

Одлуком Наставно-научног већа Факултета од 25. 05. 2016. године (Одлука број 33/9-5.3.), именовани смо у Комисију за оцену урађене докторске дисертације под насловом: "Утицај смештаја на телесну масу, масу унутрашњих органа и агресивно понашање мужјака мишева соја *Swiss*", кандидата мр Синише Карасека, дипл. вет. После прегледа завршене докторске дисертације, подносимо следећи

ИЗВЕШТАЈ

1. ОПШТИ ПОДАЦИ О ДОКТОРСКОЈ ДИСЕРТАЦИЈИ

Докторска дисертација, мр Синише Карасека, дипл. вет., написана је на укупно 371 страни укључујући прилоге, са 222 страна текста, прореда 1,5, у оквиру којих је 404 табела и 6 оригиналних фотографија. У докторској дисертацији цитирано је укупно 426 релевантних извора литературе.

Докторска дисертација садржи: насловну страну на српском и енглеском језику, информације о ментору и члановима комисије, резиме на српском и енглеском језику, садржај, текст по поглављима, литературу, прилоге, биографију аутора и изјаве о ауторству, истоветности штампане и електронске верзије и коришћењу. Текст дисертације садржи следећа поглавља: увод (стр. 1-4), преглед литературе (стр. 5-36), циљ истраживања (стр. 37-38), материјал и методе истраживања (стр. 39-43), резултати истраживања и дискусија (стр. 44-181) и закључци (стр. 182-190).

После текста по поглављима следе: литература (стр. 191-222), прилози (стр. 223-367), биографија кандидата (стр. 368), изјава о ауторству (стр. 369), изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторске дисертације (стр. 370) и изјава о коришћењу (стр. 371).

2. ПРИКАЗ И АНАЛИЗА ДИСЕРТАЦИЈЕ

2.1. Увод - У овом поглављу докторске дисертације истакнут је значај мишева као анималног модела у биомедицинским наукама. Наглашено је да су мишеви лабораторијске животиње које се користе у највећем обиму у огледима и да су значајно допринели добробити човека и других животиња, како у превенцији и дијагностици оболења, тако и у прозводњи вакцина и серума. Напоменуто је да научници и узгајивачи још увек нису у

стању да обезбеде добробит лабораторијских животиња и поред тога што се примењују савремене унапређене експерименталне и узгојне процедуре. Такође је истакнуто да су мишеви социјална бића и да мужјаци испољавају агресивно понашање у процесу успостављања хијерархијских односа. При томе, како је описано, долази до агресивног понашања које је често у тој мери немилосрдно да се завршава тешким повредама, па и угинућем једног од учесника у борби. Даље је наведено да мужјаци због тога нису погодни за коришћење у експериментима, а њихово агресивно понашање представља велики проблем и у узгоју. Поред тога, напоменуто је да то ствара економске проблеме и није у складу са принципима обезбеђења добробити животиња.

Описане су физиолошке реакције на стрес и специфичности ендокриног система и надбубрежних жлезда мишева у односу на друге сисаре. Такође је истакнуто да су здрави мужјаци мишева, којима је обезбеђена добробит, погодни за узгој и коришћење у огледима. Због тога, решавање овог проблема има научни и практични значај јер, како је истакнуто, у научној и стручној јавности, на основу научних података и искустава у гајењу постоје опречна мишљења у вези смештаја, обогаћења кавеза, броја мужјака мишева у групи у односу на утицај на агресивно понашање, као и на телесну масу, конзумацију хране и воде и масу унутрашњих органа.

На крају овог поглавља наводи се да је на основу свега тога дефинисан предмет истраживања у овој докторској дисертацији који се састојао у испитивању разлика у вредностима параметара, и то: телесне масе, конзумације хране, конзумације воде, броја агресивних напада, повреда, угинућа, масе органа (срце, плућа, јетра, желудац и црева, слезина, бубрези и надбубрежне жлезде), као и хистолошких налаза на надбубрежним жлездама код мужјака огледних мишева, држаних у различитом броју (три и осам јединки), у два типа кавеза, са или без обогаћења животног простора у виду материјала за гнежђење или цилиндара и кутија за завлачење.

2.2. Преглед литературе – Кандидат је у овом поглављу детаљно приказао резултате истраживања других аутора који су уско везани за циљ и релевантни за предмет његове дисертације и при томе је користио 426 извора литературе.

Доступни литературни извори груписани су и приказани у оквиру десет потпоглавља докторске дисертације. У оквиру првог потпоглавља (2.1.) изнети су литературни подаци о историјату и употреби лабораторијских мишева, а у потпоглављу 2.2. анализирани су релевантни литературни подаци о биолошким, репродуктивним и другим карактеристикама лабораторијских мишева. У потпоглављу 2.3. изнети су литературни подаци о релевантним аспектима телесне масе и прираста, а у потпоглављу 2.4. литературни подаци од значаја за конзумацију хране и воде. У потпоглављу 2.5. анализирани су литературни подаци у односу на смештај лабораторијских мишева, у потпоглављу 2.6. изнети су релевантни литературни подаци о обогаћивању животне средине у узгоју лабораторијских мишева, у 2.7. анализирани су литературни подаци о агресивности, односно агресивном понашању између мужјака мишева, а у потпоглављу 2.8. приказан је преглед литературе у вези повреда које су последице испољавања агресивног понашања и уједања од стране агресивних мужјака мишева. У потпоглављу 2.9. анализирани су литературни подаци у вези надбубрежне жлезде и специфичностима и карактеристикама овог ендокриног органа код мишева, док је у потпоглављу 2.10. приказан преглед литературе за остале органе мишева (срце, плућа, јетра, желудац и црева, слезина и бубрези) у односу на утицај смештаја и агресивног понашања.

На основу анализираних литературних података у докторској дисертацији истиче се да, и поред великог броја истраживања о утицају смештаја и обогаћивања стандардних кавеза на телесне масе, прираст, конзумацију хране и воде, масу унутрашњих органа и агресивно понашање мужјака мишева, постоји научна и практична потреба да се поједини аспекти детаљније размотре, а посебно по питању утицаја обогаћивања животне средине и броја мужјака мишева у групи у кавезима на испољавање агресивног понашања, његове изражености и озбиљности последица повређивања од уједа агресивних мужјака.

У овом поглављу констатовано је да у научној литератури у свету постоје бројни подаци који указују на неслагања у односу на утицај смештаја и конкретно обогаћивања амбијента на испољавање агресивности код мужјака мишева у групном смештају. Неки од података говоре да обогаћивање поспешује агресивно понашање мужјака у групном смештају, а други да не утиче и да смањује агресивност мужјака. Такође је констатовано да се у научној литератури износе различити резултати успешности обогаћивања кавеза у односу на коришћене предмете - склоништа у односу на конструкцију и материјал од којег су сачињени, као и по питању додавања материјала за гнездо.

У литературним подацима се налазе различити подаци о броју мужјака мишева у групи у кавезима у којима је најмање испољавање агресивног понашања, па неки наводе да је најбоље у кавез смештати по три мужјака, други тврде да је тај број четири, а поједини истраживачи предлажу још веће групе које се састоје и до 15 мужјака мишева.

Поред тога, констатовано је да у литератури постоје подаци о истраживању утицај смештаја, обогаћивања и агресивног понашања на масу надбубрежних жлезда и слезине мужјака мишева, али за остале унутрашње органе у литератури углавном нема довољно података.

2.3. Основни циљ и задаци истраживања – На основу прегледа литературе постављене су хипотезе да постоји утицај смештаја на телесну масу, масу унутрашњих органа и агресивно понашање мужјака, затим да постоји утицај обогаћења животне средине на телесну масу, масу унутрашњих органа и агресивно понашање мужјака, да постоје значајне разлике у учесталости и интензитету агресије и контаката који проистичу из агресије између мужјака мишева држаних у кавезима у групама различите бројности, као и држаних у кавезима са или без обогаћења животне средине. Поред тога, постављена је хипотеза да постоје значајне разлике у величини и маси унутрашњих органа доминантних и субмисивних јединки, као и да постоје значајне разлике у величини и грађи надбубрежних жлезда узетих од доминантних и субмисивних јединки.

Имајући у виду изнето, постављени су циљеви истраживања у овој докторској дисертацији. Основни научни циљеви истраживања у овој докторској дисертацији подељени су у три групе. Прва група циљева подразумевала је испитивања утицаја бројности популације мишева на најважније одгајивачке параметре (телесна маса, конзумација воде и конзумација хране), појаву агресивности, повреда и угинућа, масу унутрашњих органа (срце, плућа, јетра, желудац и црева, слезина, бубрези и надбубрежне жлезде) и хистолошки налаз на надбубрежним жлездама у односу на социјални статус јединке у погледу доминантности и подређености. Друга група циљева подразумевала је испитивања утицаја величине групе/типа кавеза на учесталост агресивног понашања доминантних јединки током огледа, утицаја обогаћења групе/типа кавеза на учесталост агресивног понашања доминантних јединки након чишћења кавеза и утицај групе/типа кавеза на конзумирање хране и воде, прираст и масу унутрашњих органа мужјака мишева.

Трећа група циљева подразумевала је испитивања односа телесне масе и испољавања агресивног понашања, затим масе унутрашњих органа, посебно надбубрежних жлезда и испољавања агресивног понашања, величине групе/типа кавеза и испољавања агресивног понашања, обogaћења животне средине и испољавања агресивног понашања, као и установљених хистолошких промена у надбубрежним жлездама и испољавања агресивног понашања.

2.4. Материјал и методе истраживања – У овом поглављу кандидат је детаљно приказао материјал и методе истраживања. У њему се наводи да су истраживања у овој докторској дисертацији извршена у просторијама за конвенционални узгој лабораторијских мишева Одељења за узгој лабораторијских животиња Института за медицинска истраживања Војномедицинске академије (ИМИ ВМА) у Београду, у условима узгоја и технолошких поступака који се спроводе у овом одељењу. Изложен је детаљан опис просторије за узгој мишева у којој је обављено истраживање.

У истраживањима кандидат је користио приступ сличан ономе који су применили van de Weerd и сар. (2003) и укратко описао метод истраживања наведеног аутора. Нагласио је разлике које је користио у својим истраживањима.

Мужјаци мишева су током испитивања били смештани у два типа стандардних кавеза за смештај лабораторијских мишева, произвођача Ehret из Немачке, и то: а. Makrolon® тип II поликарбонатни кавез површине пода 363 cm², висине 14 cm са жичаним поклопцем, и б. Makrolon® тип III поликарбонатни кавез површине пода 825 cm², висине 15 cm са жичаним поклопцем. Кавези су били постављени на покретне полице, такође произвођача Ehret из Немачке.

За исхрану мишева у огледу коришћена је потпуна крмна смеша намењена за исхрану лабораторијских мишева произвођача Ветеринарски завод – Суботица, LM 2 са 19% протеина од природних ингредијената, а за напајање мишева коришћене су флашице произвођача Ehret из Немачке. За простирку је коришћена стерилисана дрвена струготина.

Обogaћење животне средине, односно кавеза, обављено је додавањем материјала за гнездо, а коришћена је папирна вата у нитима у количини 5 g (за групе бројности од 8 мишева) и 2 g (за групе бројности од 3 миша). Поред материјала за гнездо, коришћена су по три предмета у кавезу, и то: а) посуда од пластике (полипропилен) дужине 13,5 cm, ширине 8,5 cm, висине 6 cm, са постраним отворима (5 × 6 cm) и отворима на горњој површини кружног облика (пречник 4 cm), б) чаша од пластике (полипропилен) дужине 12,5 cm, пречника горњег отвора 9,5 cm и пречника дна 5,5 cm и ц) цеви од пластике (полопропилен) дужине 15 cm са отворима на оба краја димензије 4 × 4 cm.

У огледу су коришћени лабораторијски мишеви соја Свисс, узгојени у Одељењу за узгој лабораторијских животиња ИМИ ВМА. Јединке су биле мушког пола, у старости од 21 дан на почетку огледа (моменат одвајања од мајки) до узраста од 56 дана на завршетку огледа (када мишеви достижу полну зрелост).

Кандидат је у овом поглављу приказао шему и детаљно описао извођење огледа који је подељен у две фазе. У оквиру прве фазе извођења огледа формиране су три експерименталне групе мишева, и то: а) експериментална група А са по три мужјака у кавезу типа II (P = 363 cm²), са простирком од дрвене струготине, без материјала за гнездо и без обogaћења. Групу су чинили 45 мужјака мишева који су били смештени по три у једном кавезу (укупно 15 кавеза), б) експериментална група Б са по осам мужјака у кавезу типа III (P = 825 cm²), са простирком од дрвене струготине, без материјала за гнездо и без

обогаћења. Групу су чинили 32 мужјака који су били смештени по осам у кавезу, у укупно 4 кавеза, ц) експериментална група Ц - по осам мужјака у кавезу типа III ($P = 825 \text{ cm}^2$), са простирком од дрвене струготине, са материјалом за гнездо и са обогаћењем. Групу су чинили 32 мужјака који су били смештени по осам у кавезу, у укупно 4 кавеза. У огледу су исхрана и напајање водом били организовани по вољи.

Оглед је започео формирањем група од мужјака мишева узраста 21 дан у дану одвајања од мајки (што је означено као 0. дан). Групе мужјака мишева су формиране случајним избором. Током истраживања праћени су следећи параметри: *телесна маса* (сваки миш је мерен на прецизној ваги у размацима од по 7 дана, почевши од 21. дана дана па до 56. дана); *конзумација хране* (мерена је у размацима од по 7 дана по сваком кавезу, а израчунавала се конзумација хране по јединки и групи); *конзумација воде* (свакодневно су бележене и мерене количине сипане и попијене свеже воде у флашицу за напајање, а на основу података су израчунаване количине конзумиране воде); *маса органа* (на крају огледа извршена је еутаназија мишева у складу са принципима добробити животиња и измерена је маса срца, плућа, јетре, желудца са цревима који су пре мерења били испражњени од садржаја, слезине, бубрега и надбубрежне жлезде коришћењем прецизне ваге Mettler pc 180 опсега мерења 0,001 до 180 g); *агресивност* (испољавање агресивности мишева праћено је *снимањем камером* и то 15 минута пре и 15 минута после премештања мишева из прљавих у чисте кавезе и *свакодневном обсервацијом* и регистравањем повреда од уједа).

Од жртвованих мишева узете су за испитивање надбубрежне жлезде из групе доминантних и из групе субмисивних јединки. Жлезде су фиксиране у 10% неутралном формалину 3 – 5 дана. После завршеног процеса фиксације извршена је дехидрација у растућим концентрацијама алкохола, избељивање у ксилолу и утапање у парафин. Парафински исечци ткива, дебљине 4 – 6 μm , после бојења хематоксилином и еозином (ХЕ), под микроскопом су патохистолошки анализирани и обављено је мерење дебљине коре, зона коре и срж надбубрежних жлезда.

У оквиру друге фазе извођења огледа, истраживања су се одвијала на описани начин који је примењен у првој фази, с том разликом што су у животну средину експерименталне групе А уведени материјал за гнездо и два предмета за обогаћење амбијента, и то: а) материјал за гнездо (папирна вата у нитима, у количини од 2 g), б) посуда од пластике (полипропилен) дужине 5,5 cm, пречника од 5,5 cm, и ц) цев од пластике (полипропилен) дужине 10,5 cm и отвора на оба краја пречника 4,5 cm.

Статистичка обрада података извршена је путем дескриптивне и аналитичке статистике уз помоћ статистичког пакета SPSS Statistics 17.0. У циљу доношења објективних закључака о утицају начина смештаја (кавези А, Б и Ц) и обогаћивања на телесну масу и масу органа лабораторијских мишева соја Swiss и могућности примене параметарских тестова (анализа варијансе и т-теста) тестирана је хомогеност варијанси Levene-овим тестом.

Утицаји начина смештаја и обогаћивања на масу унутрашњих органа (срца, плућа, јетре, желуца и црева, слезине, бубрега и надбубрежних жлезда) израженом у грамима и израчунатом процентуалном односу са телесном масом, као и на конзумирање хране и воде, утврђени су применом једнофакторском анализом варијансе, а затим и т-тестом за праг значајности 5% и 1%.

За анализу прираста телесне масе праћена су два фактора, начин смештаја и недеља експеримента, а у циљу доношења објективних закључака, употребљена је прво двофакторска анализа варијансе а затим и т-тест за ниво ризика 5% и 1%.

Величина утицаја сваког фактора, као и њихове интеракције утврђене су парцијалним ета квадрат коефицијентом (представља пропорцију варијансе у зависној променљивој објашњену независном променљивом), која је потом била класификована по Коен-овој градацији (0,01=мали утицај, 0,06=умерени утицај и 0,14=велики утицај).

За статистичку обраду дебљина зона коре и сржи надбубрежне жлезде (изражена у μm и у %) код доминантних и подређених мишева коришћен је т-тест независних узорака. Пошто је једнакост варијанси скупова претпоставка за примену т-теста, испуњеност ове претпоставке је утврђена Levene-овим тестом. Иста методологија коришћена је и при анализи масе надбубрежних жлезда и процента у односу на телесну масу код доминантних и подређених мишева.

2.5. Резултати истраживања и дискусија - Резултати истраживања и дискусија у докторској дисертацији приказани су у оквиру 15 потпоглавља и више припадајућих потпотпоглавља. Табеларни прикази резултата дати су прегледно, а текстуални део у дисертацији је јасно и веома концизно изложен.

У спроведеним истраживањима утицаја смештаја на телесну масу, масу унутрашњих органа и агресивно понашање мужјака мишева соја *Swiss* утврђени су резултати од којих се најзначајнији наводе у даљем тексту.

Резултати испитивања су показали да су у групама испитиваних мужјака мишева, смештених у истом типу кавеза (тип II), са истим бројем мишева у кавезима (по три) утврђене веће средње вредности телесне масе у обогаћеним ($37,883 \pm 2,873$ g) него у необогаћеним кавезима ($37,192 \pm 3,653$ g). Међутим, разлике између утврђених вредности телесних маса нису биле статистички значајне ($p > 0,05$). Када је у кавезима типа III било смештено по осам мужјака мишева у обогаћеним кавезима, средње вредности телесне масе ($37,559 \pm 3,443$ g) су биле веће него у необогаћеним кавезима ($36,679 \pm 4,145$ g). Разлике између ових вредности такође нису биле статистички значајне ($p > 0,05$). Ови резултати су у складу са подацима из литературе, а веће телесне масе код мужјака мишева у обогаћеним кавезима углавном се приписују доприносу материјала за гнезђење и терморегулаторном својству гнезда.

Код испитиваних мужјака мишева у необогаћеним условима смештаја, средње вредности телесних маса биле су веће у групама мишева смештеним у мањим кавезима типа II и у мањим групама од по три миша ($37,192 \pm 3,653$ g) него код мишева смештеним у већим кавезима типа III и у већим групама од по осам мишева ($36,679 \pm 4,145$ g). Разлике између ових вредности такође нису биле статистички значајне ($p > 0,05$). Испитивањем истих параметара у обогаћеним условима смештаја утврђене су веће средње вредности телесних маса у мањим групама са по три миша у мањим кавезима типа II ($37,883 \pm 2,873$ g) него у већим кавезима типа III са већим бројем мишева у групи од по осам мишева ($37,559 \pm 3,443$ g). Разлике ни у овим поређењима нису биле статистички значајне ($p > 0,05$). Ови резултати се слажу са подацима из литературе који су наведени и анализирани у докторској дисертацији.

У испитивањима разлика средњих вредности телесних маса између доминантних и подређених мишева, утврђено је да су код подређених мишева средње вредности телесних маса ($46,244 \pm 5,953$ g) биле веће него код доминантних мишева ($45,665 \pm 3,649$ g). Утврђене

разлике у поређењима средњих вредности овог параметра нису биле статистички значајне ($p>0,05$). Ови резултати сагласни су са наведеним подацима из литературе у дисертацији а указују да телесна маса мишева нема утицаја на њихово социјално рангирање. Они су, такође, сагласни и са подацима из литературе у којима се наводи да разлике у телесној маси између тешко повређених мишева и осталих мишева у групи нису биле значајне.

У испитивањима утицаја обogaћења животне средине на прираст мишева нису утврђене статистички значајне разлике ($p>0,05$). Ипак, поређењем резултата за овај параметар између обogaћених и необogaћених кавеза установљене су одређене разлике. У групама са по три миша у кавезима већи прираст је био у обogaћеним кавезима ($0,745\pm 0,537$ g) него у необogaћеним кавезима ($0,699\pm 0,574$ g), док је у групама са по осам мишева у кавезима већи прираст је био у необogaћеним кавезима ($0,740\pm 0,516$ g) него у обogaћеним кавезима ($0,708\pm 0,514$ g).

У односу на различити број мужјака мишева у кавезима и различити тип кавеза за смештај мишева, утврђено је да је у обogaћеним кавезима већи прираст био у групама са по три миша у кавезима типа II ($0,745\pm 0,537$ g) него у групама са по осам мишева у кавезима типа III ($0,708\pm 0,514$ g), док је у необogaћеним кавезима већи прираст био у групама са по осам мишева у кавезима типа III ($0,740\pm 0,516$ g) него у групама са по три миша у кавезима типа II ($0,699\pm 0,574$ g). Ови резултати су у складу са подацима из литературе у којима се наводи да је миш релативно неосетљив на ефекте пренасељености по питању прираста, конзумације хране и телесне масе. У литератури се наводи да се одговори животиња на величину кавеза могу процењивати на основу прираста односно телесне масе, али се и упозорава да то зависи у знатној мери од врсте и дизајна истраживања. Резултати испитивања прираста су сагласни са литературним подацима који су анализирани у дисертацији и указују да се праћењем само два показатеља, телесне масе и прираста, не могу добити сасвим поуздани подаци за егзактну процену одговора мишева на величину кавеза, као и добробити ових животиња.

У истраживањима утицаја смештаја на конзумацију хране код испитиваних мужјака мишева нису утврђене статистички значајне разлике ($p>0,05$). У групама са по три миша у кавезима веће средње вредности конзумације хране установљене су у необogaћеним кавезима ($6,855\pm 0,602$ g) него у обogaћеним кавезима ($6,810\pm 0,476$ g), док у групама са по осам мишева у кавезима веће просечне конзумације хране утврђене су у обogaћеним кавезима ($6,588\pm 0,496$ g) него у необogaћеним кавезима ($6,510\pm 0,560$ g). У односу на различити број мужјака мишева у кавезима и различити тип кавеза за смештај мишева, у истраживањима утврђено је да је у обogaћеним кавезима већа конзумација хране била у групама са по три миша у кавезима типа II ($6,810\pm 0,476$ g) него у групама са по осам мишева у кавезима типа III ($6,588\pm 0,496$ g), док је у необogaћеним кавезима већа просечна конзумација хране такође била у групама са по три миша у кавезима типа III ($6,855\pm 0,602$ g) него у групама са по осам мишева у кавезима типа III ($6,510\pm 0,560$ g). Ови резултати су у складу са подацима из литературе на основу којих величина групе незнатно утиче на конзумацију хране код испитиваних мишева, а нису у сагласности са наводима истраживача који су у испитивањима обављеним на пацовима утврдили већу конзумацију хране у већим групама. Подаци из литературе наведени у дисертацији описују значајно већу конзумацију хране у необogaћеним кавезима којој није само разлог смањени губитак топлоте због присуства материјала за гнезђење, већ и чињеница што мишеви у необogaћеном смештају проводе више времена у манипулисању храном, као и због различитих ефеката обogaћења на социјалним структурама мужјака и женки.

У истраживању утицаја смештаја на конзумацију воде код испитиваних мужјака мишева утврђене су врло значајне разлике ($p < 0,01$). У групама са по три миша у кавезима типа II просечне количине конзумиране воде биле су врло значајно веће ($p < 0,01$) у необогаћеним кавезима ($10,721 \pm 1,228$ ml) у поређењу са обогаћеним кавезима ($9,584 \pm 1,073$ ml). У необогаћеним кавезима у групама са по три миша у кавезима типа II просечне количине конзумиране воде ($10,721 \pm 1,228$ ml) биле су врло значајно веће ($p < 0,01$) у поређењу са групама са по осам мишева у кавезима типа III ($8,808 \pm 1,437$ ml). У осталим групама разлике просечних вредности количине попијене воде нису биле статистички значајне ($p > 0,05$). Ови резултати су сагласни са подацима из литературе из литературе који су анализирани у дисертацији.

У истраживањима утицаја смештаја на агресивно понашање мужјака мишева утврђене су разлике које су биле статистички врло значајне ($p < 0,01$). Испитиване су разлике у броју агресивних напада у периоду пре и после пребацивања мишева у чисте кавезе. Утврђено је да је укупан број агресивних напада после пребацивања у чисте кавезе био статистички врло значајно већи ($p < 0,01$) у односу на пре пребацивања код свих испитиваних група мишева и код сва четири огледа. Утврђени резултати су у складу са анализираним подацима из литературе.

Број агресивних напада у групи Ц и А у обогаћеним кавезима и пре и после пребацивања мишева у чисте кавезе био је врло значајно мањи ($p < 0,01$) у поређењу са кавезима групе А и групе Б који нису обогаћивани. Ови резултати се углавном слажу са истраживањима аутора који су наведени у дисертацији.

У односу на резултате испитивања који се односе на различит број мужјака мишева у кавезима и различитим типом кавеза за смештај мишева, утврђено је да разлике у броју агресивних напада између група у обогаћеним кавезима нису биле статистички значајне ($p > 0,05$), али после пребацивања мишева у чисте кавезе у обогаћеним кавезима групе А са по 3 миша у кавезима типа II статистички је био врло значајно већи број ($p < 0,01$) агресивних напада у поређењу са обогаћеним кавезима типа III групе Ц у којима се налазило 8 мишева. У необогаћеним кавезима и пре и после пребацивања у чисте кавезе утврђен је статистички врло значајно већи број агресивних напада ($p < 0,01$) у групама са по три мужјака у кавезима типа II у односу на групе са по осам мишава у кавезима типа III. Ови резултати су у сагласности са подацима из литературе у којима се описује да мужјаци мишева испољавају мањи степен агресивног понашања у већим групама које могу бити састављене и до 15 мужјака. Утврђени резултати нису сагласни са литературним подацима у којима се наводи да је најмањи степен испољавања агресивности у малим групама са по три миша у кавезу. Резултати истраживања агресивних напада међу мужјацима мишева у складу су са другим подацима из литературе. Иако се одређени ниво агресивност међу мужјацима може сматрати нормалним или природним, интензитет и учесталост појаве агресивности међу испитиваним мужјацима мишева били су високи. У сагласности са литературним подацима може се констатовати да је број и интензитет агресивних напада значајно угрозио добробит испитиваних мужјака мишева, као и да је у истраживањима утврђен врло значајан утицај обогаћења ($p < 0,01$) у смислу смањења броја агресивних напада.

Резултати истраживања су показали да су повреде од уједа агресивних мишева углавном биле лоциране на слабинском делу леђа и доњем делу стомака око полних органа. Блаже повреде углавном су биле лоциране на репу и бази репа. Регистрована места испитиваних повреда и угинућа као последице уједа од стране агресивних мишева у

складу су са подацима из литературе. Кандидат је током истраживања запазио и описао покрете агресивног мужјака у току припреме и самих напада. На основу тога у дисертацији се наводи значај акта мирисања подручја око полних органа који наглашава важност улоге феромона, нарочито мириса урина, који садрже мирисне информације о индивидуалности, полу, статуса у хијерархији и репродуктивног стања.

У истраживањима су приказани резултати мерења масе унутрашњих органа испитиваних мужјака мишева и то за срце, плућа, јетру, желудац и црева, слезину, бубреге и надбубрежне жлезде. Резултати мерења органа приказани су у грамима и у процентима у односу на телесну масу. Резултати истраживања код мишева у обogaћеним кавезима показали су врло значајно веће масе срца ($p < 0,01$) у групи А са по три миша у кавезима типа II ($0,655 \pm 0,092\%$) у односу на групу Ц са по осам мишева у кавезима типа III ($0,604 \pm 0,091\%$). У групама са истим бројем мишева у кавезима типа III установљене су врло значајно веће просечне масе срца ($p < 0,01$) у групи Ц у обogaћеним кавезима ($0,614 \pm 0,095\%$) у односу на групу Б у необogaћеним кавезима ($0,564 \pm 0,150\%$). У истраживањима је установљено да утврђене разлике између осталих група мужјака мишева нису биле статистички значајне ($p > 0,05$).

У истраживањима је установљена статистички веома значајно већа маса плућа ($p < 0,01$) у обogaћеним кавезима типа II групе А са по 3 миша ($0,757 \pm 0,141\%$) у односу на необogaћене кавезе истог типа са истим бројем мужјака у групама ($0,645 \pm 0,174\%$). У истраживањима је установљено да утврђене разлике између маса плућа осталих група мужјака мишева нису биле статистички значајне ($p > 0,05$).

Резултати испитивања показали су да је у необogaћеним кавезима групе А са по три миша у кавезима просечна маса јетре ($7,128 \pm 0,700\%$) била значајно већа у односу на обogaћене кавезе исте групе ($6,635 \pm 0,754\%$), као и да су разлике биле статистички врло значајне ($p < 0,01$). Просечна маса јетре у необogaћеним кавезима у групи А са по 3 миша у кавезима типа II ($7,128 \pm 0,700\%$) била је статистички значајно већа ($p < 0,05$) у односу на вредности овог параметра у необogaћеним кавезима типа III групе Б са по 8 мишева ($6,848 \pm 1,070\%$). У истраживањима није утврђена статистички значајна разлика у вези са масом јетре мишева између обogaћених кавеза типа II групе А са по 3 миша ($6,635 \pm 0,754\%$) и групе Ц ($6,734 \pm 1,101\%$) са по 8 мишева у кавезима типа III ($p > 0,05$), као ни у вези са необogaћеним кавезима типа III групе Б ($6,848 \pm 1,070\%$) и обogaћеним кавезима типа III групе Ц ($6,734 \pm 1,101\%$) са истим бројем од по 8 мишева ($p > 0,05$).

Масе желуца и црева биле су значајно веће код група са обogaћеним кавезима у односу на необogaћене, као и код група са по осам мишева у односу на групе са по три миша у кавезу, било да су у питању обogaћени или необogaћени кавези. Установљена је статистички врло значајно већа вредност просечне масе желуца и црева код мишева у обogaћеним кавезима групе А са по три миша у кавезу ($10,628 \pm 1,535\%$) у односу на необogaћене кавезе исте групе ($9,488 \pm 1,269\%$) ($p < 0,01$). Код необogaћених кавеза групе Б са по осам мишева у кавезу ($10,445 \pm 1,652\%$) утврђена је статистички врло значајно већа просечна маса желуца и црева у односу на необogaћене кавезе групе А са по три миша у кавезу ($9,488 \pm 1,269\%$) ($p < 0,01$). Код обogaћених кавеза групе Ц са по осам мишева у кавезу ($10,880 \pm 1,539\%$) установљена је статистички врло значајно већа просечна маса желуца и црева у поређењу са просечним вредностима ових органа у обogaћеним кавезима групе А са по три 3 миша у кавезу ($10,628 \pm 1,535\%$) ($p < 0,01$). Најзад, код група са осам мужјака мишева у кавезима просечна маса желуца и црева статистички значајно је била већа у обogaћеним ($10,880 \pm 1,539\%$) у поређењу са необogaћеним кавезима

(10,445±1,652%) ($p<0,05$). У истраживањима је даље установљено да утврђене разлике у вези са просечном масом желуца и црева између осталих група мужјака мишева нису биле статистички значајне ($p>0,05$).

Статистички врло значајно веће вредности за масе слезине ($p<0,01$) утврђене су код испитиваних мишева у необогаћеним у односу на обогаћене кавезе, као и у кавезима типа II у којима су била смештена по три миша у односу на кавезе типа III са смештених осам мужјака мишева. Такође, код мишева у необогаћеним кавезима типа II са по 3 миша групе A утврђена је статистички врло значајно већа просечна маса слезине (0,619±0,164%) у односу на вредности истог параметра код мишева у обогаћеним кавезима са истим бројем мишева групе A (0,459±0,221%; $p<0,01$). Код обогаћених кавеза типа II групе A са по 3 миша у кавезима просечна маса слезине (0,459±0,221%) била је врло значајно већа у односу на вредности овог органа код мишева у обогаћеним кавезима типа III групе Ц са по 8 мишева у кавезима (0,382±0,191%; $p<0,01$). Код необогаћених кавеза типа III групе Б са по 8 мишева у кавезима (0,460±0,242%) статистички врло значајно била је већа просечна маса слезине у односу на вредности овог параметра код мишева у обогаћеним кавезима типа III групе Ц (0,382±0,191%) са истим бројем мишева у кавезима ($p<0,01$). У истраживањима је такође утврђено да између необогаћених кавеза типа II групе A са по 3 миша у кавезима и групе Б са по 8 мишева у кавезима типа III није било статистички значајних разлика између просечних маса слезине ($p>0,05$). Утврђене разлике у испитивањима у вези са просечним масама слезине у сагласности су са литературним подацима других аутора у којима је наведено да су у испитивањима уочене веће масе слезине код животиња које су у континуираном стресу.

Масе бубрега код мишева у необогаћеним кавезима типа II са по 3 миша групе A (1,752±0,282%) статистички су врло значајно веће ($p<0,01$) у односу на вредности истог органа код мишева у обогаћеним кавезима са истим бројем мишева групе A (1,613±0,187%). Такође је утврђено да је код обогаћених кавеза тип III са по 8 мишева групе Ц (1,800±0,399%) врло значајно ($p<0,01$) била већа просечна маса бубрега у односу на вредности овог параметра код мишева у обогаћеним кавезима типа II са по 3 миша групе A (1,613±0,187%). Најзад, у групама са по осам мишева у кавезима нису утврђене статистички значајне разлике између група мужјака мишева са обогаћеним кавезима групе Ц и група мужјака мишева са необогаћеним кавезима групе Б ($p>0,05$).

Утврђена је статистички веома значајно већа ($p<0,01$) просечна маса надбубрежне жлезде код мишева у необогаћеним кавезима типа III са по 3 миша групе A (0,0224±0,0079%) у односу на вредност масе овог органа код мишева у обогаћеним кавезима са истим бројем мишева групе A (0,0167±0,0056%). Даље, код необогаћених кавеза типа II групе A са по 3 миша (0,0224±0,0079%), утврђена је статистички значајно ($p<0,05$) већа просечна маса надбубрежних жлезда у односу на вредности ових органа у необогаћеним кавезима типа III групе Б са по 8 мишева (0,020±0,006%). Такође, утврђена је статистички врло значајно већа ($p<0,01$) просечна маса надбубрежних жлезда код мишева у обогаћеним кавезима типа III са по 8 мишева групе Ц (0,019±0,006%) у односу на вредности овог параметра код мишева у обогаћеним кавезима типа II са по 3 миша групе A (0,017±0,006%). Најзад, у истраживањима је утврђено да код необогаћених кавеза типа III са по 8 мишева групе Б не постоји статистичка значајност по питању просечне масе надбубрежних жлезда у односу на обогаћене кавезе типа III групе Ц са истим бројем мишева ($p>0,05$). Ови резултати су углавном у сагласности са подацима из литературе који су анализирали у дисертацији.

По питању испитивања хистолошких препарата пресека надбубрежних жлезда код мужјака мишева установљено је да је дебљина коре и зоне гломерулозе надбубрежне жлезде код подређених мишева већа, а код агресивних (доминантних) мужјака мишева да је већа зона фасцикулата и срж надбубрежне жлезде, али без статистичке значајности ($p > 0,05$). Резултати истраживања нису сагласни са подацима из литературе где се наводе значајне разлике у маси надбубрежне жлезде, која се повезује са хиперплазијом спољашњег слоја зоне фасцикулате, хипертрофијом у унутрашњем слоју зоне фасцикулате и сржи, као и смањењем величине ћелија у зони гломерулози. У тумачењу резултата се наводи да су хипоталамус-хипофиза-адренкортикална (ХХАК) оса и симпато-адреномедуларна (САМ) оса примарни системи који су одговорни за одржавање хомеостазе током стреса, као и да надбубрежне жлезде представљају суштински орган за оба система. Међу групно смештеним мужјацима мишева доминантни мужјак испољава агресивно понашање у одбрани свог доминантног места у хијерархијској лествици, а подређени мужјак се налази у сталном страху од напада и повређивања, тако да у таквим групама преовладава стање хроничног стреса. Иако се у стресу налазе на различитим позицијама, код оба експонирана представника хијерархијског односа код мужјака мишева активира се и успоставља механизам одговора на стрес, чиме се може објаснити да између њих нису биле утврђене статистички значајне разлике у дебљини коре, зона коре и сржи надбубрежне жлезде.

Резултати истраживања су даље показали да не постоје статистички значајне разлике ($p > 0,05$) између просечних маса унутрашњих органа код агресивних (доминантних) и подређених мужјака мишева, осим код слезине за коју је у истраживањима утврђено да је код подређених мужјака мишева ($0,741 \pm 0,548\%$) статистички значајно већа ($p < 0,05$) него код агресивних мужјака мишева ($0,438 \pm 0,195\%$). Ови резултати истраживања су углавном сагласни са подацима из литературе. За утврђену статистичку значајност резултата у погледу већих маса слезине код подређених мужјака мишева може се прихватити објашњење да је маса слезина код подређених мужјака мишева у позитивној корелацији са агесијом, као и да у условима континуираног социјалног стреса долази до повећања масе слезине. Резултате увећане слезине код подређених мужјака мишева могу се тумачити и на основу повећане активности имуног система и смањења добробити испитиваних мишева.

На крају поглавља резултати и дискусија кандидат је извео завршно разматрање у којем је на седам страна текста концизно навео потврђеност или одбацивање хипотеза, односно у чему се резултати не слажу са резултатима других аутора. Образложио је неслагања узимајући у обзир физиолошке и етолошке аспекте. За научне и практичне сврхе посебно је важно да су разматрани недостаци и грешке у смештају мужјака лабораторијских мишева и дати предлози за измене и побољшања. Значај побољшања није анализиран само за сопствено узгајање мишева у коме су истраживања и изведена, већ и у смислу примењивости за сва друга узгајалишта. Утврђена предност смештаја мужјака мишева у обогаћеним кавезима у односу на смањење броја агресивних напада и последица од повреда које при томе настају има значајан научни допринос. Подаци везани за број мужјака у групи, као и за масу унутрашњих органа у истраживањима имају такође значајан научни допринос.

2.7. Закључак - На основу утврђених резултата кандидат је извео закључке које је приказао по групама испитиваних особина у овом поглављу докторске дисертације. Имајући у виду целокупно истраживање, може се, као најзначајније, закључити следеће:

Радна хипотеза да постоји утицај смештаја на телесну масу мужјака мишева није потврђена, а такође ни на прираст и конзумацију хране, што је анализирано и кроз податке из литературе у којима се наводи да су мишеви релативно неосетљиви на услове пренасељености, да нема утврђених ефеката на прираст испитиваних мишева, као и да у периоду после одбијања од мајки пренасељеност нема изражен стресни утицај на мишеве, па у таквим условима код мишева се не манифестује смањено уношење хране и смањен прираст.

Уочена је значајна разлика у средњој вредности конзумација воде у односу на бројност популације испитиваних мужјака. Код испитиваних мишева са по три миша у необогаћеним кавезима типа II утврђена је врло значајно већа ($p < 0,01$) просечна количина попијене воде ($10,721 \pm 1,228$ ml) у односу на вредности за овај параметар код испитиваних мишева у групи са по осам мишева у необогаћеним кавезима типа III ($8,808 \pm 1,437$ ml). Такође је утврђено да је просечна конзумација воде од $10,721 \pm 1,228$ ml код испитиваних мужјака мишева у групи у необогаћеним кавезима типа II са по три миша била веома значајно већа ($p < 0,01$) у односу на вредност овог параметра код мишева у обогаћеним кавезима типа II са по три миша ($9,584 \pm 1,073$ ml).

Укупан број агресивних напада после пребацавања испитиваних мужјака мишева у чисте кавезе био је већи у свим испитиваним групама у односу на пре пребацавања у чисте кавезе, а у истим периодима утврђивања у необогаћеним кавезима био је знатно већи у односу на испитиване мужјаке мишева смештене у обогаћеним кавезима.

У необогаћеним кавезима пре ($\chi^2_e = 7,60^{**}$) и после ($\chi^2_e = 42,45^{**}$) пребацавања у чисте кавезе био је статистички врло значајно већи број агресивних напада него у обогаћеним кавезима.

У необогаћеним кавезима са по три и осам мужјака у кавезима пре пребацавања мишева у чисте кавезе, значајно је био већи број напада у кавезима типа III са по 8 мужјака у кавезима у односу на испитиване мишеве у кавезима типа II са по три миша у кавезима ($\chi^2_e = 4,73^*$). Међутим, после пребацавања мишева у чисте кавезе статистички врло значајно је био већи број агресивних напада у кавезима типа II са по три мужјака у кавезима ($\chi^2_e = 44,28^{**}$).

У обогаћеним кавезима са по 3 и 8 мужјака разлика у броју агресивних напада између мужјака мишева смештених у кавезима типа II са по три миша није била статистички значајна у односу на кавезе типа III са по осам мишева ($\chi^2_e = 0,24^{ns}$). После пребацавања мишева у чисте кавезе у обогаћеним кавезима типа II са по три миша број агресивних напада статистички је био врло значајно већи него у кавезима типа III са по осам мишева ($\chi^2_e = 45,75^{**}$).

У истраживањима разлика броја агресивних напада између необогаћених и обогаћених кавеза типа III са по 8 мужјака у кавезима, пре пребацавања мишева у чисте кавезе, утврђено је да је у необогаћеним кавезима био веома значајно већи број напада у односу на обогаћене кавезе ($\chi^2_e = 19,04^{**}$). После пребацавања мишева у чисте кавезе разлике су остале исте, односно статистички је био веома значајно већи број агресивних напада у необогаћеним кавезима у поређењу са обогаћеним кавезима типа III ($\chi^2_e = 44,67^{**}$).

У истраживањима на укупно 436 мужјака мишева утврђено је да је смештај имао утицаја и на масу унутрашњих органа. Поред потврде резултата из литературних података да су маса надбубрежне жлезде и слезина мишева подложне утицају стреса у различитим условима смештаја, у истраживањима је утврђено да су и други испитивани унутрашњи органи такође подложни таквим утицајима. Маса плућа, желуца и црева код испитиваних мужјака мишева у кавезима исте величине (тип II) и истог броја мужјака мишева (три мужјака) биле су статистички врло значајно веће ($p < 0,01$) у кавезима са обогаћењем у односу на масе истих органа код мишева у небогаћеним кавезима, док супротно масе јетре, слезине, бубрега и надбубрежне жлезде су биле врло значајно веће ($p < 0,01$) код мишева у кавезима без обогаћења.

2.8. Литература - У дисертацији је цитирано укупно 426 референци. Цитиране референце у докторској дисертацији у потпуности одговарају предмету и програму истраживања, постављеним циљевима истраживања и тумачењу утврђених резултата.

3. ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ

Докторска дисертација кандидата мр Сенише Карасека, дипл. вет., представља самостални научни рад у области одгајивања и репродукције, као и у области зоохигијене и здравствене заштите домаћих и гајених животиња. Тема докторске дисертације је актуелна и значајна за науку и праксу у наведеним областима. Истраживања у дисертацији су врло значајна будући да је кандидат детаљно и темељито сагледао и анализирао утицај смештаја на телесну масу, масу унутрашњих органа и агресивно понашање мужјака мишева соја *Swiss*.

Кандидат је систематски проучио резултате истраживања других аутора, дефинисао одговарајући предмет и програм истраживања, поставио циљеве истраживања, основне хипотезе, спровео истраживања, прикупио податке на темељит начин, применио адекватне математичко - статистичке методе за обраду и систематски анализирао и оценио утврђене резултате.

У истраживањима, у четири испитивана периода, испољен је утицај смештаја у односу на обогаћење животне средине и броја мужјака мишева у групи у два типа стандардних кавеза за узгој лабораторијских мишева. Утврђене су статистички значајне разлике у односу на број агресивних напада и последице уједа агресивних мужјака. Код смештаја у обогаћеним кавезима са по осам мишева у кавезу утврђени су статистички врло значајно ($p < 0,01$) бољи резултати у односу на небогаћене кавезе са по три мужјака у групама.

Није било значајних разлика у просечним вредностима телесне масе, прираста и конзумиране хране у испитиваним групама ($p > 0,05$), као и у просечним телесним масама и масама унутрашњих органа, изузев слезине, између доминантних и подређених мужјака мишева, али су утврђене врло значајне статистичке разлике у конзумацији воде и испитиваних просечних маса унутрашњих органа: срца, плућа, јетре, желуца и црева, слезине, бубрега и надбубрежних жлезда између појединих група мужјака мишева.

Истраживања у овој докторској дисертацији су урађена у сагласности са планом и програмом који је предложен у пријави.

На основу свега изнетог, Комисија позитивно оцењује докторску дисертацију кандидата мр Сенише Карасека, дипл. вет., под насловом "Утицај смештаја на телесну

масу, масу унутрашњих органа и агресивно понашање мужјака мишева соја *Swiss*", и предлаже Наставно-научном већу Пољопривредног факултета - Универзитета у Београду да прихвати позитивну оцену и омогући кандидату јавну одбрану.

КОМИСИЈА:

Др Славча Христов, редовни професор,
Универзитет у Београду - Пољопривредни факултет

Др Милијан Јовановић, редовни професор,
Универзитет у Београду - Факултет ветеринарске
медицине

Др Драган Катарановски, редовни професор,
Универзитет у Београду - Биолошки факултет

Др Бранислав Станковић, доцент,
Универзитет у Београду - Пољопривредни факултет

Др Весна Давидовић, доцент,
Универзитет у Београду - Пољопривредни факултет

Prilog: Jasnica-Savovic J., Nestorovic A., Savic S., Karasek S., Vitulo N., Valle G., Faulkner G., Radojkovic D. i Kojic S. 2015. Profiling of skeletal muscle Ankrd2 protein in human cardiac tissue and neonatal rat cardiomyocytes. *Histochemistry and Cell Biology*, 143, Issue 6, pp 583-597.