

**НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ -  
БИОЛОШКОГ ФАКУЛТЕТА**

На IX редовној седници Наставно-научног већа Универзитета у Београду - Биолошког факултета, одржаној 14.7.2023. године, на основу молбе ментора, др Биљане Божић Недељковић, редовног професора Биолошког факултета Универзитета у Београду и др Биљане Буфан, ванредног професора Фармацеутског факултета Универзитета у Београду, одређена је Комисија за преглед и оцену докторске дисертације дипломираног молекуларног биолога и физиолога Раисе В. Петровић, истраживача сарадника, под насловом: “Полне разлике у имунском одговору на вакцину против грипа код мишева различитих сојева и узраста”, у саставу: др Гордана Лепосавић, редовни професор у пензији, Универзитет у Београду –Фармацеутски факултет, др Невена Арсеновић Ранин, редовни професор, Универзитет у Београду –Фармацеутски факултет, др Ирина Живковић, научни саветник, Институт за вирусологију, вакцине и серуме „Торлак“, др Катарина Митић, виши научни сарадник, Универзитет у Београду –Биолошки факултет и др Тања Лунић, научни сарадник, Универзитет у Београду – Биолошки факултет.

Комисија је прегледала урађену докторску дисертацију кандидаткиње и Наставно-научном већу Универзитета у Београду - Биолошког факултета подноси следећи

**ИЗВЕШТАЈ**

**Општи подаци о докторској дисертацији**

Докторска дисертација Раисе Петровић под насловом “Полне разлике у имунском одговору на вакцину против грипа код мишева различитих сојева и узраста”, написана је на 110 страна и садржи 39 слика (које представљају приказ оригиналних резултата истраживања кандидаткиње) у склопупоглавља Резултати и 252 литературна навода. Основне целине ове дисертације су: Увод (12 страна), Циљеви истраживања (1 страна), Материјал и методе (7 страна), Резултати (60 страна), Дискусија (9 страна), Закључци (2

странице), Литература (19 страна; 252 референце). Дисертација садржи и насловне странице на српском и енглеском језику (2 стране), страницу са информацијама о менторима и члановима комисије (1 страна), захвалницу (1 страна), сажетке на српском и енглеском језику сакључним речима (2 стране), листу скраћеница (2 стране) и садржај (4 стране). У оквиру прилога се налазе: Биографија аутора, Изјава о ауторству, Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторске дисертације и Изјава о коришћењу.

### **Анализа докторске дисертације**

Предмет истраживања ове докторске дисертације је испитивање полног диморфизма у имунском одговору на вакцину против грипа и значај генетске основе, типа вакцине и старења за овај диморфизам, као и идентификација ћелијских и молекулских механизма који се могу повезати са овим разликама.

У поглављу **Увод**, које садржи шест потпоглавља на систематичан начин је дат преглед научних чињеница значајних за предмет проучавања докторске дисертације, посебно оних које указују на неопходност и оправданост истраживања. У првом потпоглављу, под називом *Полне разлике у имунском одговору* описане су полне разлике у имунском одговору, са посебним освртом на полне разлике у имунском одговору на вакцине. У потпоглављу *Грип и вакцина против грипа* описана је структура вируса грипа и дат је преглед различитих типова вакцина против грипа које су у употреби. У потпоглављу *Хуморални имунски одговор* представљена је функција и значај хуморалног имунског одговора у заштити организма од патогена. Посебна пажња посвећена је опису улоге герминативног центра (ГЦ), специјализоване структуре која настаје у лимфним органима током Т-зависног хуморалног одговора, као и улога Б-ћелија, фоликулских помоћничких Т-ћелија (енг. T follicular helper, Tfh) и фоликулских регулаторних Т-ћелија (енг. T follicular regulatory, Tfr) у овом типу имунског одговора. У потпоглављу *Полне разлике у имунском одговору на вакцину против грипа* изнети су подаци који недвосмислено указују на диморфизам у овом одговору, који се огледа у томе да јединке женског пол асинтетиш увеће количине релевантних антитела, али и чешће испољавају нежељене реакције на ове вакцине. У потпоглављу *Старење имунског система* објашњено је како старењем долази до промена у функционисању имунског система, које се огледа у ремоделовању функција не само стечене (како се дуго веровало) већ и урођене имуности. Наводи се да ове промене

доприносе повећаној осетљивости на инфекције и мање ефикасном имунском одговору на вакцине код старијих особа. Такође се истиче да су грип и компликације повезане са овом инфекцијом један од водећих узрока смрти у старијој популацији (особе старије од 65 година) и да су вакцине против грипа мање ефикасне код старијих особа (чак до 60%), због чега је Светска здравствена организација још 2010. године уврстила у један од својих циљева развој вакцина за старе. У потпоглављу *Утицај генетских фактора на имунски одговор на вакцину против грипа* је истакнуто да генетска основа појединца има значајан утицај на имунски одговор на вакцину против грипа. У литератури се налазе и подаци различити сојеви мишева показују варијабилност у имунском одговору, па и у одговору на вакцину против грипа. Тако је показано да мишеви БАЛБ/ц соја углавном развијају имунски одговор посредован помоћничким Т-ћелијама (енг. T helper, Th) типа 2, док се код мишева Ц57БЛ/6 соја преобладајућно развија Th1 тип имунског одговора.

Полазећи од предмета истраживања ове докторске дисертације и чињеница које су наведене у њеном Уводу, у поглављу **Циљеви** јасно су дефинисани научни циљеви овог истраживања:

I Испитивање полних разлика у хуморалном имунском одговору на вакцину против грипа код младих несродних *Swiss* мишева, анализом титра антитела класе Г (енг. immunoglobuline G, IgG) специфичних за сојеве вируса садржаних у сезонској тровалентној целовирусној инактивисаној вакцини (ЦИВ), њиховог авидитета и поткласа ИгГ.

II Испитивање утицаја: а) типа вакцине (коришћењем поред ЦИВ и сезонске тровалентне *split* вакцине (СВ) против грипа); б) генетичких карактеристика мишева (укључивањем високосродних БАЛБ/ц и Ц57БЛ/6 сојева мишева у испитивање) и ц) узраста (укључивањем старих животиња у испитивање) на полне разлике у одговору на вакцину.

III Испитивање ћелијских и молекулских механизма који леже у основи ових разлика анализом: пролиферативног одговора Б-ћелија и CD4<sup>+</sup> Т-ћелија из слезина имунизованих мишева на рестимулацију вакциналним антигенима у култури, заступљености Tfh ћелија, Tfr ћелија и ГЦ Б-ћелија у слезини имунизованих мишева, заступљености CD4<sup>+</sup> Т-ћелија специфичних за антигене у вакцини против грипа којесинтетишу интерлеукин (IL)-21, као и цитокински профил Th-ћелија пореклом из слезине имунизованих мишева.

Поглавље **Материјал и методе**, које обухвата осам потпоглавља, је написано прегледно

са свим детаљима неопходним за репродуковање експерименталних процедура. У потпоглављу *Огледне животиње* наведено је да су у раду коришћени мужјаци и женке генетски несродног *Swiss* соја мишева старости 3 месеца (млади), као и мужјаци и женке генетски високосродних БАЛБ/ц и Ц57БЛ/6 сојева мишева старости 3-4 месеца (млади) и 18 месеци (стари). У потпоглављу *Експериментални протокол* описана је методологија и експерименталне процедуре. Наводи се да су животиње биле имунизоване интрамускуларном апликацијом ЦИВ или СВ и да сунакон две недеље изоловане слезине мишева оба пола и различитих узраста за анализу ћелија укључених у ГЦ реакцију (Тfh ћелије, Тfr ћелије и ГЦ Б-ћелије). Хуморални одговор је испитиван у различитим временским тачкама након вакцинације, одређивањем у серуму: укупног титра IgG антитела специфичних за антигене сојева вируса грипа који су били садржани у вакцини коришћеној за имунизацију, авидитета ових антитела, титра поткласа IgG антитела, док је функционалност ових антитела одређивана помоћу теста инхибиције хемаглутинације и теста микронеутрализације. Одговор CD4+ Т и Б спленоцита је испитан анализом пролиферативне способности ових ћелија и одређивањем синтезе/секреције цитокина (интерферона (IFN)- $\gamma$  и IL-4) у култури спленоцита након рестимулације антигенима садржаним у вакцини. Анализа одговора ГЦ је испитана одређивањем броја и процентуалне заступљености Тfh ћелија, Тfr ћелија и ГЦ Б-ћелија из слезине. Испитана је и синтеза IL-21 у CD4+ Т спленоцитима - свеже изолованим и рестимулисаним у култури антигенима садржаним у вакцини (како би се сагледао специфичан одговор на вирусе садржане у вакцини). Наводи се и да су сва истраживања спроведена у складу са етичким стандардима и у складу са Законом о добробити животиња. У потпоглављу *Имунизација* описана је метода имунизације животиња, где се наводи да су имунизоване једном дозом ЦИВ или СВ која је апликована у бутни мишић обострано. У потпоглављу *Хемикалије и антитела* наведени су сви коришћени реагенси. У потпоглављу *Изоловање спленоцита и серума* описан је поступак изоловања спленоцита (две недеље након имунизације) и добијање серума из крви експерименталних животиња. У потпоглављу *Испитивање хуморалне имуности* детаљно је описано извођење: ELISA теста за одређивање укупног титра IgG антитела и титра појединачних поткласа IgG (IgG1, IgG2a, IgG2b, IgG2c, IgG3) која су специфична за сојеве вируса који су садржани у вакцини, модификованог ELISA теста за испитивање авидитета специфичних IgG антитела тестом инхибиције

хемаглутинације и тестом микронеутрализације за одређивање функционалних антитела. У потпоглављу *Испитивање целуларне имуности* описано је одређивање пролиферативне способности Th- и Б-ћелија коришћењем боје 7-ААД (7-аминоактиномицин Д), фенотипска анализа Tfh ћелија (CD4+CXCR5+Bcl6+Foxp3- ћелије), Tfr ћелија (CD4+CXCR5+Bcl6+Foxp3+ ћелије) и ГЦ Б-ћелија (B220+CD95+ ћелије) и синтеза IL-21 у CD4+ Т-ћелијама из слезина вимунизованих животиња, проточном цитофлуорометријом. Затим, описано је одређивање броја спленочита који секретују IFN- $\gamma$  и IL-4 ELISPOT тестом, као и одређивање концентрације ових цитокина у култури ELISA тестом. За статистичку обраду података коришћена је метода двофакторске анализе варијанси (2-way ANOVA) уз примену *Bonferroni* теста за *post hoc* поређење. За одређивање значајности полних разлика у титрима поткласа IgG коришћен је *Mann-Whitney* тест. Вредност  $p < 0,05$  је сматрана статистички значајном. Такође, испитиване су корелације између титра вирус-специфичних неутралишућих антитела (одређених тестом микронеутрализације) и титра укупних вирус-специфичних IgG антитела (одређених ELISA методом), као и између односа Tfr ћелија и Tfh ћелија и титра укупних IgG антитела специфичних за вирус помоћу Пирсоновог теста корелације. Да би се проценио утицај старости на вредности испитиваних параметара, коришћена је регресиона анализа, упоређиване су вредности нагиба линијакоје приказују промене у вредностима испитиваних параметара у вези са старењем.

Поглавље **Резултати** је организовано у четири потпоглавља. У потпоглављу *Утицај пола Swiss мишева на имунски одговор на вакцину против грипа* су изнети резултати који потврђују постојање полних разлика у имунском одговору на вакцину против грипа. Утврђено је да је титар IgG антитела специфичних за H1N1 сој вируса био већи код женки него код мужјака у обе временске тачке испитивања (три и шест недеља), док је титар IgG која су специфична за H3N2 и Б сој вируса био значајно већи код женки само шест недеља након имунизације. Полна разлика је забележена и приликом одређивања титра функционалних антитела, где је детектова значајно већи титар анти-H1N1 антитела у серуму женки у односу на мужјаке. Истраживања су такође показала да женке имају мањи број спленочита који секретују IL-4 у поређењу са мужјацима, док се број спленочита који секретују IFN- $\gamma$  није разликовао. Овај налаз је у сагласности са профилом поткласа IgG антитела и указује на померање баланса Th1/Th2 типа имунског одговора ка Th1 код

женки. У потпоглављу *Утицај типа вакцине на полне разлике у имунском одговору Swiss мишева на вакцину против грипа* описани су резултати добијени у експериментима у којима су коришћена два типа вакцина: ЦИВ и СВ. Четири недеље након имунизације, уочено је да је титар вирус-специфичних IgG антитела у серуму мишева зависио од пола мишева, соја вируса и типа вакцине. Мишеви имунизовани СВ-ом су показали нижи титар IgG антитела специфичних за H1N1, H3N2 и Б сојеве вируса грипа у поређењу са мишевима имунизованим ЦИВ-ом. Утврђене су полне разлике у титру антитела специфичних за H1N1 и H3N2 сојеве вируса код мишева имунизованих СВ-ом, при чему су женке показале већи титар у односу на мужјацима. Међутим, полне разлике нису показане у титру антитела специфичних за Б сој вируса грипа. Профил поткласа IgG антитела специфичних за сојеве вируса из вакцине у серуму *Swiss* мишева зависио је од њиховог пола и типа вакцине. Када је у питању секреција кључних цитокина Th1 и Th2 имунског одговора (IFN- $\gamma$  и IL-4), за разлику од резултата добијених имунизацијом ЦИВ-ом где је показана полна разлика, након имунизације СВ вакцином полне разлике нису пронађене.

У потпоглављу *Утицај генетске основе мишева на полне разлике у одговору на вакцину против грипа код младих животиња* приказани су резултати испитивања утицаја генетске основе на разлике у одговору на СВ код младих мишева и у ове експерименте су били укључени млади мишеви оба пола високосродних сојева БАЛБ/ц и Ц57БЛ/6. Показано је да генетска основанема утицај на полни диморфизам у одговору на вакцину, али да има на интензитет хуморалног имунског одговора, као и на тип имунског одговора посредованог Th-ћелијама (процењивано на основу профила поткласа IgG и синтезе кључних цитокина). Код БАЛБ/ц мишева је уочен већи титар IgG антитела специфичних за H1N1 и H3N2 сојеве вируса грипа у поређењу са Ц57БЛ/6 мишевима, као и усмереност имунског одговора у правцу Th2 типа. Код Ц57БЛ/6 мишева, имунски одговор је био више усмерен ка Th1 типу. Интензивнији хуморални имунски одговор код БАЛБ/ц мишева се може објаснити већим бројем Tfh ћелија и ГЦ Б-ћелија у слезини у поређењу са бројевима ових ћелија код Ц57БЛ/6 мишева и мањим количником апсолутног броја Tfr/Tfh ћелија и Tfr/ГЦ Б-ћелија. БАЛБ/ц мишеви су показали већи пролиферативни одговор Th- и Б-ћелија на рестимулацију антигенима из вакцине у култури у поређењу са Ц57БЛ/6 мишевима. Код овог соја је запажена и већа заступљеност IL-21+ ћелија у оквиру популације CD4+ Т спленоцита у поређењу са мишевима Ц57БЛ/6 соја. Интензивнији

хуморални имунски одговор који се развио код женки оба соја мишева имунизованих СВ-ом, у односу на мужјаке, може се повезати са већим бројем Tfh ћелија и ГЦ Б- ћелија у поређењу са мужјацима, мањом процентуалном заступљеношћу Tfr ћелија и мањим количником апсолутног броја Tfr/Tfh ћелија и Tfr/ГЦ Б-ћелија. Женке оба соја су имале већи пролиферативни одговор Th ћелија и Б-ћелија на рестимулацију антигенима из вакцине у култури од мужјака. Такође, женке оба соја су имале већи проценат IL-21+ у оквиру CD4+ Т-ћелија од мужјака. У потпоглављу *Утицај старења на полне разлике у имунском одговору на вакцину против грипа код мишева са различитом генетском осном* описани су резултати истраживања које је обухватило младе и старе мишове, оба пола и два соја, БАЛБ/ц и Ц57БЛ/6. Упоредна анализа добијених резултата указује да се старењем смањује титар IgG антитела специфичних за H1N1 и H3N2 у одговору на СВ код мишева оба испитивана соја, али да је смањење (судећи према нагибу праве која описује узрасно зависне промене) код БАЛБ/ц мишева веће у односу на Ц57БЛ/6. Ово смањење хуморалног имунског одговора старењем у основи има: мањи пролиферативни капацитет CD4+ Т и Б спленоцита (показано након рестимулације вакциналним антигенима у култури) на стимулацију антигенима из вакцине, мањи број Tfh ћелија и ГЦ Б-ћелија слезине, већи количник бројева Tfr/Tfh ћелија и Tfr/ГЦ Б-ћелија и мању заступљеност IL-21+ ћелија у оквиру CD4+ Т спленоцита. Ове промене су забележене код оба соја мишева, али су биле израженије код мишева БАЛБ/ц соја. Полне разлике у хуморалном одговору на СВ уочене код младих мишева, задржале су се током старења.

Поглавље **Дискусија** је организовано у четири дела у сагласности са изнесеним резултатима. У овом поглављу, кандидаткиња је на јасан и сажет начин резимирала резултате своје докторске дисертације и критички их конфронтирала са резултатима добијеним у другим истраживања. Кандидаткиња је кроз ову анализу показала дубоко познавање релевантне научне литературе и способност да инвентивно, а научно засновано интерпретира резултате добијене у експерименталним истраживањима.

На основу постављених циљева докторске дисертације, добијених резултата експерименталног истраживања и њиховог тумачења у контексту релевантних, укључујући и најновије научне податке, кандидаткиња је извела следеће **закључке**:

**I Постоје полне разлике** у имунском одговору на ЦИВ, тако да је у серумима женки неродних *Swiss* мишева, у поређењу са серумима мужјака истог соја:

- већи титар IgG специфичних за H1N1 сој вируса три и шест недеља након имунизације, док су титри IgG специфичних за H3N2 и Б сојеве вируса грипа били већи само шест недеља након имунизације;
- већи титар функционалних антитела специфичних за H1N1 сој вируса (титри ових антитела специфичних за H3N2 и Б вирус нису се разликовали између полова);
- доминантна синтеза антитела IgG2a поткласе специфичних за вирусе из вакцине три недеље након имунизације, што се могло повезати са полним разликама у заступљености Th1 и Th2 спленоицита, који синтетишу кључне цитокине (IFN- $\gamma$  и IL-4) за обликовање профила IgG поткласа, три недеље након имунизације (ове разлике су се губиле шест недеља након имунизације).

**II Тип вакцине (ЦИВ или СВ)** утиче на следеће карактеристике имунског одговора код *Swiss* мишева:

- интензитет имунског одговора (нижи титар IgG антитела специфичних за сојеве вируса из вакцине код животиња оба пола које су имунизоване СВ-ом у поређењу са оним имунизованим ЦИВ-ом);
- квалитет IgG одговора (нижи титар функционалних антитела специфичних за H1N1 сој у серуму мишева оба пола имунизованих СВ-ом и антитела специфичних за H3N2 сој код мужјака имунизованих СВ-ом у поређењу са оним имунизованим ЦИВ-ом);
- код имунизованих мишева утврђенесу и полне разлике у хуморалном имунском одговору зависно од типа вакцине, тако да је код мишева имунизованих ЦИВ-ом титар IgG антитела специфичних за H1N1 био већи у серуму женки него мужјака, док је код мишева имунизованих СВ-ом титар IgG антитела специфичних за H3N2 био нижи код женки него мужјака. Осим тога, полне разлике у профили поткласа IgG антитела специфичних за вирусе из вакцине које су нађене код мишева имунизованих ЦИВ-ом нису уочене код оних имунизованих СВ-ом (што се повезује са разликама у заступљености Th1 и Th2 ћелија у слезини).

**III Истраживања** која укључују сродне БАЛБ/ц и Ц57БЛ/6 мишеве, упућују да генетска основа мишева има утицаја на интензитет и квалитет IgG одговора, али не и на полне разлике након имунизације СВ-ом.

- титар IgG антитела специфичних за антигене вируса А типа из ове вакцине у серуму имунизованих БАЛБ/ц мишева оба пола у односу на Ц57БЛ/6 мишеве био је већи



код БАЛБ/ц мишева оба пола у односу на Ц57БЛ/6 мишеве одговарајућег пола, код оба соја мишева титри ових антитела су били већи у серуму женки него код мужјака.

- у серуму БАЛБ/ц мишева су доминирала антитела специфична за вирусе из вакцине поткласе IgG1 (што имплицира више изражен Th2 имунски одговор), док су код Ц57БЛ/6 мишева била једнако заступљена антитела IgG1 и IgG2c поткласе.

**IV** Истраживања која су укључивала животиње различитог узраста су показала да старење:

- смањује интензитетпродукције IgG антителаспецифичног за вирусе из СВ-е у серуму имунизованих БАЛБ/ц и Ц57БЛ/6 мишева оба пола (мањи у серуму старих мишева оба соја, с тим што је код БАЛБ/ц мишева посебно погођена синтеза антитела специфичних за тип А вируса грипа).
- повећава авидитет IgG антитела у серуму женки мишева оба соја имунизованих СВ-ом.
- мења профил IgG поткласа на (а) полно-специфичан начин, будући да синтеза IgG1 антитела специфичних за антигене из вакцине опада више у серуму мужјака него у серуму женки мишева БАЛБ/ц и Ц57БЛ/6 соја и (б) сојно-специфичан начин будући да се однос (количник титра) IgG2a(c)/ IgG1 антитела специфичних за антигене из вакцине не мења у серуму женки и мужјака БАЛБ/ц соја, док се код Ц57БЛ/6 женки смањује, а не мења код мужјака Ц57БЛ/6 мишева.

**V** Анализа ћелијских и молекулских механизма који су у основи сојних, полних и старосних промена у IgG одговору на вакцину против грипа је показала да се интензивнији квалитативно другачији хуморални одговор на имунизацију код БАЛБ/ц у односу на Ц57БЛ/6 мишеве развија услед:

- интензивнијегпролиферативног одговора Th ћелија и Б-ћелија слезине;
- већег броја Tfh спленоцита и ГЦ Б-спленоцита уз сличан број Tfr спленоцита код БАЛБ/ц мишева;
- веће заступљености CD4+ Т спленоцита који производе IL-21 цитокин који има кључну улогу у формирању ГЦ и регулацији оптималног одговора Tfh ћелија и ГЦ Б-ћелија;
- разлика у синтези IL-4 (повећана синтеза) и IFN- $\gamma$  (смањена синтеза) од стране Th ћелија слезине, што упућује на доминацију Th2 типа одговора код БАЛБ/ц мишева.

**VI** Снажнији и квалитативно другачији IgG одговор на имунизацију СВ-ом код женки оба испитивана соја и старости у односу на мужјаке развија се услед:

- снажнијег пролиферативног одговора Th ћелија и Б-ћелија на антигене из СВ вакцине код женки у односу на мужјаке;
- већег броја Tfh спленоцита и ГЦ Б-спленоцита и следствено мањег односа броја Tfr/Tfh спленоцита и Tfr/ГЦ Б спленоцита код женки у поређењу са мужјацима, који су показатељи ефикасности контроле ГЦ реакције;
- веће заступљености CD4+IL-21+ Т спленоцита;
- разлика у синтези IL-4 (смањена синтеза), што уз одсуство полног диергизма у синтези IFN- $\gamma$  упућује на усмереност диференцијације Th спленоцита у Th1 ћелије код женки.

**VII** Слабији хуморални одговор на имунизацију СВ-ом код старих у односу на младе БАЛБ/ц и Ц57БЛ/6 мишеве оба соја може се повезати са утицајем старења на:

- смањење пролиферативног одговора Тх спленоцита и Б спленоцита;
- смањење броја Tfh спленоцита и ГЦ Б спленоцита, што уз очуван број Tfr спленоцита упућује на већи супресорски капацитет Tfr спленоцита;
- смањење заступљености CD4+IL-21+ Т спленоцита.

Резултати представљени у овој дисертацији истичу значај утицаја генетских карактеристика, пола, узраста и типа вакцине на имунски одговор на вакцину против грипа. Такође, ови резултати наглашавају потребу за креирањем вакцина које ће узети у обзир ове факторе. Додатно, резултати ове дисертације упућују на могућност оптимизације ефеката вакцинације преко регулисања одговора Tfh ћелија и Tfr ћелија, што би могло допринети бољем имунском одговору.

#### **Радови и конгресна саопштења из докторске дисертације**

Резултати ове докторске дисертације су публиковани у пет радова у међународним часописима, од чега су два рада у врхунским међународним часописима (M21), два су у истакнутим међународним часописима (M22) и један у међународном часопису (M23). Кандидаткиња је део резултата своје дисертације изложила у виду једног саопштења на скупу националног значаја штампаног у изводу (M64).

### **B1. Радови у часописима међународног значаја**

1. Živković, I., Bufan, B., Petrušić, V., Minić, R., Arsenović-Ranin, N., **Petrović, R.**, Leposavić, G. (2015). Sexual diergism in antibody response to whole virus trivalent inactivated influenza vaccine in outbred mice. *Vaccine*, 33(42), 5546-5552. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.09.006.(M21)  
<https://intor.torlakinstitut.com/handle/123456789/432>
2. Živković, I., **Petrović, R.**, Arsenović-Ranin, N., Petrušić, V., Minić, R., Bufan, B., & Leposavić, G. (2018). Sex bias in mouse humoral immune response to influenza vaccine depends on the vaccine type. *Biologicals*. doi: 10.1016/j.biologicals.2018.01.007.(M23)  
<https://intor.torlakinstitut.com/handle/123456789/522>
3. **Petrović, R.**, Bufan, B., Arsenović-Ranin, N., Živković, I., Minić, R., Radojević, K., & Leposavić, G. (2018). Mouse strain and sex as determinants of immune response to trivalent influenza vaccine. *Life Sciences*.(M22)<https://intor.torlakinstitut.com/handle/123456789/501>
4. Arsenović-Ranin N, **Petrović R**, Živković I, Bufan B, Stoilković V, Leposavić G. Influence of aging on germinal centre reaction and antibody response to inactivated influenza virus antigens in mice: sex-based differences. *Biogerontology*. 2019 Aug;20(4):475-496. doi: 10.1007/s10522-019-09811-8.(M21)  
<https://intor.torlakinstitut.com/handle/123456789/534>
5. Bufan B, Arsenović-Ranin N, **Petrović R**, Živković I, Stoilković V, Leposavić G. Strain specificities in influence of ageing on germinal centre reaction to inactivated influenza virus antigens in mice: Sex-based differences. *Exp Gerontol*. 2020 May;133:110857. doi: 10.1016/j.exger.2020.110857.(M22)  
<https://intor.torlakinstitut.com/handle/123456789/556>

### **B2. Конгресна саопштења на скуповима националног значаја**

6. **Petrović R**, Arsenović-Ranin N, BufanB, Živković I, Prijic I, Stoilković V, Leposavić G. Influence of ageing on sex and strain differences in immune response to inactivated influenza vaccine. Immunology at the confluence of multidisciplinary approaches, Abstract book, Belgrade, Serbia, December 6<sup>th</sup> -8<sup>th</sup>, 2019, p42. (M64)

### **Провера оригиналности докторске дисертације**

Докторска дисертација кандидата Раисе В. Петровић, Б3018/2014 послата је дана 17.7.2023. године на софтверску проверу оригиналности. Извештај који садржи резултате провере оригиналности ментор је добио дана 17.7.2023. године. Проверу је урадила Универзитетска библиотека Светозар Марковић у Београду коришћењем програма iThenticate. Резултати електронске провере ове докторске дисертације показују да индекс подударности износи 14% (520 поклапања из 154 извора). Овај степен подударности последица је личних имена, афилијација комисије и аутора, библиографских података о коришћеној литератури, а пре свега општих ревијских радова који се често цитирају, општих места и података, као што су скраћенице и пуни називи молекула и ћелија, описа експерименталних процедура у поглављу Материјал и методе које се користе у групи у којој аутор ради и које се описују на идентичан, прецизан и јасан начин како би испуниле основну намену: могућност њиховог пуног разумевања и извођења од стране других истраживача, што је у складу са чланом 9. Правилника. Највећи проценат поклапања (2%)

је са две докторске дисертације (др Јасмине Ђуретић и др Иване Ђурувије) које су проистекле из исте истраживачке групе и где је обрађивана слична проблематика и коришћена слична методологија, али са напоменом да је за потребе тих истраживања коришћена друга врста експерименталних животиња. Поклапање од 2% је и са претходно публикованим резултатима проистеклим из дисертације докторанда. Поклапање са осталим изворима износи 1% или <1%. С обзиром на наведено, а у складу са чланом 9. Правилника о поступку провере оригиналности докторских дисертација, извештај указује на оригиналност докторске дисертације (позитивна оцена) кандидата Раисе В. Петровић, под насловом „Полне разлике у имунском одговору на вакцину против грипа код мишева различитих сојева и узраста”, те се прописани поступак припреме за њену одбрану може наставити.

### **Мишљење и предлог Комисије**

Докторска дисертација Раисе Петровић, под насловом: "Полне разлике у имунском одговору на вакцину против грипа код мишева различитих сојева и узраста", израђена је у потпуности у сагласности са правилником добре научне праксе. Поштујући основне етичке и научне стандарде при извођењу експеримената и изношењу резултата истраживања, кандидаткиња је показала добро познавање релевантне научне литературе, способност да уочи проблем и дефинише адекватан научни приступ за његово решавање, као и да је овладала већим бројем научних метода неопходних за истраживања у области њеног истраживања. Осим тога, не мање важно, кандидаткиња је показала и значајан степен компетентности и инвентивности у интерпретирању резултата истраживања. Квалитет научних часописа и њихова релевантност за предмет истраживања, јасно говоре о значају одабраног предмета истраживања и добијених резултата. Резултати су публиковани у пет радова у међународним часописима, од чега су два рада у врхунским међународним часописима (M21), два су у истакнутим међународним часописима (M22) и један у међународном часопису (M23). Кандидаткиња је део резултата своје дисертације изложила у виду једног саопштења на скупу националног значаја штампаног у изводу (M64). На основу свега претходно изнетог Комисија утврђује да је кандидаткиња успешно испунила све постављене циљеве, а да добијени резултати представљају оригиналан и значајан допринос важној и актуелној области истраживања каква је имунологија/вакцинологија.

Последично, Комисија са задовољством предлаже Наставно-научном већу Биолошког факултета– Универзитета у Београду да прихвати извештај Комисије о докторској дисертацији Раисе Петровић под насловом "Полне разлике у имунском одговору на вакцину против грипа код мишева различитих сојева и узраста", и да га упути на даљу процедуру усвајања Већу области природних наука Универзитета у Београду ради добијања сагласности за јавну одбрану докторске тезе.

У Београду, 17.7.2023. године

**КОМИСИЈА:**

\_\_\_\_\_  
др Гордана Лепосавић, редовни професор у пензији, Универзитет у Београду –  
Фармацеутски факултет

\_\_\_\_\_  
др Невена Арсеновић Ранин, редовни професор, Универзитет у Београду –  
Фармацеутски факултет

\_\_\_\_\_  
др Ирена Живковић, научни саветник, Институт за вирусологију, вакцине и  
серуме „Торлак“

\_\_\_\_\_  
др Катарина Митић, виши научни сарадник, Универзитет у Београду –  
Биолошки факултет

\_\_\_\_\_  
др Тања Лунић, научни сарадник, Универзитет у Београду  
Биолошки факултет