

Примљено: 08.12.2016.			
ОРГ. ЈЕД.	Б р о ј	Прилог	Вредност
01	4708		

**NASTAVNO-NAUČNOM VEĆU PRIRODNO-MATEMATIČKOG
FAKULTETA UNIVERZITETA U NIŠU**

Na sednici Nastavno-naučnog veća Prirodno-matematičkog fakulteta u Nišu, održanoj dana 16.11.2016. godine, doneta je Odluka (br. 1192/1-01) o obrazovanju Komisije za sprovođenje postupka za sticanje naučnog zvanja viši naučni saradnik kandidatkinje dr Katarine Mitić, naučnog saradnika Departmana za biologiju i ekologiju Prirodno-matematičkog fakulteta, Univerziteta u Nišu. Komisija je obrazovana u sastavu:

dr Biljana Božić, vanredni profesor Biološkog fakulteta, Univerziteta u Beogradu, uža naučna oblast Imunologija- predsednik

dr Miljana Momčilović, viši naučni saradnik Instituta za biološka istraživanja "Siniša Stanković", Univerziteta u Beogradu, uža naučna oblast Imunologija- član

dr Perica Vasiljević, vanredni profesor Prirodno-matematičkog fakulteta, Univerziteta u Nišu, uža naučna oblast Eksperimentalna biologija i biotehnologija- član.

Na osnovu podnete dokumentacije i raspoloživih činjenica, Komisija podnosi sledeći

I Z V E Š T A J

I BIOGRAFIJA

Dr sc. Katarina Mitić je rođena 21.04.1979. godine u Leskovcu.

Obrazovanje

Dr sc. Katarina Mitić je upisala studije na Biološkom fakultetu u Beogradu, smer Molekularna biologija i fiziologija školske 1998/99. godine, a diplomirala je 2004. godine na izbornoj oblasti Eksperimentalna biomedicina sa srednjom ocenom 9.14 i ocenom 10 na diplomskom ispitu. Eksperimentalni deo diplomskog rada pod nazivom "Uticaj stresa i beta-endorfina na inflamatorni odgovor u dva inbredna soja pacova" uradila je u Centru

za imunološka istraživanja Instituta za virusologiju, vakcine i serume "Torlak" u Beogradu.

Poslediplomske studije iz oblasti Imunobiologija upisala je na Biološkom fakultetu u Beogradu školske 2004/05. godine. Usled reforme obrazovanja u skladu sa konvencijom Univerziteta u Bolonji, 2006. godine je prebačena na doktorske studije iz oblasti Animalna i humana fiziologija (modul Biomedicinska fiziologija) na Biološkom fakultetu u Beogradu. Eksperimentalni deo doktorske disertacije uradila je u Centru za imunološka istraživanja Instituta za virusologiju, vakcine i serume "Torlak".

Kandidatkinja je 04.11.2011. godine odbranila doktorsku disertaciju iz oblasti imunofarmakologije pod nazivom "Modulatorna svojstva neuropeptida Y (NPY) i njemu srodnih peptida u inflamatornom odgovoru pacova" na Biološkom fakultetu Univerziteta u Beogradu, pred komisijom u sastavu: dr sc. Stanislava Stanojević, mentor, /Institut za virusologiju, vakcine i serume "Torlak"/, prof. dr Biljana Božić /Biološki fakultet, Univerzitet u Beogradu/ i prof. dr Jelena Đorđević /Biološki fakultet, Univerzitet u Beogradu/.

Radno iskustvo

Radni odnos na određeno vreme dr sc. Katarina Mitić je zasnovala 01.01.2005. godine kao istraživač-pripravnik u Sektoru za naučno-istraživački rad Instituta za virusologiju, vakcine i serume "Torlak" u Beogradu. U zvanje istraživač-saradnik izabrana je 05. marta 2008. godine, a u isto zvanje reizabrana je 09. februara 2011. Od 30.12.2010. godine kandidatkinja je zasnovala stalni radni odnos u Sektoru za naučno-istraživački rad Instituta za virusologiju, vakcine i serume "Torlak", gde je nakon sticanja titule doktora bioloških nauka, radila kao naučni saradnik do 01.03.2013. godine (odlukom Komisije za sticanje naučnih zvanja u Beogradu u naučno zvanje naučnog saradnika izabrana je 18.07.2012. god.). Od 01. maja 2013. godine dr sc. Katarina Mitić je zaposlena na Prirodno-matematičkom fakultetu Univerziteta u Nišu, kao naučni saradnik Departmana za biologiju i ekologiju.

Naučno-istraživačka aktivnost

Dr sc. Katarina Mitić je od 01.01.2005. godine kao istraživač-pripravnik angažovana na projektu osnovnih istraživanja pod nazivom "Uloga hormona, neuropeptida i kateholamina u modulaciji sazrevanja limfocita i funkcija zrelih ćelija imunskog sistema", (Ministarstvo za nauku, tehnologiju i razvoj Republike Srbije, oblast medicina, br. 1239). Istraživački rad je započela ispitivanjem uticaja stresa i β -endorfina u modulaciji inflamatornog odgovora u dva genetski različita soja pacova. Od 2006. godine rad dr sc. Katarine Mitić se nastavlja u okviru projekta iz oblasti medicine "Neuroendokrina modulacija imunskog odgovora: uloga simpato-adrenomedularnog sistema", registrovanog kod Ministarstva nauke Republike Srbije pod oznakom 145049. Istraživanja je nastavila ispitivanjem uticaja opioidnih peptida i neuropeptida koji su zajednički neuroendokrinom i imunskom sistemu na različite funkcije ćelija imunskog sistema, testiranih u *in vivo* i *in vitro* modelima. Rad dr sc. Katarine Mitić se od 2011. godine nastavlja u okviru projekta "Plastičnost imunskog sistema tokom starenja: imunomodulatorni potencijal estrogena" (Ministarstvo prosvete i nauke Republike Srbije, oblast medicina, oznaka 175050). Od 2013. godine kandidatkinja je kao naučni saradnik angažovana na projektu osnovnih istraživanja "Kombinatorne biblioteke heterogenih katalizatora, prirodnih proizvoda, modifikovanih prirodnih proizvoda i njihovih analoga: put ka novim biološki aktivnim agensima" registrovanog kod Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije pod brojem 172061 (oblast hemija), koji se realizuje na Prirodno-matematičkom fakultetu Univerziteta u Nišu pod rukovodstvom prof. dr Nika Radulovića. Dr sc. Katarina Mitić rangirana je kao istraživač A1 kategorije prema poslednjoj kategorizaciji istraživača iz 2010. godine.

Dr sc. Katarina Mitić je do sada objavila 4 rada u vrhunskim međunarodnim časopisima, 15 radova u istaknutim međunarodnim časopisima, 8 radova u međunarodnim časopisima i 1 rad saopšten na skupu međunarodnog značaja objavljen u celini. Na skupovima međunarodnog značaja učestvovala je sa 17 saopštenja, a na skupovima nacionalnog značaja sa 7 saopštenja. Deo rezultata diplomskog rada dr sc. Katarine Mitić je objavljen u časopisu ranga M22 (rad 4) i saopšten na međunarodnim skupovima (saopštenja 18, 22, 28, 29 i 33.). Deo rezultata istraživanja dr sc. Katarine

Mitić je predstavljen na Osmom svetskom kongresu o inflamaciji (Kopenhagen, 16.06.-20.06.2007. godine), a Naučni komitet Kongresa je izabrao dr sc. Katarinu Mitić kao jednog od najuspešnijih mladih naučnika na Kongresu da svoj rad usmeno izloži. Rad pod brojem 17 je u celini objavljen u soplementu časopisa međunarodnog značaja Inflammation Research (kategorije M33), a dr sc. Katarina Mitić je jedan od dobitnika I nagrade na Kongresu. Iz doktorske disertacije dr sc. Katarine Mitić su proistekli radovi objavljeni u časopisima ranga M22 (radovi 11 i 39) i M23 (rad 15) i saopšteni na međunarodnim i nacionalnim naučnim skupovima (saopštenja 19, 21, 25, 31 i 35). Od izbora u naučno zvanje naučni saradnik objavila je 2 rada u vrhunskim međunarodnim časopisima, 6 radova u istaknutim međunarodnim časopisima, 3 rada u međunarodnim časopisima i 5 saopštenja na naučnim skupovima međunarodnog i nacionalnog značaja.

II BIBLIOGRAFIJA

OBJAVLJENI RADOVI

(klasifikacija prema Pravilniku o postupku i načinu vrednovanja i kvantitativnom iskazivanju naučnoistraživačkih rezultata istraživača)

Napomena: Prilikom klasifikacije časopisa uzet je u obzir rang časopisa na ISI journal listi u okviru odgovarajuće naučne oblasti

OBJAVLJENI RADOVI PRE IZBORA U ZVANJE NAUČNI SARADNIK

1. OBJAVLJENI RADOVI MEĐUNARODNOG ZNAČAJA (M20)

M21. Rad u vrhunskom međunarodnom časopisu (M = 8)

1. Stanojević S, Vujić V, Kovačević-Jovanović V, **Mitić K**, Kosec D, von Horsten S, Dimitrijević M. Age-related effect of peptide YY (PYY) on paw edema in the rat: The function of Y1 receptors on inflammatory cells. *Experimental Gerontology* 2006, 41 (8): 793- 799. (Gerijatrija i gerontologija 8/30; 2006: IF 2,930)
2. Stanojević S, **Mitić K**, Vujić V, Kovačević-Jovanović V, Dimitrijević M. Exposure to acute physical and psychological stress alters the response of rat macrophages to corticosterone, neuropeptide Y and beta-endorphin. *Stress-the International Journal On The Biology Of Stress* 2007, 10 (1): 65-73. (Bihevioralne nauke 14/47; 2008: IF 2,952)

M22. Rad u istaknutom međunarodnom časopisu (M = 5)

3. Dimitrijević M, Stanojević S, Mičić S, Vujić V, Kovačević-Jovanović V, **Mitić K**, von Horsten S, Kosec D. Neuropeptide Y (NPY) modulates oxidative burst and nitric oxide production in carrageenan-elicited granulocytes from rat air pouch. *Peptides* 2006, 27 (12): 3208-3215. (Farmakologija i farmacija 65/199; 2006: IF 2,701)
4. Stanojević S, **Mitić K**, Vujić V, Kovačević-Jovanović V, Dimitrijević M. Beta-endorphin differentially affects inflammation in two inbred rat strains. *European Journal Of Pharmacology* 2006, 549 (1-3): 157-165. (Farmakologija i farmacija 72/199; 2006: IF 2,522)
5. Miletić T, Kovačević-Jovanović V, Vujić V, Stanojević S, **Mitić K**, Lazarević-Macanović M, Dimitrijević M. Reactive oxygen species (ROS), but not nitric oxide (NO), contribute to strain differences in the susceptibility to experimental arthritis in rats. *Immunobiology* 2007, 212 (2): 95-105. (Imunologija 53/119; 2007: IF 2,886)
6. Stanojević S, **Mitić K**, Vujić V, Kovačević-Jovanović V, Dimitrijević M. The influence of stress and methionine-enkephalin on macrophage functions in two inbred rat strains. *Life Sciences* 2007, 80 (10): 901-909. (Farmakologija i farmacija 95/205; 2007: IF 2,257)
7. Stanojević S, Vujić V, **Mitić K**, Kuštrimović N, Kovačević-Jovanović V, Miletić T, Dimitrijević M. Methionine-enkephalin modulation of hydrogen peroxide (H₂O₂) release by rat peritoneal macrophages involves different types of opioid receptors. *Neuropeptides* 2008, 42: 147-158. (Neuronauke 98/211; 2008: IF 2,492)
8. Dimitrijević M, Stanojević S, **Mitić K**, Kuštrimović N, Vujić V, Miletić T, Kovačević-Jovanović V. The anti-inflammatory effect of neuropeptide Y (NPY) in rats is dependent on dipeptidyl peptidase 4 (DP4) activity and age. *Peptides* 2008, 29: 2179-2187. (Farmakologija i farmacija 91/219; 2008: IF 2,565)
9. Dimitrijević M, Pilipović I, Stanojević S, **Mitić K**, Radojević K, Pešić V, Laposavić G. Chronic propranolol treatment affects expression of adrenoceptors on peritoneal macrophages and their ability to produce hydrogen peroxide and nitric oxide. *Journal of Neuroimmunology* 2009, 211: 56-65. (Imunologija 61/128; 2009: IF 2,841)
10. Dimitrijević M, Stanojević S, **Mitić K**, Kuštrimović N, Vujić V, Miletić T, Kovačević-Jovanović V. Modulation of granulocyte functions by peptide YY in the rat: age-related differences in Y receptors expression and plasma dipeptidyl peptidase 4 activity. *Regulatory Peptides* 2010, 159: 100-109. (Fiziologija 32/78; 2010: IF 2,473)

11. **Mitić K**, Stanojević S, Kuštrimović N, Vujić V, Dimitrijević M. Neuropeptide Y modulates functions of inflammatory cells in the rat: Distinct role for Y1, Y2 and Y5 receptors. *Peptides* 2011, 32: 1626-1633. (Farmakologija i farmacija 114/261; 2011: IF 2,434)

M23. Rad u međunarodnom časopisu (M = 3)

12. Miletić T, Kovačević-Jovanović V, Stanojević S, Vujić V, Kosec D, **Mitić K**, Dimitrijević M. Strain differences and the role for HSP47 and HSP70 in adjuvant arthritis in rats. *Scandinavian Journal Of Immunology* 2006, 64 (6): 623-632. (Imunologija 74/117; 2006: IF 2,090)
13. Stanojević S, Kuštrimović N, **Mitić K**, Miletić T, Vujić V, Kovačević-Jovanović V, Dimitrijević M. The effects of corticosterone and beta-endorphin on adherence, phagocytosis and hydrogen peroxide production of macrophages isolated from Dark Agouti rats exposed to acute stress. *Neuroimmunomodulation* 2008, 15: 108-116. (Imunologija 107/121; 2008: IF 1,212)
14. Kovačević-Jovanović V, **Mitić K**, Stanojević S, Miletić T, Vujić V, Dimitrijević M. Production of H₂O₂ and NO by rat peritoneal macrophages in response to gut commensal bacteria. *Acta Veterinaria* 2009, 59: 111-122. (Veterinarske nauke 118/142; 2009: IF 0,179)
15. **Mitić K**, Miletić T, Kovačević-Jovanović V, Kuštrimović N, Kosec D, Dimitrijević M, Stanojević S. Phenotype changes induced by immunization with encephalitogen affected the functions of peritoneal macrophages in two rat strains with different sensitivity to experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) induction. *Acta Veterinaria* 2010, 60: 105-121. (Veterinarske nauke 127/145; 2010: IF 0,169)
16. Kuštrimović N, **Mitić K**, Dimitrijević M, Vujić V, Kovačević-Jovanović V, Miletić T, Stanojević S. Strain differences in concanavalin A- induced paw edema in the rat: Involvement of histamine H1 and H2 receptors. *Acta Veterinaria* 2011, 61: 119-132. (Veterinarske nauke 132/145; 2011: IF 0,167)

1.4. M33. Rad saopšten na skupu međunarodnog značaja štampan u celini (M = 1)

17. **Mitić K**, Stanojević S, Kuštrimović N, Dimitrijević M. Strain differences in peritoneal macrophage activity and susceptibility to experimental allergic encephalomyelitis induction in rats. *Inflammation Research* 2007, 56 Suppl. 3: S495-S498.

2. RADOVI OBJAVLJENI U IZVODIMA

M34. Saopštenje sa međunarodnog naučnog skupa štampano u izvodu - u soplementu odgovarajućeg međunarodnog časopisa (M = 0,5)

18. **Mitić K**, Dimitrijević M, Vujić V, Kovačević-Jovanović V, Stanojević S. The influence of restraint stress and beta-endorphin on inflammatory edema and macrophage function in AO rats. *Journal of Neuroimmunology* 2004, 154, p 140.
19. **Mitić K**, Stanojević S, Kuštrimović N, Dimitrijević M. Strain differences in peritoneal macrophage activity and susceptibility to experimental allergic encephalomyelitis induction in rats. *Inflammation Research* 2007, vol. 56, Suppl. 3, S454.
20. Kuštrimović N, **Mitić K**, Kovačević-Jovanović V, Miletić T, Vujić V, Dimitrijević M, Stanojević S. Pharmacological characterization of the Concanavalin A-induced paw edema in two inbred rat strains. *Serbian Journal of Experimental and Clinical Research* 2008, vol. 9, Suppl. No. 1, p 95.
21. **Mitić K**, Kuštrimović N, Kovačević-Jovanović V, Miletić T, Vujić V, Dimitrijević M, Stanojević S. Strain differences in peritoneal macrophage activity in experimental autoimmune encephalomyelitis in rats. *Serbian Journal of Experimental and Clinical Research* 2008, vol. 9, Suppl. No. 1, p 97.
22. Stanojević S, **Mitić K**, Kuštrimović N, Kovačević-Jovanović V, Miletić T, Vujić V, Dimitrijević M. Strain differences in the effect of acute restraint stress on peritoneal macrophage activity in rats. *Serbian Journal of Experimental and Clinical Research* 2008, vol. 9, Suppl. No. 1, p 101.
23. Dimitrijević M, Stanojević S, **Mitić K**, Kuštrimović N, Vujić V, Miletić T, Kovačević-Jovanović V. The anti-inflammatory effect of neuropeptide Y (NPY) in rats is dependent on dipeptidyl peptidase IV (DPIV) activity and age. *Serbian Journal of Experimental and Clinical Research* 2008, vol. 9, Suppl. No. 1, p 93.
24. Dimitrijević M, Pilipović I, Stanojević S, **Mitić K**, Radojević K, Pešić V, Laposavić G. Chronic propranolol treatment affects expression of adrenoceptors on peritoneal macrophages and their ability to produce hydrogen peroxide and nitric oxide. *European Journal of Immunology* 2009, vol. 39, No. S1, S98 (PA07/94).
25. Stanojević S, **Mitić K**, Kuštrimović N, Miletić T, Kovačević-Jovanović V, Kosec D, Dimitrijević M. The changes in peritoneal macrophage phenotype and functions at the early stages following immunization for experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) reflected different susceptibility to EAE induction in two rat strains. *European Journal of Immunology* 2009, vol. 39, No. S1, S99 (PA07/94).
26. Kuštrimović N, **Mitić K**, Dimitrijević M, Vujić V, Stanojević S. Concanavalin A-induced paw edema: The contribution of C-sensory neurons and mast cells. *Inflammation Research* 2011, vol. 60, Suppl. 1, S87.

M34. Saopštenje sa međunarodnog naučnog skupa štampano u izvodu (M = 0,5)

27. **Mitić K**, Stanojević S, Vujić V, Kovačević-Jovanović V, Dimitrijević M. Beta-endorphin potentiates rat paw edema through delta/kappa opioid receptor complexes. The First Joint Meeting of European National Societies of Immunology (16th European Congress of Immunology), Paris, 06.09.-09.09. 2006.
28. Kuštrimović N, **Mitić K**, Stanojević S, Dimitrijević M. Opposing effects of β -endorphin and restraint stress on paw inflammation reflect changes in the functions of inflammatory cells. 2nd World Conference of Stress (3rd Cell Stress Society International Congress on Stress Responses in Biology and Medicine), Budapest, 23.08.-26.08. 2007.
29. Stanojević S, Kuštrimović N, **Mitić K**, Vujić V, Kovačević-Jovanović V, Dimitrijević M. The effect of restraint stress on rat inflammatory edema: the role of specific receptors expressed in paw tissue. 6th World Congress on Stress, Vienna, 11.10.-13.10.2007.
30. Stanojević S, Kuštrimović N, **Mitić K**, Vujić V, Aleksić I, Dimitrijević M. The effect of mast cells depletion on thioglycollate-induced peritoneal cells phenotype and function in two inbred rat strains. 25th Annual EMDS Meeting, Clinical and Fundamental Aspects of Monocyte, Macrophage and DC Plasticity, Brussels, 22.09.-24.09.2011.

M64. Saopštenje sa skupa nacionalnog značaja štampano u izvodu (M = 0,2)

31. **Mitić K**, Stanojević S, Kuštrimović N, Dimitrijević M. Sojne razlike u aktivnosti peritonealnih makrofaga i osetljivosti na indukciju eksperimentalnog alergijskog encefalomijelitisa kod pacova. Peti naučni sastanak Udruženja alergologa i kliničkih imunologa Srbije i Društva imunologa Srbije, Beograd, 22.03.-24. 03. 2007.
32. Miletić T, Kovačević-Jovanović V, Stanojević S, Vujić V, Kosec D, **Mitić K**, Dimitrijević M. Uloga HSP47 i HSP70 u adjuvantnom artritisu kod pacova. Peti naučni sastanak Udruženja alergologa i kliničkih imunologa Srbije i Društva imunologa Srbije, Beograd, 22.03.-24. 03. 2007.
33. Kuštrimović N, **Mitić K**, Stanojević S, Dimitrijević M. Efekti beta-endorfina i stresa na inflamatorni edem šape i aktivnost inflamatornih ćelija. Peti naučni sastanak Udruženja alergologa i kliničkih imunologa Srbije i Društva imunologa Srbije, Beograd, 22.03.-24. 03. 2007.
34. Kovačević-Jovanović V, Miletić T, **Mitić K**, Stanojević S, Vujić V, Dimitrijević M. Humoralni imunski odgovor na antigene bakterijske crevne flore u dva soja

pacova. Peti naučni sastanak Udruženja alergologa i kliničkih imunologa Srbije i Društva imunologa Srbije, Beograd, 22.03.-24. 03. 2007.

35. **Mitić K**, Dimitrijević M, Kuštrimović N, Vujić V, Kovačević-Jovanović V, Stanojević S. Supresivni efekti NPY na funkcije granulocita kod pacova: uloga Y2 i Y5 receptora. Šesti naučni sastanak Društva imunologa Srbije, Beograd, 05.05.2011.
36. Kuštrimović N, **Mitić K**, Vujić V, Dimitrijević M, Stanojević S. Uloga mast ćelija u inflamaciji šape u dva inbredna soja pacova, Dark Agouti i Albino Oxford. Šesti naučni sastanak Društva imunologa Srbije, Beograd, 05.05.2011.

OBJAVLJENI RADOVI POSLE IZBORA U ZVANJE NAUČNI SARADNIK

1. OBJAVLJENI RADOVI MEĐUNARODNOG ZNAČAJA (M20)

M21. Rad u vrhunskom međunarodnom časopisu (M = 8)

37. Dimitrijević M, Stanojević S, Kuštrimović N, **Mitić K**, Vujić V, Aleksić I, Radojević K, Lepasavić G. The influence of aging and estradiol to progesterone ratio on rat macrophage phenotypic profile and NO and TNF- α production. *Experimental Gerontology* 2013, 48 (11): 1243-1254. (Gerijatrija i gerontologija 8/49; 2013: IF 3,529)
38. Radulović NS, Filipović SI, Zlatković DB, Đorđević MR, Stojanović NM, Randjelović PJ, **Mitić KV**, Jevtović-Stoimenov TM, Randelović VN. Immunomodulatory pinguisane-type sesquiterpenes from the liverwort *Porella cordaeana* (Porellaceae): The “new old” furanopinguisanol and its oxidation product exert mutually different effects on rat splenocytes. *RSC Advances* 2016, 6 (48): 41847-41860. (Hemija, multidisciplinarne nauke 33/157; 2014: IF 3,840)

M22. Rad u istaknutom međunarodnom časopisu (M = 5)

39. Dimitrijević M, **Mitić K**, Kuštrimović N, Vujić V, Stanojević S. NPY suppressed development of experimental autoimmune encephalomyelitis in Dark Agouti rats by disrupting costimulatory molecule interactions. *Journal of Neuroimmunology* 2012, 245: 23-31. (Imunologija 63/137; 2012: IF 3,033)
40. Stanojević S, Dimitrijević M, Kuštrimović N, **Mitić K**, Vujić V, Lepasavić G. Adrenal hormone deprivation affects macrophage catecholamine metabolism and β_2 -adrenoceptor density, but not propranolol stimulation of tumour necrosis factor- α production. *Experimental Physiology* 2013, 98 (3): 665-678. (Fiziologija 28/81; 2013: IF 2,871)

41. Stanojević S, Kuštrimović N, **Mitić K**, Vujić V, Aleksić I, Dimitrijević M. Peritoneal mast cell degranulation differently affected thioglycollate-induced macrophage phenotype and activity in Dark Agouti and Albino Oxford rats. *Life Sciences* 2013, 93 (16): 564-572. (Farmakologija i farmacija 124/256; 2013: IF 2,296)
42. Radulović NS, Zlatković DB, **Mitić KV**, Randjelović PJ, Stojanović NM. Synthesis, spectral characterization, cytotoxicity and enzyme-inhibiting activity of new ferrocene-indole hybrids. *Polyhedron* 2014, 80: 134-141. (Hemija, neorganska i nuklearna 19/45; 2014: IF 2,011)
43. Stanojević S, Kuštrimović N, **Mitić K**, Vujić V, Dimitrijević M. Role of mast cells and C-sensory fibers in concanavalin-A induced paw edema in two rat strains. *Inflammation* 2015, 38 (4): 1434-1449. (Imunologija 82/150; 2015: IF 2,618)
44. Živković I, Rajnpreht I, Minić R, **Mitić K**, Aleksić I, Kadrić J, Petrušić V. Characterization of Intor:Swiss albino mice adopted in the Institute of Virology, Vaccines and Sera -Torlak, Belgrade in the early twentieth century. *Acta Veterinaria* 2016, 66 (3): 279-293. (Veterinarske nauke 82/138; 2015: IF 0,741)

M23. Rad u međunarodnom časopisu (M = 3)

45. Kovačević-Jovanović V, Miletić T, Stanojević S, **Mitić K**, Dimitrijević M. Strain differences in the humoral immune response to commensal bacterial antigens in rats. *Acta Microbiologica et Immunologica Hungarica* 2013, 60 (3): 271-288. (Imunologija 138/144; 2013: IF 0,780)
46. Kovačević-Jovanović V, Miletić T, Stanojević S, **Mitić K**, Dimitrijević M. Immune response to gut *Escherichia coli* and susceptibility to adjuvant arthritis in rats. *Acta Microbiologica et Immunologica Hungarica* 2015, 62 (1): 1-19. (Imunologija 138/144; 2013: IF 0,780)
47. **Mitić K**, Muhandes L, Minić R, Petrušić V, Živković I. Optimization and validation of ELISA for pre-clinical trials of influenza vaccine. *Folia Biologica (Praha)*, 2016, /obzirom da ovaj časopis nakon prihvatanja radova za publikaciju ne dodeljuje DOI, prikazan je Reference number: FB2016-997M, a iz uređivačkog odbora časopisa prosleđena nam je informacija da će rad dobiti paginaciji u decembru 2016. god. u šestoj svesci- potvrda o prihvatanju rada i korespondenciji sa uređivačkim odborom data je u Prilogu/. (Biologija 63/86; 2014: IF 1,000)

2. RADOVI OBJAVLJENI U IZVODIMA

M34. Saopštenje sa međunarodnog naučnog skupa štampano u izvodu (M = 0,5)

48. Aleksić II, Kuštrimović NZ, Stanojević SS, **Mitić KV**, Vujić VD, Dimitrijević MI. Age associated changes in phenotype and function of peritoneal macrophages in rats. 26th Annual European Macrophage and Dendritic Cell Society (EMDS) Meeting- Debrecen, 01.09.-03.09.2012.
49. Stojanović NM, Blagojević PD, Randjelović PJ, **Mitić KV**, Miltojević AB, Radulović NS. Polypharmacological properties of *Choisya ternata* Kunth essential oil constituents. Esters of N-methyl anthranilic acid- a new panacea? In: Programme, Book of Abstracts and Participants List of the 45th International Symposium on Essential Oils, Istanbul, 07.09.-10.09.2014., pp. 203.
50. Stojanović NM, Radulović NS, Randjelović PJ, Ilić IR, Miltojević AB, **Mitić KV**, Krstić V, Blagojević PD. Effects of methyl and isopropyl N-methylanthranilates from *Choisya ternata* Kunth (Rutaceae) in rat models of different diseases. 2nd International Conference on Natural Product Utilization, Plovdiv, 14.10.-17.10.2015. In: Book of Abstracts, pp. 293.
51. Stojanović N, Radulović N, Filipović S, Zlatković D, Đorđević M, Randjelović P, **Mitić K**, Jevtović-Stoimenov T, Randelović V. Immunomodulatory activity of pinguisane-type sesquiterpenes from the essential oil of the liverwort *Porella cordaeana* (Hub.) Moore (Porellaceae). In: Programme, Book of Abstracts and Participants List of the 47th International Symposium on Essential Oils, Nica, 11.09.-14.09.2016., pp. 95.

M64. Saopštenje sa skupa nacionalnog značaja štampano u izvodu (M = 0,2)

52. Stanojević S, Dimitrijević M, Kuštrimović N, **Mitić K**, Pilipović I, Radojević K, Vujić V, Laposavić G. Neuroendokrino/parakrino/autokrino modulatorno delovanje kateholamina na sekretornu aktivnost makrofaga: uticaj glukokortikoida. Svetski dan imunologije- Imunski sistem i patološka stanja: mehanizmi i modulacija. SANU, Beograd, 23.04.2013.

III ANALIZA RADOVA

Naučni radovi i saopštenja dr sc. Katarine Mitić mogu se grupisati, prema problematici koju tretiraju, u sledeće celine:

- 1. Ispitivanje imunomodulatornih svojstava neuropeptida iz familije neuropeptida Y (NPY) (radovi 1, 3, 8, 10, 11, 39; saopštenja 23 i 35)**

Ispitujući starenjem uslovljene promene u imunomodulatornom kapacitetu NPY, pokazano je da ovaj peptid suprimira razvoj inflamatornog edema šape kod starih i adultnih ali ne i kod mladih pacova DA soja, vezujući se za Y1 i Y5 receptore.

Pokazano je i da aktivnost enzima dipeptidil peptidaze 4 (DP4), ključnog u degradaciji NPY do bioaktivnih peptida koji nemaju afinitet za Y1 subtip receptora, tokom starenja opada u plazmi, ali se povećava u makrofagima, i dolazi do povećanja ekspresije membranske forme ovog enzima, CD26. Sa druge strane, peptid YY (PYY) primenjen *in vivo* smanjuje akumulaciju granulocita u dorzalni vazdušni mehur ("air pouch") kod starih pacova AO soja i drastično smanjuje njihovu fagocitnu sposobnost i sposobnost produkcije H₂O₂, što je praćeno i smanjenjem aktivnosti enzima DP4 u plazmi, dok ove promene nisu primećene kod mladih i adultnih pacova. Međutim, ekspresija specifičnih Y1, Y2 i Y5 receptora je niža na granulocitima dorzalnog vazdušnog mehura kod adultnih i starih pacova u odnosu na mlade. Generalno, starenjem se povećava anti-inflamatorni kapacitet NPY i PYY, što je verovatno posredovano sojno specifičnim promenama aktivnosti DP4 u plazmi i stepenom ekspresije Y receptora na makrofagima i granulocitima.

Istraživanja su pokazala da NPY primenjen *in vivo* smanjuje broj regrutovanih granulocita u dorzalni vazdušni mehur indukovanih lipopolisaharidom kod pacova DA soja. Takođe, *in vivo* tretman NPY suprimira adherencu granulocita aktivacijom Y2/Y5 receptora, dok aktivacijom Y1/Y2 receptora smanjuje sposobnost fagocitoze. Sa druge strane, *in vitro* tretman NPY aktivacijom Y1 subtipa receptora stimuliše adherencu i fagocitozu monocita i granulocita periferne krvi intaktnih pacova DA soja. Uočene razlike između *in vivo* i *in vitro* efekata NPY na funkcije inflamatornih ćelija najverovatnije su posledica visoke aktivnosti enzima DP4 u plazmi pacova DA soja. Dalja ispitivanja su pokazala da *in vivo* tretman NPY suprimira razvoj kliničkih simptoma EAE kod pacova DA soja, kao i da u piku bolesti redukuje broj infiltrirajućih ćelija kičmene moždine sa ispoljenim CD28, CD11b ili CD80 markerom. Supresija EAE je praćena promenama i na periferiji, odn. u drenirajućim limfnim čvorovima, gde je detektovana smanjena ekspresija CD80 i CD86 kostimulatornih molekula na ED1+ makrofagima i OX-62+ dendritičnim ćelijama. Kako kombinovani tretman NPY sa inhibitorom enzima

DP4 (Ile-Thia) nije suprimirao razvoj EAE, efekti samog NPY su najverovatnije posredovani vezivanjem za Y2 i Y5 subtip receptora.

2. Ispitivanje uloge opioidnog sistema u imunomodulaciji

(radovi 4, 6, 7, 13; saopštenja 18, 27, 28, 33)

U *in vivo* modelu inflamatornog edema šape indukovano konkanavalinom A, ispitivanja uticaja lokalnog ubrizgavanja opioidnih peptida su pokazala da (a) metionin-enkefalin (met-enkefalin) smanjuje edem inflamirane šape kod pacova DA soja aktivacijom δ opioidnih receptora, a značajno povećava edem kod pacova AO soja vezujući se za μ i κ opioidne receptore; (b) β -endorfin potencira edem inflamirane šape kod pacova DA soja a smanjuje ga kod pacova AO soja aktivacijom δ i κ opioidnih receptora.

Met-enkefalin u uslovima suboptimalne stimulacije respiratornog praska različito menja produkciju vodonik-peroksida (H_2O_2) peritonealnih makrofaga Wistar pacova. Korišćenjem specifičnih antagonista određenih tipova opioidnih receptora, ili kombinacijom dva ili tri antagonista određenih tipova opioidnih receptora, pokazano je da met-enkefalin (a) stimuliše produkciju H_2O_2 aktivacijom δ_1 i δ_2 opioidnih receptora ili funkcionalnom interakcijom između μ i κ opioidnih receptora i (b) suprimira produkciju H_2O_2 zahvaljujući funkcionalnom interakcijama između δ_1 i μ , δ_2 i μ , odnosno δ_1 i κ opioidnih receptora peritonealnih makrofaga.

β -endorfin u *in vitro* uslovima suprimira fagocitozu i povećava produkciju azot oksida (NO) u granulocitima izolovanim iz dorzalnog vazdušnog mehura ("air pouch") pacova AO soja, dok dozno-zavisno moduliše obe funkcije makrofaga izolovanih iz pacova DA soja.

3. Ispitivanje uticaja stresa na imunološku reaktivnost

(radovi 2, 4, 6; saopštenja 18, 22, 28, 29, 33)

Ispitivanje uticaja akutnog električnog stresa (ES) i stresa prisustva (SP) na funkcije peritonealnih makrofaga inbrednih sojeva pacova je pokazalo da (a) kod pacova DA soja

ES smanjuje adherencu, a SP fagocitnu sposobnost; (b) kod pacova AO soja ES i SP smanjuju fagocitnu sposobnost i produkciju H_2O_2 . Kod makrofaga pacova DA soja prethodno izloženih stresu izostaje supresivni efekat *in vitro* tretmana kortikosteronom i met-enkefalinom na fagocitozu, i supresivni efekat *in vitro* tretmana β -endorfinom na adherencu. Kod makrofaga pacova AO soja prethodno izloženih stresu (a) izostaje supresivni efekat *in vitro* tretmana kortikosteronom na fagocitozu i β -endorfinom na produkciju H_2O_2 ; (b) izostaje stimulatorni uticaj kortikosterona na produkciju H_2O_2 i NPY na adherencu, fagocitozu i produkciju H_2O_2 , i (c) potenciran je supresivni efekat met-enkefalina na produkciju H_2O_2 .

Drugačije eksperimentalno primenjen stres model, "restraint" stres (stres usled nemogućnosti kretanja), kod pacova DA soja dovodi do smanjenja, a kod pacova AO soja do povećanja intenziteta inflamacije šape, dok intraplantarna primena opioidnog peptida β -endorfina ima suprotne efekte u odnosu na "restraint" stres kod oba soja pacova. "Restraint" stres takođe dovodi do smanjenja adherence i povećanja fagocitne sposobnosti makrofaga pacova DA soja, i ukida stimulatorni uticaj *in vitro* blokade α adrenergičkih i opioidnih receptora na adherencu. Sa druge strane, izlaganje "restraint" stresu ne menja funkcije peritonealnih makrofaga pacova AO soja, ali povećava njihovu osetljivost na *in vitro* blokadu histaminskih H_2 receptora, dovodeći do smanjenja adherence i fagocitoze. Može se zaključiti da izlaganje pacova akutnom električnom stresu, stresu prisustva ili "restraint" stresu, usled oslobađanja različitih neuroendokrinih medijatora dovodi do promena u lokalnoj mikrosredini i hormonalnom miljeu peritonealnih makrofaga i usled toga menja njihovu osetljivost u testovima adherence, fagocitoze i produkcije H_2O_2 prema naknadnim *in vitro* tretmanima medijatorima stresa i inflamacije ili njihovim blokatorima.

4. Ispitivanje imunoloških parametara značajnih za osetljivost na indukciju autoimunskih inflamatornih oboljenja (radovi 5, 12, 14, 15, 17; saopštenja 19, 21, 25, 31, 32, 34)

Imunizacija pacova kompletnim Freundovim adjuvansom (a) dovodi do razvoja adjuvantnog artritisa (AA) kod pacova DA soja praćenog porastom ekspresije endogenog proteina toplotnog stresa HSP47 u zglobovima i porastom nivoa specifičnih anti-HSP47

antitela u serumu; (b) ne dovodi do pojave kliničkih znakova AA kod pacova rezistentnog AO soja, ali izaziva porast nivoa serumskih antitela specifičnih za mikobakterijski mHSP71. HSP47 i mHSP71 smanjuju proliferaciju limfocita drenirajućih ingvinalnih limfnih čvorova pacova AO soja, rezistentnog na indukciju AA, dok mHSP71 povećava apoptozu limfocita limfnih čvorova pacova DA soja, osetljivog na indukciju AA. Rezultati su pokazali da osetljivost različitih sojeva pacova na indukciju AA zavisi od prisustva prirodnih antitela specifičnih za mikobakterijske proteine, kao i da antitela specifična za triplet mikobakterijskih proteina masa 43-45-50 kD imaju ulogu u patogenezi reindukovane bolesti kod pacova DA soja. Sa druge strane, i u *in vitro* uslovima HSP47 stimuliše produkciju H_2O_2 , dok bakterije crevne flore (*E. Coli* i *P. mirabilis*) stimulišu produkciju H_2O_2 i NO u makrofagima imunizovanih pacova AO soja, sugerišući protektivnu ulogu kiseoničnih radikala u indukciji AA i uljem izazvanog artritisa.

Imunizacija pacova kičmenom moždinom zamorca emulgovanom u kompletnom Freund-ovom adjuvansu (a) dovodi do razvoja EAE kod osetljivog DA soja bez promene u aktivnosti peritonealnih makrofaga; (b) ne dovodi do pojave kliničkih znakova EAE kod pacova AO soja, ali izaziva smanjenje adherence i fagocitoze i povećanje produkcije H_2O_2 peritonealnih makrofaga pacova ovog soja. Veća fagocitna sposobnost makrofaga pacova DA soja u odnosu na makrofage pacova AO soja verovatno je u vezi sa (a) značajno većom zastupljenošću ED1 i značajno manjom zastupljenošću ED2 antigena na ćelijama peritonealnog eksudata i (b) odsustvom povećanja ekspresije CD11b molekula na ne-rezidentnim ćelijama peritonealnog eksudata pacova AO soja nakon imunizacije encefalitogenom.

5. Ispitivanje uticaja glukokortikoida u modulatornom delovanju kateholamina na sekretornu aktivnost makrofaga (radovi 9, 40; saopštenja 24, 52)

Budući da je sinteza kateholamina dokazana u različitim tipovima ćelija imunskog sistema, ispitivana je njihova sinteza u rezidentnim peritonealnim makrofagima pacova, kao i njihovo autokrino/parakrino delovanje na sekreciju H_2O_2 , NO i TNF- α iz ovih

ćelija. Kortisteći imunocitohemijska bojenja i metodu protočne citofluorimetrije pokazali smo da rezidentni peritonealni makrofagi ili barem ED2+ subset peritonealnih makrofaga, poseduju ključni enzim u sintezi kateholamina- tirozin hidroksilazu i eksprimiraju $\alpha 1$ i $\beta 2$ adrenergičke receptore. *In vitro* tretmani makrofaga selektivnim agonistima i antagonistima adrenergičkih receptora su potvrdili učešće β receptora u potencijaciji produkcije NO i učešće α adrenergičkih receptora u supresiji produkcije H_2O_2 . Hronični *in vivo* tretman β adrenergičkim antagonistom propranololom je doveo do porasta produkcije H_2O_2 i NO, kao i do povećanja ekspresije $\beta 2$ i smanjenja ekspresije $\alpha 1$ adrenergičkih receptora. Sa druge strane, nađeno je da, iako odsustvo cirkulišućih kateholamina povećava ekspresiju tirozin-hidroksilaze i $\beta 2$ adrenergičkih receptora (uključenih u modulatorno delovanje kateholamina na sekreciju TNF- α), u odsustvu i cirkulišućih glikokortikoida ne utiče na sekreciju TNF- α iz makrofaga u odgovoru na stimulaciju lipopolisaharidom. *In vivo* tretman propranololom uticao je na povećanje ekspresije tirozin-hidroksilaze i $\beta 2$ adrenergičkih receptora u suspenziji peritonealnih makrofaga, a ove promene su bile praćene povećanjem lipopolisaharidom stimulisane sekrecije TNF- α iz makrofaga *in vitro*. Sa druge strane, davanje propranolola u odsustvu kateholamina i glukokortikoida, nije uticalo na ekspresiju enzima uključenih u metabolizam kateholamina, kao i na ekspresiju $\beta 2$ adrenergičkih receptora, ali je bilo jednako efikasno u povećanju sekrecije TNF- α , kao i u prisustvu ovih hormona, što je impliciralo promene u afinitetu $\beta 2$ adrenergičkih receptora i/ili intracelularnom prenosu signala posredstvom ovih receptora. Rezultati doprinose boljem razumevanju kompleksne interakcije između kateholamina i glukokortikoida u regulaciji sekretorne aktivnosti makrofaga, posebno u pogledu kontrolisane sinteze TNF- α i potenciranja korisnih efekata ovog citokina u odgovoru na lipopolisaharid Gram-negativnih bakterija.

6. Ispitivanje doprinosa mastocita i C senzornih vlakana razvoju inflamacije (radovi 16, 41, 43; saopštenja 20, 26, 30, 36)

Razlike u intenzitetu inflamatornog edema šape indukovano konkanavalinom A kod pacova DA i AO soja potiču od različitog doprinosa histamina i serotonina i aktivacije njihovih odgovarajućih receptora nakon ubrizgavanja konkanavalina A. Rezultati su

ukazali da antagonisti histaminskih H1 i H2 receptora smanjuju edem šape indukovan konkanavalinom A kod pacova DA soja, dok antagonist serotoninskih 5HT₃ receptora smanjuje edem šape kod oba soja pacova. Sa druge strane, blokada kalcijumskih kanala ne utiče na inflamaciju šape izazvanu konkanavalinom A.

Istraživanja su pokazala da prethodna deplecija mastocita potencira inflamatorni edem šape kod pacova DA soja tako što povećava dijametar šape pod inflamacijom i ekstravazaciju plazme, ali smanjuje influks granulocita u šapu. Nasuprot tome, kod pacova AO soja deplecija mastocita dovodi do supresije svih parametara inflamacije. Deplecija mastocita kod pacova DA i AO soja dovodi do smanjenja procenta HIS48+ granulocita šape u piku inflamacije i povećanja procenta ED2+ makrofaga u drenirajućim limfnim čvorovima. Sa druge strane, deplecija mastocita dovodi do povećanja zastupljenosti ED2+ makrofaga u tkivu šape pacova AO soja. Rezultati ukazuju da su medijatori mastocita neophodni za razvoj inflamatornog edema šape i ekstravazaciju plazme kod pacova AO soja, ali ne i kod pacova DA soja, dok su kod oba soja pacova medijatori mastocita neophodni za regrutaciju ćelija u inflamatorni fokus i remodelovanje ćelijskog miljea drenirajućih limfnih čvorova u inflamaciji.

Deplecija C senzornih vlakana izazvana neonatalnim ubrizgavanjem kapsaicina, tokom inflamacije šape pacova DA soja u odraslom dobu dovodi do povećanja dijametara šape pod inflamacijom i ekstravazacije plazme, ali i do smanjenja procenta T limfocita i povećanja procenta rezidentnih makrofaga u drenirajućim limfnim čvorovima pacova.

Tokom razvoja peritonitisa indukovanog tioglikolatnim medijumom kod pacova DA soja povećana je zastupljenost granulocita peritonealnog eksudata što je praćeno povećanjem fagocitoze i sekrecije IL-10, kao i smanjenjem produkcije NO i TNF- α u odnosu na ćelije peritoneuma bez zapaljenja. Kod pacova AO soja tioglikolatni medijum dovodi do smanjenja procenta granulocita, ali i do povećanja produkcije i NO i TNF- α u ćelijama eksudata, pri čemu sekrecija IL-10 ostaje nepromenjena. Deplecija mastocita uticala je na smanjenje procenta ED2+ ćelija eksudata koje ispoljavaju CD86 kostimulatorni molekul i smanjenje sposobnosti ovih ćelija da produkuju H₂O₂ i NO kod pacova DA soja, dok je kod pacova AO soja povećala kako procentualnu zastupljenost ED2+CD86+ ćelija peritoneuma, tako i njihovu fagocitnu sposobnost i nivo produkcije

NO, H₂O₂ i TNF- α . Rezultati pokazuju da peritonealni mastociti verovatno doprinose sojnim razlikama u razvoju peritonitisa.

7. Ispitivanje uticaja polnih hormona i starenja na funkcije i fenotip ćelija urođene imunosti (rad 37; saopštenje 48)

Nakon ovarijektomije izvedene kod pacova AO soja u kasnom prepubertalnom dobu (jedan mesec starosti) ili na kraju reproduktivnog perioda (deset meseci starosti), u različitim starosnim tačkama određivano je ispoljavanje CD163 markera na zrelim, rezidentnim peritonealnim makrofagima (ED2+ ćelije) i merena je sinteza TNF- α i NO. Pokazano je da se tokom starenja smanjuje procenat peritonealnih ćelija koji ispoljavaju CD163 marker, što je udruženo sa redukovanom sintezom pro-infalamtornog citokina TNF- α , ali ne i smanjenom produkcijom NO u rezidentnim makrofagima. Izveden je zaključak da ekspresija ED2 molekula na makrofagima i produkcija TNF- α imaju isti trend promene, koji zavisi od finog balansa estradiola/progesterona, kao i da promene balansa u polnim hormonima različito utiču na produkciju TNF- α i NO u makrofagima. Rezultati jasno ukazuju da balans estradiola i progesterona doprinosi senzitivnoj regulaciji sekretorne aktivnosti makrofaga, čime se dodatno pojašnjava kompleksna uloga i značaj polnih hormona u promenama kojima ćelije urođenog imunskog odgovora podležu tokom starenja. Tokom starenja kod pacova AO soja smanjuje se, kako procenat rezidentnih peritonealnih ćelija koje ispoljavaju ED2 molekul i CD14 marker, tako i lipopolisaharidom stimulisana sinteza TNF- α i NO. Sa druge strane, tokom starenja se kod ovih životinja ne menja zastupljenost ED2+ ćelija u makrofagnoj populaciji indukovanoj tioglikolatnim medijumom, ali se detektuje značajno smanjena sposobnost fagocitoze i snižena ekspresija CD16 molekula. Rezultati su nedvosmisleno pokazali da se menjaju efektorske funkcije ćelija urođenog imuniteta, kao i njihove fenotipske karakteristike i ekspresija aktivacionih molekula/markera, što doprinosi značajnim promenama u nespecifičnom imunskom odgovoru tokom starenja kod pacova.

8. Ispitivanje doprinosa humoralnog imunskog odgovora sojnoj osetljivosti pacova u razvoju adjuvatnog artritisa i odgovoru na bakterijske antigene crevne flore (radovi 45, 46)

Ispitivanja imunskog odgovora na komensalne bakterije kod pacova DA i AO soja pokazala su da je *Escherichia coli* predominantna Gram-negativna bakterija u gastrointestinalnoj flori životinja oba soja, dok je *Proteus mirabilis* izolovan samo kod pacova DA soja. U izolovanim serumima pacova oba soja detektovan je titar specifičnih IgG antitela na antigene *E. coli*. Dalja istraživanja su pokazala da intramuskularna primena komensalnih bakterija kod pacova AO soja pokreće Th1 tip imunskog odgovora (dominantna je sinteza antitela IgG2b subklase), dok pacovi DA soja razvijaju mešoviti Th1/Th2 odgovor na *E. coli* (sinteza antitela i IgG2b i IgG2a subklase), kao i Th1 tip na antigene *P. mirabilis*-a. Kod pacova AO soja je uočeno da se u odgovoru na sopstvenu *E. coli* provocira humoralni imunski odgovor smanjenog intenziteta, ali i da se zato u serumima detektuje viši nivo antitela specifičnih za *P. mirabilis* klase IgG i IgA, kao i povećana proliferacija T limfocita (CD3+ ćelija) u mezenteričnim limfnim čvorovima.

Sledeći set rezultata ukazao je na postojanje sojnih razlika u humoralnom imunskom odgovoru na antigene *E. coli*, predominantne bakterije intestinalne flore pacova DA i AO soja, tokom razvoja AA (indukovanog CFA) i uljem izazvanog artritisa (indukovanog IFA). Naime, Western blot metodom u serumima pacova DA soja obolelih od artritisa detektovana su antitela specifična za proteine *E. coli* molekulske mase između 20 i 30 kDa, dok ovaj tip specifičnih antitela nije bio prisutan u serumima pacova AO soja. Nakon ubrizgavanja CFA i IFA, kod senzitivnog soja pacova uočena je viša produkcija anti-*E. coli* antitela IgM klase, IgG2a subklase i naročito antitela IgG2b subklase (kombinovani Th1/Th2 tip imunskog odgovora), u poređenju sa pacovima AO soja. Sa druge strane, intramuskularna primena *E. coli* pre indukcije artritisa, kod pacova DA soja nije uticala na razvoj i tok kliničke slike ove autoimunske bolesti, kao i na proces aktivacije T limfocita u drenirajućim ingvinalnim limfnim čvorovima. U serumima pacova AO soja detektovan je viši titar IgA antitela, a takođe je i u drenirajućim limfnim čvorovima, metodom protočne citofluorimerije, pokazana veća procentualna zastupljenost aktiviranih CD3+CD26+ T limfocita.

Svi prethodni rezultati ukazuju da uočene sojne razlike u tipu sinteze antitela i humoralnom imunskom odgovoru na komensalne bakterije mogu doprineti boljem razumevanju interakcija na relaciji bakterije gastrointestinalne flore/domaćin, kao i potencijalnoj vezi između imunskog odgovora na komensalne bakterije i osetljivosti/rezistentnosti na indukciju autoimunskih i inflamatornih bolesti kod pacova DA i AO soja.

9. Ispitivanje efekata sintetisanih organskih jedinjenja i sekundarnih biljnih metabolita na imunski sistem u *in vitro* uslovima i u različitim *in vivo* modelima (radovi 38, 42; saopštenja 49, 50, 51)

U cilju otkrivanja obećavajućeg citotoksičnog agensa, sintetisana su dva nova ferocen-indol hibrida: (2-(3-ferocetilfenil)-1*H*-indol i 2-(4-ferocetilfenil)-1*H*-indol. U *in vitro* uslovima ispitivana je njihova biološka aktivnost. Oba jedinjenja su pokazala slabu antiholinesteraznu aktivnost, ali je bila izražena toksičnost na peritonealnim makrofagima pacova i račićima *Artemia salina*. Takođe, ova jedinjenja su značajno inhibirala aktivnost enzima mijeloperoksidaze u makrofagima peritoneuma. Dobijeni rezultati ukazuju na potencijalno anti-inflamatorno i anti-kancerogeno dejstvo ovih novosintetisanih jedinjenja.

Ispitavana su potencijalna protektivna dejstva dva alkaloida: izopropil-*N*-metilantranilata i metil-*N*-metilantranilata, izolovanih iz etarskog ulja biljne vrste *Choisya ternata* Kunth (fam. Rutaceae), a potom i sintetisanih u većim količinama za potrebe *in vivo* eksperimenata. Oba jedinjenja nakon intraperitonealne aplikacije su umanjila stepen oštećenja gastrične mukoze pacova indukovanih diklofenakom i etanolom, smanjila su intenzitet ekstravazacije *Evans-blue* boje u modelu akutne inflamacije izazvane subkutanom ubrizgavanjem histamina i redukovala su morfološka oštećenja bubrega i jetre indukovanih ugljen-tetrahloridom u modelu akutne toksičnosti. Svi dobijeni rezultati ukazuju na značajnu anti-inflamatornu aktivnost estara antranilne kiseline. *In silico* eksperimenti su ukazali da bi antranilati svoje farmakološke efekte mogli da ostvaruju blokadom histaminskih H1 receptora.

Rezultati ispitivanja efekata seskviterpena α -furanopingvizanola i furanopingvizanona (izolovanih iz etarskog ulja jetrenjače *Porella cordaeana*) na splenocite pacova, pokazali su njihova međusobno različita imunomodulatorna svojstva. U višim koncentracijama α -furanopingvizanol indukuje blastnu transformaciju splenocita praćenu povećanim sadržajem DNA i RNA, što ukazuje da limfociti slezine podležu ćelijskoj deobi, dok u nižim koncentracijama ispitivani alkohol smanjuje vijabilnost ovih ćelja. Sa druge strane, furanopingvizanon pokazuje značajnu citotoksičnost u svim ispitanim koncentracijama i utiče na smanjenje nivoa DNA u splenocitima, sugerišući da ispitivani keton limfocite slezine uvodi u apoptozu. Oba ispitivana seskviterpena *in vitro* nisu pokazala genotoksičnost u eseju komete.

10. Pretklinička ispitivanja imunogenosti vakcine protiv sezonskog gripa (radovi 44, 47)

Institut za Virusologiju, vakcine i serume "Torlak" osnovan je 1927., a prva vakcina u Institutu proizvedena je 1930. Proizvodnja vakcina je složen proces koji između ostalog podrazumeva i korišćenje eksperimentalnih životinja u kontroli samog procesa. Laboratorijski miševi koji su od samog početka bili u upotrebi u Institutu "Torlak", pripadaju Swiss albino outbred soju. Ova kolonija je u upotrebi više od 80 godina i sve vreme se sastoji od velikog broja jedinki što omogućava očuvanje genetske raznolikosti, pa samim tim i outbred karakteristika. Ovi miševi su odnedavno registrovani pod imenom Intor:Swiss, i njihove biološke osobine, biohemijski i hematološki parametri su u ovom radu prikazani po prvi put. Swiss miševi Instituta Torlak pogodni su za upotrebu u farmaceutskim studijama, za razvojno istraživanje vakcina (korišćeni su u eksperimentima pretkliničkih ispitivanja vakcine protiv gripa proizvede u Institutu "Torlak" u sezoni 2011/12. god.), osnovna istraživanja i toksikološka ispitivanja. Zbog svega navedenog Intor:Swiss miševi predstavljaju još jedan pogodan animalni model za ispitivanje lekova i vakcina.

Za potrebe pretkliničkih ispitivanja imunogenosti vakcine protiv gripa, razvijena je i uspešno analitički validirana ELISA za detekciju specifičnih mišjih antitela za celovirusne antigene A H1N1, A H3N2 i B. Ovaj test je senzitivan, siguran i veoma

pouzdan, pa je zato i specifično namenjen za analizu indukovanog humoralnog imunskog odgovora i detekciju sintetisanih antitela nakon imunizacije miševa vakcinom protiv gripa. Ova metoda može biti primenjena u svakom momentu a podatke koje daje su izuzetno tačni i pouzdani, što može biti od veoma velike važnosti u uslovima pojave eventualnih pandemija, kada je rapidna priprema adekvatne vakcine od primarnog značaja.

IV CITIRANOST

Prema podacima indeksne baze Scopus radovi dr sc. Katarine Mitić su, u pozitivnom smislu, citirani 119 puta u radovima drugih istraživača u međunarodnim časopisima (citiranost je dostavljena u Prilogu), dok *h*-indeks citiranosti iznosi 8.

V ANGAŽOVANJE U RUKOVOĐENJU NAUČNIM RADOM

Rukovođenje projektnim zadacima

U završnim fazama projekta 145049 (2006.-20010. god.) i tokom projekta 175050 u periodu od 2011.-2013. god., dr sc. Katarina Mitić rukovodila je jednim delom projektnih zadataka koji su se bavili istraživanjima delovanja neuropeptida iz familije neuropeptida Y u modulaciji funkcija inflamatornih ćelija i inflamatornog odgovora kod pacova. U jednom segmentu istraživanja ispitivan je efekat *in vivo* tretmana neuropeptidom Y na razvoj eksperimentalnog autoimunskog encefalomijelitisa (EAE) kod pacova Dark Agouti (DA) soja, senzitivnog na indukciju autoimunskih/inflamatornih oboljenja. Takođe, kandidatkinja je rukovodila ispitivanjem mogućeg značaja sojnih razlika u fenotipu i aktivnosti makrofaga koje doprinose razlikama u osetljivosti na indukciju EAE između pacova DA i Albino Oxford (AO) soja. Kao rezultat istraživanja kojima je neposredno rukovodila objavljena su dva rada u časopisima ranga M22, jedan rad u časopisu ranga M23 i jedan rad saopšten na skupu međunarodnog značaja štampan u celini, ranga M33 (radovi 11, 39, 15 i 17).

Tokom perioda od 2012. do 2013. god. kandidatkinja je intenzivno radila u timu koji je bio određen za pretkliničko ispitivanje imunogenosti vakcine protiv gripa, proizvedene

u Institutu za virusologiju, vakcine i serume "Torlak" u Beogradu, u sezoni 2011./12. god. Ovaj tim, kojim je rukovodila dr sc. Irena Živković, sačinjavali su naučni saradnici sa projekata 175050 i 172049, koji su se od 2011. god. realizovali u Centru za imunološka istraživanja Instituta za virusologiju, vakcine i serume "Torlak" u Beogradu. Konkretni zadaci, koje je dr sc. Katarina Mitić realizovala u okviru pretkliničkih ispitivanja, bili su vezani za optimizaciju i validaciju ELISA testa za detekciju mišjih antitela specifičnih za celovirusne antigene vakcine, kao i za određivanje biohemijskih i hematoloških parametara miševa soja Intor:Swiss Albino, korišćenog u svim eksperimentima pretkliničkih ispitivanja. Rezultati ovih istraživanja publikovani su u časopisima ranga M22 (rad 44) i M23 (rad 47).

Od 2013. god. tokom angažovanja na trenutnom projektu iz osnovnih istraživanja registrovanog kod Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja pod brojem 172061, dr sc. Katarina Mitić rukovodi projektnim zadacima koji se bave segmentom istraživanja posvećenom ispitivanju potencijalnih efekata sintetisanih organskih jedinjenja i sekundarnih biljnih metabolita na imunski sistem (vijabilnost ćelija imunskog sistema i njihove različite funkcije: fagocitozu, sintezu reaktivnih vrsta azota, aktivnost enzima, sekreciju citokina) u *in vitro* uslovima. Istraživački tim prof. dr Nika Radulovića se pre angažovanja dr sc. Katarine Mitić nije bavio ispitivanjima na ćelijama imunskog sistema (rezidentnim i tioglikolatom indukovanim makrofagima, kao i limfocitima slezine), tako da je uvođenje navedenih imunoloških ispitivanja dodatno doprinelo proširenju aspekata istraživanja ovog multidisciplinarnog projekta koji povezuje oblasti hemije i biomedicine. Kao rezultat istraživanja sprovedenih u okviru projekta 172061, objavljena su dva rada u časopisima ranga M21 i M22 (radovi 38 i 42) i tri saopštenja na međunarodnim naučnim skupovima (saopštenja 49, 50, 51).

Rad na formiranju i obrazovanju naučno-istraživačkog podmlatka

Kandidatkinja je kao istraživač-pripravnik aktivno učestvovala u izvođenju eksperimenata i usmeravanju u laboratorijskom radu studentkinje Ane Mladenović (naziv diplomskog rada: "Uticaj imunizacije encefalitogenom na nivo serumskih antitela specifičnih za mijelin oligodendrocitni glikoprotein", Biološki fakultet, Beograd, 2007., mentori: dr sc. Biljana Božić, Biološki fakultet, Beograd; dr sc. Stanislava Stanojević,

Institut "Torlak", Beograd- naslovna strana diplomskog rada je data u Prilogu). Kao istraživač-saradnik samostalno je osmislila i rukovodila svim fazama eksperimentalnog rada, uključujući statističku obradu i finalno objašnjenje rezultata iz kojih je proistekao diplomski rad studentkinje Nataše Martinović (naziv diplomskog rada: "Humoralni imunski odgovor na mijelin bazni protein i mijelin oligodendrocitni glikoprotein kod dva soja pacova", Biološki fakultet, Beograd, 2009., mentori: dr sc. Biljana Božić, Biološki fakultet, Beograd; dr sc. Mirjana Dimitrijević, Institut "Torlak", Beograd- naslovna strana diplomskog rada je data u Prilogu). Dr sc. Katarina Mitić, u okviru naučne i stručne angažovanosti na trenutnom nacionalnom projektu 172061, svoje eksperimentalno iskustvo i teorijsko znanje iz oblasti imunologije prenosi Nikoli Stojanoviću, doktorandu Medicinskog fakulteta Univerziteta u Nišu, a rezultati zajedničkih istraživanja publikovani su u časopisima ranga M21 i M22, i saopšteni na međunarodnim naučnim skupovima (radovi 38, 42; saopštenja 49, 50, 51).

Članstvo u naučnim društvima

Dr sc. Katarina Mitić je član Društva imunologa Srbije i Srpskog biološkog društva.

Međunarodna saradnja

Istraživački tim u kome je na projektu 175050 (oblast medicina) učestvovala dr sc. Katarina Mitić, pod rukovodstvom dr sc. Mirjane Dimitrijević iz Centra za imunološka istraživanja Instituta "Torlak", od 2000. god. saraduje sa Odeljenjem za eksperimentalnu terapiju Friedrich-Alexander Univerziteta Erlangen-Nirnbreg (dr Stephen von Hörsten) iz Nemačke na istraživanjima modulatornih svojstava neuropeptida iz familije neuropeptida Y. Kao rezultat ove saradnje nastalo je više radova, a kandidatkinja je koautor u radovima objavljenim u časopisima ranga M21 i M22 (radovi 1 i 3).

Stepen samostalnosti i stepen učešća u realizaciji naučnih radova

Kandidatkinja je pokazala visok stepen samostalnosti i ekspeditivnosti, kako u dizajniranju eksperimenata i njihovom izvođenju, tako i pri obradi i analizi dobijenih

rezultata, pokazujući izraziti smisao za diskusiju i objašnjenje rezultata zajedno sa ostalim kolegama iz istraživačkog tima. Dr sc. Katarina Mitić je aktivno učestvovala u tumačenju eksperimentalnih rezultata korišćenjem relevantne literature, kao i u finalnoj pripremi radova za publikaciju. Od izbora u zvanje naučni saradnik objavila je 2 rada u vrhunskim međunarodnim časopisima, 6 radova u istaknutim međunarodnim časopisima, 3 rada u međunarodnim časopisima i 5 saopštenja na naučnim skupovima međunarodnog i nacionalnog značaja. Ukupni zbir impakt faktora časopisa u kojima su objavljeni navedeni radovi iz M20 kategorije je 23,5.

ISPUNJENOST KVANTITATIVNIH ZAHTEVA ZA STICNJE NAUČNIH ZVANJA

Za prirodno-matematičke i medicinske nauke

Diferencijalni uslov - od prvog izbora u prethodno zvanje do izbora u zvanje:		Neophodno	Ostvareno (normirano)*
Naučni saradnik	Ukupno	16	90,7 (86,5)
	M10+M20+M31+M32+ M33+M41+M42	10	86,5
	M11+M12+M21+M22+ M23	6	78,8
Viši naučni saradnik	Ukupno	50	57,2 (53,6)
	M10+M20+M31+M32+ M33+ M41+M42	40	57,2 (53,6)
	M11+M12+M21+M22+ M23	30	55 (51,4)

* normirano za radove u kojima je broj autora veći od 7

Ukupne vrednosti koeficijenta M posle izbora u zvanje naučni saradnik

UKUPNE VREDNOSTI KOEFICIJENTA M		
Vrsta rezultata	M	Vrednost (normirano)*
Rad u vrhunskom međunarodnom časopisu	M21	$2 \times 8 = 16$ (12,4)
Rad u istaknutom međunarodnom časopisu	M22	$6 \times 5 = 30$
Rad u međunarodnom časopisu	M23	$3 \times 3 = 9$
Saopštenje sa međunarodnog skupa štampano u izvodu ili soplementu odgovarajućeg časopisa	M34	$4 \times 0,5 = 2$
Saopštenje sa skupa nacionalnog značaja štampano u izvodu	M64	$1 \times 0,2 = 0.2$
Ukupna M vrednost		57,2 (53,6)

* normirano za radove u kojima je broj autora veći od 7

VI ZAKLJUČAK

Dr sc. Katarina Mitić je u učestvovala u istraživanjima koja su doprinela razjašnjenju mehanizama delovanja neuropeptida Y (NPY) i njemu srodnih peptida u modulaciji funkcija inflamatornih ćelija i inflamatornog odgovora kod pacova. Posebno su značajni rezultati ovih istraživanja koji: (i) rasvetljavaju ulogu pojedinih subtipova Y receptora na ćelijama urođenog imunskog odgovora i aktivnosti enzima dipeptidil peptidaze 4 (DP4) u modulaciji inflamatornog odgovora; (ii) pokazuju da se starenjem menja modulatorni kapacitet NPY (radovi 8, 10 i 11); (iii) ukazuju na protektivni značaj kiseoničnih radikala produkovanih u aktivisanim makrofagima u indukciji eksperimentalnog autoimunskog encefalomijelitisa (EAE) i njihovu ulogu u sojnim razlikama prema indukciji ovog oboljenja između pacova Dark Agouti (DA) i Albino Oxford (AO) soja (radovi 15 i 17).

U periodu posle izbora u zvanje naučni saradnik, kandidatkinja je objavila 2 rada u vrhunskim međunarodnim časopisima, 6 radova u istaknutim međunarodnim časopisima, 3 rada u međunarodnim časopisima (ukupni zbir impakt faktora časopisa u kojima su objavljeni navedeni radovi je 23,5) i 5 saopštenja na naučnim skupovima međunarodnog i nacionalnog značaja. Najvažniji rezultati sprovedenih istraživanja ukazuju: (i) da *in vivo* tretman NPY smanjuje ekspresiju kostimulatornih molekula na ćelijama urođene imunosti u drenirajućim limfnim čvorovima, uslovljavajući supresiju razvoja EAE kod pacova DA soja (rad 39); (ii) da detektovane sojne razlike u humoralnom imunskom odgovoru na komensalne bakterije, doprinose boljem razumevanju interakcija na relaciji bakterije gastrointestinalne flore/domaćin, kao i mogućoj vezi između imunskog odgovora na komensalne bakterije i osetljivosti/rezistentnosti na indukciju adjuvantnog artritisa kod pacova DA i AO soja (radovi 45 i 46); (iii) da balans u nivou polnih hormona doprinosi senzitivnoj regulaciji sekretorne aktivnosti makrofaga i njihovog fenotipa, čime se pojašnjava uloga i značaj polnih hormona u promenama kojima ćelije urođenog imunskog odgovora podležu tokom starenja; (iv) da postoje kompleksne interakcije između kateholamina i glukokortikoida u regulaciji sekretorne aktivnosti makrofaga, posebno u pogledu kontrolisane sinteze TNF- α (radovi 37 i 40).

Konkretni zadaci, koje je dr sc. Katarina Mitić realizovala u okviru pretkliničkog ispitivanja imunogenosti vakcine protiv sezonskog gripa, bili su vezani za optimizaciju i validaciju testa ELISA za detekciju mišjih antitela specifičnih za celovirusne antigene vakcine (rad 47), kao i za određivanje biohemijskih i hematoloških parametara miševa soja Intor:Swiss Albino, korišćenog u ovim eksperimentima (rad 44).

U okviru naučne i stručne angažovanosti na trenutnom projektu, dr sc. Katarina Mitić je ispitivala potencijalne efekte sintetisanih organskih jedinjenja i sekundarnih biljnih metabolita na imunski sistem u *in vitro* uslovima, koristeći sledeće metode koje ranije nije primenjivala u svom eksperimentalnom radu: (i) testove za određivanje vijabilnosti ćelija imunskog sistema- MTT test; neutral red test; esej kristal violeta i (ii) metodu za određivanje aktivnosti enzima mijeloperoksidaze u makrofagima (radovi 38 i 42). Poseban doprinos kandidatkinje samom projektu, koji je multidisciplinarnog karaktera i povezuje oblasti hemije i biomedicine, uvođenje je ispitivanja na ćelijama imunskog sistema- peritonealnim makrofagima i limfocitima slezine.

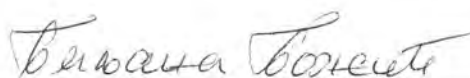
Tokom svih sprovedenih istraživanja, dr sc. Katarina Mitić je aktivno učestvovala u dizajniranju eksperimenata, u statističkoj obradi dobijenih rezultata i njihovom tumačenju korišćenjem relevantne literature, kao i pripremi rezultata za finalnu publikaciju. Vrednovana je sposobnost kadidatkinje da uspešno rukovodi podprojektnim zadacima i doprinosi razvoju naučno-istraživačkih kadrova prenošenjem teorijskog i eksperimentalnog znanja.

Na osnovu celokupne naučno-istraživačke aktivnosti dr sc . Katarine Mitić u oblasti imunologije, kao i na osnovu kvantiteta i kvaliteta radova (ukupno 28 u časopisima međunarodnog značaja), njihove citiranosti u radovima drugih istraživačkih grupa (prema podacima indeksne baze Scopus do sada 119 puta, dok *h*-indeks citiranosti iznosi 8) i stepena doprinosa dr sc. Katarine Mitić u njihovoj realizaciji, potpuno smo uvereni da dr sc. Katarina Mitić ispunjava sve uslove predviđene Zakonom o naučno-istraživačkoj delatnosti i Pravilnikom o postupku i načinu vrednovanja i kvantitativnom iskazivanju naučno-istraživačkih rezultata istraživača Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog

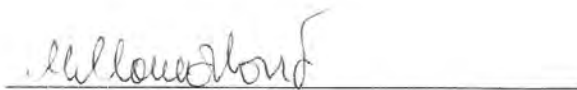
razvoja Republike Srbije, za izbor u naučno zvanje viši naučni saradnik, pa stoga, sa zadovoljstvom, predlažemo Nastavno-naučnom veću Prirodno-matematičkog fakulteta Univerziteta u Nišu, da utvrdi predlog za izbor **dr sc. Katarine Mitić** u naučno zvanje **VIŠI NAUČNI SARADNIK**.

U Beogradu i Nišu, 06.12.2016. god.

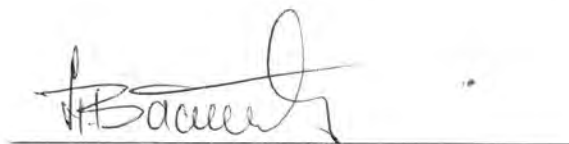
ČLANOVI KOMISIJE:



dr Biljana Božić, vanredni profesor
Univerzitet u Beogradu-Biološki fakultet
(uža n.o.: Imunologija)



dr Miljana Momčilović, viši naučni saradnik
Univerzitet u Beogradu-Institut za biološka istraživanja "Siniša Stanković"
(uža n.o.: Imunologija)



dr Perica Vasiljević, vanredni profesor
Univerzitet u Nišu-Prirodno-matematički fakultet
(uža n.o.: Eksperimentalna biologija i biotehnologija)