

UNIVERZITET U BEOGRADU

FAKULTET VETERINARSKJE MEDICINE

**ZBORNİK PREDAVANJA XLV SEMINARA
ZA INOVACIJE ZNANJA VETERINARA**

Beograd, 2024.

XLV SEMINAR ZA INOVACIJE ZNANJA VETERINARA

Beograd, 23.02.2024.

Organizator:

Fakultet veterinarske medicine
Univerzitet u Beogradu

Organizacioni odbor:

Počasní predsednik: Prof. dr Milorad Mirilović, dekan FVM

Predsednik: Prof. dr Danijela Kirovski

Članovi: prof. dr Slobodanka Vakanjac, prof. dr Milan Maletić, prof. dr Slađan Nešić,
doc. dr Ljubomir Jovanović, doc. dr Branislav Vejnović, Maja Gabrić, teh. sekretar

Programski odbor:

Predsednik: Prof. dr Jakov Nišavić

Članovi: prof. dr Ivan B Jovanović, prof. dr Nedeljko Karabasil, prof. dr Sanja Aleksić Kovačević,
prof. dr Dragan Šefer, prof. dr Sonja Radojičić, prof. dr Radiša Prodanović, prof. dr Miloš Vučićević



Izdavač:

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



Za izdavača:

Prof. dr Milorad Mirilović, dekan FVM

Urednik:

Prof. dr Dragan Gvozdić

Lektura i korektura:

Prof. dr Ivan B. Jovanović

Prof. dr Jakov Nišavić

Prof. dr Dragan Gvozdić

Dizajn korica:

Prof. dr Ivan B. Jovanović

Grafička obrada:

Gordana Lazarević

Štampa:

Naučna KMD, Beograd, 2024.

Tiraž: 450 primeraka

ISBN 978-86-80446-68-4

SADRŽAJ

SAOPŠTENJE UPRAVE ZA VETERINU

- ◆ **Bošković Tamara, Ostojić Saša, Andrijašević Maja:**
Unapređenje sistema zdravlja životinja i bezbednosti hrane –
uloga Uprave za veterinu i

PLENARNA PREDAVANJA

- ◆ **Slijepčević Predrag:**
Kognitivne sposobnosti životinja: potencijal za
inovacije u veterinarskoj medicini 3
- ◆ **Trailović M. Saša, Milovanović Mirjana, Marjanović S. Đorđe,
Medić Dragana, Marinković Darko, Aničić Milan, Stojković Maja:**
Prezentacija projekta programa PRIZMA 2023
Fonda za nauku Republike Srbije:
Proučavanje ciljnih mesta delovanja antihelmintika u
neuromuskularnom sistemu parazitskih nematoda u cilju
poboljšanja farmakoterapije i razvoja novih lekova 15
- ◆ **Grdović Svetlana, Perić Dejan, Marković Radmila, Šefer Dragan:**
Ukrasne kućne biljke, moguća opasnost za kućne ljubimce 21
- ◆ **Lužajić Božinovski Tijana, Nikolić Anja, Milošević Ivan,
Prokić Bogomir Bolka, Mišković Stanković Vesna, Marković Danica:**
Hidrogelni zavoji u tretmanima rana sa odloženim zarastanjem:
prednosti, karakteristike materijala, evaluacija, aktuelni trendovi 37
- ◆ **Ilić Tamara, Aleksić Nevenka, Bogunović Danica, Rajković Milan,
Stepanović Predrag, Jovanović M. Nemanja:**
Urinarne parazitoze mesojeda – dijagnostički pristup i
značaj za veterinarsku praksu 55
- ◆ **Nedeljković-Trailović Jelena, Jovanović Dragoljub, Petrujkić Branko:**
Pojava dioksina, furana i polihlorovanih bifenila u hrani za životinje
kao posledica narušenih ekoloških principa 69
- ◆ **Aksentijević Ksenija, Marković Maja:**
Akvarijumske ribe pacijenti male prakse – osnovna oprema i veštine 83
- ◆ **Radojičić Sonja i Stević Nataša:**
Uticaj klimatskih promena na epizootiološke determinante,
pojavu i širenje zaraznih bolesti 99

RADIONICE

- ◆ **Jovanović Ljubomir, Bošnjaković Dušan, Stojković Milica,
Dražić Slavica, Vujanac Ivan, Prodanović Radiša, Arsić Sveta,
Nedić Sreten, Kirovski Danijela:**
Procena održivosti i ekološke prihvatljivosti govedarske proizvodnje
sa posebnim osvrtom na emisiju metana – metodološki pristup 109
- ◆ **Vujanac Ivan, Prodanović Radiša, Nedić Sreten, Arsić Sveta,
Mitrović Aleksandra, Bojkovski Jovan, Simić Aleksandar,
Jovanović Ljubomir, Bošnjaković Dušan, Kirovski Danijela:**
Hromost – zdravstveni i ekonomski problem na farmama
visokomlečnih krava 119
- ◆ **Đorđević Jasna, Ledina Tijana, Grković Nevena, Vičić Ivan:**
Procena rizika i komunikacija rizikom u lancu hrane 127
- ◆ **Radalj Andrea, Milić Nenad, Krnjić Dejan, Prošić Isidora,
Ilić Milica, Nikšić Aleksandar, Nišavić Jakov:**
Primena molekularnih metoda u dijagnostici infekcija
izazvanih adenovirusima pasa 133
- ◆ **Vakanjac Slobodanka, Maletić Milan, Magaš Vladimir,
Nedić Svetlana:**
Analiza parametara pokretljivosti i kinetike spermatozoida
između rasa nerastova 141
- ◆ **Stepanović Predrag, Lazarević Macanović Mirjana, Karić Lazar,
Tojić Aleksa, Krstić Nikola:**
Torakalna radiografija i ehokardiografija pasa sa
kardiorespiratornim i digestivnim poremećajima 149
- ◆ **Vejnović Branislav, Janjić Jelena, Đurić Spomenka,
Vujanac Tihana, Nedić Drago, Mirilović Milorad**
Statistička analiza laboratorijskih rezultata i njihova
prezentacija na interaktivnoj tabli 161
- ◆ **Trailović Saša, Milovanović Mirjana, Ivanović Saša,
Marjanović Đorđe, Medić Dragana:**
Novine u veterinarskoj farmakoterapiji, propisivanje lekova
na recept i stručno usavršavanje iz farmakologije i toksikologije 171
- INDEKS AUTORA 179
- SPONZORI 181

**PREZENTACIJA PROJEKTA PROGRAMA PRIZMA 2023
FONDA ZA NAUKU REPUBLIKE SRBIJE:
PROUČAVANJE CILJNIH MESTA DELOVANJA ANTIHELMINTIKA U
NEUROMUSKULARNOM SISTEMU PARAZITSKIH NEMATODA U
CILJU POBOLJŠANJA FARMAKOTERAPIJE I RAZVOJA NOVIH LEKOVA**

Saša M. Trailović, Mirjana Milovanović, Đorđe S. Marjanović,
Dragana Medić, Darko Marinković, Milan Aničić, Maja Stojković*

*Parazitske nematode su značajni patogeni životinja i ljudi. Nažalost, lekovi koji se koriste u farmakoterapiji helmintoza nisu apsolutno efikasni i bezbedni protiv svih kombinacija vrsta parazita/domaćina. Postoji jasna i hitna potreba za novim efikasnim antinematodnim jedinjenjima. Ova potreba postaje sve važnija sa sve većim nivoom rezistencije parazita na postojeće lekove. Većina anthelminika deluje na neuromišićni sistem nematoda. Mi u projektu predviđamo da se dalje ispita neuromišićni sistem na modelima parazitske nematode *Ascaris suum* i slobodnoživeće nematode *Caenorhabditis elegans*. Fokusiraćemo se na ispitivanje kombinaciju novih (muskarinski i serotoninški receptori) i prethodno potvrđenih potencijalnih ciljnih mesta (jonotropni nACh i GABA receptori). Predlažemo da se odredi lokalizacija ovih receptora u somatskim mišićima *A. suum* metodom RNA-scope in situ hibridizacije. Farmakološki ćemo okarakterisati ove receptore koristeći kombinaciju studija pokretljivosti, testova faringijalnog pumpanja (*C. elegans*), testova kontrakcije nervnomišićnog preparata (*A. suum*) i elektrofiziološkim metodama "voltage" i „current clamp“ sa dve elektrode (*A. suum*). Koristeći ove tehnike, ispitivaćemo sledeće: 1. Efikasnost kombinacija postojećih GABA-ergičnih i holinergičkih lekova u cilju poboljšanja efikasnosti; 2. Potencijalno nove mete za anthelminitike (muskarinski ACh receptor i serotoninergički MOD 1 receptor); 3) Prenamenu postojećih lekova koji ispoljavaju potencijalna anthelminitička svojstva; 4) Antinematodna svojstva terpenoidnih aktivnih sastojaka (AI) biljnih esencijalnih ulja i potencijal kombinacija AI i postojećih lekova. Očekujemo da će naši rezultati pružiti precizniju karakterizaci-*

* Saša M. Trailović, Mirjana Milovanović, Đorđe S. Marjanović, Dragana Medić, Darko Marinković, Milan Aničić, Univerzitet u Beogradu, Fakultet veterinarske medicine, Beograd, R. Srbija; Maja Stojković, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Beograd, R. Srbija

ju postojećih (holinergičkih i GABA-ergičnih) i potencijalnih (muskarinskih i seretonergičkih) receptora za antiparazitske lekove. Utvrdićemo da li neki stariji lekovi imaju potencijal da se ponovo koriste kao antihelmintici, samostalno ili u kombinacijama.

Ključne reči: *anthelmintici, GABA, ACh, Caenorhabditis elegans, Ascaris suum*

Cilj našeg projekta, koji finansira Fond za nauku Republike Srbije je dobijanje novih podataka za unapređenje i inoviranje antinematodne farmakoterapije. Glavna ciljna mesta za anthelmintičke lekove nalaze se u neuromuskularnom sistemu parazitskih nematoda. Mnogi anthelmintici deluju na „cys-loop“ ligand-zavisne jonske kanale, koji se nalaze na ćelijskoj membrani usmereni prema ekstracelularnom matriksu. To ih čini lako dostupnim molekulima leka i stoga su atraktivne mete. Mi ćemo istražiti mogućnost potenciranja dejstva anthelmintika na postojeća ciljna mesta i ukazati na potencijalno nova mesta za delovanje lekova. Ispitivanja su podeljeni u 4 dela:

a) Osnovni ciljevi projekta su dobijanje podataka o mogućnosti poboljšanja efikasnosti antihelmintičkih lekova koji su agonisti ili antagonisti GABA i nikotinskih acetilholinskih receptora (nAChRs) kod parazitskih nematoda. Poznato je da je piperazin jedini agonist GABA receptora u kliničkoj upotrebi. Iako je u početku ovaj receptor označen kao glavno mesto delovanja avermektina, kasnije je dokazano da oni deluju prvenstveno na glutamat-zavisne hloridne kanale u farinksu nematoda. Potencijal GABA receptora kao ciljnog mesta za lekove kod nematoda ostaje nedovoljno iskorišćen. Posebno nas zanima interakcija agonista i antagonista benzodiazepinskih receptora sa hloridnim kanalom nematode i mogućnost njihove kombinacije sa GABA-ergičkim lekovima. Naši dosadašnji rezultati sa diazepamom i flumazenilom sugerišu ovu mogućnost (Stevanović i sar., 2021). Testiraćemo izoksazoline kao antagoniste receptora GABA-ergičnih hloridnih kanala kod insekata i akarina i ispitaćemo njihovu interakciju sa nematodnim GABA receptorima. Činjenica je da postoje najmanje tri podtipa nACh receptora kod parazitskih nematoda (N, L i B). Na osnovu nedavnih studija, potencijalno četvrti podtip je nACh receptor osetljiv na morantel (Charvet i sar., 2018). Ispitaćemo antinematodne efekte kombinacija antihelmintičkih lekova sa agonističkim dejstvom na različite podtipove nAChR nematoda. Ciljanje na više podtipova nAChR je racionalan način da se neutrališe rezistencija uzrokovana promenama na mestu vezivanja jednog podtipa nAChR u parazitu.

b) Drugi deo istraživanja odnosiće se na ispitivanje novih potencijalnih meta lekova u neuromuskularnom sistemu nematoda. Fokusiraćemo naše istraživanje na farmakološke karakteristike muskarinskog acetilholinskog receptora (mAChR) kod parazitskih nematoda. U prethodnom istraživanju smo utvrdili da agonist mAChR izaziva sporu depolarizaciju membrane mišićne ćelije *A. suum* (Trailović i sar., 2008). Ispitaćemo farmakološke efekte agonista i antagonista mAChR,

utvrditi lokalizaciju receptora u neuromuskularnom sistemu nematoda i proceniti njihov potencijalni značaj za farmakoterapiju. S druge strane, jedan od nedavno otkrivenih farmakoloških receptora u neuromuskularnom sistemu nematoda je MOD 1 receptor. Ovi receptori regulišu otvaranje hloridnih kanala i slični su sa 5-HT grupom receptora kod kičmenjaka. Kanal MOD 1 se ne može blokirati jonima kalcijuma ili antagonistima specifičnim za 5-HT_{3a}, ali ga inhibiraju miase-trin i metiotepin (triciklični antidepresivi), metabotropni antagonisti 5-HT receptora (Rodriguez Araujo i sar., 2022). Ovo ukazuje na zanimljivu farmakologiju MOD 1 receptora kod nematoda. Istraživanje koje planiramo na parazitskoj nematodi *A. suum* će nam dati odgovore o tome kako je MOD 1 hloridni kanal uključen u motilitet i kontraktilnost parazita i da li on može biti efektivna meta za delovanje leka. S druge strane, podaci o inhibitornom dejstvu tricikličnih antidepresiva direktno su povezani sa našim sledećim delom projekta: prenamenom postojećih lekova sa potencijalnim anthelmintičkim svojstvima.

c) Treći deo projekta odnosiće se na prenamenu postojećih lekova sa potencijalnim anthelmintičkim svojstvima. Detaljnije, alternativni pristup razvoju novih lekova je skrining lekova koji su već odobreni za lečenje drugih bolesti i njihova prenamena za anthelmintičko lečenje. Prednost ove strategije, koja se takođe naziva 'prenamena leka' ili 'terapeutska promena', je dostupnost pretkliničkih i kliničkih podataka koji mogu ubrzati razvoj leka i smanjiti troškove razvoja. Skrining biblioteke jedinjenja, malih molekula, korišćenih u kliničkim ispitivanjima kod ljudi na modelu *C. elegans* otkrio je anthelmintičku aktivnost neuromodulatornih lekova sertralina, paroksetina i hlorpromazina (Weeks i sar., 2018). Na osnovu naših prethodnih rezultata, dobijenih korišćenjem in silico alata za predikciju, ispitaćemo efekte već pomenutih agonista i antagonista benzodiazepinskih receptora i GSK575594A (Stevanović i sar., 2021) na neuromišićni sistem parazitskih nematoda.

d) Četvrti deo našeg projekta odnosi se na ispitivanje anthelmintičkih svojstava aktivnih sastojaka eteričnih biljnih ulja. Biljke proizvode prirodna ili eterična ulja kao organske proizvode sekundarnog metabolizma. Eterična ulja i njihovi aktivni sastojci, na osnovu prethodnih farmakoloških studija, mogu biti u stanju da efikasno i bezbedno zamene (ili deluju kao dodatak) tradicionalnim antiparazitskim lekovima. Fokus istraživanja su terpenoidni aktivni sastojci (AI) biljnih eteričnih ulja. Naši prethodni rezultati pokazuju antinematodne efekte sa mehanizmom delovanja karvakrola (biljnog monoterpenoida) koji uključuje inhibiciju kontrakcija mišića parazita. Konkretno, karvakrol inhibira ACh-izazvanu depolarizaciju mišićnih ćelija nematoda što ukazuje na direktnu interakciju sa nAChRs kod *Ascaris suum* (Trailović i sar., 2015, Marjanović i sar., 2020).

Istraživanja se sprovede uz podršku Fonda za nauku Republike Srbije, projekt broj 7355, 'The study of anthelmintic' target sites in the neuromuscular system of parasitic nematodes in order to improve pharmacotherapy and develop of new drugs – FRAMASCA.

LITERATURA

1. Stevanovic S, Marjanović DS, Trailović SM, Zdravković N, Perdih A, Nikolic K. (2021) Potential modulating effect of the *Ascaris suum* nicotinic acetylcholine receptor (nAChR) by compounds GSK575594A, diazepam and flumazenil discovered by structure-based virtual screening approach. *Mol Biochem Parasitol.* 242: 111350.
2. Charvet CL, Guégnard F, Courtot E, Cortet J, Neveu C. (2018) Nicotine-sensitive acetylcholine receptors are relevant pharmacological targets for the control of multidrug resistant parasitic nematodes. *Int J Parasitol Drugs Drug Resist.* 8(3):540-549.
3. Trailovic SM, Verma S, Clark CL, Robertson AP, Martin RJ. (2008) Effects of the muscarinic agonist, 5-methylfurmethiodide, on contraction and electrophysiology of *Ascaris suum* muscle. *Int J Parasitol.* 38(8-9): 945-57.
4. Rodriguez Araujo N, Hernando G, Corradi J, Bouzat C. (2022) The nematode serotonin-gated chloride channel MOD-1: A novel target for anthelmintic therapy. *J Biol Chem.* 298(9):102356.
5. Weeks JC, Robinson KJ, Lockery SR, Roberts WM. (2022) Anthelmintic drug actions in resistant and susceptible *C. elegans* revealed by electrophysiological recordings in a multichannel microfluidic device. *Int J Parasitol Drugs Drug Resist.* 8(3):607-628.
6. Trailović SM, Marjanović DS, Nedeljković Trailović J, Robertson AP, Martin RJ. (2015) Interaction of carvacrol with the *Ascaris suum* nicotinic acetylcholine receptors and gamma-aminobutyric acid receptors, potential mechanism of antinematodal action. *Parasitol Res.* 114(8): 3059-68.
7. Marjanović DS, Trailović SM, Milovanović M. (2021) Interaction of agonists of a different subtype of the nAChR and carvacrol with GABA in *Ascaris suum* somatic muscle contractions. *J Nematol.* 53:e2021-22.

**PRESENTATION OF THE PRIZMA 2023 PROGRAM PROJECT OF THE SCIENCE
FUND OF THE REPUBLIC OF SERBIA:
THE STUDY OF ANTHELMINTIC' TARGET SITES IN THE NEUROMUSCULAR
SYSTEM OF PARASITIC NEMATODES TO IMPROVE PHARMACOTHERAPY
AND DEVELOP NEW DRUGS**

**Saša M. Trailović, Mirjana Milovanović, Đorđe S. Marjanović, Dragana Medić,
Darko Marinković, Milan Aničić, Maja Stojković**

Nematode parasites are significant pathogens of animals and humans. Unfortunately, the current drugs are not optimal against all parasite species/host combinations. There is a clear and pressing need for new, effective antinematodal compounds. This need is becoming more acute with the growing level of parasite resistance to existing drugs. The majority of drugs act on the neuromuscular system of the worm. We propose further investigating the neuromuscular system of a model parasitic nematode (*A. suum*) and the free-living model nematode (*C. elegans*). We will focus on a combination of novel (muscarinic and serotonin receptors) and previously validated potential targets (the ionotropic nACh and GABA receptors). We propose to determine the localization of these receptors in *A. suum* using the RNAscope method of in situ hybridization. We will pharmacologically characterize these receptors using a combination of motility studies (*C. elegans*), pharyngeal pumping assays (*C. elegans*), muscle strip contraction assays (*A. suum*), and two electrode current & voltage-clamp electrophysiology (*A. suum*). Using these techniques, we will investigate: 1. The effectiveness of combinations of existing GABAergic and cholinergic drugs to enhance efficacy; 2. Investigation of potential new targets for anthelmintics (muscarinic ACh receptor and serotonergic MOD 1 receptor); 3) The repurposing of existing drugs that

exhibit potential anthelmintic properties; 4) The antinematodal properties of terpenoid Active Ingredients (AIs) of plant essential oils and potential of combinations of AIs and existing drugs. We expect our results to better characterize actual (cholinergic & GABAergic) and potential (muscarinic and serotonergic) drug receptors. We will determine whether some existing drugs have the potential to be repurposed as anthelmintics. Finally, our results will also determine the antinematodal potential of terpenoid AIs from plant essential oils.

Keywords: anthelmintics, GABA, ACh, *Caenorhabditis elegans*, *Ascaris suum*

CIP - Каталогизација у публикацији
Народна библиотека Србије, Београд

636.09(082)

СЕМИНАР ЗА ИНОВАЦИЈЕ ЗНАЊА ВЕТЕРИНАРА
(45 ; 2024 ; БЕОГРАД)

Zbornik predavanja XLV Seminara za inovacije znanja veterinarara /
[XLV Seminar za inovacije znanja veterinarara, Beograd, 23.02.2024.] ;
[organizator Univerzitet u Beogradu, Fakultet veterinarske medicine] ;
[urednik Dragan Gvozdić]. - Beograd : Fakultet veterinarske medicine,
Centar za izdavačku delatnost i promet učila, 2024 (Beograd : Naučna
KMD). - [8], 181 str. : ilustr. ; 24 cm

Tiraž 450. - Str. [5]: Predgovor / Milorad Mirilović, Danijela
Kirovski. - Bibliografija uz svaki rad. - Summaries. - Registar.

ISBN 978-86-80446-68-4

а) Ветерина -- Зборници

COBISS.SR-ID 137687561