

ПОЉОПРИВРЕДНИ ФАКУЛТЕТ

ИЗВЕШТАЈ О ОЦЕНИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

-обавезна садржина- свака рубрика мора бити попуњена

(сви подаци уписују се у одговарајућу рубрику, а назив и место рубрике не могу се мењати или изоставити)

I ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ
<p>1. Датум и орган који је именовao комисију 21.02.2014. године, Наставно-научно веће Пољопривредног факултета, Нови Сад</p> <p>2. Састав комисије са назнаком имена и презимена сваког члана, звања, назива уже научне области за коју је изабран у звање, датума избора у звање и назив факултета, установе у којој је члан комисије запослен: Др Драгица Стојановић, ред. проф. за ужу н.о. Фармакологија и токсикологија, 02.07.2014. године, Пољопривредни факултет, Универзитет у Новом Саду, ментор Др Марко Цинцовић, доцент, доцент за ужу н.о. Патологија, 25.11.2013. године, Пољопривредни факултет, Универзитет у Новом Саду, ментор Др Миланка Јездимировић, ред. проф. за ужу н.о. Фармакологија и токсикологија, 02.07.2001., Факултет Ветеринарске медицине, Универзитет у Београду, председник комисије Др Бранислава Белић, ред. проф. за ужу н.о. Патологија, 09.07.2015., Пољопривредни факултет, Универзитет у Новом Саду, члан Др Радојина Ђоковић, ред. проф. за ужу н.о. Ветерина, 29.03.2012., Агрономски факултет, Чачак, Универзитет у Крагујевцу, члан</p>
II ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ
<p>1. Име, име једног родитеља, презиме: Зорана, Радован, Ковачевић</p> <p>2. Датум рођења, општина, држава: 19.02.1981., Нови Сад, Нови Сад</p> <p>3. Назив факултета, назив студијског програма дипломских академских студија – мастер и стечени стручни назив Медицински факултет Универзитета у Новом Саду, Департаман за фармацију, мастер фармације</p> <p>4. Година уписа на докторске студије и назив студијског програма докторских студија 2009. година, Ветеринарска медицина</p> <p>5. Назив факултета, назив магистарске тезе, научна област и датум одбране: /</p> <p>6. Научна област из које је стечено академско звање магистра наука:</p>
III НАСЛОВ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:
<p>Примена кетопрофена у контроли акутног инфламаторног одговора и метаболичког стреса код крава после тељења</p>

IV ПРЕГЛЕД ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:

Навести кратак садржај са знаком броја страна, поглавља, слика, шема, графикона и сл.

Докторска дисертација кандидаткиње Зоране Ковачевић написана је на 102 страна, садржи 28 слика и 8 табела. Цитирано је 280 референци. Садржи 9 поглавља: Увод; Преглед литературе; Циљ и задаци истраживања; Материјал и методе; Резултати; Дискусија; Закључак; Литература и Биографија. Квантитативни однос свих делова докторске дисертације је равномеран и уједначен.

V ВРЕДНОВАЊЕ ПОЈЕДИНИХ ДЕЛОВА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:

Наслов докторске дисертације је јасан, прецизан и формулисан је недвосмислено. Указује на предмет истраживања, на којим животињским врстама је изведено истраживање и који су индикатори испитани у докторској дисертацији.

Садржај докторске дисертације је јасан, прегледан, следљив и адекватно нумерисан. Наслови и поднаслови су прегледни и јасни.

Увод докторске дисертације даје јасно и на разумљив начин основе за разумевање проблематике истраживања и њену актуелност.

Преглед литературе докторске дисертације садржи велики број цитираних референци које се односе на досадашња истраживања из области теме ове дисертације. Референце су правилно цитиране и у складу са тим наведене у поглављу Литература. Обрађена су следећа подпоглавља: Метаболичке промене у перипарталном периоду код крава; Инфламаторне промене у перипарталном периоду код крава; Корелација метаболичких и инфламаторних промена у перипарталном периоду код крава; Фактори који утичу на инфламаторни одговор; Контрола инфламаторног и метаболичког процеса код крава у раној лактацији; Третман инфламаторног и метаболичког процеса код крава у раној лактацији различитим групама НСАИЛ; Кетопрофен и његова фармаколошка својства (фармакодинамика, фармакокинетика и нежељена дејства).

Циљ и задаци истраживања докторске дисертације су изведени на основу свих сазнања описаних у прегледу литературе. Циљеви су јасни и недвосмислени, а задаци истраживања реални и у складу са пријављеном темом. На основу чињеница у доступној литератури дефинисане су основни циљеви истраживања: - да парентерална примена кетопрофена може повољно утицати на метаболички статус крава после телјења; - да парентерална примена кетопрофена може имати утицаја на инфламаторне процесе у периоду после телјења; - да парентерална примена кетопрофена може имати утицаја на однос између метаболичких и инфламаторних промена код крава после телјења; - да парентерална примена кетопрофена може имати позитиван утицај на производњу млека. Овакве циљеве кандидаткиња је поставила на основу познавања деловања нестероидних антиинфламаторних лекова и природе инфламаторног и метаболичког одговора код крава у раној лактацији. Резултати истраживања указаће на неопходну потребу примене кетопрофена у контроли акутног инфламаторног одговора и метаболичког стреса, док су на основу чињеница наведених у прегледу литературе дефинисани следећи задаци: а) Испитати да ли ће кетопрофен примењен парентерално редуковати знаке метаболичког стреса, тј. смањити липидну мобилизацију, кетогенезу, кумулацију липида у јетри, што се доказује метаболичким профилем за јетру који укључује праћење концентрације НЕФА, БХБ, глукозе, укупних протеина, урее, албумина, АСТ, АЛТ, билирубина, холестерола, триглицерида, калцијума и фосфора. б) Испитати да ли ће кетопрофен примењен парентерално смањити акутни инфламаторни одговор код крава у периоду после телјења, тј. смањити концентрације протеина акутне фазе (хаптоглобина и фибриногена) и проинфламаторних цитокина (TNF- α , IL-1 α и IFN- γ), уз промене у крвној слици. ц) Испитати да ли

постоји корелација између инфламаторног одговора и метаболичког статуса код крава након примене кетопрофена у периоду после тељења, односно да ли ће примена наведеног лека смањити међусобну повезаност ова два процеса у организму, а самим тим и ризик за настанак различитих обољења. Због свега наведеног задаци су квалитетно постављени, а њиховим доказивањем добиће се недвосмислен и важан допринос науци.

Материјал и методе докторске дисертације су написани врло прецизно и систематично и омогућавају поновљивост анализа и огледа. У оглед је било укључено 30 крава, по 15 крава у огледној и контролној групи. Узорковање крви је вршено на дан тељења, у првој и другој недељи после тељења и било је подешено биолошким карактеристикама метаболизма и инфламације код крава у раној лактацији. Кетопрофен је апликован у првим данима после тељења, када доминира акутни стресни одговор са доминантним инфламаторним и метаболичким променама, па је и моменат апликације лека методолошки правилно одабран. За потребе лабораторијских анализа кандидаткиња је користила стандардне китове са познатом интра и интересејском варијацијом. Утицај нестероидног антиинфламаторног лека кетопрофена на инфламаторни и метаболички статус крава у раној лактацији је одређен испитивањем статистичког значаја разлике у вредностима инфламаторних, метаболичких и хематолошких параметара, између огледне и контролне групе у свакој недељи огледа. Такође је испитана разлика у динамици промена вредности индикатора метаболичког и инфламаторног стања за огледну и контролну групу посебно. Коришћена је двофакторска АНОВА анализа са накнадним ЛСД тестом. Испитана је и укупна производња млека код крава у стандардној лактацији (305 дана), као и целокупна производња млека до следећег засушења. Значајност разлике у производњи млека код огледне групе крава, у односу на контролну, испитан је студентовим т-тестом.

Резултати докторске дисертације су наведени у логичном низу, а извршена је таква систематика да она у потпуности одговара прегледу литературе, што омогућава једноставно поновљено читање и враћање на одређена поглавља уколико је потребно да извршимо компарацију између онога што је речено у прегледу литературе, постављено у задацима и онога што је добијено у резултатима истраживања. Сlike и табеле које прате текст су уједначене по стилу, једноставне за праћење и упоређивање. У циљу боље прегледности и јаснијег приказа у оквиру овог поглавља су наведена следећа подпоглавља: Утицај кетопрофена на метаболичке параметре код крава у раној лактацији; Утицај кетопрофена на инфламаторне и хематолошке параметре код крава у раној лактацији; Испитивање релације између метаболичких и инфламаторних параметара у функцији употребе кетопрофена; Утицај кетопрофена на производњу млека код крава.

Дискусија докторске дисертације је наведена хронолошки према резултатима описаним у поглављу Резултати. Написана је концизно и извршено је адекватно поређење са резултатима ранијих истраживања из доступне литературе, уз детаљно образложење и тумачење добијених резултата. Објашњен је утицај примене кетопрофена на различите метаболичке, инфламаторне и хематолошке параметре. У функцији употребе кетопрофена је дискутована међусобна релација између метаболичких и инфламаторних параметара код којих је пронађена статистичка значајност. Дискутован је и утицај примене кетопрофена на производњу млека код крава.

Закључци су прецизни, јасни и проистичу из задатака истраживања, постојећих материјала и методе, резултата и њихове дискусије.

Литература је прецизно и уједначено сложена и нумерисана и обухвата 280 цитираних референци.

VI СПИСАК НАУЧНИХ И СТРУЧНИХ РАДОВА КОЈИ СУ ОБЈАВЉЕНИ ИЛИ ПРИХВАЋЕНИ ЗА ОБЈАВЉИВАЊЕ НА ОСНОВУ РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА У ОКВИРУ РАДА НА ДОКТОРСКОЈ ДИСЕРТАЦИЈИ

1. **Zorana Kovacevic**, Marko R. Cincovic, Dragica Stojanovic, Branislava Belic, Milanka Jezdimirovic, Radojica Djokovic, Ivana Davidov: Influence of Ketoprofen Application on Lipid Mobilization, Ketogenesis and Metabolic Status in Cows during Early Lactation, Journal of the Faculty of the Veterinary Medicine, Kafkas University 22 (1): 7-12, 2016. DOI: 10.9775/kvfd.2015.13479 (M23)
2. **Zorana Kovacevic**, Dragica Stojanovic, Marko Cincovic, Branislava Belic, Ivana Davidov & Mihajlo Erdeljan: Hematological Parameters in Cows in Early Lactation Treated with Ketoprofen and their Relationship with Lipid Mobilization and Ketogenesis, Acta Scientiae Veterinariae, ISSN 1679-9216, 44: 1348, 2016. (M23)
3. **Kovačević Zorana**, Cincović Marko, Belić Branislava, Stojanović Dragica, Davidov Ivana: Metabolic and haematological parameters in paretic cows that received and not received ketoprofen, Contemporary agriculture, ISSN: 0350-1205, 64 (1-2): 112-117, 2015. (M51)
4. **Kovačević Z.**, Stojanović D., Belić B. Plavša N., Cincović M. Uticaj ketoprofena na broj neutrofilnih granulocita i limfocita u ranoj laktaciji kod krava. Vetrinarski žurnal Republike Srpske, vol XV, br. 2, str.251-259. ISSN 1840-2887, 2015. (M51)
5. **Zorana Kovačević**, Dragica Stojanovic, Branislava Belic, Ivana Davidov, Marko Cincovic, Miodrag Radinovic, Mihajlo Erdeljan: Uticaj ketoprofena na hematološki profil krava u ranoj laktaciji, Letopis naučnih radova, UDK: 615.45.639.09, vol. 39, br. I, str. 66-71, 2015. (M52)
6. **Zorana Kovačević**, Dragica Stojanović, Branislava Belić, Ivana Davidov, Marko R. Cincović, Miodrag Radinović, Mihajlo Erdeljan: Uticaj ketoprofena na koncentraciju masnih kiselina i broj neutrofila kod krava u ranoj laktaciji, 26. Savetovanje veterinara Srbije, Zlatibor, Zbornik radova i kratkih sadržaja, ISBN: 978-86-83115-28-0, str. 83-87, 2015. (M33)
7. **Zorana Kovačević**, Marko R. Cincović, Dragica Stojanović, Branislava Belić, Stevančević Milenko, Toholj Bojan, Poktonjak A: The association between ketoprofen application and excessive metabolites and hematology findings in cows during early lactation. Book of abstracts 2nd Veterinary Congress of Bosnia and Herzegovina “One world-one health-one vision”, Sarajevo, Bosnia and Herzegovina, October 14-16th, 2015, ISBN 978-9958-599-59-0, 165-167, 2015. (M33)
8. **Zorana Kovačević**, Dragica Stojanović, Branislava Belić, Nada Plavša, Marko Cincović, Ivana Davidov, Mihajlo Erdeljan: Uticaj ketoprofena na belu krvnu lozu kod krava u ranoj laktaciji, 20. Jubilarno godišnje Savjetovanje doktora veterinarske medicine Republike Srpske sa međunarodnim učešćem, Banja Luka, ISBN 978-99955-770-2-5, str. 88., 2015. (M34)
9. **Kovačević Zorana**, Cincović Marko, Stojanović Dragica, Belić Branislava: Akutni inflamatorni odgovor krava u ranoj laktaciji i mogućnost njegove kontrole nesteroidnim antiinflamatornim lekovima, Savetovanje o biotehnologiji sa međunarodnim učešćem, Agronomski fakultet, Čačak, Srbija, ISSN 978-86-87611-31-3, Vol. 19, br. 21, str. 411-414, 2014. (M63)

VII ЗАКЉУЧЦИ ОДНОСНО РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА

На основу резултата испитивања извршених у оквиру ове дисертације могу се извести следећи закључци:

1. Кетопрофен примењиван парентерално код крава после тељења ублажава метаболички стрес, тако што значајно смањује концентрацију НЕФА, БХБ, укупног билирубина и активност АСТ, у поређењу са нетретираним кравима.
2. Кетопрофен примењиван парентерално значајно смањује инфламаторне процесе током периода ране лактације код крава у поређењу са нетретираним, што је утврђено кроз значајно смањење концентрације протеина акутне фазе (хаптоглобин, фибриноген), проинфламаторних цитокина (TNF- α , IL-1 α и IFN- γ), броја неутрофила и лимфоцита и повећан број еритроцита и концентрација хемоглобина.
3. Кетопрофен примењиван парентерално сигнификантно смањује интезитет везе између метаболичких и инфламаторних промена код крава после тељења.
4. Кетопрофен примењиван парентерално код крава после тељења има позитиван утицај на производњу млека, односно забележен је за 8,3% већи принос млека у стандардној лактацији у поређењу са нетретираним кравима.

Добијени резултати истраживања указују да примена кетопрофена првог, другог и трећег дана после тељења код крава повољно утиче на метаболичке и инфламаторне промене настале током прве две недеље лактације, тако да примена кетопрофена може бити индикована у контроли инфламаторног одговора током периода ране лактације.

VIII ОЦЕНА НАЧИНА ПРИКАЗА И ТУМАЧЕЊА РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА

Експлицитно навести позитивну или негативну оцену начина приказа и тумачења резултата истраживања.

Резултати су јасно и прегледно приказани, поткрепљени сликама и табелама који олакшавају праћење текста. Слике су стилски уједначене, уз одговарајућу анализу статистичке значајности и омогућавају читаоцу дисертације да лако сагледа добијене резултате. Интерпретација резултата је стручна и у складу са добијеним вредностима. Тумачење резултата је студиозно, објективно, аргументовано и детаљно, уз поређење са резултатима других истраживања из ове области на истим или сличним моделима истраживања. Закључци су адекватни, научно оправдани и логично произилазе из добијених резултата рада, што указује да кандидаткиња добро познаје тематику дисертације. Коришћена литература је адекватна, савремена и може се закључити да су размотрени сви актуелни ставови и сазнања из области која је предмет ове докторске дисертације.

IX КОНАЧНА ОЦЕНА ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ:

Експлицитно навести да ли дисертација јесте или није написана у складу са наведеним образложењем, као и да ли она садржи или не садржи све битне елементе. Дати јасне, прецизне и концизне одговоре на 3. и 4. питање:

1. Да ли је дисертација написана у складу са образложењем наведеним у пријави теме

Докторска дисертација је написана у складу са образложењем које је кандидаткиња доставила приликом пријаве теме. Међутим, од 26 предвиђених метаболичких, хематолошких и инфламаторних параметара одређено је 25. У истраживању је одређена концентрација три од четири проинфламаторна цитокина. Одређена је концентрација интерлеукин-1 α (IL-1 α), фактора некрозе тумора-алфа (TNF- α) и интерферона-гама (IFN- γ), док концентрација интерлеукина-6 (IL-6) није одређена због неправовремене испоруке од стране ЈУП-а. Више радова недвосмислено показује да је IL-6 проинфламаторни цитокин који се понаша слично као IL-1 α , TNF- α и IFN- γ . Експресија гена за ове интерлеукине се покреће идентично током инфламације (Jiang и сар., 2008; Herath и сар., 2009; <http://bmcgenomics.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2164-9-443>; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2702306/>). У сличају IL-6 је јасно да одређивање или неодређивање његове концентрације не би утицало на промену свеукупних резултата и доказивање хипотезе ове докторске дисертације.

2. Да ли дисертација садржи све битне елементе

Докторска дисертација садржи све битне елементе научно-истраживачког рада: насловну страну према обрасцу 5, детаљан садржај, увод, преглед литературе, циљеве и задатке истраживања, материјал и методе, резултате, дискусију, закључке и коришћену литературу, као и биографију аутора.

3. По чему је дисертација оригиналан допринос науци

Докторска дисертација „Примена кетопрофена у контроли акутног инфламаторног одговора и метаболичког стреса код крава после тељења“ по својој свеобухватности, добијеним резултатима и изнетим закључцима представља оригинални научни рад. Ова дисертација је оригинални допринос науци по следећим елементима:

- а) у нашој земљи је први пут код крава у периперталном периоду испитивана вредност проинфламаторних цитокина у крвотоку након примене НСАИЛ
- б) утврђено је да метаболичка адаптација у раној лактацији зависи од степена инфламације
- в) утврђено је да повећана липолиза и кетогенеза код крава у раној лактацији имају везе са степеном инфламације
- г) утврђено је да блокирањем инфламаторног одговора давањем кетопрофена после тељења можемо смањити учесталост претеране липолизе и кетогенезе код крава, који доводе до лоше метаболичке адаптације
- д) утврђено је да метаболичка адаптација код крава много мање зависи од интензитета липидне мобилизације и кетогенезе уколико се блокира инфламација давањем кетопрофена
- ђ) метаболичке и инфламаторне адаптације после давања кетопрофена, поред тренутног пада концентрације проинфламаторних цитокина и протеина акутне фазе, указују на дуготрајнији ефекат кетопрофена и после његове примене
- е) краве које су добијале кетопрофен дају већу количину млека у стандардној лактацији
- ж) употреба кетопрофена у раној лактацији може представљати једну од индикација у контроли инфламаторног одговара

4. Недостаци дисертације и њихов утицај на резултат истраживања

Нема недостатака који би по свом обиму или форми утицали на резултате истраживања.

X ПРЕДЛОГ:

На основу укупне оцене дисертације, комисија предлаже:

- да се докторска дисертација прихвати, а кандидату одобри одбрана

Полазећи од позитивне оцене докторске дисертације под називом „Примена кетопрофена у контроли акутног инфламаторног одговора и метаболичког стреса код крава после тељења“ кандидаткиње Зоране Ковачевић, Комисија предлаже Наставно-научном већу Пољопривредног факултета и Сенату Универзитета у Новом Саду да прихвати, стави у даљи поступак, а кандидаткињи одобри одбрану докторске дисертације.

Нови Сад, 17.05.2016. године

ПОТПИСИ ЧЛАНОВА КОМИСИЈЕ

1. Др Драгица Стојановић, редовни професор, ужа н.о. Фармакологија и токсикологија, Пољопривредни факултет Нови Сад, ментор

2. Др Марко Цинцовић, доцент, ужа н.о. Патологија, Пољопривредни факултет Нови Сад, ментор

3. Др Миланка Јездимировић, ужа н.о. Фармакологија и токсикологија, Факултет Ветеринарске медицине, Универзитет у Београду, председник

4. Др Бранислава Белић, редовни професор, ужа н.о. Патологија, Пољопривредни факултет Нови Сад, члан

5. Др Радојица Ђоковић, редовни професор, ужа н.о. Ветерина, Агрономски факултет, Чачак, Универзитет у Крагујевцу, члан

НАПОМЕНА: Члан комисије који не жели да потпише извештај јер се не слаже са мишљењем већине чланова комисије, дужан је да унесе у извештај образложење односно разлоге због којих не жели да потпише извештај.