



UNIVERZITET U BEOGRADU
FAKULTET VETERINARSKЕ MEDICINE

14. Naučni simpozijum
REPRODUKCIJA ŽIVOTINJA
Zbornik predavanja



12 - 15. oktobar 2023.



**UNIVERZITET U BEOGRADU
FAKULTET VETERINARSKЕ MEDICINE**

14. Naučni simpozijum REPRODUKCIJA ŽIVOTINJA



Divčibare, 12-15. oktobar 2023.

14. NAUČNI SIMPOZIJUM „REPRODUKCIJA ŽIVOTINJA“
XIV SCIENTIFIC SYMPOSIUM „ANIMAL REPRODUCTION“
– Zbornik radova / *Proceedings* –
Divčibare, 12-15. oktobar, 2023.

Organizatori / Organized by

Fakultet veterinarske medicine Univerziteta u Beogradu
Faculty of Veterinary Medicine, University of Belgrade

Dekan Fakulteta veterinarske medicine
Dean of the Faculty of Veterinary Medicine
Prof. dr Milorad Mirilović

Katedra za porodiljstvo, sterilitet i veštačko osemenjavanje
Department of Reproduction, Fertility and Artificial Insemination

Predsednik / Chairmen

Doc. dr Miloje Đurić

Sekretar / Secretary

Doc. dr Ljubodrag Stanišić

Organizacioni odbor / Organizing Committee

Prof. dr Slobodanka Vakanjac, Prof. dr Dragan Gvozdić, Prof. dr Dragan Šefer,
Dr sci. Željko Sladojević, Dr sci. Dragan Knežević, Dr sci. Miloš Petrović,
Prof. dr Janko Mrkun, Mr sci. Saša Bošković, Dr sci. Dobrila Jakić-Dimić,
Dr sci. Goran Jakovljević, Dr sci. Savo Lazić, Dr sci. Zoran Rašić,
Dr vet. med. spec. Bojan Blond, Dr vet. med. spec. Vladimir Čitaković,
Spec. dr vet. Tomislav Nikolovski, Dr vet. med. spec. Bojan Vojvodić,
Maja Gabrić, tehnički sekretar

Naučni odbor / Scientific Committee

Predsednik / Chairmen: Prof. dr Miloš Pavlović
Prof. dr Danijela Kirovski, Prof. dr Vladimir Magaš, Prof. dr Toni Dovenski,
Prof. dr Csaba Arpad Bajcsy, Prof. dr Opsomer Geert, Prof. dr Romel Valev

Sekretarijat / Secretariat

Doc. dr Ljubodrag Stanišić, Maja Gabrić, teh. sekretar

Odgovorni urednik / Editor in Chief

Prof. dr Dragan Gvozdić

Lektura i korektura / Proofreading:

Prof. dr Dragan Gvozdić

Grafička obrada / Prepress

Gordana Lazarević

Izdavač / Publisher

Fakultet veterinarske medicine, Beograd
Centar za izdavačku delatnost i promet učila

Štampa / Printing

Naučna KMD, Beograd, 2023.

Tiraž: 450 primeraka

ISBN 978-86-80446-66-0

SADRŽAJ

PLENARNI REFERATI	1
◆ Magaš Vladimir, Stanišić Ljubodrag, Pavlović Miloš, Vakanjac Slobodanka, Nestorović Ivan, Maletić Milan, Đurić Miloje: Primena elektrohemoterapije u patologiji reproduktivnih organa kod malih životinja	3
◆ Stanišić Ljubodrag, Magaš Vladimir, Pavlović Miloš, Maletić Milan, Nestorović Ivan, Đurić Miloje: Embriotransfer kod kobilica – praksa kod arapskih konja	13
◆ Maletić Milan, Blagojević Jovan, Vakanjac Slobodanka, Stanišić Ljubodrag, Magaš Vladimir, Đurić Miloje, Radinović Miodrag, Đorđević Milan: Uspešnost primene protokola resinhronizacije estrusa i ovulacije kod krava	21
◆ Zoltán Szelényi: Strategija selektivnog zasušenja krava	31
◆ Fratrić Natalija, Gvozdić Dragan: Mikrobiom kod zdravih goveda i poremećaji (disbioza) kod metritisa, endometritisa i mastitisa	37
◆ Atanasov Branko, Murdjeva Emilija, Nikolovski Martin, Mickov Ljupco, Ilievska Ksenija, Esmerov Igor, Dovenski Toni: Implementation of the Short Synch protocol to increase the conception rate in small-scale cow dairy farms	53
<i>Uvođenje Short Synch protokola sinhronizacije u cilju povećanja koncepcije na malim farmama mlečnih krava</i>	62
◆ Vučičević Miloš, Pešić Ana, Nestorović Ivan, Aničić Milan: Značaj ovariohisterektomije kunića	71
◆ Došenović Milan, Nestorović Ivan, Pešić Ana, Aničić Milan, Vučićević Miloš: Ovariohisterektomija afričkih patuljastih ježeva	79
◆ Aničić Milan, Marinković Darko: Patologija reproduktivnog sistema malih sisara	85
◆ Bačić Goran, Maćešić Nino, Lojkić Martina, Prvanović Babić Nikica, Efendić Maša, Butković Ivan, Šavorić Juraj: Distocije u reptila – prikaz kliničkih slučajeva	97
◆ Vakanjac Slobodanka, Stanišić Ljubodrag, Magaš Vladimir, Đurić Miloje, Arsić Sveta, Maletić Milan, Nedić Svetlana: Korelaciona povezanost sastava seminalne plazme nerastova sa pokretljivošću i kinetikom spermatozoida	105
◆ Šefer Dragan, Perić Dejan, Radulović Stamen, Grdović Svetlana, Marković Radmila: Prevenција metaboličkih bolesti visokoproizvodnih krava pravilnom strategijom ishrane u peripartalnom periodu	115
◆ Gačnikar Jernej, Mrkun Janko: IVF in cows – our experiences	127
<i>In vitro</i> fertilizacija (IVF) krava – naša iskustva	136

◆ Simeunović Predrag: Korišćenje određenih parametara kvaliteta mleka kao mogućih indikatora problema u reprodukciji krava	143
◆ Butković Ivan, Vince Silvijo, Grizelj Juraj, Bačić Goran, Getz Iva, Lojkić Martina, Prvanović Babić Nikica, Maćešić Nino, Karadjole Tugomir, Šavorić Juraj, Folnožić Ivan, Ivan Tomić, Klara Klašterka, Špoljarić Branimira: Neonatologija kod pasa – kad, šta i kako?	155
◆ Brozić Diana: Izazovi u prehrani kuje tijekom peripartalnog razdoblja	161
◆ Miličić Matić Natalija: Reproduktivni problemi vidljivi golim okom	167
KRATKA SAOPŠTENJA	173
◆ Ninković Milan, Zdravković Nemanja, Jezdimirović Nemanja, Žutić Jadranka, Bojkovski Jovan, Arsić Sveta: Hemolaktija kod mlečnih krava	175
◆ Barna Tomislav, Apić Jelena, Rodić Stevan, Galić Ivan: Kompjuterski ispitivan kvalitet svežeg nerastovskog semena i rezultati oprasivosti krmača nakon veštačkog osemenjavanja	177
◆ Obrenović Sonja, Laušević Dejan, Konstantinov Jelena, Živoslav Grgić, Vakanjac Slobodanka: Q groznica preživara – rizik za javno zdravlje	179
◆ Danijela Videnović: Mogući uticaj virusa SARS-CoV-2 na poremećaj reproduktivnog ciklusa kod kuje samojeda	187
INDEKS AUTORA	193
SPONZORI	195



MIKROBIOM KOD ZDRAVIH GOVEDA I POREMEĆAJI (DISBIOZA) KOD METRITISA, ENDOMETRITISA I MASTITISA

MICROBIOME IN HEALTHY CATTLE AND DISORDERS (DYSBIOSIS) IN METRITIS, ENDOMETRITIS AND MASTITIS

Natalija Fratrić, Dragan Gvozdić

Univerzitet u Beogradu, Fakultet veterinarske medicine, Beograd, R. Srbija

Kratak sadržaj

Mikrobiom goveda predstavlja dinamičan ekosistem koji podleže značajnim fluktuacijama tokom celog života jedinke. Sastav mikrobioma varira u zavisnosti od faktora domaćina i različitih fizičko-hemijskih osobina sredine koju naseljava. Mikrobiom kod goveda čine veoma veliki broj vrsta mikroorganizama koji žive i koegzistiraju u/na prirodnom domaćinu, a poremećaji njihovih populacija mogu imati štetan efekat na zdravlje. Ravnoteža rasta mikrobne populacije može biti poremećena u toku bolesti usled smanjenja istih, ili pojave različitih vrsta mikroba što dovodi do disbioze. Disbioza može izazvati ili pogoršati više bolesti kod goveda. Mogući izvori mikroflore u reproduktivnom traktu su prenos bakterija iz creva (feces), iz spoljašnje sredine (prostirka, koža), najčešće vaginalnim putem, kao i hematogenim putem. Značajne razlike su ustanovljene u mikrobiomu reproduktivnog trakta goveda u zavisnosti od rase, anatomske regije i fiziološkog stanja. Otkriveno je da je mikrobiom reproduktivnog trakta majke povezan sa ishodom graviditeta i kasnijim ranim životom potomstva.

Osim tokom teljenja, patogeni mikroorganizmi mogu imati pristup reproduktivnim organima tokom parenja i veštačkog osemenjavanja. Invazija patogenih mikroba izaziva inflamatorni odgovor i uništavanje integriteta endometrijuma, što je nepovoljno za transport spermatozoida i razvoj embriona. Promena komensalnih bakterija unutar mlečne žlezde ima štetan efekat na homeostazu mlečne žlezde. Poznavanje mikrobioma reproduktivnog trakta goveda može imati veliki značaj za uspešnu reprodukciju goveda, ishod terapijskih procedura i zdravlje novorođenih teladi.

Ključne reči: *goveda, mikrobiom, reprodukcija, metritis, endometritis, mastitis*

Summary

The microbiome of cattle is a dynamic ecosystem that undergoes significant fluctuations throughout the life of the individual. The composition of the microbio-

me varies depending on host factors and different physical and chemical properties of the environment it inhabits. The microbiome in cattle consists of a very large number of species of microorganisms that live and coexist in/on the natural host, and disturbances in their populations can have a harmful effect on health. The growth balance of the microbial population can be disturbed during the course of the disease due to the reduction of the same, or the appearance of different types of microbes, which leads to dysbiosis. Dysbiosis can cause or worsen several diseases in cattle. Possible sources of microflora in the reproductive tract are the transfer of bacteria from the intestine (feces), from the external environment (mat, skin), most often via the vaginal route, as well as hematogenously. Significant differences were found in the microbiome of the reproductive tract of cattle depending on breed, anatomical region and physiological state. The microbiome of the maternal reproductive tract has been found to be associated with pregnancy outcome and the subsequent early life of the offspring.

Except during calving, pathogenic microorganisms can have access to the reproductive organs during mating and artificial insemination. The invasion of pathogenic microbes causes an inflammatory response and destruction of the integrity of the endometrium, which is unfavorable for sperm transport and embryo development. Alteration of commensal bacteria within the mammary gland has a detrimental effect on mammary gland homeostasis. Knowledge of the microbiome of the reproductive tract of cattle can be of great importance for the successful reproduction of cattle, the outcome of therapeutic procedures and the health of newborn calves.

Key words: *cattle, microbiome, reproduction, metritis, endometritis, mastitis*

UVOD

Svi živi višćelijski organizmi žive i napreduju u svetu kojim dominiraju mikroorganizmi (mikrobi)! Njihova dominacija se, između ostalog, izražava kroz ogroman broj različitih vrsta mikroba, koji se u velikom broju mogu naći u i na telima višćelijskih organizama, čineći ono što se danas naziva **mikrobiota** ili **mikrobiom**. Svedoci smo vremena u kome se dešavaju krupne promene u pogledu razumevanja odnosa između organizma domaćina i njegovog mikrobioma. Do skoro je u nauci stav prema mikroorganizmima po pravilu bio izrazito negativan, i oni su većinom posmatrani sa tačke gledišta izazivača patoloških stanja. Nasuprot tome, danas se odnos domaćina i njegovog mikrobioma razmatra kao jedan celovit sistem, koji pokriva kontinuitet od sasvim poželjnog i korisnog, sve do neželjenog i štetnog po zdravlje domaćina (Appiah i sar., 2020). Zbog uticaja mikrobioma na zdravlje, fiziologiju, razvoja i ponašanja domaćina (Parfrey i sa., 2018; Rosenberg i sar., 2016), mikrobiom se može smatrati vitalnom komponentom fenotipa domaćina, a potencijalno i njegovog genoma (npr. koncept **hologenoma**) (Rosenberg i sar., 2016).

Dugi niz godina, opšti stav u naučnoj i stručnoj literaturi je da je ženski reproduktivni trakt sisara sterilni organ (Schoenmakers i sar., 2019). Za identifikaci-

ju prisustva mikroba tradicionalno su korišćene tehnologije zasnovane na *in vitro* kulturi miroorganizama, ali ova tehnologija ima ograničenja pošto je mnoge mikroorganizme teško kultivisati u *in vitro* uslovima. Sa početkom Projekta Humanog Mikrobioma (engl. *Human Microbiome Project*, HMP) 2007. godine, upotreba tehnologija sekvenciranja nukleinskih kiselina za identifikovanje mikrobioma kod zdravih ljudi sve više dobija na značaju. Podaci iz ovog projekta su ukazali da su mesta tela za koja se istorijski verovalo da su sterilna kolonizovana njihovim jedinstvenim mikrobiomom. Sve je više dostupnih informacija koje podržavaju ideja da ljudski reproduktivni trakt, kao i reproduktivni trakt domaćih životinja, kriju svoj mikrobiom (Appiah i sar., 2020).

Štaviše, moderne metode molekularne biologije fokusirane na sekvenciranje proširile su naše današnje razumevanje mikrobioma uterusa kod goveda sa metritisom, piometrom, i endometritisom. Iako mikrobiom može imati značajan uticaj na biologiju domaćina, relativno malo se zna o mikrobnim zajednicama u reproduktivnom traktu goveda. Ovaj rad predstavlja naš pokušaj da sumiramo trenutni napredak u razumevanju mikrobioma reproduktivnog trakta - njegovog mogućeg porekla i funkcionalne uloge, kao i profilakse i terapijskih pristupa koji moduliraju ovu floru.

Primer tehnologija sekvencioniranja nukleinskih kiselina

Budući da se današnji pristup istraživanju mikrobioma zasniva većinom na analizi genoma putem sekvencioniranja nukleinskih kiselina, smatrali smo da je vredno detaljnije uputiti naše kolege, doktore veterinarske medicine u ovu metodologiju. Jedan primer savremene tehnologije koja služi za proučavanje sastava mikrobioma je sekvencioniranje 16S rRNA gena (engl. *16S rRNA Gene Amplicon Community Sequencing*).

Gen 16S rRNA kodira za RNK komponentu 30S podjedinice ribozom prokariota koji je prisutan kako u bakterijama tako i u arhejama, i sastoji se od približno 1550 parova baza i hipervarijabilnih regiona (V1 do V9) (Clarridge, 2004). Za 16S rRNA sekvenciranje, jedan ili više hipervarijabilnih regiona se amplifiraju i zatim sekvencioniraju, a prikupljene informacije omogućavaju uvid u taksonomski sastav i raznovrsnost (Weinroth i sar., 2022). Ovo metoda pruža informacije o tome koji su mikrobi prisutni u relativno velikom broju, ili daju informaciju koji se procenat ukupne populacije pripisuje jednom taksonu (tj. tipu ili rodu) unutar uzorka (Weinroth i sar., 2022). Pored toga, može se meriti bakterijska raznovrsnost i vršiti poređenja unutar i/ili između uzoraka (Poole i sar., 2023).

Alfa raznovrsnost procenjuje različitu brojnost bakterijskih vrsta u uzorku, i može proceniti bogatstvo (engl. *richness*) i/ili ujednačenost (engl. *evenness*) distribucije bakterija. Bogatstvo, predstavljeno kao tzv. "Chao1 metrika" (engl. *Chao1 metrics*), odnosi se na broj otkrivenih različitih vrsta bakterija, dok se ujednačenost distribucije odnosi na to koliko je uravnotežena distribucija bakterijske vrste unutar uzorka, a Šenonova metrika raznolikosti (engl. *Shannon diversity metric*) obuhvata i jedno i drugo - bogatstvo i ujednačenost. Beta raznovrsnost izračunava razlike u raznolikosti između uzoraka i predstavljena je kao matrica udaljenosti

ili različitosti (Lozuponei sar., 2004). Iako je ova tehnologija sekvenciranja znatno proširila znanje o mikrobnim vrstama i mikrobiomu postoje određena ograničenja. Ona ne može da objasni aktivnost ili metabolički potencijal mikrobne zajednice i možda neće razlikovati pojedinačne bakterijske vrste ili sojeve (npr. razlikovati patogene i komensalne sojeve *Escherichia coli*), ne može odrediti da li je mikrob živ ili mrtav, ili ukazati na ukupno mikrobno opterećenje. Ipak, sekvenciranje gena 16S rRNA može pružiti korisne uvide u razumevanje mikrobioma reproduktivnog trakta (Poole i sar., 2023).

Poreklo mikrobioma reproduktivnog trakta kod krava

Holistički pristup mikrobiomu goveda ukazuje na sveprisutnu kolonizaciju kože, telesnih šupljina i površine sluzokože respiratornog, digestivnog i urogenitalnog trakta od strane mikroorganizama. Njihova distribucija u svim ovim organima i organskim sistemima varira, u zavisnosti od faktora domaćina i različitih fizičko-hemijskih osobina mesta kolonizacije. Međutim, tokom bolesti, delikatna ravnoteža mikrobioma biva poremećena, što je praćeno ili gubitkom ili dobijanje različitih vrsta mikroba, što dovodi do **disbioze** (Wilkins i sar., 2019). Disbioza može izazvati ili pogoršati više bolesti kod goveda kao što je Džonova bolest, metaboličke bolesti i oboljenja uterusa (Jeon i sar., 2016). Stoga je veoma značajno poznavanje sastava mikrobioma, kao i istražiti njegovu potencijalnu terapijsku i profilaktičku ulogu.

Sa ekološke tačke gledišta, ekološke niše mikrobioma domaćina nisu odvojene od okruženja, već predstavljaju mrežu međusobno povezanih zajednica koje se neprestano razmenjuju (Neckovic i sar., 2020). Zbog toga mikroorganizmi mogu ući u reproduktivni trakt sa drugih anatomskih mesta. Na rođenju, fizička cervikalna barijera je ugrožena, omogućavajući bakterijama da se prenesu iz vagine, ili iz okoline preko vagine, kao i iz fecesa i životinjske kože u genitalni trakt (Piersanti i sar., 2019). Na primer, patogeni kao što su *Porphyromonas*, *Fusobacterium* i *Bacteroides* (Jeon i sar., 2019; Jeon i sar., 2016) naseljavaju delove tipična za mikrofloru buraga goveda (Lima i sar., 2015) i izlučuju se fecesom. Dakle, povećana infekcija materice zbog prodora mikroba iz životne sredine (slika 1) će možda doprineti pojavi metritisa. Takođe je poznato da mikroflora vagine sadrži iste patogene kao i uterus (Bicalho i sar., 2017). Među raznim bakterijama koje uzrokuju infekcije uterusa, najčešći mikrobi su *Prevotella*, *Fusobacterium necrophorum*, *Escherichia coli* i *Arcanobacterium piogenes* (Sheldon i sar., 2019), koji su takođe povezani sa mikrobiomom vagine. Sve ove bakterije takođe mogu da potiču od fekalne kontaminacije dlake i kože, okruženja (životne sredine), i prostrirke krava (slika 1).

Galvao i sar., (2019) u svojim istraživanjima su pokazali da je hematogeni put jedan od načina kako dolazi do infekciju uterusa. Naime, otkriveno je da su patogeni mikroorganizmi izolovani iz uterusa -*Trueperella piogenes* i *F. necrophorum*, odgovorni za apscese na jetri, dok je kao uzročnik valvularnog endokarditisa izolovan *Helcococcus ovis* (Kutzer i sar., 2008). Ovi podacu ukazuju da se hematogeni put bakterijske kolonizacije uterusa ne sme zanemariti.



Slika 1. Mogući izvori mikroflora u reproduktivnom traktu: hematogeni put (preko krvi) omogućava prenos bakterija iz digestivnog trakta u uterus; mikrobi iz životne sredine mogu dospeti u različite niše reproduktivnog trakta; ascendentni put prodora bakterija u reproduktivni trakt iz vagine (Modifikovano prema Appiah i sar., 2020).

Mikrobiom vagine

Ispitivanja mikroflora vagine goveda mogu se sprovoditi na osnovu njihovog mogućeg uticaja na pojavu oboljenja korišćenjem PCR metode detekcije mikroorganizama. Pojavom naprednih tehnologija kao što je metagenomika, slične grupe bakterija otkrivene su kod različitih rasa goveda (Nellore, Holstein i Fleckvieh). Otkrivene bakterije su posebno obuhvatale tipove *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, i *Proteobacteria*, kao što je prikazano na slici 2, i koje čine oko 30–40% ukupnog broja bakterije prisutnih u vaginalnoj niši (El-Hayek i sar., 2016).

Nedavne studije Giannattasio-Ferraz i sar. (2019) ukazuju na značajnu sličnost koja postoji između vaginalne mikrobiote goveda rase Nellore i Gir, i glavne opisane bakterijske vrste su uglavnom *Aeribacillus*, *Bacillus*, *Clostridium*, *Bacteroides* i *Ruminococcus*. Dominantna vrsta gliva u mikrobiomu je bila *Micosphaerella*, dok su od slabo zastupljenih arheja najčešće nađene *Methanobrevibacter*. Ova istraživanja pružaju osnovni uvid u sastav mikrobioma vagine kod krava, sa perspektivom daljeg proučavanja npr. uticaja prebiotika i probiotika na njegov sastav. Ispitivanja mikrobioma vagine tokom različitih faza estrusnog ciklusa bufala (*Bubalus bubalis*) pokazala su da je vaginalna sluz bufala pretežno kolonizovan bakterijama koje su najrodnije rodovima *Corinebacterium*, *Porphiromonas*, *Helcococcus*, *Anaerococcus* i *Fastidiosipila* (Mahalingam i sar., 2019). Tip *Firmicutes* je bio posebno značajan tokom faze estrusa. To znači da bi identifikacija bakterijskih zajednica tokom različitih faza estrusnog ciklusa mogla dovesti do razvoja novih pristupa kao što je lečenje probioticima, i uvođenjem mikrobnih sojeva koji bi imali pozitivan efekat na reproduktivnu efikasnost krava.

Mikrobiom cerviksa

Grić materice, sastavljen od niza kolagenih prstenova obloženih sluzokožom, je značajna anatomske barijere koje štite matericu od patogena iz okruženja (Azawi, 2008). Cervikalni sluz funkcionise kao biološka i fizička barijera protiv mikroorganizama koje bi inače mogle dospeti u uterus iz donjih delova genitalnog trakta. Nasuprot tome, zbog svog anatomskeg položaja, grić materice je takođe izložen zapaljenju izazvanom sadržajem i bakterijama koje izbacuju kontrakcije materice (Sharma i sar., 2017). Iako se na grić materice dugo gledalo kao na fizičku barijeru koja štiti uterus, on se mora zasebno proceniti tokom postpartalnog perioda da bi se predvideo dalji ishod reprodukcije. Trenutno prihvaćen koncept „zdravlja uterusa“ uključuje ne samo inflamaciju u različitim slojevima/segmentima materice već i zapaljenje grlića materice. Mehanizmi koji povezuju endocervikalne upale sa odlaganjem koncepcije su značajni za terapiju i ishod reprodukcije, i stoga će njihovo izučavanje sigurno biti važan predmet budućih istraživanja.

Primenom naprednih tehnika sekvencioniranja nukleinskih kiselina, Wang i sar., (2018) su ispitivali mikrobiom grlića materice u različitim fazama reproduktivnog ciklusa krava. Autori su otkrili da se zajednica bakterija u grliću materice u klinički formativnoj fazi (CF), kliničkoj gestaciji (CG) i klinički postpartalnoj fazi (CP) fazi krava sastojala uglavnom od *Proteobacteria*, *Bacteroidetes* i *Firmicutes*, slično vaginalnom mikrobiomu. S druge strane, bakterijska zajednica u grliću materice kod krava sa metritisom sastojala se uglavnom od veće ekspresije bakterija *Bacteroidetes* i *Fusobacteria* u odnosu na zdrave muzne krave u CF, CG i CP fazama. Ovo ukazuje na to da se mikrobiom u cervikalnoj niši promenio sa pojavom metritisa. Međutim, zbog složenog razvoja i izuzetno aktivnog promenljivog toka metritisa, potrebno je dodatno istraživanje o povezanosti raznolikosti bakterija u flori grlića materice i metritisa.

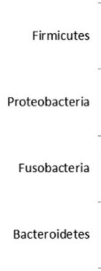
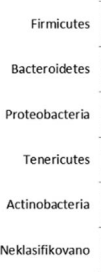
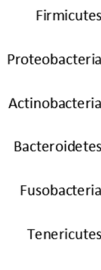
Mikrobiom uterusa

U poslednjih 20 godina, shvatanja mikroflore u reproduktivnom traktu nakon partusa se promenilo. Ranije se verovalo da je uterus tokom graviditeta sterilna sredina i kontaminacija nespecifičnim bakterijama poreklom od same životinja i životne sredine nastaje nakon partusa. Međutim, postoji sada dokazi iz HMP-a da materica nije sterilna, i da se specifični mikroorganizmi (komensalne bakterije) prilagođavaju endometriju i takođe mogu uticati na ćelije uterusa. Slično tome, nalazi Chen-a i sar., (2017) ukazuju na kontinuitet mikrobima duž reproduktivnog trakta ženki, što sugeriše da ni sredina uterusa nije sterilna. To je razlog za pretpostavku da mikroflora materice i lokalni imunski sistem imaju efekat unakrsne regulacije (Agostinis i sar., 2019).

Ispitivanje populacije bakterija putem fluorescentnog obeležavanja i sekvencioniranja 16S ribozomalne RNK iz endometrijuma su pružili dokaze da retka mikrobiota još uvek postoji u materici čak i tokom trudnoće (Karstrup i sar., 2017). Bakterije prepoznate u ovim studijama uključuju endometrijalne patogene kao što su *T. piogenes*, *Fusobacteria* vrste i *Prevotella spp.* Bez obzira na to, mikrobim ute-

rusa je daleko manja raznovrstan u odnosu na creva ili vaginu, i samo mali delom ovo opterećenje bakterijama doprinosi postpartalnom oboljenju materice. Međutim, rezultati drugih studija (Santos i sar., 2012) se ne slažu sa ovim podacima, a oprečni rezultati bi se mogli objasniti razlikama u korišćenim metodama i rasama goveda. U svakom slučaju, otkriveno je da vodeće predstavnike bakterije vezanih za uterus čine, bez obzira na zdravlje krave, tipovi kao što su *Proteobacteria*, *Tenericutes*, *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Fusobacteria*, *Actinobacteria* i tzv. "neklasifikovane" taksone (engl. *Unassigned taxa*) (Santos i sar., 2012), slično mikrobiotu vagine i grlića materice, ali u većoj raznolikosti (Tabela 1).

Tabela 1. Mikrobiom vagine, cerviksa i uterusa kod krava
(Modifikovano prema Appiah i sar., 2020)

Segmenti reproduktivnog trakta	Mikrobiom (brojnost i raznovrsnost tipova bakterija)																
Vagina	 <table border="1" data-bbox="543 677 643 946"> <caption>Relative abundance of bacterial taxa in the vagina</caption> <thead> <tr> <th>Taxon</th> <th>Relative Abundance (approx.)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Firmicutes</td> <td>0.25</td> </tr> <tr> <td>Proteobacteria</td> <td>0.65</td> </tr> <tr> <td>Fusobacteria</td> <td>0.45</td> </tr> <tr> <td>Bacteroidetes</td> <td>0.30</td> </tr> </tbody> </table>	Taxon	Relative Abundance (approx.)	Firmicutes	0.25	Proteobacteria	0.65	Fusobacteria	0.45	Bacteroidetes	0.30						
Taxon	Relative Abundance (approx.)																
Firmicutes	0.25																
Proteobacteria	0.65																
Fusobacteria	0.45																
Bacteroidetes	0.30																
Cerviks	 <table border="1" data-bbox="543 994 643 1263"> <caption>Relative abundance of bacterial taxa in the cervix</caption> <thead> <tr> <th>Taxon</th> <th>Relative Abundance (approx.)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Firmicutes</td> <td>0.25</td> </tr> <tr> <td>Bacteroidetes</td> <td>0.40</td> </tr> <tr> <td>Proteobacteria</td> <td>0.35</td> </tr> <tr> <td>Tenericutes</td> <td>0.65</td> </tr> <tr> <td>Actinobacteria</td> <td>0.25</td> </tr> <tr> <td>Neklasifikovano</td> <td>0.45</td> </tr> </tbody> </table>	Taxon	Relative Abundance (approx.)	Firmicutes	0.25	Bacteroidetes	0.40	Proteobacteria	0.35	Tenericutes	0.65	Actinobacteria	0.25	Neklasifikovano	0.45		
Taxon	Relative Abundance (approx.)																
Firmicutes	0.25																
Bacteroidetes	0.40																
Proteobacteria	0.35																
Tenericutes	0.65																
Actinobacteria	0.25																
Neklasifikovano	0.45																
Uterus	 <table border="1" data-bbox="543 1317 643 1585"> <caption>Relative abundance of bacterial taxa in the uterus</caption> <thead> <tr> <th>Taxon</th> <th>Relative Abundance (approx.)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Firmicutes</td> <td>0.25</td> </tr> <tr> <td>Proteobacteria</td> <td>0.55</td> </tr> <tr> <td>Actinobacteria</td> <td>0.25</td> </tr> <tr> <td>Bacteroidetes</td> <td>0.35</td> </tr> <tr> <td>Fusobacteria</td> <td>0.40</td> </tr> <tr> <td>Tenericutes</td> <td>0.75</td> </tr> <tr> <td>Neklasifikovano</td> <td>0.20</td> </tr> </tbody> </table>	Taxon	Relative Abundance (approx.)	Firmicutes	0.25	Proteobacteria	0.55	Actinobacteria	0.25	Bacteroidetes	0.35	Fusobacteria	0.40	Tenericutes	0.75	Neklasifikovano	0.20
Taxon	Relative Abundance (approx.)																
Firmicutes	0.25																
Proteobacteria	0.55																
Actinobacteria	0.25																
Bacteroidetes	0.35																
Fusobacteria	0.40																
Tenericutes	0.75																
Neklasifikovano	0.20																

Ovakva distribucija bakterijske populacije se može pripisati komunikaciji i mešanju vaginalnih i uterusnih mikrobnih zajednica zbog gubitka kompartmentizacije u reproduktivnom traktu nakon teljenja (Miranda-CasoLuengo i sar., 2019). Bakterije obično kontaminiraju lumen materice muznih krava u ranom postpartalnom periodu (Galvão, 2018) i mogu se klasifikovati kao oportunistički kontaminenti, potencijalni i obligatni uterusni patogeni, prema njihovom potencijalu patogenost, kao što je prikazano na tabeli 2.

Tabela 2. Klasifikacija bakterijskih izolata iz lumena uterusa (modifikovano prema Appiah i sar., 2020)

Oportunistički kontaminenti	<i>Clostridium perfringens</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Micrococcus spp.</i> <i>Proteus spp.</i> <i>Streptococcus spp.</i> Hemolitičke streptokoke
Potencijalni uterusni patogeni	<i>Bacillus licheniformis</i> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Pasteurella multocida</i> <i>Mannheimia spp.</i> <i>Streptococcus aureus</i> <i>Peptostreptococcus spp.</i> Nehemolitičke streptokoke
Obligatni uterusni patogeni	<i>Trueperella spp.</i> <i>Escherichia coli spp.</i> <i>Prevotella spp.</i> <i>Bacteroides spp.</i> <i>Fusobacterium spp.</i>

Ono što je najvažnije, primećeno je da su *T. piogenes* i *E. coli*, glavni uzročnici oboljenja uterusa. Međutim, primenom metoda nezavisnih od izolacija bakterijskih kultura nisu identifikovane genetske sekvence povezane sa ovim mikroorganizmima. U celini gledano, ovi dokazi sugeriše da su *E. coli*, *T. piogenes* i anaerobne bakterije značajni patogeni koji izazivaju kliničke znakove bolesti materice, ali i drugi patogeni mogu izazvati ili doprineti patologiji endometrijuma. Pored toga, neke metagenomske studije su takođe pokazale da su *E. coli* i *T. piogenes* povezane sa bolešću, dok druge nisu došle do tog zaključka. Iako zajednica bakterija varira od životinje do životinja, razlikuje se između bolesti, i menja se sa vremenom posle partusa, neke bakterije, kao što su *Peptostreptococcus* i *Propionibacterium*, takođe su povezane sa zdravstvenim stanjem materice (Sheldon i sar., 2019). Međutim, još uvek postoji nedovoljno saznanja o tome koje bakterije učestvuju u patogenezu bolesti materice. Tako su Gilbert i Santos (2016) utvrdili da postoji povećana plodnost kod krava sa alfa-hemolitičkim streptokokom 7-og dana nakon partusa (engl. *Days Post Partum*, DPP). Pored toga, studije zasnovane na kulturi čak su pokazale da *Streptococcus spp.* (tačnije, alfa-hemolitičke streptokoke), mogu poboljšati zdravlje materice. Takođe ima podataka da naknadno otkrivanje *E. coli* tokom laktacije takođe može unaprediti zdravlje materice

(LeBlanc i sar., 2002), ali ovi nalazi nisu kasnije potvrđeni. Dakle, iz ovih podataka možemo zaključiti da bakterije u reproduktivni trakt goveda ne izazivaju uvek infekcije i bolesti, i što je još važnije, mogu poslužiti i u druge svrhe, kao što je poboljšanje zdravstvenog stanja uterusa (Appiah i sar., 2020).

Metritis

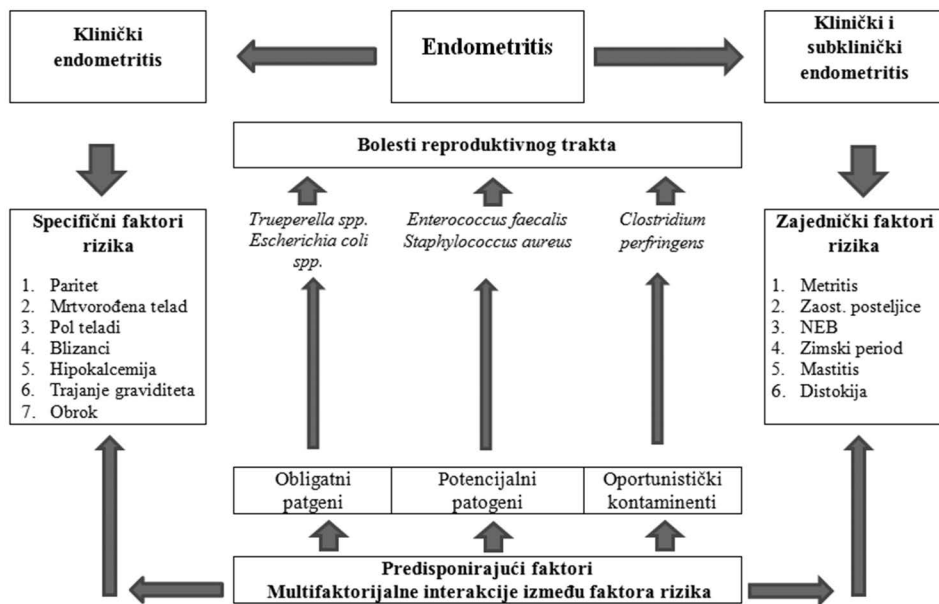
Savremeni stav u odnosu na metritis i endometritis jeste da se ne smatraju dvema različitim kliničkim oboljenjima (Bruun i sar., 2011). Međutim, u kontekstu našeg rada bilo bi pogrešno ne napraviti razliku između ove dve bolesti. Podaci iz literature ukazuju da postoji značajna veza između nivoa kliničkih znakova metritisa i mogućnosti pojave endometritisa. Podaci izneti od strane Giuliodori i sar., (2013) ukazuju da je kod krave sa inflamacijom materice veći rizik od dobijanja kliničkog endometritisa (CE) u odnosu na metritis, u smislu odnosa šansi (engl. *odds ratio*; OR: 2,2:1,4). Pošto postoji velika povezanost između metritisa i endometritisa, svaki rizik od infekcije sa pojavom metritisa odmah nakon partusa indirektno će povećati verovatnoću razvoja endometritisa. Kao faktori koji značajno mogu uticati na pojavu metritisa mogu se navesti teljenje u zimskom periodu (OR: 2,4), primiparitet (OR: 1,7), retencija placentе (OR: 27,7), blizanci (OR: 6,6), distokija (OR: 4,3), muška telad (OR: 2,4), i mrtvorodena telad (OR: 6,6) (Hossein-Zadeh i sar., 2013).

Međutim, nedavne studije su takođe otkrile da, pored prethodno navedenih faktora, kao se opšti izolati u toku metritisa detektuje *E. coli* uz neke anaerobne bakterije (Imhof i sar., 2019). Dodatno, Galvao i sar., (2019) u svojim nedavnim nalazima, takođe su pokazali povezanost metritisa sa disbiozom mikrobiota materice, koju karakteriše smanjena raznolikost i povećanje tipova *Bacteroidetes* i *Fusobacteria*, posebno rodova *Bacteroides*, *Porphyromonas* i *Fusobacterium*. Takođe je otkriveno da se kao patogen koji je umešan u razvoj metritisa kod mlečnih krava Holštajn rase izdvaja *Helcococcus ovis* (Cunha i sar., 2019).

Endometritis

Opšte je prihvaćeno da su najznačajniji uzročnici koji dovode do kliničkog endometritisa *Trueperella pyogenes*, *Fusobacterium necrophorum* i *Prevotella spp.* Kao najznačajniju patogen prouzrokovatelj metritisa u ranom puerperijumu se smatra *Escherichia coli*, ali se on još uvek može detektovati i na kraju pureperanog perioda (Drillich i sar., 2021). Nedavna istraživanja pokazala su da spektar bakterijske kolonizacije, takozvani mikrobiom ili mikrobiota, ima znatno više vrsta od gore navedenih. Prema studiji Wagener i sar. (2015), mogli bismo uzgajati preko 200 različitih vrsta mikroorganizama. Ovaj broj se dodatno povećava sa primenom metoda nezavisnih od bakterijskih kultura i zasnovanih na PCR metodologiji (Santos i Bicalho, 2012). Značaj većine vrsta bakterija za pojavu zapaljenja i interakcije između vrsta još uvek nisu poznati (Wagener i sar., 2015). Dešifrovanje mikrobioma moglo bi odigrati ključnu ulogu u razvoju novih strategija za lečenja bolesti uterusa (Drillich i sar., 2021).

Na pojavu endometritisa utiče veliki broj kako direktnih tako i indirektnih faktora (slika 2). Međutim, pošto se kod krava posle partusa mogu javiti brojni poremećaji zdravlja, često je teško razumeti mehanizme koji povezuju pad plodnosti sa endometritisom. Mogući razlog zašto je to tako verovatno leži u činjenici da je većina faktora rizika za nastanak endometritisa ista kao za neke druge reproduktivne poremećaje!



Slika 2. Faktori rizika za pojavu subkliničkog i i klinički endometritis i uzročnici bolesti; neki faktori rizika su posebno značajni za jednu vrstu endometritisa, ali njihove interaktivne veze sa drugim faktorima pretvaraju endometritis u multifaktorijalnu bolest (modifikovano prema Appiah i sar., 2020 i Adnane i sar., 2017).

Brojne studije su utvrdile da je *E. coli* jedan od značajnih patogeni endometrijuma kod goveda (De Cássia Bicudo i sar., 2019; Salah i sar., 2017; Rici i sar., 2015). Međutim, u drugim sprovedenim studijama od zdravih krava su obično izolovane koagulaza-negativne stafilokoke (CoNS), dok je u većini slučajeva od krava sa CE (klinički endometritis, CE) izolovana *T. piogenes* (Werner i sar., 2012). Štaviše, poslednjih godina, pojavljuje se relativno novi uzročnik - *Corinebacterium endometrii sp. nov.*, koji je izolovan iz materice krave sa endometritisom (Moghesehi sar., 2020), dok su podaci u drugim studijama takođe potvrdili veću relativnu zastupljenost tipova *Bacteroidetes* i *Fusobacterium* kod krava koje su razvile CE (Miranda-Casoluengo i sar., 2019).

Mastitis

Mastitis se karakteriše inflamatornim odgovorom na intra-mamarnu infekciju koja narušava fizičku barijeru pojedinih četvrti mlečne žlezde. Ovo oboljenje pred-

stavlja veliki ekonomski teret za proizvodnju mleka jer utiče na zdravlje i produktivnost životinja (Hoque i sar., 2020). Mastitis se klasifikuje u dve grupe na osnovu težine bolesti: subklinički i klinički mastitis. Posledice kliničke forme mastitisa su uočljive promene u mleku i vimenu, dok se kod subkliničkog mastitisa ne uočavaju nikakvi znaci bolesti uprkos prisustvu patogena. Pojava mastitisa obično ima mikrobno poreklo koje uključuje različite vrste bakterija. Glavni patogeni su *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae*, *Escherichia coli*, *Streptococcus dysgalactia*, *Mycoplasma spp.*, dok su manji patogeni predstavljeni koagulaza negativnim stafilokokokama i *Corinebacterium spp.* Patogeni iz životne sredine obuhvatajući *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Enterobacter aerogenes*, *Streptococcus uberis* *Pseudomonas spp.*, i *Prototheca* su takođe patogeni koji mogu biti uključeni u patogenezu mastitisa (Hoque i sar., 2020).

Uočeno je da promena mikrobioma mlečne žlezde (disbioza) može biti povezana sa mastitisom. Jedno do značajnih pitanja koje se danas postavlja jeste da li je disbioza uzrok ili posledica mastitisa (Rainard, 2017)? Mikrobno opterećenje i relativno smanjenje raznolikosti bakterija je utvrđeno u mleku krava sa mastitisom. Uzrok ovome može biti povećana kolonizacija patogenima sa progresijom infekcije i smanjenjem broja zdravih komensalih bakterija. Promena komensalnih bakterija utiče štetno na homeostazu mlečne žlezde. Promene u mikrobiomu mleka zapažene su kod zdravih krava i onih sa mastitisom. Istraživanja su pokazala da tip *Firmicutes* dominira u zdravom mleku i da su najzastupljeniji tipovi *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* i *Proteobacteria* (Taponen i sar., 2019). U mleku krava sa mastitisom primećena je veća zastupljenost proteobakterija (Hoque i sar., 2019).

Istraživanja koja su nedavno rađena su pokazala da disbioza mikrobioma creva igra važnu etiološku ulogu u intramamarnim infekcijama (IMI). Autori su ispitivali da li crevni mikrobioti mogu izazvati mastitis (Ma i sar., 2018). Istraživači su indukovali intramamarnu infekciju fekalnom transplantacijom od krave sa mastitisom na "germ-free mice" (miševima bez klica), što je dovelo do razvoja simptoma mastitisa. Interesantan rezultat je dobijen kada su probiotici uvedeni kod miševa, paralelno sa fekalnom transplantacijom. Kada su miševi tretirani probioticima znaci mastitisa su se smanjili. Druga istraživanja takođe su pokazala da disbioza creva može da pogorša mastitis izazvan sa *S. aureus* i poveća propustljivost krvno-mlečne barijere. Na korelaciju između crevnog mikrobioma i mastitisa takođe mogu uticati i drugi faktori. Pokazano je da prekomerna proizvodnja lipopolisaharida (LPS) iz buraga, dovodi do njihovog prelaska u krv i akumulacijom u mlečnoj žlezdi dovodi do poremećaja krvno-mlečne barijere. Izazivanje IMI kod krava sa subakutnom acidozom buraga (SARA) povećava težinu mastitisa (Hu sar., 2020). Kratkolančane masne kiseline u buragu (SCFA) imaju zaštitni efekat na krvno-mlečnu barijeru, a samim tim i protiv IMI.

Profilaksa i terapijski pristupi modulaciji mikrobioma reproduktivnog trakta

Probiotici se definišu kao „živi mikroorganizmi koji, kada se daju u adekvatnim količinama, pružaju zdravstvenu korist domaćinu“. Najčešće se koriste mi-

kroorganizmi koji pripadaju rodovima *Lactobacillus* i *Bifidobacterium*, koji kao komensalne bakterije žive u/na ljudskom telu (Novik i sar., 2020). Oni mogu regulisati ravnotežu crevnih mikroorganizama, promovisati rast i razvoj životinje, a takođe povećavaju otpornost domaćina na bolesti (Shen i sar., 2018) i na taj način poboljšavaju zdravlje domaćina. Zbog svog kompetitivnog kapaciteta za isključivanja patogenih mikroorganizama i imunomodulatorne funkcije, probiotici su idealni zamena za antimikrobna sredstva u ishrani životinja (Cameron i sar., 2019). Stoga je upotreba probiotika jedna od opcija koje je naučna zajednica predložila kao alternativu antibioticima.

Bakterije mlečne kiseline (engl. *lactic acid bacteria*; LAB) su velika grupa raznovrsnih gram-pozitivnih bakterija koje proizvode mlečnu kiselinu kao primarni krajnji proizvod fermentacije ugljenih hidrata, i stoga su veoma tolerantni na kiselinu sredinu. Shodno tome, oni predstavljaju bakterije iz mnogih taksona, ali uglavnom iz familije *Lactobacillales* u tipu *Firmicutes*. Najviše spominjani rodovi LAB-a su *Lactobacillus*, *Pediococcus*, *Leuconostoc* i *Weissella* (LPLV), koji su filogenetski bliski jedni drugima (Abdul-Abbas i sar., 2016) i obično se mere zajedno kao grupa *Lactobacillus*. Bakterijski izolati iz vaginalnih uzoraka goveda su ispitani na njihove osobine za razvoj probiotika za sprečavanje ili lečenje infekcije materice. Primena ovih probiotičkih sojeva bakterija je predložena kao alternativa za sprečavanje postpartalnih infekcija materice (Deng i sar., 2015). Pellegrino i sar. (2017) su dalje pokazali da LAB sojevi izolovani iz vagine imaju snažnu sposobnost da proizvode vodonik-peroksid.

Nedavne studije su takođe pokazale da je soj *Lactobacillus* SK0048, prisutan u vaginalnom mikrobiomu zdravih krava, služi kao značajna mikrobiološka barijera za infekciju genitalnim patogenima, imajući zaštitnu ulogu u reproduktivnom traktu (Niu i sar., 2019). Probiotički sojevi mogu uticati na patogene mikroorganizme kroz različite mehanizme, kao što je poboljšanje funkcije crevne barijere, povećanje proizvodnje mucina i modulacija aktivnosti imunskog sistema (Vieco-Saiz i sar., 2019). Genís i sar., (2016) su pokazali da kombinacija LAB koja se sastoji od *L. rhamnosus*, *P. acidilactici* i *L. reuteri* u odnos 25:25:2 ima najbolji potencijal za regulisanje inflamacije uterusa, kao i za smanjenje infekcija izazvanih sa *E. coli* (Genís i sar., 2017), u poređenju sa pojedinačnim sojevima LAB. Zanimljivo, kada je došlo do intravaginalne primene LAB-a, on je izmenio mikrofloru u vagini, i imao je tendenciju da ograniči broj bakterija koje prelaze u matericu, iako LAB ne prolaze do endometrijuma (Genís i sar., 2017). Međutim, krave tretirane LAB-om imale su nisku ekspresiju B-defenzina i MUC1 u endometrijumu, koji su korišćeni kao pokazatelji stepena infekcije uterusa.

Pored toga, rezultati Koedoodera i sar., (2019) su pokazali da je visoka incidencija laktobacila bila korisna za vantelesnu oplodnju (engl. *in-vitro fertilization*, IVF) i efekat intracitoplazmatske injekcija sperme (IVF-ICSI), ali visoka učestalost (>60%) *L. crispatus* nije bila blagotvorna. Treća studija zasnovana na PCR metodologiji (Vergaro i sar., 2019) je bila u suprotnosti sa ovim rezultatima, ali ove oprečne nalaze bi mogla objasniti razlika u korišćenim metodama. Sve u svemu, studije koje generalizuju potencijalno pozitivan efekat laktobacila na plodnost moraju uzeti u obzir da različite vrste laktobacila imaju različite svojstva, kao što

je sposobnost proizvodnje mlečne kiseline razgradnjom glikogena. Kiselost koju proizvodi *L. crispatus* zabeležena je kao visoka u poređenju sa kiselošću koju izazivaju *L. iners*, *L. jensenii*, i *L. gasseri* (Hoang i sar., 2020).

Većina dosadašnjih nalaza ukazuje da biotehnoška primena sojeva *Lactobacillus* kao probiotika daje efikasne rezultate u kontroli mikrobnih filmova formiranih od strane enteropatogenih bakterija, što je podržava ideju o njihovoj alternativnoj medicinskoj upotrebi (Fernandes i sar., 2019). Međutim, rezultati nekih meta-analiza su još uvek ograničeni i neubedljivi u vezi sa upotrebom probiotika u lečenju bolesti (Bustamante i sar., 2019). Ovo je uglavnom posledica relativno ograničenog broja studija, nedostataka standardizacije i nedoslednosti u dobijenim rezultatima. Stoga je preporučljivo da se buduće studije pozabave ovim nedostacima i uključe procenu ukupne upotrebe prebiotika i probiotika.

Napomena:

Rad je podržan sredstvima Ministarstva nauke, tehnološkog razvoja i inovacija Republike Srbije (Ugovor broj 451-03-47/2023-01/200143).

LITERATURA

1. Abdul-Abbas SJ, Al-Badran AE, Al-bayyar AHA, Al-Sherifi HR. 2016. Isolation and identification of a local strain of probiotic bacterial *Lactobacillus plantarum* and studied the tolerance ability for different levels of pH. *Basrah J Vet Res*, 15, 329–45.
2. Adnane M, Kaidi R, Hanzen C, England GC. 2017. Risk factors of clinical and subclinical endometritis in cattle: A review. *Turk J Vet Anim Sci*, 41, 1–11.
3. Agostinis C, Mangogna A, Bossi F, Ricci G, Kishore U, Bulla R. 2019. Uterine immunity and microbiota: A shifting paradigm. *Front Immunol*, 10, 2387.
4. Appiah OM, Wang J, Wenfa L. 2020. Microflora in the Reproductive Tract of Cattle: A Review. *Agriculture*, 10(6), 232.
5. Azawi O. 2008. Postpartum uterine infection in cattle. *Anim Reprod Sci*, 105, 187–208.
6. Bicalho M, Santin T, Rodrigues M, Marques C, Lima S, Bicalho R. 2017. Dynamics of the microbiota found in the vaginas of dairy cows during the transition period: Associations with uterine diseases and reproductive outcome. *J Dairy Sci*, 100, 3043–58.
7. Bruun J, Ersbøll A, Alban L. 2002. Risk factors for metritis in Danish dairy cows. *Prev Vet Med*, 54, 179–90.
8. Bustamante M, Oomah BD, Oliveira WP, Burgos-Díaz C, Rubilar M, Shene C. 2019. Probiotics and prebiotics potential for the care of skin, female urogenital tract, and respiratory tract. *Folia Microbiol*, 65, 1–20.
9. Cameron A, McAllister T. 2019. Could probiotics be the panacea alternative to the use of antimicrobials in livestock diets? *Benef Microbes*, 10, 773–99.
10. Chen C, Song X, Wei W, Zhong H, Dai J, Lan Z, Li F, Yu X, Feng Q, Wang Z. 2017. The microbiota continuum along the female reproductive tract and its relation to uterine-related diseases. *Nat Commun*, 8, 1–11.
11. Clarridge JE. 2004. Impact of 16S rRNA Gene Sequence Analysis for Identification of Bacteria on Clinical Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Microbiol Rev*, 17, 840–62.
12. Cunha F, Jeon SJ, Kutzer P, Jeong KC, Galvão KN. 2019. Draft Genome Sequences of *Helicobacter* Strains Isolated at Time of Metritis Diagnosis from the Uterus of Holstein Dairy Cows. *Microbiol Resour Announc*, 8, e00402-19.

14. Naučni simpozijum “Reprodukcija životinja”

13. De Cássia Bicudo L, Oba E, Bicudo SD, da Silva Leite D, Siqueira AK, de Souza Monobe MM, Nogueira M, de Figueiredo Pantoja JC, Listoni FJP, Ribeiro MG. 2019. Virulence factors and phylogenetic group profile of uterine *Escherichia coli* in early postpartum of high-producing dairy cows. *Anim Prod Sci*, 59, 1898–1905.
14. Deng Q, Odhiambo JF, Farooq U, Lam T, Dunn, SM, Ametaj BN. 2015. Intravaginal lactic acid bacteria modulated local and systemic immune responses and lowered the incidence of uterine infections in periparturient dairy cows. *PLoS ONE*, 10, e0124167.
15. Drillich M, Pothmann H, Wagener K. 2021. Bolesti uterusa kod krava. Zbornik predavanja 12 Naučni simpozijum REPRODUKCIJA DOMAĆIH ŽIVOTINJA, Divčibare, 7-10 oktobar, 56-66.
16. El-Hayek S, Clarke HJ. 2016. Control of oocyte growth and development by intercellular communication within the follicular niche. In: *Molecular Mechanisms of Cell Differentiation in Gonad Development*, Springer, Berlin/Heidelberg, Germany, pp. 191–224.
17. Fernandes MSM, Lourenço MC, Vasconcelos BM, Carneiro VA, 2019. Probiotics Lactobacillus strains: A promising alternative therapy against to biofilm-forming enteropathogenic bacteria? *Biology*, 13, 544–51.
18. Galvão K. 2018. Postpartum uterine diseases in dairy cows. *Anim Reprod*, 9, 290–96.
19. Galvão KN, Bicalho RC, Jeon SJ. 2019. Symposium review: The uterine microbiome associated with the development of uterine disease in dairy cows. *J Dairy Sci*, 102, 11786–97.
20. Genís S, Bach À, Fàbregas F, Arís A. 2016. Potential of lactic acid bacteria at regulating *Escherichia coli* infection and inflammation of bovine endometrium. *Theriogenology*, 85, 625–37.
21. Genís S, Sánchez-Chardi A, Bach À, Fàbregas F, Arís A. 2017. A combination of lactic acid bacteria regulates *Escherichia coli* infection and inflammation of the bovine endometrium. *J Dairy Sci*, 100, 479–92.
22. Giannattasio-Ferraz S, Laguardia-Nascimento M, Gasparini MR, Leite LR, Araujo FMG, de Matos Salim AC, de Oliveira AP, Nicoli JR, de Oliveira GC, da Fonseca FG. 2019. A common vaginal microbiota composition among breeds of *Bos taurus indicus* (Gyr and Nellore). *Braz J Microbiol*, 50, 1115–24.
23. Gilbert RO, Santos NR. 2016. Dynamics of postpartum endometrial cytology and bacteriology and their relationship to fertility in dairy cows. *Theriogenology*, 85, 1367–74.
24. Giuliodori MJ, Magnasco R, Becu-Villalobos D, Lacau-Mengido I, Risco C, de la Sota RL. 2013. Metritis in dairy cows: Risk factors and reproductive performance. *J Dairy Sci*, 96, 3621–31.
25. Hoang T, Toler E, DeLong K, Mafunda NA, Bloom SM, Zierden HC, Moench TR, Coleman JS, Hanes J, Kwon DS. 2020. The cervicovaginal mucus barrier to HIV-1 is diminished in bacterial vaginosis. *PLoS Pathog*, 16, e1008236.
26. Hoque M, Istiaq A, Clement R, Gibson K, Saha O, Islam O, Abir R, Sultana M, Siddiki A, Crandall KA. 2020. Insights Into the Resistome of Bovine Clinical Mastitis Microbiome, a Key Factor in Disease Complication. *Front. Microbiol*, 11, 860.
27. Hoque M, Istiaq A, Clement, R, Sultana M, Crandall K, Siddiki A, Hossain M. 2019. Metagenomic deep sequencing reveals association of microbiome signature with functional biases in bovine mastitis. *Sci. Rep*, 9, 1–14.
28. Hossein-Zadeh NG, Ardalan M. 2011. Cow-specific risk factors for retained placenta, metritis and clinical mastitis in Holstein cows. *Vet Res Commun*, 35, 345–54.
29. Hu X, Guo J, Mu R, Jiang, P, Zhao C, Cao Y, Zhang N, Fu Y. 2020. The Correlation and Mechanism between Rumen Microbiota Disturbance and Mastitis in Dairy Cows. 2020. Available online: <https://www.researchsquare.com/article/rs-32289/v1> (accessed on 1 May 2020).
30. Imhof S, Luternauer M, Hüsler J, Steiner A, Hirsbrunner G. 2019. Therapy of retained fetal membranes in cattle: Comparison of two treatment protocols. *Anim Reprod Sci*, 206, 11–16.
31. Jeon SJ, Cunha F, Ma X, Martinez N, Vieira-Neto A, Daetz R, Bicalho RC, Lima S, Santos JE, Jeong KC. 2016. Uterine microbiota and immune parameters associated with fever in dairy cows with metritis. *PLoS ONE*, 11, e0165740.

32. Karstrup CC, Klitgaard K, Jensen TK, Agerholm JS, Pedersen HG. 2017. Presence of bacteria in the endometrium and placentomes of pregnant cows. *Theriogenology*, 99, 41–7.
33. Koedooder R, Singer M, Schoenmakers S, Savelkoul PH, Morré SA, de Jonge JD, Poort L, Cuyppers W, Beckers N, Broekmans F. 2019. The vaginal microbiome as a predictor for outcome of in vitro fertilization with or without intracytoplasmic sperm injection: A prospective study. *Hum Reprod*, 34, 1042–54.
34. Kutzer P, Schulze C, Engelhardt A, Wieler LH, Nordho M. 2008. *Helicococcus ovis*, an Emerging Pathogen in Bovine Valvular Endocarditis. *J Clin Microbiol*, 46, 3291–95.
35. LeBlanc S, Duffeld T, Leslie K, Bateman K, Keefe GP, Walton J, Johnson W. 2002. Defining and diagnosing postpartum clinical endometritis and its impact on reproductive performance in dairy cows. *J Dairy Sci*, 85, 2223–36.
36. Lima FS, Oikonomou G, Lima SF, Bicalho ML, Ganda EK, de Oliveira Filho JC, Lorenzo G, Trojancanec P, Bicalho RC. 2015. Prepartum and Postpartum Rumen Fluid Microbiomes: Characterization and Correlation with Production Traits in Dairy Cows. *Appl Environ Microbiol*, 81, 1327–37.
37. Lozupone C, Knight R. 2005. UniFrac: A New Phylogenetic Method for Comparing Microbial Communities. *Appl Environ Microbiol*, 71, 8228–35.
38. Ma C, Sun Z, Zeng B, Huang S, Zhao J, Zhang Y, Su X, Xu J, Wei H, Zhang H. 2018. Cow-to-mouse fecal transplantations suggest intestinal microbiome as one cause of mastitis. *Microbiome*, 6, 1–17.
39. Mahalingam S, Dharumadurai D, Archunan G. 2019. Vaginal microbiome analysis of buffalo (*Bubalus bubalis*) during estrous cycle using high-throughput amplicon sequence of 16S rRNA gene. *Symbiosis*, 78, 97–106.
40. Miranda-CasoLuengo R, Lu J, Williams EJ, Miranda-CasoLuengo AA, Carrington SD, Evans AC, Meijer WG. 2019. Delayed differentiation of vaginal and uterine microbiomes in dairy cows developing postpartum endometritis. *PLoS ONE*, 14, e0200974.
41. Mogheiseh A, Ahmadi MR, Nazifi S, Mirzaei A, Fallah E. 2020. Destination of corpus luteum in postpartum clinical endometritis cows and factors affecting self-recovery. *Vet Anim Sci*, 9, 100067.
42. Neckovic A, van Oorschot RA, Szkuta B, Durdle A. 2020. Investigation of direct and indirect transfer of microbiomes between individuals. *Forensic Sci Int Genet*, 45, 102212.
43. Niu C, Cheng C, Liu Y, Huang S, Fu Y, Li P. 2019. Transcriptome Profiling Analysis of Bovine Vaginal Epithelial Cell Response to an Isolated *Lactobacillus* Strain. *MSystems*, 4, e00268-19.
44. Novik G, Savich V. 2020. Beneficial microbiota. Probiotics and pharmaceutical products in functional nutrition and medicine. *Microbes Infect*, 22, 8–18.
45. Parfrey LW, Moreau CS, Russell JA. 2018. Introduction: The host-associated microbiome: Pattern, process and function. *Mol Ecol*, 27, 1749–65.
46. Pellegrino M, Berardo N, Giraudo J, Nader-Macias M, Bogni C. 2017. Bovine mastitis prevention: Humoral and cellular response of dairy cows inoculated with lactic acid bacteria at the dry-off period. *Benef Microbes*, 8, 589–96.
47. Piersanti RL, Bromfield JJ. 2019. [AN354] The Consequence of Postpartum Uterine Disease on Dairy Cow Fertility. *EDIS*, 1–4.
48. Plaza-Díaz J, Ruiz-Ojeda FJ, Gil-Campos M, Gil A. 2019. Mechanisms of action of probiotics. *Adv Nutr*, 10, S49–S66.
49. Poole RK, Soffa DR, McAnally BE, Smith MS, Hickman-Brown KJ, Stockland EL. 2023. Reproductive Microbiomes in Domestic Livestock: Insights Utilizing 16S rRNA Gene Amplicon Community Sequencing. *Animals*, 13, 485.
50. Rainard P. 2017. Mammary microbiota of dairy ruminants: Fact or fiction? *Vet. Res*, 48, 25.
51. Ricci A, Gallo S, Molinaro F, Dondo A, Zoppi S, Vincenti L. 2015. Evaluation of subclinical endometritis and consequences on fertility in Piedmontese beef cows. *Reprod Domest Anim*, 50, 142–48.

52. Rosenberg E, Zilber-Rosenberg I. 2016. Microbes drive evolution of animals and plants: The hologenome concept. <https://doi.org/10.1128/mbio.01395-15>
53. Salah N, Yimer N. 2017. Cytological endometritis and its agreement with ultrasound examination in postpartum beef cows. *Vet World*, 10, 605.
54. Santos TM, Bicalho RC. 2012. Diversity and succession of bacterial communities in the uterine fluid of postpartummetritic, endometritic and healthy dairy cows. *PLoS ONE*, 7, e53048.
55. Schoenmakers S, Steegers-Theunissen R, Faas M. 2019. The matter of the reproductive microbiome. *Obst Med*, 12, 107–115.
56. Sharma A, Singh M, Kumar P, Sharma A, Neelam AMJ, Sharma P. 2017. Postpartum Uterine Infections in Cows and Factors Affecting it—A Review. *Int J Curr Microbiol App Sci*, 6, 1020–28.
57. Sheldon IM, Cronin JG, Bromfield JJ. 2019. Tolerance and innate immunity shape the development of postpartum uterine disease and the impact of endometritis in dairy cattle. *Ann Rev Anim Biosci*, 7, 361–84.
58. Shen ZH, Zhu CX, Quan YS, Yang ZY, Wu S, Luo WW, Tan B, Wang XY. 2018. Relationship between intestinal microbiota and ulcerative colitis: Mechanisms and clinical application of probiotics and fecal microbiota transplantation. *World J Gastroenterol*, 24, 5.
59. Taponen S, McGuinness D, Hiittö H, Simojoki, H.; Zadoks, R.; Pyörälä, S. 2019. Bovine milk microbiome: A more complex issue than expected. *Vet. Res.* 50, 44.
60. Vergaro P, Tiscornia G, Barragán M, García D, Rodríguez A, Santaló J, Vassena R. 2019. Vaginal microbiota profile at the time of embryo transfer does not affect live birth rate in IVF cycles with donated oocytes. *Reprod Biomed Online*, 38, 883–91.
61. Vieco-Saiz N, Belguesmia Y, Raspoet R, Auclair E, Gancel F, Kempf I, Drider D. 2019. Benefits and inputs from lactic acid bacteria and their bacteriocins as alternatives to antibiotic growth promoters during food-animal production. *Front Microbiol*, 10, 57.
62. Wagener K, Prunner I, Pothmann H, Drillich M, Ehling-Schulz M. 2015. Diversity and health status specific fluctuations of intrauterine microbial communities in postpartum dairy cows. *Vet Microbiol*, 175, 286-93.
63. Wang M, Liu M, Xu J, An L, Wang J, Zhu Y. 2018. Uterine Microbiota of Dairy Cows With Clinical and Subclinical Endometritis. *Front Microbiol*, 9, 2691.
64. Weinroth MD, Belk AD, Dean C, Noyes N, Dittoe DK, Rothrock MJ, Ricke SC, Myer PR, Henniger MT, Ramírez GA, Brian BO, Lynn Summers K, Miles MA, Ault-Seay BT, Zhongtang Y, Metcalf LJ, Wellet EJ. 2022. Considerations and best practices in animal science 16S ribosomal RNA gene sequencing microbiome studies. *J Anim Sci*, 100, skab346.
65. Werner A, Suthar V, Plöntzke J, Heuwieser W. 2012. Relationship between bacteriological findings in the second and fourth weeks postpartum and uterine infection in dairy cows considering bacteriological results. *J Dairy Sci*, 95, 7105–14.
66. Wilkins LJ, Monga M, Miller AW. 2019. Defining dysbiosis for a cluster of chronic diseases. *Sci Rep*, 9, 1–10.

Greenlab
Vet planet clinic
Mivaka
Primavet
Veterinarska stanica Zoolek
Provet
Toplek
Veterinarska stanica Đuravet
AJ Vet Veterinarska stanica Jazak
Profeed
Zovet
Turms
UVPS
Milexim pet food
Krka farma

CIP - Каталогизација у публикацији
Народна библиотека Србије, Београд

636.082(082)
619:612.664(082)

НАУЧНИ СИМПОЗИЈУМ РЕПРОДУКЦИЈА
ЖИВОТИЊА (14 ; 2023 ; ДИВЧИБАРЕ)

[Zbornik radova] / 14. Naučni simpozijum „Reprodukcija
životinja”, Divčibare

12-15. 2023. = [Proceedings] / XIV Scientific symposium “Reproduction of
animals” ; [organizatori Fakultet veterinarske medicine Univerziteta u
Beogradu

... [et al.] ; [odgovorni urednik, editor in chief Dragan Gvozdić].

-Beograd :

Fakultet veterinarske medicine, Centar za izdavačku delatnost i promet
učila, 2023

(Beograd : Naučna KMD). - 194 str. : ilustr. ; 24 cm

Radovi na srp., hrv. i engl. jeziku. - Tiraž 450. - Bibliografija uz
većinu radova. -

Summaries. - Registar.

ISBN 978-86-80446-66-0

а) Домаће животиње -- Размножавање --
Зборници

COBISS.SR-ID 126863881