

3  
4  
5 **ИЗВЕШТАЈ О ОЦЕНИ ЗАВРШЕНЕ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

6  
7 **I ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ:**

8  
9 **1. Датум и назив органа који је именовео комисију:**

10 20.03.2019. године, 193. Седница Наставно-научног већа Факултета ветеринарске  
11 медицине Универзитета у Београду

12  
13 **2. Састав комисије са назнаком имена и презимена сваког члана, звања, назива**  
14 **уже научне области за коју је изабран у звање, годином избора у звање и назив**  
15 **факултета, установе у којој је члан комисије запослен:**

- 16  
17 • Проф. др Драган Гвоздић, редовни професор, ужа научна област Патолошка  
18 физиологија, 2009, Факултет ветеринарске медицине Универзитета у Београду  
19 • Проф. др Слободанка Вакањац, редовни професор, ужа научна област  
20 Гинекологија са андрологијом, 2016, Факултет ветеринарске медицине  
21 Универзитета у Београду  
22 • Проф. др Милош Павловић, ванредни професор, ужа научна област  
23 Гинекологија са андрологијом, 2016, Факултет ветеринарске медицине  
24 Универзитета у Београду  
25 • Проф. др Александар Божић, редовни професор, ужа научна област Анатомија,  
26 хистологија и физиологија животиња, 2008, Пољопривредни факултет  
27 Универзитета у Новом Саду  
28  
29

30 **II ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ:**

31  
32 **1. Име, име једног родитеља, презиме:**

33 Адам (Видан) Шулубурић

34 **2. Датум рођења, општина, Република:**

35 21.03.1974. Чачак, Србија, СФРЈ

36 **3. Датум одбране, место и назив магистарске тезе\*:**

37  
38 **4. Научна област из које је стечено академско звање магистра наука\*:**

39  
40 **III НАСЛОВ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:** Испитивање параметара ефикасности  
41 репродукције високомлечних крава након синхронизације еструса и стимулације  
42 лутеалне функције

43  
44 **IV ПРЕГЛЕД ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ (навести броја страна поглавља, слика,**  
45 **шема, графикана и сл.):** Докторска дисертација кандидата Адама Шулубурића  
46 написана је на 97 страна и садржи следећа поглавља: Увод (4 стране), Преглед  
47 литературе (28 страна), Циљ и задаци истраживања (2 стране), Материјал и методе  
48 рада (5 страна), Резултати истраживања (30 страна), Дискусија (10 страна), Закључци  
49 (1 страна), Литература (14 страна). Кратак садржај на српском и енглеском језику  
50 налази се у првих 6 страна, које нису нумерисане. У дисертацији се налази 18 табела (4  
51 табеле у поглављу Преглед литературе; 4 табеле у поглављу Материјал и методе рада;  
52 10 табела у поглављу Резултати истраживања) и 7 слика (6 слика у поглављу Преглед  
53 литературе; 1 слика у поглављу Резултати истраживања).  
54

55 **V ВРЕДНОВАЊЕ ПОЈЕДИНИХ ДЕЛОВА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ (дати кратак**  
56 **опис сваког поглавља дисертације: увода-до 250 речи, прегледа литературе-до**  
57 **500 речи, циља и задатака истраживања-није ограничено, материјал и метода-**  
58 **није ограничено, резултата није ограничено, дискусије-до 100 речи, списка**  
59 **референци-навести број референци у докторској дисертацији):**

1 У **Уводу** кандидат полази од чињенице да данас постоји тренд смањења  
2 ефикасности репродукције високомлечних крава у интензивној производњи, што се  
3 огледа у повећању броја осемењавања потребних за успешну концепцију, продужењу  
4 периода од партуса до успешне концепције, као и међутелидбеног интервала.  
5 Паралелно са овим променама евидентира се постепени пораст продуктивности, који  
6 се огледа у све већој количини млека која се добија у току стандарног периода  
7 лактације (305 дана). Очигледан излаз из постојећег проблема јесте примена  
8 различитих метода за контролу репродукције код високомлечних крава. Предуслов за  
9 успешно спровођење програма контроле репродукције јесте добро познавање  
10 физиолошких процеса који леже у основи успешне репродукције. Развој привремених  
11 ендокриних структура на јајницима (фоликул, жуто тело) захтева правовремено  
12 покретање одговарајућих сигналних каскада унутар посебних ћелијских популација, као  
13 и координирано садејство великог броја регулаторних механизма.

14 Програми контроле репродукције базирани су на примени хормона и имају за  
15 циљ да се контролише време првог осемењавања, време осемењавања крва које нису  
16 остале стеоне, као и да се врши третман анестричних крва. Потпуна оптимизација  
17 репродукције требало би да буде 100% ефикасна, али је достизање овог степена  
18 ефикасности мало вероватно на нашим фармама због великог броја фактора (исхрана,  
19 услови држања итд.). Програм контроле репродукције на фарми високомлечних крава  
20 има за циљ да се репродуктивни параметри стада ускладе са производњом а да се при  
21 томе очувају сви стандарди добробити кад је реч о појединачним животињама.  
22 Дефинисање метода за спровођење програма контроле репродукције и њихово  
23 систематско спровођење је један од кључних захтева који се мора испунити у  
24 руковођењу на фарми млечних крава.

25 **Преглед литературе** је подељен у шест подпоглавља: 1) Репродуктивни циклус  
26 високомлечних крава, 2) Параметри репродукције у интензивном узгоју, 3)  
27 Постпартална анестрија, 4) Методе за контролу репродукције високомлечних крава, 5)  
28 Прогестерон и детекција еструса, и 6) Естрадиол и улога у еструсу. Краве су  
29 полиестричне животиње и највећи део репродуктивног периода плодних полно зрелих  
30 женки протиче у фази анестрије, која је у физиолошким условима проузрокована  
31 гравидитетом (гестациона анестрија) или пуерперијумом (инволуција утеруса,  
32 лактациона анестрија). И поред тога, највише пажње се посвећује оним јединкама које  
33 се налазе у еструсу, који представља најкраћи део еструсног циклуса. Разлог за то  
34 лежи у чињеници да се у том релативно кратком периоду поступцима држалаца и  
35 стручних лица може значајно утицати на репродукцију животиња.

36 Жуто тело (*corpus luteum*, лат., CL) је нека врста "биолошког часовника"  
37 ("zeitgeber", нем., "pelvic clock", енгл.) који контролише не само дужину еструсног  
38 циклуса, већ и развој фоликула у фоликуларној фази циклуса. Жуто тело током  
39 лутеалне фазе лучи прогестерон који има већи број значајних дејстава у току еструсног  
40 циклуса. Он припрема центре у мозгу који регулишу понашање тако да може доћи до  
41 манифестације знакова еструса након пораста естрадиола у току фоликуларне фазе.

42 Оцена ефикасности репродукције на нашим фармама млечних крава врши се  
43 често на основу вредности параметара као што су: интервал тељења (број дана/месеци  
44 између два узастопна партуса) и сервис период (број дана од партуса до успешног  
45 осемењавања), индекс осемењавања (број осемењавања по гравидној крави), као и  
46 интервал од партуса до првог осемењавања, и тзв. „non-return rate“ (процент животиња  
47 које након осемењавања нису захтевале реинсеминацију – изостанак повађања, обично  
48 се рачуна време до 56. дана након в.о.). Максимална продукција млека и теладии по  
49 крави годишње се постиже ако је међутелидбени интервал од 12-13 месеци. Међутим, у  
50 пракси интензивне производње на фармама млечних крава међутелидбени интервал  
51 често траје и преко 14 месеци. Будући да је трајање гравидитета биолошка константа  
52 (275-295 дана код говеда, просечно 285 дана), то на овај период значајно утиче трајање  
53 периода од тељења до успостављања следеће успешне концепције, односно трајање  
54 сервис периода.

55 Хумани хорионски гонадотропин („*human chorionic gonadotropine*“, енгл., hCG)  
56 припада фамилији гликопротеинских хормона, у коју спадају још и лутеинизирајући  
57 хормон („*lutinizing hormone*“, енгл., LH), фоликулостимулирајући хормон („*follicle-*  
58 *stimulating hormone*“, енгл., FSH) и тиреостимулирајући хормон („*thyrod-stimulating*  
59 *hormone*“, енгл., TSH). Као и сви хормони гликопротеинске структуре и hCG се састоји  
60 од алфа и бета субјединице. Аминокиселински састав алфа субјединице је заједнички

1 за све гликопротеинске хормоне, док је грађа бета субјединице специфична и значајна  
2 за испољавање биолошке активности хормона. Управо захваљујући значајном  
3 структурном поклапању у грађи бета субјединице између LH и hCG (80% хомологије)  
4 могуће је искористити hCG за индукцију овулације. Простагландин Ф2алфа  
5 („*prostaglandin F<sub>2α</sub>*“, енгл., PGF<sub>2α</sub>) делује као локално активни лутеолитички хормон који  
6 изазива регресију и ишчезавање CL, тако да се примењује за манипулацију еструсног  
7 циклуса. Широку примену у манипулацији еструсног циклуса има и гонадотропни  
8 ослобађајући хормон („*gonadotropin-releasing hormone*“, енгл., GnRH), изазивајући  
9 овулацију зрелих фоликула.

10 **Циљ истраживања** у оквиру ове докторске дисертације је био :

11 1. Да се утврди да ли апликација GnRH у периоду индукованог еструса  
12 детектованог између 40-80 дана од партуса може довести до побољшања накнадне  
13 лутеалне активности и ефикасности репродукције високо млечних крава у интензивном  
14 узгоју.

15 2. Да се утврди да ли апликација GnRH у периоду индукованог еструса  
16 детектованог између 40-80 дана од партуса и hCG у периоду очекиваног пораста  
17 активности жутог тела може довести до побољшања накнадне лутеалне активности и  
18 ефикасности репродукције високо млечни крава у интензивном узгоју.

19 3. Да се утврди да ли апликација hCG у периоду очекиваног пораста  
20 активности жутог тела након индукованог еструса може довести до побољшања  
21 накнадне лутеалне активности и ефикасности репродукције високо млечни крава у  
22 интензивном узгоју.

23  
24 Да би се испунио овај циљ истраживања постављени су следећи **задачи**:

25  
26 1. Да се на фарми високо-млечних крава изврши одабир огледних животиња које  
27 су имале физиолошки ток партуса и биле без постпарталних репродуктивних  
28 поремећаја, са утврђеним постојањем функционалног жутог тела путем анамнезе,  
29 ректалног прегледа и применом ултразвучне дијагностике репродуктивног тракта.

30 2. Да се методом случајног избора изврши њихово груписање у 4 огледне групе.

31 3. Да се у контролној групи крава у периоду између 40-80 дана након партуса  
32 изврши детекција еструса и вештачко осемењавање.

33 4. Да се у другој огледној групи крава изврши индукција и синхронизација еструса  
34 применом синтетског простагландина, са детекцијом еструса, апликацијом препарата  
35 GnRH и вештачким осемењавањем.

36 5. Да се у трећој огледној групи крава изврши индукција и синхронизација еструса  
37 применом синтетског простагландина, са детекцијом еструса, апликацијом препарата  
38 GnRH и вештачким осемењавањем, уз накнадну стимулацију лутеалне активности  
39 применом препарата hCG-а.

40 6. Да се у четвртој огледној групи крава изврши индукција и синхронизација  
41 еструса применом синтетског простагландина, са детекцијом еструса, уз накнадну  
42 стимулацију лутеалне активности применом препарата hCG-а.

43 7. Да се прикупе узорци млека и крвног серума у периоду еструса, 14, 21 и 28 дана  
44 од еструса и вештачког осемењавања.

45 8. Да се између 28-35 дана након вештачког осемењавања изврши преглед на  
46 стеоност код свих огледних животиња применом ултразвучне дијагностике.

47 9. Да се одреди концентрација прогестерона у узорцима млека и крвног серума,  
48 као и концентрација естрадиола у узорцима крвног серума огледних животиња.

49 10. Да се изврши статистичка обрада прикупљених резултата испитивања, њихова  
50 анализа и донесу одговарајући закључци.

51  
52 **Материјал и методе рада** су детаљно описани у посебном поглављу, које  
53 садржи 7 подпоглавља: 1) Огледне групе и третмани, 2) Прикупљање узорак крвног  
54 серума и млека, 3) Одређивање концентрације прогестерона у крвном серуму, 4)  
55 одређивање концентрације прогестерона у млеку, 5) Одређивање концентрације  
56 естрадиола у крвном серуму, 6) Ултразвучна дијагностика гравидитета, и 7)  
57 Статистичка анализа резултата.

58 Експеримент је спроведен на фарми млечних крава “Лазар – Блаце”, у Блацама,  
59 Република Србија, која је обухватала укупно 1500 крава у слободном начину узгоја.  
60 Огледом је обухваћено 110 здравих крава Сименталске расе, са просечним бројем од

1 3-5 лактација, и просечном производњом млека од 6400Л у току 305 дана лактације,  
2 након 40 дана од партуса.

3 Све животиње које су обухваћене огледом су биле клинички здраве, између 40-  
4 80 дана након партуса, без забележених пурпералних поремећаја здравља. Краве су  
5 укључиване у део огледа са синхронизацијом еструса на основу следећег критеријума:  
6 1) ректалним прегледом је установљено постојање жутог тела на јајницима, и 2)  
7 ректалним прегледом није установљен гравидитет, нити је у претходном еструсу  
8 спроведено вештачко осемењавање. Код крава код којих је вршена синхронизација  
9 еструса спроведе је третман са простагландином - PGF<sub>2α</sub> (ESTRUMATE®, Vet Pharma  
10 Friesoythe GmbH, Friesoythe, Germany). Контролну групу крава представљале су  
11 животиње које су осемењаване у спонтаном еструсу (група Ц). Краве које су третиране  
12 простагландином и које су манифестовале клиничке знакове еструса су даље методом  
13 случајног избора укључене у следеће огледне групе: 1) третман са GnRH (RECEPTAL®,  
14 Intervet International GmbH, Unterschleissheim, Germany) у време ВО – група О, 2)  
15 третман са GnRH у време ВО, праћен третманом са hCG-ом 7. дана након ВО – група  
16 ОП, 3) третман са hCG-ом (PREGNYL®, Organon, Oss, The Netherlands) 7. дана након  
17 ВО – група П. Огледне групе и третмани животиња су приказани у табели 1.  
18

19 Табела 1. Огледне групе животиња и третмани; н – број огледних животиња по групи.

Група (ознака)	н	третман
Ц	26	Без третмана + детекција спонтаног еструса + двоструко ВО (прво у време детекције еструса и друго после 12±2 сати)
О	26	PGF <sub>2α</sub> , 0.25 mg/mL, 2 mL/животињи, и.м. + детекција еструса 2-5 дана након третмана + GnRH, 0.05 mg/mL, 2 ml/животињи, и.м., у време детекције еструса + двоструко ВО (прво у време детекције еструса и друго после 12±2 сати)
ОП	28	PGF <sub>2α</sub> , 0.25 mg/mL, 2 mL/животињи, и.м. + детекција еструса 2-5 дана након третмана + GnRH, 0.05 mg/mL, 2 ml/животињи, и.м., у време детекције еструса + двоструко ВО (прво у време детекције еструса и друго после 12±2 сати) + hCG, 1500 IU/животињи, и.м., 7 дана након другог ВО
П	30	PGF <sub>2α</sub> , 0.25 mg/mL, 2 mL/животињи, и.м. + детекција еструса 2-5 дана након третмана + hCG, 1500 IU/животињи, и.м., 7 дана након другог ВО

20 Легенда: Ц – контролна група  
21

22 Све огледне животиње су прегледане на стеоност применом ултразвучне  
23 технологије између 28-35 након ВО (Easi-Scan™, BCF technology, Bellshill, UK), и према  
24 резултатима ултразвучног прегледа су класификоване као: гравидне (стеоне, С) или  
25 негравидне (нестеоне, Н) животиње. За позитивну дијагнозу стеоности критеријум је  
26 био проналазак у лумену материце ембрионалне везикуле (тзв. “мешка”) - анехогене  
27 ограничене тамне зоне у лумену утеруса, која представља алантоисну течност.  
28 Груписање крава по овом критеријуму је служило за каснију статистичку анализу  
29 могућих ефеката спроведених третмана на степен концепције и разлике у  
30 концентрацији хормона. Сходно томе је свака огледна група накнадно дељена на две  
31 подгрупе које су обележене са С (стеоне; ЦС, ОС, ОПС, ПС) или Н (нестеоне, ЦН, ОН,  
32 ОПН, ПН). Ове подгрупе су служиле за статистичку анализу добијених података.

33 Узорци крвног серума и млека прикупљани су од огледних крава у следећим  
34 временским интервалима: на дан ВО, 14, 21. и 28. дана након ВО. Узорци крви узимани  
35 су пункцијом репне вене (*v. coccygea*, лат.) уз коришћење вакутајнера (BD Vacutainer®  
36 serum tubes, Demophorius, Cambridge, UK), и у најкраћем могућем року транспортовани  
37 су до лабораторије. Крвни серум је добијан након спонтане коагуласије узорка крви на  
38 собној температури, након чега је адекватно обележаван, пакован и чуван на -18°C до  
39 извођења анализа.

40 Узорци млека свих огледних крава прикупљани су истим временским  
41 интервалима као и узорци крвног серума, за време јутарње muže у количини од  
42 приближно 8 mL у стерилне пластичне посуде (10 mL, Спектар, Чачак, Србија). Као  
43 средство за конзервисање узорка млека ради транспорта и чувања служио је калијум  
44 дихромат у таблетама од 3.3 mg (Merck, Darmstadt, Germany), који је додаван у сваку  
45 посуду са млеком. Узорци млека су у најкраћем могућем времену достављани у

1 лабораторију, где су чувани на температури од +4°C до тренутка одређивања  
2 концентрације П4.

3 Одређивање концентрације прогестерона у крвном серуму огледних животиња  
4 је спроведено коришћењем комерцијалног радиоимунолошког теста (RIA  
5 PROGESTERON (PEG) тест, Институт за примену нуклеарне енергије - ИНЕП, Земун,  
6 Република Србија), према упутству произвођача. Максималне вредности за  
7 коефицијент варијације унутар теста и између тестова биле су 7.52% и 9.37%.

8 Одређивање концентрације прогестерона у млеку огледних животиња извршено  
9 је применом ензимо-имуноесеја (ЕИА) у лабораторији Научног института за  
10 Ветеринарство Нови Сад, Република Србија. Анти-прогестеронска антитета, протокол  
11 за извођење теста и производњу обележеног хормона ("horse-redish peroxydase -  
12 progesterone", HRP-P4) су добијени од Laboratory of Theriogenology, Department of  
13 Veterinary Medicine, Faculty of Agriculture, Yamaguchi University, Japan. Субстрат за ЕИА  
14 тест је произведен у ИНЕП-Земун. Оптичка густина (екстинкција) је читавана на читачу  
15 (Rayto Life and Analytical Science Co., Ltd, PRC), на таласној дужини од 450 nm.

16 Одређивање концентрације естрадиола у крвном серуму огледних животиња је  
17 спроведено коришћењем комерцијалног радиоимунолошког теста (RIA ESTRADIOL (СТ)  
18 тест, Институт за примену нуклеарне енергије - ИНЕП, Земун, Република Србија), према  
19 упутству произвођача. Максималне вредности за коефицијент варијације унутар теста и  
20 између тестова биле су 9.72% и 10.25%.

21 Статистичка значајност разлика вредности медијана концентрације П4 и Е2  
22 између огледних група одређивана је методом анализе варијансе (ANOVA), Kruskal-  
23 Wallis и Dunn's Multiple Comparison Tests за ниво значајности од  $p < 0.05$  који је сматран  
24 сигнификантним. За статистичку анализу је коришћен статистички ракет GraphPad Prism  
25 5.

26 Процена клиничке ваљаности прогестеронског теста у крвном серуму и млеку за  
27 одређивање стеоности код крава вршен је по моделу 2x2 фактора. Осетљивост теста  
28 ("sensitivity", Se) је дефинисана као поцент позитивно дијагностикованих крава у  
29 односу на број отелјених крава (стварно позитивних). Једначина којом се израчунава  
30 осетљивост теста гласи:  $\{a/(a+d)\} \times 100$ , где је а – број тачних позитивних дијагноза  
31 стеоности одређених прогестеронским тестом, д – број нетачних негативних дијагноза  
32 стеоности одређених прогестеронским тестом. Срецифичност теста ("specificity", Sp) се  
33 дефинише као поцент крава које су дијагностиковане као негативне, а да су стварно  
34 биле негравидне; једначина за овај параметар теста је  $\{c/(c+b)\} \times 100$ , где је ц – број  
35 тачних негативних дијагноза стеоности одређених прогестеронским тестом, б – број  
36 нетачних позитивних дијагноза стеоности одређених прогестеронским тестом. Поред  
37 осетљивости и срецифичности прогестеронског теста израчунати су још два додатна  
38 параметра његове ваљаности која су за ветеринаре практичаре можда значајнији у  
39 односу на вредности осетљивости и специфичности, а ради се о следећим  
40 показатељима: 1) позитивна предиктивна вредност (ПВ+), која представља вероватноћу  
41 да су краве које су дијагностички оцењене као гравидне заиста у гравидитету (једначина  
42 гласи:  $\{a/(a+b)\} \times 100$ ), и 2) негативна предиктивна вредност (ПВ-), која представља  
43 вероватноћу да су краве оцењене као негравидне заиста нестеоне (једначина гласи:  
44  $\{c/(c+d)\} \times 100$ ).

45 Статистичка значајност разлика између пропорција гравидних крава у огледним  
46 групама је израчунавана применом Z теста на нивоу значајности од  $p < 0.05$ .

47  
48 **Резултати** ове докторске дисертације су приказани у три главна подпоглавља:  
49 1) Утицај третмана на стеоност крава, 2) Концентрација прогестерона и 3)  
50 Концентрација естрадиола.

51 Статистички значајно већи проценат ( $p < 0.05$ ) успешне концепције забележен  
52 код крава из огледне групе П (63%) у односу на контролну групу крава (Ц; 31%).  
53 Истовремено је забележена статистички значајна разлика ( $p < 0.05$ ) у проценту  
54 концепције између збирно приказаних третираних група крава (О, П и ОП; 52%) у  
55 односу на контролну групу крава (Ц; 31%).

56 Подаци добијени анализом концентрације прогестерона у узорцима  
57 прикупљеним током детекције еструса указују да се код 98% крава на дан детекције  
58 еструса може установити концентрација прогестерона у крвном серуму нижа од 1  
59 ng/mL, док је концентрација прогестерона у млеку код 90% крава нижа од 1.99 ng/mL.  
60 Истовремено се може уочити да је код 10% крава забележена сумњиво висока

1 вредност концентрације прогестерона у млеку, где је код 6% крава опсег измерених  
2 вредности био између 2.00-3.99 ng/mL, док је код 4% крава забележена вредност  
3 концентрације прогестерона од преко 4 ng/mL.

4 Резултати анализе вредности концентрације прогестерона у периоду након  
5 еструса и вештачког осемењавања показали су да је највиша средња вредност  
6 концентрације прогестерона у крвном серуму је забележена 14. и 28. дана од еструса  
7 код крава огледне групе П ( $2.80 \pm 1.60$  и  $2.80 \pm 2.10$  ng/mL). Најниже средње вредности  
8 концентрације прогестерона у крвном серуму након еструса су забележене код крава  
9 контролне групе, и то 21. и 28 дана након еструса ( $0.56 \pm 0.53$  и  $0.63 \pm 0.54$  ng/mL).  
10 Навише апсолутне вредности концентрације прогестерона у крвном серуму су  
11 установљене 28. дана код крава из огледне групе П (ИВ=0.17-8.20 ng/mL), док су  
12 најниже апсолутне вредности установљене такође 28 дана код контролне групе крава  
13 (ИВ=0.04-1.60 ng/mL). Статистички значајно виша медијана вредност концентрације  
14 прогестерона 14. дана установљена је код крава огледне групе П у односу на краве  
15 огледне групе Ц и О (П:Ц и П:О;  $p < 0.001$ ), и статистички значајно виша концентрација  
16 установљена код огледне групе ОП у односу на контролну групу крава (ОП:Ц,  $p < 0.05$ ).  
17 Медијана вредност концентрација прогестерона 21. дана од еструса код крава огледне  
18 групе П статистички је значајно виша у односу на преостале три огледне групе крава  
19 (П:Ц и П:О,  $p < 0.001$ ; П:ОП,  $p < 0.05$ ). Истовремено је установљено да је медијана  
20 вредност концентрације прогестерона 21. дана од еструса и вештачког осемењавања  
21 код крава огледне групе ОП статистички значајно виша у односу на контролну групу  
22 крава (ОП:Ц,  $p < 0.05$ ). Медијана вредност концентрације прогестерона 28. дана од  
23 еструса код крава огледне групе П статистички значајно је виша у односу на преостале  
24 три огледне групе крава (П:Ц и П:О,  $p < 0.001$ ; П:ОП,  $p < 0.05$ ).

25 Анализе резултата испитивања концентрације прогестерона у млеку су  
26 показале да је највиша средња вредност концентрације прогестерона у млеку  
27 забележена 14. дана код крава огледне групе П ( $24 \pm 11$  ng/mL). Најнижа средња  
28 вредност концентрације прогестерона у млеку је забележена 21. дана код крава  
29 контролне групе ( $7.80 \pm 9.0$  ng/mL). Највише апсолутне вредности концентрације  
30 прогестерона у млеку су забележене 14. дана код крава огледне групе О (ИВ=3.30-50.00  
31 ng/mL). Највећа вредност коефицијента варијације за вредности концентрације  
32 прогестерона у млеку утврђена је 21. дана за краве контролне групе (115%), док је  
33 најнижа вредност утврђена 14. дана код крава огледне групе П (46%). Резултати  
34 статистичке анализе су показали да је медијана вредност концентрације прогестерона у  
35 млеку статистички значајно виша 21. и 28. дана код крава огледне групе П у односу на  
36 контролну групу крава (П:Ц,  $p < 0.05$ ).

37 Резултати испитивања корелације вредности концентрације прогестерона у млеку и  
38 крвном серуму су показали да је 14. дана од еструса установљена позитивна линеарна  
39 корелација средњег степена између концентрације прогестерона у крвном серуму и  
40 млеку испитиваних животиња ( $r = 0.4273$ ,  $p < 0.0001$ ), док је 21. и 28. дана установљен  
41 средњи степен корелације ( $r = 0.6139$ ,  $p < 0.0001$ , и  $r = 0.5615$ ,  $p < 0.0001$ ).

42 Анализа резултата одређивања концентрације прогестерона у крвном серуму  
43 стеоних крава показала је да је највиша средња вредност концентрације прогестерона у  
44 крвном серуму забележена 28. дана код стеоних крава огледне групе ПС ( $3.64 \pm 1.99$   
45 ng/mL). Најнижа средња вредност концентрације прогестерона у крвном серуму је  
46 забележена 21. дана код стеоних крава огледне групе ОС ( $0.98 \pm 0.39$  ng/mL). Највише  
47 апсолутне вредности концентрације прогестерона у крвном сруму су забележене 14.  
48 дана код стеоних крава огледне групе ПС (ИВ=0.18-16.57 ng/mL). Највећа вредност  
49 коефицијента варијације за вредности концентрације прогестерона у крвном серуму  
50 утврђена је 14. дана за краве огледне групе ПС (103%), док је најнижа вредност  
51 утврђена 14. дана код крава контролне групе (ЦС; 15%). Медијана вредност  
52 концентрације прогестерона утврђена 14. дана код стеоних крава огледне групе ПС  
53 статистички значајно виша у односу на огледне групе ЦС и ОПС (ПС:ЦС,  $p < 0.01$ ;  
54 ПС:ОПС,  $p < 0.05$ ). Медијана вредност концентрација прогестерона у крвном серуму  
55 стеоних крава 21. дана групе ПС статистички значајно је виша у односу на вредности  
56 утврђене код стеоних крава огледних група ЦС и ОС (ПС:ЦС и ПС:ОС,  $p < 0.001$ ). Такође  
57 је утврђено да је медијана вредност концентрација прогестерона код стеоних крава групе  
58 ОПС статистички значајно виша у односу на вредности код контролне групе крава  
59 (ОПС:ЦС,  $p < 0.01$ ). Медијана вредност концентрације прогестерона у крвном серуму  
60 стеоних крава 28. дана код групе ПС статистички значајно је виша у односу на

1 вредности утврђене код стеоних крава огледних група ЦС и ОС (ПС:ЦС и ПС:ОС,  
2  $p < 0.001$ ).

3       Анализа резултата одређивања концентрације прогестерона у крвном серуму  
4 нестеоних крава показала је да је највиша средња вредност концентрације  
5 прогестерона у крвном серуму забележена 14. дана код нестеоних крава огледне групе  
6 ПН ( $2.92 \pm 1.25$  ng/mL). Најнижа средња вредност концентрације прогестерона у крвном  
7 серуму је забележена 21. дана код нестеоних крава контролне групе (ЦН;  $0.29 \pm 0.38$   
8 ng/mL). Највише апсолутне вредности концентрације прогестерона у крвном сруму су  
9 забележене 14. дана код нестеоних крава огледне групе ПН (ИВ= $0.74$ - $5.66$ ng/mL).  
10 Највећа вредност коефицијента варијације за вредности концентрације прогестерона у  
11 крвном серуму утврђена је 21. дана за краве огледне групе ОН (142%), док је најнижа  
12 вредност утврђена 14. дана код крава огледне групе ПН (43%). Медијана вредност  
13 концентрације прогестерона утврђена 14. дана код нестеоних крава огледне групе ПН  
14 статистички значајно је виша у односу на огледне групе ЦН и ОН (ПН:ЦН и ПН:ОН,  
15  $p < 0.01$ ). Медијана вредност концентрације прогестерона утврђена 21. дана код  
16 нестеоних крава огледне групе ПН статистички значајно је виша у односу на краве  
17 контролне групе (ПН:ЦН,  $p < 0.001$ ).

18       У трећем подпоглављу представљени су резултати анализе вредности  
19 концентрације естрадиола у крвном серуму огледних животиња. Установљено је да је  
20 највиша средња вредност концентрације естрадиола у крвном серуму забележена 21.  
21 дана код крава огледне групе О ( $11.17 \pm 3.07$  ng/mL). Најнижа средња вредност  
22 концентрације естрадиола у крвном серуму је забележена је 0. дана код крава  
23 контролне групе (Ц;  $6.90 \pm 2.60$  ng/mL). Највише апсолутне вредности концентрације  
24 естрадиола у крвном сруму су забележене 21. дана код крава огледне групе ОП  
25 (ИВ= $1.85$ - $21.26$ ng/mL). Највећа вредност коефицијента варијације за вредности  
26 концентрације естрадиола у крвном серуму утврђена је 21. дана за краве огледне групе  
27 ОП (52%), док је најнижа вредност утврђена 0. дана код крава огледне групе ОП (22%).  
28 Резултати анализе статистичке значајности разлика медијаних вредности  
29 концентрације естрадиола код огледних група су показали да је 0. дана код крава  
30 огледне групе О статистички значајно виша вредност у односу на вредности  
31 концентрације естрадиола код крава све три преостале огледне групе (О:Ц,  $p < 0.001$ ;  
32 О:ОП и О:П,  $p < 0.01$ ). Истовремено је утврђено да је 21. дана код крава огледне групе О  
33 статистички значајно виша медијана вредност концентрације естрадиола у односу на  
34 вредности концентрације естрадиола код крава огледних група Ц и П (О:Ц,  $p < 0.01$ ; О:П,  
35  $p < 0.001$ ).

36       Резултати анализе испитивања вредности естрадиола у крвном серуму стеоних  
37 крава су показали да је највиша средња вредност концентрације естрадиола у крвном  
38 серуму забележена 21. дана код стеоних крава огледне групе ОС ( $11.25 \pm 3.23$  ng/mL).  
39 Најнижа средња вредност концентрације естрадиола у крвном серуму је забележена 0.  
40 дана код стеоних крава контролне групе (ЦС;  $6.44 \pm 2.32$  ng/mL). Највише апсолутне  
41 вредности концентрације естрадиола у крвном сруму су забележене 21. дана код  
42 стеоних крава огледне групе ОПС (ИВ= $1.85$ - $21.26$  ng/mL). Највећа вредност  
43 коефицијента варијације за вредности концентрације естрадиола у крвном серуму  
44 утврђена је 21. дана за стеоних краве огледне групе ОПС (54%), док је најнижа  
45 вредност утврђена 0. дана код стеоних крава огледне групе ПС (21%). Резултати  
46 анализе статистичке значајности разлика медијаних вредности концентрације  
47 естрадиола код стеоних крава огледних група показала је да је вредност концентрације  
48 естрадиола утврђена 0. дана код стеоних крава огледне групе ОС статистички значајно  
49 виша у односу на вредности медијане концентрације естрадиола код крава огледне  
50 групе ЦС (ОС:ЦС,  $p < 0.05$ ).

51       Резултати анализе испитивања вредности концентрације естрадиола у крвном  
52 серуму нестеоних крава су показали највиша средња вредност концентрације  
53 естрадиола у крвном серуму забележена 0. дана код нестеоних крава огледне групе ОН  
54 ( $11.9 \pm 3.21$  ng/mL). Најнижа средња вредност концентрације естрадиола у крвном серуму  
55 је забележена 21. дана код нестеоних крава огледне групе ПН ( $7.21 \pm 2.50$  ng/mL).  
56 Највише апсолутне вредности концентрације естрадиола у крвном серуму су  
57 забележене 21. дана код нестеоних крава огледне групе ОПН (ИВ= $5.53$ - $21.20$  ng/mL).  
58 Највећа вредност коефицијента варијације за вредности концентрације естрадиола у  
59 крвном серуму утврђена је 21. дана код нестеоних краве огледне групе ОПН (52%), док  
60 је најнижа вредност утврђена 0. дана код стеоних крава огледне групе ПН (24%).

1 Резултати анализе статистичке значајности разлика медијаних вредности  
2 концентрације естрадиола код нестеоних крава огледних група показала је да је 0. дана  
3 код нестеоних крава огледне групе ОН медијана вредност концентрације естрадиола  
4 статистички значајно виша у односу на вредности медијане концентрације естрадиола  
5 код нестеоних крава огледне групе ЦН и ОПН (ОН:ЦН и ОН:ОПН,  $p < 0.01$ ). Истовремено  
6 је утврђено да је медијана вредност концентрације естрадиола утврђена 21. дана код  
7 нестеоних крава огледне групе ОН статистички значајно виша у односу на вредности  
8 медијане концентрације естрадиола код нестеоних крава огледне групе ЦН и ПН  
9 (ОН:ЦН и ОН:ПН,  $p < 0.01$ ).

10 У поглављу **Дискусија** које садржи шест подпоглавља су детаљно разматрани  
11 добијени резултати у поређењу са подацима који су доступни у приложеној литератури.  
12 Користећи концентрацију прогестерона у крвном серуму и/или пуном млеку изнад  
13 граничних вредности, добили смо у нашим истраживањима 2-10% укупне нетачности у  
14 детекцији еструса током експеримента, што представља податак на граници за  
15 прихватљив ниво грешака у откривању еструса. Резултати у погледу степена  
16 концепције добијеног у нашем истраживању показали су да један од могућих разлога за  
17 изостанак успешне гестације код крава Сименталске расе може бити недовољно  
18 лучење прогестерона од стране жутог тела током ране фазе ембрионалног развоја.  
19 Применом hCG-a у периоду од недељу дана након вештачког осемењавања крава  
20 може се постићи већи ниво секреције прогестерона, што може имати значаја у  
21 повећаном проценту стеоности крава.

22 У **Литератури** наведено је 175 референци.

## 23

## 24 VI ЗАКЉУЧЦИ ИСТРАЖИВАЊА (навести закључке који су приказани у докторској

## 25 дисертацији):

- 26 1. Процент стеоности је статистички значајно повишен код збирно приказаних  
27 третираних група крава (групе О, П и ОП збирно; 52%) у односу на контролну  
28 групу животиња (Ц; 31%). Повећање процента стеоности код третираних крава у  
29 односу на контролну групу животиња кретало се између 22-32%.
- 30 2. Највеће повећање процента стеоности је забележено код крава које су седмог  
31 дана након вештачког осемењавања у индукованом еструсу третиране hCG-ом  
32 (група П, 63%; група Ц, 31%;  $p < 0.05$ ).
- 33 3. Одређивање прогестерона у крвном серуму и млеку у току индукованог еструса  
34 показало је да између 2-10% крава може бити осемењавано са релативно  
35 високим вредностима концентрације прогестерона.
- 36 4. Највише вредности концентрације прогестерона након еструса и вештачког  
37 осемењавања су утврђене у свим временским интервалима испитивања (14, 21.  
38 и 28. дана) код огледне групе која је третирана искључиво hCG-ом (група П), и  
39 биле су статистички значајно више у односу на остале огледне групе.
- 40 5. Вредности концентрације прогестерона код огледне групе третиране  
41 комбинацијом гонадотропина и hCG-a (група ОП) су биле статистички значајно  
42 повишене 14. и 21. дана од еструса и вештачког осемењавања у односу на  
43 контролну групу животиња.
- 44 6. Вредности концентрације прогестерона у млеку су биле статистички значајно  
45 повишене 21. и 28. дана од индукованог еструса и вештачког осемењавања код  
46 крава огледне групе третиране искључиво hCG-ом (група П) у односу на  
47 контролну групу крава.
- 48 7. Третман hCG-ом седмог дана након индукованог еструса доводи до повећане  
49 лутеалне активности и већег процента стеоности код крава сименталске расе.
- 50 8. Одређивање концентрације естрадиола у крвном серуму крава сименталске  
51 расе у току индукованог еструса и 21. дана од еструса није се показало као  
52 поуздан параметар за процену функционалног стања јајника.

## 53

## 54 VII ОЦЕНА НАЧИНА ПРИКАЗА И ТУМАЧЕЊА РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА

55 (навести да ли су добијени резултати у складу са растављеним сиљем и задасима  
56 истраживања, као и да ли закључци проишлазе из добијених резултата):

57  
58 Резултати истраживања које је кандидат спровео у оквиру ове докторске дисертације,  
59 су у потпуности у складу са постављеним циљем и задацима истраживања. Добијени  
60 резултати су приказани у виду табела и графикона а њихов опис дат је прегледно,



1 јасним и разумљивим стилем. Изведени закључци су јасно формулисани и у складу су  
2 са постављеним циљем истраживања и добијеним резултатима.

#### 3 4 **VIII КОНАЧНА ОЦЕНА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:**

##### 5 6 **1. Да ли је дисертација написана у складу са образложењем наведеним у пријави** 7 **теме?**

8 Докторска дисертација кандидата Адама Шулубурића под насловом „Испитивање  
9 параметара ефикасности репродукције високомлечних крава након синхронизације  
10 еструса и стимулације лутеалне функције“ је написана у складу са образложењем  
11 наведеним у пријави теме.

##### 12 13 **2. Да ли дисертација садржи све елементе прописане за завршену докторску** 14 **дисертацију?**

15 Докторска дисертација кандидата Адама Шулубурића под насловом „Испитивање  
16 параметара ефикасности репродукције високомлечних крава након синхронизације  
17 еструса и стимулације лутеалне функције“ садржи све елементе у складу са прописаним  
18 захтевима за завршену докторску дисертацију.

##### 19 20 **3. По чему је дисертација оригиналан допринос науци?**

21 У оквиру ове докторске дисертације извршено је испитивање утицаја стимулације  
22 лутеалне функције на резултате степена концепције код крава Сименталске расе након  
23 синхронизације еструса и утврђено да се може повећати степен концепције уколико се  
24 изврши стимулација лутеалне функције. То је такође показатељ да се одређени степен  
25 изостанка успеха у вештачком осемењавању заснива на недовољној лутеалној  
26 активности у периоду након вештачког осемењавања крава. Испитивање могућих  
27 узрока недовољне лутеалне активности, ћелијских и молекуларних механизма који су  
28 одговорни за овај проблем остаје као отворено питање за даља истраживања.

##### 29 30 **4. Да ли је ментор током провере оригиналности дисертације утврдио** 31 **неоправдано преклапање текста са другим публикацијама (одговорити са да или** 32 **не):**

33  
34 Не

#### 35 36 **IX СПИСАК НАУЧНИХ РАДОВА САДРЖИНСКИ ПОВЕЗАНИХ СА ДОКТОРСКОМ** 37 **ДИСЕРТАЦИЈОМ У КОЈИМА ЈЕ ДОКТОРАНД ПРВИ АУТОР ОДНОСНО АУТОР СА** 38 **НЕЈВЕЋИМ ДОПРИНОСОМ (написати имена свих аутора, годину објављивања,** 39 **наслов рада, назив часописа, импакт фактор и класификацију према Правилнику** 40 **о поступку, начину вредновања и квантитативном исказивању** 41 **научноистраживачких резултата истраживача):**

42  
43 Adam ŠULUBURIĆ, Svetlana MILANOVIĆ, Sanja VRANJEŠ-ĐURIĆ, Ivan B.  
44 JOVANOVIĆ, Tomislav BARNA, Milica STOJIC, Natalija FRATRIĆ, Ottó SZENCI, Dragan  
45 GVOZDIĆ, 2017, PROGESTERONE CONCENTRATION, PREGNANCY AND CALVING  
46 RATE IN SIMMENTAL DAIRY COWS AFTER OESTRUS SYNCHRONISATION AND hCG  
47 TREATMENT DURING THE EARLY LUTEAL PHASE, Acta Veterinaria Hungarica, 63(3),  
48 446–58. ИФ 1.042, Класификација према Правилнику о поступку, начину вредновања и  
49 квантитативном исказивању научноистраживачких резултата истраживача - M22.

1  
2 **X ПРЕДЛОГ:**  
3

4 **На основу укупне оцене дисертације, комисија предлаже (одабрати једну од**  
5 **три понуђених могућности):**

6 **- да се докторска дисертација прихвати а кандидату одобри одбрана**

7 - да се докторска дисертација врати кандидату на дораду

8 - да се докторска дисертација одбије  
9

10  
11  
12  
13 ДАТУМ

ПОТПИСИ ЧЛАНОВА КОМИСИЈЕ

14  
15 07.05.2019. године

16 -----  
17 др Драган Гвоздић, редовни професор,  
18 Факултет ветеринарске медицине Универзитета у Београду  
19

20  
21  
22  
23 -----  
24 др Слободанка Вакањац, редовни професор  
25 Факултет ветеринарске медицине Универзитета у Београду  
26

27  
28  
29  
30 -----  
31 др Милош Павловић, ванредни професор,  
32 Факултет ветеринарске медицине Универзитета у Београду  
33

34  
35  
36  
37 -----  
38 др Александар Божић, редовни професор,  
39 Пољопривредни факултет Универзитета у Новом Саду