Activity of Punicalagin, Punicalin, and Ellagic Acid Differs from the Effect of Pomegranate Peel Extract. *Molecules*, 2022 27(22), 7871. . (IF=4.927)

15. Savic G, Stevanovic I, Mihajlovic D, Jurisevic M, Gajovic N, Jovanovic I, Ninkovic M. MMP- 9/BDNF ratio predicts more severe COVID-19 outcomes. International Journal of Medical Sciences, 2022 19, 1903-1911. (IF=3.642)

R23

16. Zivancevic-Simonovic S, Mihaljevic O, Mihajlovic D, Milosevic-Djordjevic O, Jovanovic Z, Mijatovic-Teodorovic L, Colic M. Transforming Growth Factor Beta 1 (TGF- β 1) in Thyroid Cancer Patients: a View from the Peripheral Blood. Ann Clin Lab Sci 2016;46:401-406. (IF=0.727)

17. Zivancevic-Simonovic S, Mihaljevic O, Kostic I, Ilic N, Mihajlovic D, Vasiljevic D, Mijatovic- Teodorovic Lj, Miletic-Drakulic S, Colic M. Eosinophil Cationic Protein in Patients with Differentiated Thyroid Cancer Treated with Radioactive Iodine 131. Ann Clin Lab Sci 2017;47:541-545. (IF=0.800)

18. Marković M, Tomić S, Đokić J, Mihajlović D, Vučević D, Gazivoda D, Duka M, Čolić M. Mesenchymal stem cells from periapical lesions modulate cytokine production by local immune cells. Vojnosanitetski pregled 2018; 75(5): 473–480. (IF=0.418)

19. Duka M, Gazivoda D, Marković M, Majstorović I, Tatomirović Ž, Mihajlović D, Čolić M. Production of immunoregulatory cytokines in clinically asymptomatic periapical lesions depends on the size of lesions. Vojnosanitetski pregled 2019; 76:1227-1233. (IF=0.383)

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

Имена чланова комисије, звања, институције у којој су стекли највиша звања и ужа научна област

1. Проф. Др Сениша 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, Анатомија и морфологија, Медицински факултет Фоча, Универзитет у Источном Сарајеву, члан Комисије,
3. Проф. Др Иван Радић, доцент, ужа научна област Физиологија, Медицински факултет Косовска Митровица, Универзитет у Приштини, члан Комисије.

Научни радови који квалификују чланове комисије²

1. Pavlovic D, **Ristic S**, Djukanovic Lj et al. The *GSTO2* (rs156697) Polymorphism Modifies Diabetic Nephropathy Risk. *Medicina* **2023**, 59(1), 164
2. Pantić I, Stašević- Karličić I, Jeremić M., Starčević A., **Ristić S**, Agata B, Przepiorka A. Chromatin textural parameters of blood neutrophils are associated with stress levels in patients with recurrent depressive disorder. *Srpski arhiv za celokupno lekarstvo* 2019. Volume 147, Issue 11-12, Pages, 718-723
3. D Pavlović, **S Ristić**. The role of glutathione transferase polymorphisms in the development of diabetic nephropathy. *Biomedicinska istraživanja*. 2021, vol. 12, br. 2, str. 193-203
4. Maja Vulović, Ivana Živanović-Mačuzić, **Radmila Balaban-Đurević**, Aleksandar Radunović, Milan Aksić, Vladimir Čolović, Radiša Vojinović. Differences in anthropometric measures of the orbit between Serbian and Roma population of the Central Serbia. *Srpsko lekarsko društvo*. 572.51:611.84(497.11)
5. Jelena Milić, Sladjana Djorem, Ana Lukić, Marko Petrović, Bojan Joksimović, Biljana Mijović, **Radmila Balaban**, Vesna Krstović Spremo, Dajana Nogo Živanović, Veljko Marić. Visual-motor integration of younger school-aged children. *Biomedicinska istraživanja*. 2022;13(2):128–138
6. Saranović M, Matejić S, Matejić N, **Radić I**, Trajković G. **Significance of hysteroscopy in diagnosis and treatment of congenital uterine anomalies**. *Vojnosanitetski pregled* 2019; OnLine-First Issue 00, Pages: 194-194 (**M23**)
7. **Radić I**, Mijovic M, Tatalovic N, Mitic M, Lukic V, Joksimovic B, et al. Protective effects of whey on rat liver damage induced by chronic alcohol intake. *Hum Exp Toxicol*. 2019 Jun 1;38(6):632–45. (**M23**)
8. **Radić I**, Nestorović V, Mijović M, Tatalović N, Joksimović B, Lukić V, Mitić M, Adžić M, Blagojević D, Veličković S, Bulajić S, Đerković B, Mirić M, Janičijević Hudomal S. The effects of whey and pumpkin seed oil on blood biochemical parameters of liver function and lipid profile in rats chronically drinking low concentrations of ethanol. *Arch Biol Sci*. 2017; 70(3):531–541. (**M23**)

6.

ПОДАЦИ О ПРИЈАВЉИВАЊУ-НЕПРИЈАВЉИВАЊУ ТЕЗЕ

1. Изјава да ли је пријављивана теза под истим називом на другој високошколској институцији

Кандидат Вања Малиш је приложила потписану изјаву да тема за израду докторске дисертације под називом „Модулација фенотипских и функционалних карактеристика хуманих неутрофилних гранулоцита периферне крви здравих и обољелих од дијабетес мелитуса тип 2 помоћу инхибитора дипептидил пептидаза- 4, ситаглиптина ин витро“ није пријављена на другој високошколској установи у земљи или иностранству.

1 У складу са чланом 33. Правилника о студирању на трећем циклусу студија на Универзитету у Источном Сарајеву
2 У складу са чланом 31. Правилника о студирању на трећем циклусу студија на Универзитету у Источном Сарајеву

ЗАКЉУЧАК

Кандидат, виши асистент др Вања Малш испуњава све услове да се може бавити научно-истраживачким радом, а предложена тема у потпуности посједује све елементе потребне за научно-истраживачки рад. Комисија предлаже Научно-наставном вијећу Медицинског факултета Фоча, Универзитета у Источном Сарајеву да прихвати приједлог пројекта докторске дисертације под називом „Модулација фенотипских и функционалних карактеристика хуманих неутрофилних гранулоцита периферне крви здравих и обољелих од дијабетес мелитуса тип 2 помоћу инхибитора дипептидил пептидаза- 4, ситаглиптина и инвитро“ кандидата др Вање Малиш.

Мјесто: Фоча

Датум: 04.07.2023.

Комисија:

Проф. Др Сениша Ристић, редовни професор, ужа научна област Физиологија, Медицински факултет Фоча, Универзитет у Источном Сарајеву, предсједник Комисије

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

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