

ЦРНОГОРСКА АКАДЕМИЈА НАУКА И УМЈЕТНОСТИ
ГЛАСНИК ОДЈЕЉЕЊА ПРИРОДНИХ НАУКА, 5, 1986.

ЧЕРНОГОРСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК И ИСКУССТВ
ГЛАСНИК ОТДЕЛЕНИЯ ЕСТЕСТВЕННЫХ НАУК, 5, 1986.

THE MONTENEGRIN ACADEMY OF SCIENCES AND ARTS
GLASNIK OF THE SECTION OF NATURAL SCIENCES, 5, 1986.

UDK 636.082.453

Марко Вукотић*

**ДАНАШЊЕ СХВАТАЊЕ ИМУНОЛОШКЕ УЛОГЕ ПЛАЗМЕ
С ПОГЛЕДОМ НА ВЕШТАЧКО ОСЕМЕЊАВАЊЕ КРАВА
И ЊЕГОВ ОДНОС ПРЕМА ПРИРОДНОМ ПАРЕЊУ**

ADVANCES IN IMMUNOBIOLOGY OF SEMINAL PLASMA
WITH SPECIAL REFERENCE TO ARTIFICIAL INSEMINATION
IN CATTLE AND ITS RELATIONSHIP TO NATURAL BREEDING

Извод

У овом раду аутор даје преглед нових сазнања о имунолошким дејствима семена плазме и њиховој улози у репродукцији вивипарних кичмењака. У светлости ових сазнања у раду се даје критичка анализа вештачког осемењавања крава и указује на дугорочне имунолошке последице на репродукцију женки ове врсте животиња које могу проистећи у условима у којима је природно парење апсолутно замењено овом технологијом.

Abstract

In this paper the author gives a review of new results about immunoregulatory activity of seminal plasma and their role in viviparous vertebrata reproduction.

From the standpoint of this new knowledge a critical analyse of artificial cows insemination is given in this paper and the author points out long-term immune consequences on reproductive tract of cattle females which can result in conditions where natural breeding is absolutely substituted with this technology.

* Проф. др Марко Вукотић, Ветеринарски факултет, Београд.

УВОД

Када су имунолози, класици, крајем прошлог и почетком овога столећа, доказали да су сперматозоиди способни да надраже имунолошки систем и изазову његову реакцију праћену стварањем специфичних, спермотоксичних антитела, отворио се један од основних проблема имунологије репродукције — проблем односа гамета према имунолошком систему.

У веома разуђеној теоријској садржини овога односа издваја се као посебна проблемска целина — однос имунолошког система женке према сперматозоидима у њеним полним органима. Оправдано се мисли (Billingham и Head, 1981) да је чак и Чарлс Дарвин осетио проблематику овога односа наводећи у свом гласовитом делу „Постанак човека“ да је учестала неплодност проститутки у тесној вези са општом ознаком њиховог начина живота.

Својом парадоксалношћу овај однос је деценијама привлачио пажњу имунолога, али је његово објашњење, изгледа, требало да сачека нове правце проучавања засноване на новим идејама, друкчијим од оних које су владале у класичној имунологији. Тек од средине протекле деценије наовамо, имунологија репродукције почела је да сагледава дубоку сложеност овога односа и да се приближава његовом објашњењу захваљујући, пре свега, интензивном проучавању семене плазме и секрета акцесорних полних жлезда.

Дакелосезни теоријски и клинички значај ових нових сазнања подстакао нас је да у оквиру овога рада покушамо да укажемо на теоријску садржину односа који владају између имунолошког система женке и сперматозоида у њеним гениталним органима, са нагласцима на физиолошки механизам који те односе контролише и имунолошке последице њиховог нарушавања. У овом контексту изложићемо досадашње резултате сопствених проучавања вештачког осемењавања крава са имунолошке тачке гледишта и образложити сопствену тезу о имунолошким ризицима које овај технолошки захват може да унесе у репродукцију говечета тиме што нарушава еволуционо дате односе какви владају у физиолошкој ситуацији.

АРЕАКТИВНОСТ ЖЕНКЕ НА АНТИГЕНЕ СПЕРМАТОЗОИДА
КАО ИМУНОЛОШКИ ПАРАДОКС

Под физиолошким условима, у току полне активности генитални органи женке долазе у контакт са стотинама милиона (човек), милијардама (говече) или чак десетинама милијарди (свиња) сперматозоида (Vaissaire, 1977). Велики њихов део разграђује се у материци под дејством фагоцитних ћелија и екстрацелуларних ензима и ресорбује у условима у којима постоје све могућности да антигени сперматозоида продру у крвоток и лимфоток и изазову активацију имунолошког система праћену ствара-

њем спермотоксичних антитела и специфично реактивних, ефеторских лимфоцита (Beer и Billingham, 1976; Hogart, 1982). Антигени сперме су генетски страни организму женке, јер њен имунолошки систем са тим антигенима није долазио у додир у току онтогенезе, па је имунореактивност према њима очувана као и према другим антигенима који долазе из околине — на пример, према антигенима микроорганизама. Међутим, а то је овде најважније, женка је под физиолошким условима *имунолошки ареакивна* на антигене сперме, тако да коитално излагање њених полних органа овим антигенима *нема* имунолошке последице. То није случај када су други антигени у питању — рецимо, већ поменути антигени микроорганизама, који под истим условима активнишу имунолошки систем и подлежу деструктивном дејству његових механизма (Hogart, 1982; James и Hargrave, 1984; Beer и Billingham, 1976).

Није потребно много напора да би се увидео биолошки смисао имунолошке ареакивности женке на антигене сперме; без ње, коитални контакти са мужјацима прогресивно би повећавали сензибилисаност женке на сперму, што би неминовно завршило неплодношћу због интензивне деструкције сперматозоида у њеним гениталним органима. Ипак, биолошки крајње сврсисходна ареакивност женке на сперму није се могла објаснити усвојеним имунолошким начелима, јер се није видео физиолошки механизам на коме се таква ареакивност заснива. У саму суштину овога проблема уводе нас питања: Зашто се имунолошки систем женке понаша према сперматозоидима друкчије него према осталим антигенима? Зашто се он, наиме, ефикасно супротставља различитим микробским антигенима који продру у полне органе женке, док сперматозоидима „гледа кроз прсте“ не показујући знаке реактивности?

Очигледно је да би имунореактивност на антигене сперме морала бити на неки начин спречена — блокирана — или бар потиснута у довољној мери да би сперматозоиди у полним органима женке могли опстати довољно дуго док не дође до оплођења. Ова блокада, осим тога, морала би функционисати при сваком коиталном контакту, јер се само тако могу избећи *дугорочне* имунолошке последице на будуће гравидитете.

Према томе, средишни проблем у овом, очигледно парадоксалном, односу имунолошког система женке према сперматозоидима јесте проблем природе физиолошког механизма који спречава сензиблисање женке спермом (изоимунизација) и штити сперматозоиде од имунолошког разарања у њеним гениталним органима.

Решење овога проблема почело се наслућивати тек када су имунолошка истраживања усредсређена на семену плазму — течну фазу ејакулата — мешавину продуката секретне активности различитог предела репродуктивног тракта мужјака, претежним делом акцесорних полних жлезда.

УЛОГА СЕМЕНЕ ПЛАЗМЕ — СТАРЕ И НОВЕ ЧИЊЕНИЦЕ

Физиологија репродукције види у семеној плазми (СПЛ) пре свега оптимални медијум за сперматозоиде који обезбеђују неопходан волумен ејакулата и метаболичке супстрате за енергетски метаболизам сперматозоида. Осим тога, показана је њена улога у стабилизацији акрозомске мембране, улога у регулисању физичко-хемијских услова у репродуктивним органима женке (на месту депоновања сперме) на чију су промену сперматозоиди веома осетљиви (нарочито на промену рН) и неке друге улоге (види Hunter, 1980).

Ипак, колико год да су поменуте улоге значајне, физиологији репродукције било је познато да се без њих може и да СПЛ нема обавезну улогу у самом чину оплођења (Hunter, 1980). Она се може заменити растворима сразмерно простог састава а сперматозоиди ће сачувати моћ оплођења. Могу се узети сперматозоиди из пасеменика који нису ни долазили у додир са СПЛ и оплођење ће са њима успети. Чак је дат и негативан доказ да СПЛ ремети интеракцију јајне ћелије и сперматозоида уколико се нађе на месту оплођења (Chang, 1957). Да се без семене плазме може, вештачко осемењавање крава изгледало је као најбољи доказ, јер се у овој најшире примењеној технологији репродукције животиња СПЛ практично уклања (Hunter, 1980).

Све наведено било је у видном нескладу са екстремно великом сложености састава СПЛ, чије проучавање по речима Tadheusa Mann-a (1964) представља дисциплину за себе. Пре више од две деценије овај истакнути научник рекао је да се физиолошке улоге појединих састојака СПЛ само нагађају, док се за многе међу њима не може чак ни да нагађа чему служе (Mann, 1964). Последњих десетак година, међутим, обим знања о СПЛ нагло се проширио захваљујући нарочито имунолошким истраживањима.

До првог имунолошког значајног открића дошли су Weil и сарадници (1965) показавши да антитела против СПЛ унакрсно реагују са сперматозоидима из ејакулата, али не и са сперматозоидима из пасеменика. Они су такође показали унакрсност реактовања и у обратном смеру: да антитела добијена против испраних сперматозоида из ејакулата реагују са СПЛ. Ови налази указивали су да се састојци СПЛ адсорбују за мембрану сперматозоида стварајући на тај начин неку врсту облоге која прекрива целу њихову површину. Макромолекулски састојци који улазе у састав ове облоге скраћено се означавају са SCAs (од енгл. Sperm Coating Antigens), а потичу из семених везикула, простате и епидидимиса. Вероватно различити SCAs прекривају различите тополошке зоне на површини сперматозоида. Феномен облагања површине сперматозоида састојцима СПЛ доказан је код свих испитиваних сисара и човека (види Johnson и сар., 1975 и Ablin, 1974). Ми смо се у то осведочили у раду на спермато-

зоидима и СПЛ бика (Вукотић и сар., 1978; 1979). Неки састојци СПЛ чврсто се везују за извесне зоне на површини сперматозоида, на пример на предњи акрозомски део, да их је веома тешко одвојити испирањем. Најважнији SCAs код људи јесте лактоферин из семених везикула (Heckman и Rümke, 1969; Roberts и Boettcher, 1969).

Мада је улога SCAs још увек отворен проблем, преовлађује гледиште (Ablin, 1974; Barnes, 1972; Johnson и сар., 1975; Hogart, 1982; James и Hargreave, 1984; Sokolovskaја, 1980) да облога од СПЛ на површини сперматозоида заклања (маскира) функционално важне антигене који су интегрални састојци структуре сперматозоида, чинећи их на тај начин недоступним ефекторским ћелијама и молекулима имунолошког система. Осим тога, ова облога и својим саставом отежава имунолошко препознавање генетске страности антигена сперматозоида, јер се бар неки њени састојци, као што је поменути лактоферин, понашају као састојци сопствени организму женке јер су у њеном организму уистину и присутни (Johnson и сар., 1975). Према томе, описаним пасивним дејством — „маскирањем“ површине сперматозоида — СПЛ би могла да оствари двоструко протективну улогу: заштиту женке од имунизовања спермом и заштиту сперматозоида од имунолошке деструкције.

Међутим, маскирање антигена на површини сперматозоида, као сасвим пасиван механизам против-имунолошке одбране, очигледно не може бити довољно да сперматозоидима пружи трајнију заштиту у полним органима женке, нарочито не у њиховим дубљим партијама, у којима сперматозоиди губе облогу од СПЛ. У овој фази „разголићености“, којом почиње процес активисања биохемијског механизма за продирање кроз мембране јајне ћелије (капацитација), антигени сперматозоида су демаскирани и отворени према ћелијама и молекулима имунолошког система (Johnson, 1976). У тој фази само би неки активни механизам могао спречити ове ћелије да испоље своје деструктивно дејство. Да и такав механизам функционише, показала су новија проучавања биолошке активности СПЛ.

Прве радове у том погледу објављују Stites и Erickson (1975) и Prakash и сарад. (1976). Они показују да у присуству СПЛ лимфоцити не реагују на специфичне и неспецифичне надражаје. Stites и Erickson мислили су да је ово супресивно дејство у вези са простагландинима, чија је концентрација у СПЛ неких врста животиња доиста висока, али Prakash и сар. дају доказе да се ради о макромолекулима јасно израженог имуносупресивног дејства. Да је ово друго објашњење тачно, показали су бројни доцнији радови (види James и Hargreave, 1984 и Matoušek, 1985). Једно од занимљивих питања које се овде поставља јесте да ли је ово имуносупресивно дејство СПЛ последица селективног утицаја на лимфоците, или је реч о општем инхибиторном деловању на соматске ће-

лије. Наша проучавања СПЛ обележене флуоресценин изотиоцијанатом (ФИТЦ) показују да се овај реактив (СПЛ—ФИТЦ) селективно везује за једра свих соматских ћелија које смо проучавали, што би могло да наведе на помисао да се ради о општем дејству на соматске ћелије, међу којима су лимфоцити само посебан случај (Вукотић и Павловић, 1981; Павловић и Вукотић, 1982).

До данас је у саставу семене плазме откривано више имуносупресивних супстанција које, додуше, нису прецизно идентификоване, али им је дејство на ћелије и молекуле имунолошког система убедљиво документовано *in vitro*. Неке од њих инхибишу активност Т лимфоцита, неке Б лимфоцита, док неке дејлу на НК ћелије и макрофаге (Marcus и сар., 1978, 1979; Prakash и сар., 1976; Lord и сар., 1977; Ablin и сар., 1980; Anderson и Tarter, 1982; и други — види James и Hargreave, 1984).

Откривен је и један протеин који се селективно везује за Fc део молекула IgG што онеспособљава антитета ове класе за извршавање ефекторских функција (Witkin и сар., 1983). Овим протеином се може објаснити и појава да у присуству СПЛ не долази до активације комплемента (Anderson и Tarter, 1982; Peterson и сар., 1980). То би могло да значи да у присуству СПЛ ни спермотоксична антитета не могу испољити дејство на сперматозоиде.

Из онога што је речено произилази да је инхибиторно деловање СПЛ на имунолошки систем интегрални део њене биолошке активности. На темељу овог открића изнето је гледиште да имунолошка реактивност женке на антигене сперме зависи од поменутог дејства и да, захваљујући њему, узастопни коитални контакти женке са спермом не остављају имунолошке последице. Овог је гледишта данас већина имунолога који се баве репродукцијом (види Marcus и Hess, 1980; Hogart, 1982; James и Hargreave, 1984).

Сувишно је истицати да изнето гледиште битно мења досадашње схватање улоге акцесорних полних жлезда у процесима репродукције, дајући им примарни значај у спречавању конфликта имунолошког система и сперматозоида, што је, без сваке сумње, и од фундаменталног значаја у репродуктивној стратегији кичмењака. Јер, подсетићемо се, према дефиницији (види Vaisseire, 1977) сперматозоид има само једну улогу — да своје хаплоидно једро, са гигантском генетском информацијом, угура у јајну ћелију — али тек пошто савлада све препреке на свом дугом путу до јајне ћелије и продре кроз њене мембране. Код вивипарних кичмењака, имунолошка препрека сперматозоидима на путу кроз гениталне органе женке и неизбежна је и тешко савладива. Према изнетом гледишту, кључни физиолошки механизам који омогућава да се ова препрека заобиђе заснива се на секретима акцесорних полних жлезда, чији састојци активним и

пасивним дејствима спречавају имунолошко препознавање сперматозоида као генетски страних ћелија, што они недвосмислено и јесу гледамо ли са стране женке.

Начин на који СПЛ остварује своју улогу у многим појединостима није расветљен, али је већина научника склона да верује да СПЛ своје имунорегулаторно дејство концентрише на површину сперматозоида, тако да, слободније речено, свака ћелија носи свој товар са арсеналом против-имунолошких супстанција, које, као што смо већ навели, пружају двоструку заштиту — штите женку од сензибилисања сперматозоидима и сперматозоиде од имунолошког напада. Када су лишени облоге од СПЛ, сперматозоиди су за женку имунолошки агресивне ћелије способне да је сензибилишу и, пре или касније, зависно од степена њене опште имунореактивности, учине неплодном. У прилог овоме гледишту говоре изражена имуногеност сперматозоида из тестиса и епидидимиса, који са СПЛ нису долазили у обзир, и веома слаба имуногеност сперматозоида из ејакулата (Beer и Billingham, 1976; Anderson и Tarter, 1982; Hogart, 1982).

Разуме се, гледиште о коме је реч, не искључује и друге контролне механизме који би, паралелно или у серији, синергетски деловали са СПЛ. И о таквим механизмима у новије време има података (Matoušek, 1985a, 1985b). Међутим, обиље експерименталних доказа имуносупресивног дејства секрета акцесорних полних жлезда речито говори да би улога СПЛ могла бити кључна.

КЛИНИЧКИ АСПЕКТИ ДЕЈСТАВА СЕМЕНЕ ПЛАЗМЕ НА ИМУНОЛОШКИ СИСТЕМ

Чињеница да СПЛ своју улогу у процесима репродукције остварује инхибиторним дејствима на виталне имунолошке процесе указује на потенцијалне поремећаје који могу проистећи под патолошко-физиолошким условима — када су ова дејства пренаглашена (хиперактивност) или дефицитна (хипоактивност). Према Keith James и Hargreaveu (1984), болести у којима имуносупресивно дејство СПЛ може имати улогу у патогенези укључују:

- а) Полне болести и неспецифични уретритис — јер СПЛ нарушава нормални ток одбрамбених хуморалних и целуларних процеса;
- б) Инфекције доњег уринарног тракта и цервицитис у вези са полном активношћу;
- в) Простатитис и епидидимитис који су хроничног тока и отпорни на лечење, — због локалног имуносупресивног дејства секрета простате;

г) Малигни тумори урогениталног тракта, код мушкараца због локалне имуносупресије изазване секретом простате, а код жена због инхибиције активности НК ћелије у домен цервикса и утеруса;

д) Синдром стечене имунодефицитарности (АИДС) због системске ресорпције састојака СПЛ у пределу слузокоже ректума и нарушавања имунолошке реактивности на различите патогене укључујући и вирус као могући узрочник, уколико је присутан у ејакулату; на крају, али најважније, у контексту проблематике коју излажемо:

е) Неплодност због стварања антитета против сперматозоида као последице дефицита имуносупресивне активности СПЛ.

Већ из овога прегледа може се видети ширина лепезе клинички значајних аспеката имуносупресивног дејства СПЛ и ризици које ово дејство повлачи за собом под патофизиолошким условима. Пошто су сазнања о имуносупресивној активности СПЛ у фази брзог сазревања, оправдано је претпоставити да ће у блиској будућности — када се прецизно упознају механизми имуносупресивног дејства појединих састојака СПЛ — ова област физиологије и патологије урогениталног тракта доживети буран развој.

ВЕШТАЧКО ОСЕМЕЊАВАЊЕ КРАВА КАО АНИМАЛНИ — IN VIVO —
МОДЕЛ ЗА ПРОУЧАВАЊЕ ПОСЛЕДИЦА ИМУНОЛОШКОГ ДЕФИЦИТА
СЕМЕНЕ ПЛАЗМЕ

Прегледом данас већ не малог броја експерименталних радова, на којима је засновано изнето гледиште о улози СПЛ, није тешко закључити да се ради углавном о доказима *in vitro*. Докази *in vivo* су малобројни и јављају се тек последњих година (James и Hargreave, 1984; Anderson и Tarter, 1982). Због тога би се с правом могло рећи да изнето гледиште о пројективној улози СПЛ још увек не може имати снагу теорије, све док директни докази *in vivo* не буду обелодањени, а то, колико је нама познато, није учињено до данас. У том погледу вештачко осемењавање крава (в.о.) могло би бити занимљив анимални модел за проучавање улоге СПЛ у спречавању сензибилисања женке спермом, што је — као што смо видели — према све распрострањенијем гледишту, њена кључна улога. Уколико је та улога заиста кључна, тада у в.о. треба очекивати дугорочне имунолошке последице дефицита СПЛ, и то најмање из два очигледна разлога. Прво, због тога што се у технологији в.о. СПЛ практично уклања високим степеном разблажења ејакулата и, друго, што се површина сперматозоида излаже комплексној трауми — механичкој, хемијској и, нарочито, термичкој (смрзавање и одмрзавање). Поред тога, при в.о. сперма се депонује у материцу или последњу трећину цервикуса, док се при природном парењу спер-

ма убацује у вагину. Ова разлика је посебно значајна јер код женки са вагиналним типом депоновања сперме — у које спада и крава (Vaissaire, 1977) — у материцу (под физиолошким условима) не доспевају мртви сперматозоиди, док су у в.о. фракција мртвих сперматозоида, који нису преживели технолошки третман, и фракција оштећених обавезан и неизбежан део сперме која се депонује.

Наведене разлике између в.о. и природног парења крава — према гледишту о протективној улози СПЛ — стварају предуслов за олакшану сензибилизацију (изоимунизацију) крава спермом која се употребљава за в.о. скопчан је са ризиком од изоимунизације и деструкције сперматозоида у њеним гениталним органима.

Уколико је ова поставка основана, изоимунизација крава спермом у вештачком осемењавању морала би показивати исте правилности које важе и за све друге имунизације, без обзира на природу самог антигена (имуногена). Друкчије речено, у степену оплођења (концепције) који се постиже вештачким осемењавањем морала би се огледати имунизованост крава спермом, на исти начин, као што се — да узмемо најближи пример — у отпорности на неку заразну болест огледа имунизованост јединки узрочником те заразне болести. Јер, имунолошки агенси против сперматозоида (рецимо, спермотоксична антитела) спречавају оплођење (или разарају рани ембрио) истим механизмима којима се користе и антитела против узрочника неке заразе у спречавању инфекције тим узрочником. Основно имунолошко начело на коме се заснивају вакцинација и ревакцинација против неке заразе ослања се на чињеницу што у условима природне (или вештачке) инфекције у највећем проценту оболевају оне јединке које нису вакцинисане (или тачније које претходно нису долазиле у додир са антигенима датог узрочника) док је вероватноћа обољевања вакцинисаних и ревакцинисаних јединки мала. Уколико ово имунолошко начело — толико пута доказано и суровим животним искуством и имунолошким експериментом — применимо на изоимунизацију крава спермом у в.о., тада степен оплођења који се постиже вештачким осемењавањем мора бити у директној зависности од броја претходних додира са антигенима сперме. Прецизније речено, уколико се при в.о. краве имунизују антигенима сперме, степен оплођења мора прогресивно опадати са бројем в.о., у узастопним циклусима. Уколико, међутим, степен оплођења у пракси не би показао варијације зависно од броја узастопних в.о., тада ни разматрање имунолошке компоненте у в.о. крава не би излазило из оквира академског интересовања за овај проблем. Била би то само теоријска могућност, вредна пажње само у ретким појединачним случајевима. Због тога смо у досадашњем раду посветили пажњу варијацијама степена концепције који зависе од броја осемењавања (Вукотић и сар., 1981; 1982; 1982б; 1984).

СТЕПЕН КОНЦЕПЦИЈЕ У ВЕШТАЧКОМ ОСЕМЕЊАВАЊУ

Табела 1 показује резултате наших опледа изведених на 5 група виргилних јуница црно-шаре расе и једној групи јуница сименталске расе, у којима је праћен степен концепције током три осемењавања у узастопним еструсним циклусима.

Таб. 1. Варијација степена концепције зависне од броја осемењавања код јуница црно-шаре и сименталске расе

	Јунице црно-шаре расе					Сименталске јунице
	Група 1	Група 2	Група 3	Група 4	Група 5	Група 1
Број јуница у групи	231	242	256	247	245	241
Степен концепције (%):						
1. в. о.	48,9	50,4	44,9	44,9	41,6	43,6
2. в. о.	37,4	40,8	42,1	42,6	32,9	26,5
3. в. о.	32,4	32,8	37,0	33,6	28,4	19,9
Укупно оплођено од прва три в. о.						
Бр.	179	194	204	195	176	169
%	77,5	80,2	79,7	78,9	71,8	70,1
Остало за даље осемењавање						
Бр.	48	47	51	51	68	72
%	20,8	19,4	19,9	20,6	27,7	29,9

Као што се са слике може видети, степен концепције опада са бројем осемењавања: највећи одстотак оплођења постиже се од првог в.о. — то је уједно код ових женки први непосредни контакт са спермом — док код другог и трећег понављања в.о. одстотак оплођења прогресивно је све мањи.

Опадање степена концепције са понављањем в.о. запазили су и други аутори и о томе се могу наћи подаци како у радовима старијег датума (види Melrose, 1970), тако и новијим радовима (Gvazdauskas и сар., 1983), а то се наводи и у делима уџбеничког карактера и обично узима као чињеница коју је потврдила и пракса. Зачуђује, међутим, што је објашњење ове појаве било сасвим изван пажње истраживача, јер су одатле могли потећи подстицаји за скептичније размишљање о имунолошким последицама в.о. на плодност женке. Наиме, правилност

¹ Преко 30% приплодних јуница које захтевају више од три осемењавања до оплођења проглашава се „неплодним“. Из групе сименталских јуница заклане су 22 као неплодне, јер је в. о. било безуспешно и после вишестратног понављања (Вукотић и сар., 1981; 1982; 1984; Јовин и Вукотић 1986 — у припреми за штампање).

опадања степена концепције са бројем в.о. указује да понављање овога захвата смањује вероватноћу оплођења а то је сасвим у складу са претпоставком о изоимунизацији спермом која се употребљава за в.о.

Једини покушај објашњења ове појаве нашли смо у публикацији Melrosea (1970) који мисли да код крава које захтевају виšekратно в.о. да би зачеле постоји извештан степен *репродуктивне абнормалности*. Према овоме гледишту, дакле, само женке репродуктивно абнормалне не зачињу од првог в.о. па се захват мора понављати све док се зачеће не постигне. Другим речима, степен оплођења опада са понављањем в.о. због тога што је код поновљених в.о. повећан удео женки са урођеним или стеченим мањкавостима репродуктивне функције. Овакво гледиште је, вероватно, засновано на раду Casida (1961) у коме се наводи податак да је нешто већи одсотак извесних дискретних одступања која би могла говорити о репродуктивној абнормалности женки које се виšekратно и без успеха осемењавају — у поређењу са женкама које остају гравидне од првог в.о. — али на те податке и сам Casida гледа са неверицом. Не задржавајући се на снази аргумената на које се Melrose ослања, овоме гледишту посветили смо пуну пажњу јер би његова потврда оспоравала тезу да је сензибилизација спермом као делујући чинилац у в.о. крава, непосредно одговорна за низак степен концепције при поновљеним осемењавањима. Дакле, кључно питање које се овде поставља гласи: *јесу ли женке које се понављано и без успеха подвргавају вештачком осемењавању репродуктивно абнормалне јединке, или се, пак, ради о нормалним, плодним јединкама код којих је само смањена вероватноћа оплођења вештачким осемењавањем због сензибилизације спермом?* Лако је увидети да је ово питање кључно, јер уколико би одговор на први део питања био потврдан, разлог за слабу плодност (субфертилност) треба тражити на страни патологије женке, док би потврдан одговор на други део питања упућивао на узрочну повезаност субфертилности са самим вештачким осемењавањем а то би имало, свакако, дубљу биолошку садржину.

Сматрали смо да се одговору на постављено питање можемо приближити огледима са поређењем вештачког осемењавања и природног парења под контролисаним условима. У овим огледима поредили смо степен концепције који се постиже вештачким осемењавањем са степеном концепције у природном парењу али код женки које су у најмање два претходна еструсна циклуса безуспешно подвргаване вештачком осемењавању. У наредном циклусу ове женке су природно парене (огледна група) или вештачки осемењаване (контролна група). Извели смо неколико таквих огледа и сви су они показали да је код природног парења у таквим условима проценат концепције био знатно већи него код вештачког осемењавања (Вукотић и Павловић, 1985).

Таб. 2. — Вештачко осемењавање vs природно парење¹

	Јунице које повађају				
	Вештачко осемењавање		Природно парење		
	Група 1	Група 2	Група 1	Група 2	Група 3
Број животиња у групи	54	394	54	32	10
Број природних безуспешних в. о.	2	2	2	2	3—6
Степен концепције после наредног в. о. или природног парења	38,6%	32,7%	62,9%	75%	80%

Из података датих у таб. 2 може се видети да женке које су у претходна два или више циклуса биле безуспешно подвргаване в. осемењавању имају низак степен концепције и у наредном покушају в.о. (32,7—38,6%). Међутим, када се оне природно паре, степен концепције бар је два пута већи (64,5—80,0%). Мислимо да је ова разлика довољно велика да искључује могућност грешки у одређивању оптималног времена осемењавања, за које неки аутори мисле да би могле бити, бар делом, одговорне за већу успешност природног парења над вештачким осемењавањем (P e l i s e r, 1978). Тако изразита супериорност природног парења над в.о. у степену концепције може се, по нашем мишљењу, узети као непосредан доказ који говори против гледишта по коме су женке што се узастопно и без успеха подвргавају вештачком осемењавању репродуктивно проблематичне јединке. Када би то заиста било тако, њихово природно парење тешко да би било много успешније од вештачког осемењавања. Резултати наших огледа пре говоре да се ради о нормалним, плодним јединкама које су, према гледишту које заступамо, сензибилисане спермом која се употребљава при в.о. па им је и вероватноћа оплођења таквом спермом знатно смањена због имунолошке инактивације и деструкције сперматозоида у њиховим гениталним органима. И овај налаз у складу је са гледиштем о протективној улози СПЛ, јер, према овом гледишту, као што смо изнели, сперматозоиди у физиолошкој ситуацији имају солидну заштиту од деструктивног дејства имунолошких агенаса.

Овакво гледиште поткрепљују и анализе крвног серума женки које се тешко оплођавају вештачким осемењавањем. Код таквих женки утврдили смо повишени ниво имуноглобулина G (IgG) у поређењу са женкама које остају гравидне од првог в.о. и повишену реактивност њиховог серума са сперматозоидима из тестиса, епидидимиса и ејакулата (В у к о в и ћ и с а р., 1982). Са овим

¹ Вукотић и сар., 1984; Вукотић и Павловић, 1985.

результатима у складу су и налази Е р с к и - Б и љ и ћ (1977) да се узастопним в.о. расте у крвном серуму крва̄ титар спермаглу-
тини́на и да се јединке са повишеним титром оплођавају у знатно
нижем одстотку него јединке са ниским нивоима спермаглутина
(Е р с к и - Б и љ и ћ и сар., 1986). То исто је показао Б р а т а н о в
(Б р а т а н о в, 1969; Б р а т а н о в и Р а д е в, 1977); и други
аутори (види С о к о л с к а ј а, 1980.) И они недвосмислено закљу-
чују да је повишени ниво спермаглутини́на у крви крва̄ које се те-
шко оплођавају вештачким осемењавањем одговоран за слаб успех
в.о. код таквих крва̄. Али у разматрању пресудног питања: зашто
је ниво спермаглутини́на код таквих женки повишен, поменути
аутори примарну улогу дају условима под којима се изводи в.о.
— рецимо, сувише рано осемењавање после порођаја, озледе ге-
ниталија са крвављењем, као и сви други услови који олакшавају
ресорпцију антигена сперме у време осемењавања — што је, нема
никакве сумње, веома значајно за патофизиолошко разматрање
имунопатогенезе неплодности, о чему смо и ми у два наврата
писали (В у к о т и ћ, 1985; В у к о т и ћ и сар., 1979). Међутим,
такво тумачење повишеног нивоа спермаглутини́на — у коме се
примарна улога приписује само посебним околностима које олак-
шавају сензибилисање крва̄ спермом — имплицитно поставља
знак једнакости између в.о. и природног парења, јер подразуме-
ва да ће се у таквим, посебним, околностима и в.о. и природно
парење показати подједнако слабо успешним. Овакво тумачење
сасвим искључује могућност узрочне повезаности в.о. са повише-
ним нивоима спермаглутини́на и последичном субфертилношћу
женки ове врсте животиња. Таква повезаност, чини нам се, и није
могла бити узета у разматрање пре открића имуносупресивних
дејстава СПЛ, јер једино ова дејства омогућавају да се имуно-
лошка критичка анализа в.о. постави на солидну теоријску осно-
ву. Осим тога, и не од мањег значаја, инерција основног влада-
јућег мишљења које одлучно поставља знак једнакости између
в.о. и природног парења — у погледу њихове успешности у ре-
продукцији крва̄ — није подстицала истраживања критичније на-
стројена према в.о. То доказују постојеће законске одредбе о оба-
везном вештачком осемењавању крва̄, а нарочито, тежња да се
овај захват уместо природног парења примени на све крва̄ на-
родног фонда, што је на друштвеним фармама у нашој земљи
углавном и постигнуто (Х е р а к и сар., 1986). Ипак, ова тежња
није остварена на сектору индивидуалних одгајивача где постоје
бројне препреке, међу којима се неретко истиче и степен обра-
зованости самих сточара. Занимљиво је, овде, због тога ближе
погледати понашање одгајивача крва̄ према вештачком осеме-
њавању. Познато је не само у нашој, него и у другим земљама
(Hewet, 1968; Pelisier, 1978; Hansen, 1979), да сточар
своје плоткиње које остану неплођене после једног или два в.о.
води на природно парење са уверењем да ће бити оплођене, без
обзира на претходне неуспехе в.о. Морамо се заиста зачудити

што ни овај проблем није био предмет озбиљније научне расправе са циљем да се осветле разлике у успешности оплођења између в.о. и природног парења. Тешко је поверовати, бар данас, после тридесетогодишњег искуства са в.о. крава, да је овакво понашање просечног сточара само последица његовог конзервативног става према једној савременој технологији — која битно мења његов традиционални однос према репродукцији његових животиња — чије користи, наводно, он није разумео. Пре би се могло рећи да сточар једноставно верује да тамо где је в.о. било безуспешно, природно парење, по правилу, треба да буде успешно. Владајуће мишљење стручњака по коме је успешност в.о. једнака успешности природног парења, сточар би без ограда прихватио али само уз јасне и очигледне доказе да је то заиста тако. Но, да ли то уопште може бити тако — запитаће се сваки иоле критички настројен и биолошки оријентисан стручњак. Уџбенички је познато да в.о. даје нешто нижи степен зачећа од природног парења, а то су показали и огледи (Palisier, 1978; Kelly и Holman, 1975), мада има и мишљења да битне разлике нема, и да је разлика, уколико постоји, чак у корист в.о. (Херак и сар., 1980). Међутим, сви су огледи ове врсте малобројни и, што је најважније, нису засновани на дугорочнијем посматрању. Према нашим огледима које смо приказали, успешност у оплођавању природним парењем изразито надмашује понављано. Ово је резултат који, сам по себи, даје пуно оправдање понашању сточара које смо описали. Још мање његово понашање заслужује критику када се зна да је репродукција предуслов од којег непосредно зависи производња млека и меса. Без редовне репродукције незамислива је економска успешност производње у говедарству, јер биолошки потенцијал женке, ма колики он био по генетској основи, остаје једва пола искоришћен. Одгајивач млечне краве то добро зна, па се и не упушта у понављање в.о. са неизвесним исходом, већ се радије одлучује за сигурнији пут природног парења, иако ће младунче добијено овим путем, можда, бити знатно испод генетичког квалитета који се претпоставља код в.о. — што одгајивач такође врло добро зна.

Неподељено је гледиште да је слаба плодност крава (субфертилност) најтежи економски проблем савременог говедарства (Call, 1978; Heresin, 1979; Bostedt, 1982). У нашој земљи, на друштвеним фармама, субфертилност је достигла ону критичну границу иза које се тешко може видети економичност производње млека и меса. То најбоље показује чињеница што је дужина репродуктивног века краве сведена на 4—5 година, са годишњим ремонтом од 25—35% и међутелидбеним интервалом од 395 до 420 дана просечно (Рижнар, 1986). Занимљиво је, и индикативно, да је проблем слабе плодности највише изражен на друштвеним фармама, где је, као што смо видели, (Херак и сар., 1986), оплођавање крава у целости ослоњено на в.о. Разуме се, сама по себи ова чињеница никако се не може узети као

основа за успостављање узрочне повезаности између в.о. и слабе репродукције, али она несумњиво треба да буде подстицај за проучавање дугорочних имунолошких последица в.о. у светлости нових сазнања о СПЛ о којима је у овоме раду реч. Преиспитивање в.о. са имунолошке тачке гледишта тим више је оправдано, дакле, зато што су имунолошки узроци субфертилности крава били сасвим изван интересовања истраживача за разлику од ендокринолошких, нутриционистичких и инфектолошких аспеката неплодности који су исцрпно разматрани. Најзад, не виде се јасни разлози због којих су имунолошки аспекти неплодности тако заповстављени у ветеринарској медицини у поређењу са хуманом медицином. Један од разлога је, вероватно, потпуна оријентација ветеринарске имунологије на инфективне болести, тако да је имунологија репродукције остала по страни, сасвим изван едукативних и научних програма. Осим тога, проучавање имунолошких узрока неплодности код домаћих животиња било је обесхрабрено оценом (Foote, 1969) да ова проблематика нема већи практични значај и гледиштем (Matoušek, 1985) по коме је сензибилизација женки спермом код животиња много мање вероватна него код људи због неупоредиво ређих коиталних контаката са спермом. Ово последње гледиште без двоумљења би се могло прихватити као полазна основа за процену учесталости сензибилизације женки спермом, али само у условима репродукције засноване на природном парењу. Међутим, у условима у којима је природно парење сасвим искључено и замењено технологијом каква се данас користи у в.о. крава, према таквом гледишту треба поставити многе ограде. Једна од тих ограда која нас у овоме разматрању интересује јесте она коју поставља имунологија репродукције.

Проблем који овде постављамо најбоље се може формулисати питањем: да ли понављаним вештачким осемењавањем имунизујемо краве спермом, присиљавамо их да стварају антитела (и ефекторске лимфоците) против сперматозоида чиме им смањујемо вероватноћу оплођења вештачким осемењавањем и скраћујемо репродуктивни век?

До открића имуносупресивних дејстава семене плазме овако директно питање није се постављало јер ова дејства није познавала физиологија репродукције, па се годинама на физиолошке улоге семене плазме гледало са потцењивањем (Rodgar, 1975). У семену су се видели само сперматозоиди као једина његова компонента вредна пажње, а СПЛ је прихватана само као нека необична али небитна за оплођење физиолошка подлога сперматозоидима (Rodger, 1975). Овакво схватање СПЛ — које је Mann (1968) оценио као некритичко и неодговарајуће — било је засновано на пренаглашеној чињеници да уклањање СПЛ не ремети оплођење и да чак и сперматозоиди из пасеменика имају моћ оплођења. Огледи из којих је изведена ова чињеница врло су убедљиви и у ту чињеницу, саму по себи, данас вероватно ни-

ко и не сумња. Међутим, сва проучавања у овоме правцу била су заснована на *краткорочним* огледима и посматрањима. Није нам познат ни један рад у коме су женке било које врсте животиња узастопно оплођаване — из гравидитета у гравидитет — сперматозоидима без СПЛ и *дугорочно* праћене последице таквог оплођавања на *вероватноћу* оплођења. Јасно, овде се нагласак ставља на изразе *дугорочне последице* и *вероватноћа оплођења*. На израз *дугорочне последице*, пре свега, због тога што физиолошки механизам који штите женку од сензибилисања спермом (и сперматозоиде од имунолошке деструкције) — у коме је СПЛ, као што смо видели, кључна компонента — функционише на дугој временској скали које захвата репродуктивни век женке у целисти. Према томе, и последице дефицита СПЛ могу се открити једино посматрањем протегнутим од првог до последњег гравидитета. То су најбоље истакли Barnes (1972) и Rodger (1975) оцењујући, још у време када се имунолошка дејства СПЛ нису наслућивала, да се о СПЛ може судити само у огледима на великом броју животиња и кроз дужи временски период, отприлике на исти начин као што судимо о дејству неких хемикалија на репродуктивне процесе.

Други израз — *вероватноћа оплођења* — наглашавамо због тога што се дуго мислило да између антитела против сперматозоида и неплодности постоји један апсолутни однос, слично феномену „*све или ништа*“!, постоје антитела против сперматозоида, постоји и неплодност. На овој поставци чак је замишљено и добијање „*вакцине против гравидитета*“ као моћног контрацептивног средства, што се показало неоснованим јер је тврђено да је однос између антитела и неплодности релативан и да јединке са антителима против сперматозоида нису неплодне (стерилне) већ само слабо плодне (субфертилне) — то јест, код њих је само *смањена* вероватноћа оплођења. Ово гледиште је у основи савременог схватања улоге антитела против сперматозоида у неплодности људи (Gronson и сар., 1984), а вештачко осемењавање крава је, изгледа, врло погодан анимални модел који то потврђује. Према томе, расправа о имунолошким последицама в.о. крава може се добрим делом свести на расправу о вероватноћи оплођења и њеним дугорочним варијацијама у популацијама крава у којима је репродукција апсолутно ослоњена на вештачко осемењавање. То је случај, као што смо видели (Херак и сар., 1986), са популацијама крава на већини друштвених фарми у нашој земљи, а у таквим условима степен концепције изразито је низак — према Рижнару (1986) свега 20—50% од првог в.о. Дакле, питање је: да ли је тако слаба плодност крава на друштвеним фармама дугорочна имунолошка последица понављањем в.о. што се намеће из перспективе гледишта које излажемо — или су за то одговорни бројни други чиниоци који су, узглед речено, до данас једино и разматрани, углавном без приметног успеха? Није потребно много напора да би се увидело, да је одговор на ово

питање великог теоријског и још већег практичног значаја и да се на њега може одговорити једино дугорочним, лонгитудиналним проучавањем варијација у степену концепције и то упоредо — у условима в.о. и природног парења, међутим, колико је нама познато, није било. У овом погледу карактеристични су резултати до којих су дошли G w a z d a u s k u s и сар., (1983). Ови аутори показују да већ после другог гравидитета (лактиције) степен концепције опада и да је увек, без обзира на паритет женке, значајно нижи од трећег в.о. него од првог или другог в.о. Они су због тога јасно закључили да плодност крава опада са бројем гравидитета (лактиција), али и овде тај налаз остаје без објашњења мада се узрочна повезаност његова са в.о. намеће скоро сама по себи. Пошто ова проблематика није упоредо разматрана и у условима природног парења, кључно питање разлике између в.о. и природног парења остаје још увек широко отворено.

ГЕНЕТСКА ВАРИЈАБИЛНОСТ ИМУНОРЕАКТИВНОСТИ КРАВА НА
АНТИГЕНЕ СПЕРМЕ КАО МОГУЋИ ЧИНИЛАЦ ОД КОЈЕГ ЗАВИСИ
ПЛОДНОСТ СТАДА

Једна од основних поставки савремене имунологије (P a u l, 1984; T i z a r d, 1977) јесте поставка да интензитет и квалитет имунолошког реаговања на један антиген нису исти код свих јединки, већ расподела појединачних вредности у оквиру дате популације следи законмерности нормалне дистрибуције фреквенције. Због тога, у свакој популацији, теоријски, треба очекивати изврстан одстотак ареактивних и слабо реактивних јединки, без обзира на природу антигена који се узима у разматрање. Када је реч о антигенима сперме, требало би очекивати да се код таквих, ареактивних и слабо реактивних женки постиже знатно виши степен концепције него код женки реактивнијих на антигене сперме.

Проучавања у овоме правцу засновали смо на претпоставци да се највећи одстотак ареактивних и хипореактивних јединки налази у класи виргилних, полно зрелих женки код којих се постиже оплођење већ од првог в.о. Могло би се приговорити да женке ове класе нису претходно долазиле у контакт са антигенима сперме, па се зато и не може знати, а ни нагађати, како ће оне на те антигене реаговати. Ово свакако није довољан аргумент против изнете претпоставке, јер су ове младе женке током адолесценције биле неизбежно изложене природном имунизовању различитим микроским антигенима, међу којима је и не мали број таквих који су имунохемијски сродни антигенима сперматозоида. Сродност (унакрсност) антигена сперматозоида са антигенима различитих врста микроорганизама убедљиво је доказана (H o g a r t, 1982; J o n e s, 1976). Таква природна имунизација код преживара је вероватно много израженија него код моногастричних животиња с обзиром на антигене обимне и хетерогене

микроске флоре њиховог дигестивног апарата. Овом физиолошком специфичношћу преживара можда се може и објаснити налаз спермаглутина и других антитела, реактивних са сперматозоидима и свим серумима виргилних јуница (F a g a h a n i и сар., 1981). Таква антитела ми смо открили у крвном серуму 40% јуница које остају гравидне од првог в.о. (Вукотић и сар., 1982). На таква природна антитела први је указао Братанов (1969) придајући им значај у патогенези неплодности, али је та њихова улога предмет научне полемике (M a t o u š e k, 1985). Међутим, антитела о којима је реч могла би имати различите ефекте на оплођење зависно од тога да ли се женка оплођава вештачким осемењавањем или природним парењем. Овај проблем није проучаван, јер као такав није до данас био формулисан али је очигледно да се намеће са гледишта о протективној улози СПЛ.

У сваком случају, због природних спермаглутина, имунолошка препрека оплођењу може постојати и пре првог контакта женке са спермом. Зато смо и претпоставили да младе женке које остају гравидне од првог в.о. такву препреку или немају, или је она лако премостива. Следствено томе, у групи женки које остају гравидне тек после 3 или више узастопних в.о. треба очекивати већи удео јединки хиперактивних према антигенима сперме. На тој основи упоредо смо анализовали репродуктивну историју крава сврставајући их у две групе, зависно од тога да ли су први гравидитет зачеле од првог („плодна група“) или од трећег и даљег в.о. („слабо плодна група“). У табели 3 дајемо структуру дужине репродуктивног века крава ове две групе.

Таб. 3. Структура излучивања крава „плодне“ (А) и „слабо плодне“ (Б) групе у отвореном и затвореном систему држања

	Систем држања			
	Отворени		Затворени	
	А ¹	Б	А	Б
Број животиња у испитиваном узорку	110	100	100	61
Излучено после:				
1 и 2 телета	24 (21,8%)	37 (37%)	23 (23%)	19 (31,1%)
3 и 4 телета	30 (27,3%)	35 (35,0%)	23 (23,0%)	24 (39,3%)
5-оро и 6-оро телаци	29 (26,4%)	23 (23,0%)	42 (42,0%)	15 (24,6%)
више од 6-оро	27 (24,5%)	5 (5,0%)	12 (12,0%)	3 (5,0%)
Просечан број телаци по крави	4,62	3,48	4,28	3,57

¹ Класификација крава у „плодну“ (А) и „слабо плодну“ (Б) групу извршена је на основу броја в. о. потребних за постизање првог гравидитета (види текст).

² Испитивања су вршена на фарми млечних крава „Слатина“ ПК Винковци (Вукотић и сар., 1981; 1984).

Из табеле 3 види се да око 70% крава „слабо плодне групе“ завршава свој репродуктивни век већ после првог до четвртог гравидитета, док само њихов незнатан одстотак (око 5%) доживљава 6 и више лактација. Насупрот томе, краве „плодне групе“ у знатно мањем одстотку имају краatak репродуктивни век, а њихова четвртина доживљава преко 6 лактација. Због тога су краве ове „плодне групе“ дале више од једног младунчета по плоткињи од крава „слабо плодне групе“. Код првих је степен концепције просечно износио 60%, а код других 40%. Ови резултати навели су нас на закључак да се особина „лаког“ и особина „отежаног“ оплођења при в.о. понављању из гравидитета у гравидитет а то је одлика наследно условљених особина (Frank, 1978). На генетску условљеност ових особина указао нам је и оглед у коме су женке „плодне групе“ подвргнуте различитом режиму држања: отвореном и затвореном. Резултати су показали да се у оба начина држања „плодна група“ женки подједнако успешно репродукује, без обзира на изразито различите факторе околине (Вукотић и сар., 1981; 1982 и 1984).

Резултате подстицајне за истраживања у овоме правцу објавио је Нaһп још 1969. год. Он је показао да јунице које остају гравидне од првог в.о. имају позитивну селекцијску предност над осталима због бољих репродуктивних особина, па на основу тога сматра да се то може успешно применити у селекцији на плодност — али само у запатима у којима је просечна плодност слаба. По његовом мишљењу, у таквим запатима где је репродукција слаба делује велики број разноврсних „стресора“ који ремете репродукцију код већине женки али не и код оних које су по генетској основи репродуктивно боље. По њему се генетска предност у репродукцији испољава баш у slabим животним условима, што је у општој сагласности са резултатима које смо постигли и описали (таб. 3).

Мислимо да су ови налази вредни пажње имунолога и генетичара јер отварају проблем имунореактивности плоткиња на антигене сперме и њеног наслеђивања као чинилаца од којих би примарно могла да зависи плодност стада чија је репродукција заснована на вештачком осемењавању.

ЗАКЉУЧНО РАЗМАТРАЊЕ

(I) Репродукција је комплексна категорија низа физиолошких активности које још увек нису расветљене у многим појединостима, али се знања о њима непрекидно повећавају. То се најбоље види из новооткривених активности акцесорних полних жлезда које недвосмислено показују да је семена плазма кључна компонента физиолошког механизма који спречава конфликт сперматозоида са имунолошким системом. Мада су многи теоријски аспекти овога механизма још увек у домену хипотеза,

ипак оно што се данас зна, представља солидну основу за преиспитивање вештачког осемењавања крава са имунолошке тачке гледишта. То је оправдано и значајно вештачко осемењавање крава — гледамо ли га из перспективе улога СПЛ — има битна обележја физиолошког експеримента класичног типа у коме се орган (или производ његове активности) — чије се функције проучавају — одстрањује и на основу последица тога захвата, оцењују његове функције. У овој оптици вештачко осемењавање, као масовно примењен захват, показује се као веома погодан анимални модел за детаљно проучавање улоге појединих састојака СПЛ у репродукцији женке. Значај за праксу у репродукцији крава произилази већ из саме чињенице — пред којом свакако не треба затварати очи — што се ни код нас, а ни у свету (Peli-sier, 1978; Bostedt, 1982) не постиже задовољавајући степен оплођавања, бар не у мери у којој се на почетку увођења вештачког осемењавања оптимистички веровало да ће се постићи. Студије овога проблема показују да је степен оплођавања опао последње две деценије и да је све већи удео крава које се из стада искључују због неплодности или слабе плодности. Нарочито је изражен проблем понављаног неуспешног осемењавања клинички здравих женки за који се не може дати рационално објашњење. Овај проблем такозваног *повађања* (енгл. repeat-breeding) исцрпно је проучаван са различитих аспеката, док је једино имунолошки аспект остао неистражен.

Сви резултати које смо у току досадашњих проучавања постигли указују на узрочну повезаност проблема *повађања* са технологијом која се користи у вештачком осемењавању крава. Ова технологија нарушава физиолошке односе који осигуравају имунолошку инертност женке према антигенима сперматозоида чиме се стварају предуслови за сензибилизацију, што се у физиолошкој ситуацији не би догодило, осим, вероватно, у веома ретким случајевима. Нарушавање физиолошких односа настаје због тога што технолошки третман сперме у вештачком осемењавању укида блокаду имунолошког система коју поставља СПЛ чиме се у мањем или већем степену сперматозоиди лишавају заштите и препуштају отвореном конфликту са деструктивним дејствима имунолошких механизма.

Због тога сматрамо да су имунолошки агенси у вештачком осемењавању крава трајно делујући који редукују фекундитет плоткиња и ограничавају њихов репродукциони век.

(II) Вештачко осемењавање крава неоспорно је највећи успех примене технологије у анималној производњи јер је омогућило продор достигнућа квантитативне генетике непосредно у производњу говеда, што је дало нову димензију унапређењу говедарства (Skjervold, 1982). Захваљујући овој технологији остварују се комплексни генетички програми унапређења производних особина чије би остварење било незамисливо у условима природног парења. Због тога, и само због тога, вештачко осемењавање

крава интегрални је део сваке савремене замисли о напредном говедарству. Међутим, овде никако не треба сметнути с ума да генетичко унапређење репродуктивних особина ни у ком погледу није постигнуто. Пре би се могло рећи да су репродуктивне особине ослабљене. Слаби резултати напора да се генетичким путем побољша репродукција најупадљивији су када се репродуктивне особине упореде са резултатима постигнутим на унапређењу млечности. Овде је раскорак тако велики и тако очигледан да би по неким „краве морале давати четворке да сустигну сопствену производњу“.

Једнодушно је гледиште да је разлог томе низак херитабилитет (h^2) свих особина које су до данас узимане као мерило репродуктивне способности (међутелидбени интервал, сервис-период и др.). Херитабилитет репродуктивних особина неупоредиво је нижи од херитабилитета производних особина, али — како је истакао Skjervold (1982) — не због тога што су генетске разлике међу јединкама мале, већ због тога што је утицај фактора околине на репродуктивне особине велики. Генетска варијабилност репродуктивних особина, дакле, исто је тако велика као и производних особина, па је, према томе, и генетски потенцијал за њихово побољшање исто тако велики као и производних особина. Међутим, овде је проблем то што до данас нису пронађена јасна и поуздана мерила за препознавање женки које су по репродуктивним особинама генетски супериорне.

У склопу овога проблема сматрамо да је вредан пажње генетичара и селекциониста наш налаз који указује на постојање субпопулације женки различите погодности за в.о. Ове субпопулације могу се грубо разграничити већ на самом улазу у репродукцију — при првом гравидитету — на основу једноставног мерила: да ли је гравидитет постигнут од првог или више узастопних в.о. Селекција на овој основи вероватно би повећала просечну плодност у оним стадима у којима је репродукција апсолутно ослоњена на в.о. Методолошки приступ таквој селекцији могао би се знатно побољшати увођењем одабраних имунолошких проба за оцену степена имунореактивности женке према антигенима сперме, јер би резултати ових проба непосредно могли бити примењени у пракси селекције. Разуме се, ово треба разматрати у оквиру перспектива које отвара наша теза по којој је имунореактивност према антигенима сперме један од значајних чинилаца од кога зависи успешност оплођења женке и дужина њеног века у репродукцији, али — а то је овде од пресудног значаја — само у условима вештачког осемењавања, а не и у условима природног парења. Уколико би ова теза издржала теоријску и емпиријску проверу — а она је у целости таквој провери доступна — пракса селекције на плодност у в.о. у крајњој линији могла би се свести на принцип одабирања по степену имунореактивности према антигенима сперме. Склони смо да веру-

јемо да је и данашња пракса селекције на плодност у условима в.о. тамо где се проводи (Hansen, 1979; Janson, 1978) у основи несвесна селекција по томе принципу.

Међутим, колико год привлачна због једноставности саме замисли на којој се заснива, принцип ове селекције на плодност у в.о., по нашем мишљењу, не би могао издржати ни теоријску ни емпиријску критичку анализу, јер је биолошки апсурдан. Наиме, таква селекција фаворизује јединке слабе имунореактивности према антигенима сперме а самим тим и јединке слабе отпорности према свим инфекцијама чији су узрочници антигенски сродни сперматозоидима, што иде на руку јединкама слабе опште отпорности. Таква селекција има сасвим супротан ток еволуционој тенденцији, која — треба ли то уопште рећи — до крајности увећава општу отпорност јединке. У вештачком осемењавању селекцијском притиску подвргнута је сама имунолошка способност — од које зависи опстанак јединке — и то на крајње апсурдан начин: одбацују се отпорне у корист неотпорних јединки. То се у условима природног парења не може догодити, јер у таквој, *физиолошкој ситуацији* функционише систем акцесорних полних жлезда, који посредством СПЛ онемогућава да се имунореактивност против сперматозоида испољи. Еволуциони смисао система акцесорних полних жлезда овде се јасно види — он спречава апсурдно уплитање имунолошког система у репродукцију, чиме природној селекцији омогућава избор репродуктивно најбољих јединки независно од имунолошке реактивности, а то свакако иде на руку јединкама највеће опште отпорности. Зато, са нашег гледишта, селекција на плодност у в.о. није исто што и селекција на плодност у условима природног парења.

Систем акцесорних полних жлезда компликован је систем органа и ткива чије је усавршавање природном селекцијом „скупо“ плаћено током еволуције, али колико год компликован и замршен, једино је, изгледа, као такав могао опстати у еволуционој арили, јер му се, за сада, не могу видети еволуционе алтернативе које би дале решење тако основног проблема: да се имунолошком систему „затворе очи“ пред антигенима сперматозоида, а при томе очува његова будност према универзуму других антигена. Ово решење је фундаменталног значаја у репродуктивној стратегији кичмењака са развијеним имунолошким системом и оно се почело сагледавати тек након недавног открића имунорегулаторних дејстава СПЛ, о којима је у овоме раду било речи.

Теза коју образлажемо садржи, дакле, ваљану критику владајуће механицистичке тенденције у нашој земљи (и не само у нашој), да в.о. треба применити фронтално у стадима крава народног фонда као апсолутну замену природног парења. Таква је тенденција некритичка и биолошки неодмерена јер са собом носи високу стопу *ризика од далекосежних последица* на репродукцију ове врсте животиња. Чини нам се да се такве последице

делом већ виде у стадима крава друштвених фарми, где је поменута тенденција већ углавном и остварена. Пре свега, кратак репродуктивни век крава и високи одстотак њиховог искључивања из стада због неплодности (Р и ж н а р, 1986). Мада су то последице које произилазе већ из првих принципа тезе коју смо образложили, њима се не исцрпљује проблематика дугорочних последица в.о. Новија истраживања указују да би имунореактивност на сперму могла имати и опште, системске последице код јединки имунизованих сперматозоидима. Whitkin и сар. (1984) и други истраживачи овога проблема (Mathur и сар., 1980) износе резултате који указују да цитотоксична антитета против сперматозоида делују на Т лимфоците, смањују њихов број и доводе до пада опште отпорности организма. Наговештени су и други механизми имуносупресивног дејства ових антитета, на пример, посредством инактивисања система комплемента или посредством антиген-антитело комплекса (Whitkin, 1984). Ова веза између Т лимфоцита и сперматозоида данас је постављена у жижу научног интересовања (Beer, 1980). За неку другу прилику оставићемо проблематику ове посебне патологије која се отвара из перспективе нових сазнања. Овде то наводимо само да бисмо указали на разноврсност могућих имунопатолошких последица код крава у условима у којима је природно парење апсолутно замењено вештачким осемењавањем. У таквим условима инсистира се да се свака женка, по било коју цену, безусловно, оплоди вештачки, чак и она која се очигледно „опире“ овоме захвату. То је економски неразумљиво, али је још више имунолошки ризично јер отвара сасвим ново поглавље патологије које је у овоме часу једва познато ветеринарској медицини. А све те последице могу се избећи, или знатно ублажити, ако се успостави животно разуман однос између в.о. и природног парења и приступи усавршавању технологије сперме за в.о. из перспективе нових фундаменталних имунолошких сазнања о семеној плазми.

Вештачко осемењавање није прва а, свакако, ни последња манипулација репродукцијом за коју ће се показати да има и друго („немило“) лице, осим оног („наивно милог“) које озарује краткомислећу прагматичност људске природе и уљуљкује човека у неоснованом уверењу да може лако, и без последица, — не поштујући еволуционе тенденције — подвргавати саму природу живих бића својим неумереним захтевима. То, сасвим сигурно, са репродукцијом — као фундаменталним биолошким процесом (Cohen, 1980), чија је ефикасност усавршена и увећана до крајности силама природне селекције и као таква фиксирана током бескрајно дуге еволуције — неће ићи лако. Бар не без дубљих биолошких знања до којих се не долази слављењем биотехнологија већ једино њиховом темељитом, дубинском критичком анализом.

Зато су наша истраживања и окренута у том правцу.

ЛИТЕРАТУРА

- Ablin R. J. (1974): Immunological properties of tissue components. In: Male Accessory Sex Organs. Brandes D. (ed.) Academic Press, Inc. New York, San Francisco, London.
- Ablin R. J., Bhatti R. A., Hush J., Cuinon P. D. (1980): Immunosuppression of cell and serum-mediated tumor-associated immunity in prostatic cancer by human seminal plasma. *Europ. J. Cancer*, 16: 775—780.
- Anderson D. J., Tarter T. H. (1982): Immunosuppressive effects of mouse seminal plasma components in vivo and in vitro. *J. Immunol.*, 128: 535—539.
- Barnes G. W. (1972): The antigenic nature of male accessory organs of reproduction in mammals. *Biology of Reproduction*, 6: 384—421.
- Beer A. E. (1980): Immunology of reproduction and embryonic development. In: *Immunology '80.4th Int. Cong. Immunol.*, Eds. Fougrou M., Dausset J., Academic Press, London, New York, p. 1137—1145.
- Beer A. E., Billingham R. E. (1976): The antigenic status of semen from the viewpoint of the female. In: *Immunobiology of mammalian reproduction*. Prentice-Hall, Inc. Englewood Cliffs, New Jersey, p. 65—76.
- Billingham R. E., Head J. R. (1978): Current trends in reproductive immunology: an overview. *J. Reprod. Immunol.* 3: 253—263.
- Bostedt H. (1982): Measures for rising the fertility status in dairy herds. *Veterinary Medical Review*, 1: 3—17.
- Bratanov K. (1969): Antibodies in the reproductive process in the female. In: *Immunology and Reproduction*. Ed. Edwards R. G. International Planned Parenthood Federation, London, p. 175—189.
- Братанов К., Радев Г. (1977): Биологија размножавањето и изкуствено осеменијавана при селскостопаските животни. Изд. Земиздат, Софија, стр. 289.
- Bronson R., Cooper G., Rosenfell D. (1984): The role of sperm antibodies in infertility. *Fertility and Sterility*, 42: 171—179.
- Casida L. E. (1961): Present Status of the repeat — breeder cow problem. *J. Dairy Sci.*, 44: 2323—2329.
- Call E. P. (1978): Economics associated with calving interval. In: *Large Dairy Herd Management*. Eds. Wilcox C. J. et al., University Press of Florida, Gainesville, p. 190—201.
- Chang M. C. (1957): A detrimental effect of seminal plasma on the fertilizing capacity of sperm. *Nature*, 179: 258—259.
- Cohen J. (1977): *Reproduction*. Butterworths, London, Boston, p. 1.
- Ерски-Биљић М. (1977): Прилог проучавању улоге антитела против спермагозоида и семиналне плазме бика у етиопатогенези неплодности крава. Докторска дисертација, Сарајево.
- Ерски-Биљић М., Варадин М., Вукотић М. (1986): Значај имунолошког стерилитета у фармском узгоју млечних крава. Зборник радова 3. југословенског конгреса за размношавање и узгој животиња. Умар (12—14. март), II: 334—339.
- Farahani J. K., Tompkins W., Wagner W. C. (1981): Reproductive status of cows and incidence of antisperm antibodies. *Theor. Population Biology*, 15: 605—612.
- Foot R. H. (1969): Inheritance of fertility — facts, opinions, and speculations. *J. Dairy Sci.*, 53: 936—944.

- Franke D. E. (1978): Repetability and heretability. In: Large Dairy Herd Management. Eds. Wilcox C. J. et al., University Press of Florida, Gainesville, p. 5—10.
- Gwazdauskas F. C., Lineweaver J. A., Mc Gilliard M. L. (1893): Environmental and management factors effecting estrous activity in dairy cattle. *J. Dairy Sci.*, 66: 1510—1514.
- Hahn J. (1969): Inheritance of fertility in cattle inseminated artificially. *J. Dairy Sci.*, 52: 240—244.
- Hansen M. (1979): Genetic investigations on male and female fertility in cattle. *Livestock Production Science*, 6: 325—324.
- Hekman A., Rümke Ph. (1969): The antigen of human seminal plasma; with special reference to lactoferin as a spermcoating antigen. *Fertility and Sterility*, 20: 312—318.
- Hess E., Marcus Z. H. (1980): The inhibitors in seminal plasma. *J. Lab. Clin. Med.*, 96: 577—581.
- Херак М., Сукалић М., Миљковић В., Мугавелић А., Петач Д., Танев Г. (1986): Садашње стање и будући развој умјетнога осјемењавања у СФРЈ. Зборник радова 3. југословенског конгреса за размножавање и узгој домаћих животиња. Умар (12—14. марта), I: 3—9.
- Hewet C. D. (1968): Survey of the incidence of the repeat breeder cow in sweden with reference to herd size, season, age, and milk yeald. *Br. vet. J.*, 124: 342—351.
- Hogart P. J. (1982): Reproduction and immunity in the female. In: Immunological aspects of mammalian reproduction. Blackie and Son Ltd, Glasgow and London, p. 50—82.
- Heresign W. (1979): Body condition, milk yield and reproduction in cattle. 13th Nutrition Conference for Feed Manufactures, Sutton Bodington (January).
- Hunter R. H. F. (1980): Physiology and Technology of Reproduction in Female Domestic Animals. Academic Press, London, New York, Toronto, Sydney, San Francisco.
- James K., Hargeave T. B. (1984): Immunosuppression by seminal plasman and its possible clinical significance. *Immunology Today*, 5: 357—363.
- Janson L. (1978): Evaluation of dairy bulls for Daughter fertility. 29th Annual Meeting of EAAP, Stocholm, Mimeoegraph, p. 5.
- Johnson M. H. (1976): Fertilisation and implantation. In: Immunology of human reproduction. Eds. Scot J. S., Jones W. R., Academic Press London and Grune and Stratton New York, p. 33—60.
- Johnson M. H., Hekman A., Rümke P. H. (1975): The male and female genital tracts in allergic disease. In: Clinical aspects of immunology. Eds. Gel P. G. H., Coombs R. R. A., Lachman P. J. 3rd ed. Blacwell Scientific Publications, Oxford, London, Edinburgh, Melbourne, p. 1509—1544.
- Jones W. R. (1976): Immunological aspects of infertility. In: Immunology of human reproduction. Eds. Scot J. S., Jones W. R. Academic Press, London and Grune and Stratton, New York, p. 375—413.
- Lord E. M., Sensabaugh G. F., Stites D. P. (1977): Immunosuppressive activity of human seminal plasma. I. Inhibition of in vitro lymphocyte activity. *J. Immunol.*, 118: 1704—1709.
- Mann T. (1964): The biochemistry of semen and of the male reproductive tract. Mathuen, London.

- Mann T. (1968): Biochemical aspects of gamete survival in the male and female genital tract. Proc. VI Int. Cong. Reprod. Artif. Insem., Paris, 1: 3—30.
- Marcus Z. H., Freisheim J. H., Houk J., Herman J. G., Hess E. V. (1978): In vitro studies in reproductive immunology. I. Suppression of cell-mediated immune response by human spermatozoa and fractions isolated from human seminal plasma. Clin. Immunol. Immunopathol., 9: 318—329.
- Marcus Z. H., Hess E. V., Herman J. H., Troiano P., Freisheim J. (1979): In vitro studies in reproductive immunology. 2. Demonstration of the inhibitory effect of male genital tract constituents on PHA — stimulated mitogenesis and E-rosette formation of human lymphocytes. J. Reprod. Immunol., 1: 97—107.
- Mathur S., Goust J. M., Williamson H. D., Fudenberg H. H. (1980): Cross-reactivity of sperm and T lymphocyte antigen. Am. J. Reprod. Immunol., 1: 113—118.
- Matoušek J. (1985): Biological and Immunological roles of proteins in the sperm of domestic animals (Review). Animal Reproduction Science, 8: 1—140.
- Melrose D. R. (1970): Artificial insemination. In: Laing J. A. (ed.) Fertility and infertility of the domestic animals. Bailliere Tindal and Cassel, London, p. 161—185.
- Pavlović M., Vukotić M. (1982): Reactivities of FITC-conjugated bull seminal plasma with cells of various tissues. In: Immunology of Reproduction. Ed. Bulgarian Academy of Sciences, Sofia, p. 111—112.
- Prakash G., Coutinho A., Möhler G. (1976): Inhibition of in vitro immune responses by a fraction of seminal plasma. J. Immunol., 115: 77—85.
- Paul P. E. (1984): Fundamental immunology. Raven Press, New York.
- Pelissier C. L. (1978): Fertility problems under large herd management. In: Large Dairy Herd management. Eds. Wilcox C. J. et al. A University of Florida Book, University Press of Florida, Gainesville, p. 201—218.
- Рижнар С. (1986): Дијагностика и сузбијање стерилитета домаћих животиња (уводни реферат). Зборник радова 3. југословенског конгреса за размножавање и узгој животиња. Умар (12—14. марта), II: 291—299.
- Roberts T. K., Boettcher B. (1969): Identification of human sperm-coating antigen. J. Reprod. Fert., 18: 347—356.
- Rodger D. C. (1975): Seminal plasma, an unnecessary evil? Theriogenology, 3: 237—247.
- Skjervold H. (1982): The results of 20 years selection for production in cattle, sheep and pigs — Which way now? In: Future developments in the genetic improvements of animals. Eds. Barker J. S. F., Hammond K., Mc Clintock A. E., Academic Press, Sidney, New York, London.
- Соколовскаја И. И., Милованов В. К. (1980): Иммунологија производне животиња. Изд. „Колос“, Москва, 1980.
- Stites P. D., Erikson P. R. (1975): Suppressive effects of seminal plasma on lymphocyte activation. Nature, 253: 727—729.
- Vaissaire J. P. (1977): Sexualité et reproduction des mammifères domestiques et laboratoires. Ed. Maloine S. A., Paris, p. 134.
- Vukotić M., Erski-Biljić M., Varadin M., Borjanović S. (1978): Some aspects of heterogeneity of bovine seminal plasma proteins. In: Immunology of reproduction. Ed. Bulgarian Academy of Sciences, Sofia, p. 335—342.

- Vukotić M., Biljić-Erski M., Varadin M., Borjanović S. (1979a): Interactions with spermatozoa surface of iso and heteroantibodies against bull seminal plasma. In: *Immunology of Reproduction*. Ed. Bulgarian Academy of Sciences, Sofia, p. 175—181.
- Вукотић М., Стојић В., Павловић М. (1979b): Имунопатогенеза неплодности женке: патофизиолошка основа имунизовања сперматозоидима. У: *Савремени аспекти репродукције свиња*. Изд. Инст. за примену науке у пољопривреди (Стручни одбор за свињарство), стр. 77—83.
- Вукотић М., Стојић В., Павловић М., Вучко М., Петровић С., Кузманов Д., Предојевић М. (1981): Неки имунолошки аспекти вештачког осемењавања крава отварају могућност његовог унапређења. Смotra достигнућа у сточарству и ветерини '81. Изд. Привредна комора Војводине, Нови Сад, стр. 293.
- Vukotić M., Pavlović M. (1981): Selective adherence of FITC-conjugated seminal plasma to cell chromatin, *Acta Veterinaria* (Beograd), 31: 87—93.
- Vukotić M., Pavlović M., Stojić V., Petrović S., Kuzmanov D., Predojević M. (1982): Some evidence on immunological resistance of heifers to artificial insemination. In: *Immunology of Reproduction*. Ed. Bulgarian Academy of Sciences, Sofia, p. 125—128.
- Вукотић М. (1982): Неки имунолошки аспекти вештачког осемењавања крава. Зборник радова 7. југословенског симпозијума имунолога. Раденци (3—6. новембар), реф. 3—44.
- Вукотић М., Павловић М. (1984): Имунолошки аспекти вештачког осемењавања крава у светлости новијих сазнања о семеној плазми. Зборник кратких садржаја IV саветовања о дијагностици, профилакси и терапији у савременој сточарској производњи, стр. 16—17.
- Вукотић М., Павловић М., Јовановић С., Вучко М., Петровић С., Предојевић М., Кузманов Д., Алексић В., Арсенијевић В. (1984): Проучавање улоге имунолошких фактора у вештачком осемењавању крава и могућности које таква проучавања отварају за селекцију на плодност и унапређење вештачког осемењавања. Зборник садржаја IX саветовања, Примоштен.
- Vukotić M., Pavlović M. (1985): The possible immunological consequence of artificial insemination of cows. I. *Kongres imunologa Jugoslavije*. Knjiga sažetaka, str. 198, ref. 305-R-16. *Periodicum Biologorum* (in press).
- Вукотић М. (1985): Неки проблеми имунологије репродукције актуелни у ветеринарској медицини и сточарству. *Ветеринарски гласник*, 39: 369—378.
- Weil A. J. (1965): The spermatozoa-coating antigen (SGA). *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 124—267.
- Witkin S., Richards J. M., Rongiovani A. M., Zelikovsky G. (1983): An anti-IgG-Fc binding protein in seminal fluid. *J. Reprod. Immunol.*, 3: 23—27.
- Witkin S., Richards J. M., Rongiovani A. M., Ru Yu I. (1984): Inhibition of lymphocyte proliferation by sera from rectally inseminated male rabbits. In: *Acquired Immune Deficiency Syndrom*. The New York Academy of Sciences (Ed.) New York, 503—507.

ADVANCES IN THE IMMUNOBIOLOGY OF SEMINAL PLASMA WITH
SPECIAL REFERENCE TO ARTIFICIAL INSEMINATION AND ITS
RELATIONSHIP TO NATURAL BREEDING

By

Marko Vukotić

The function relation between the immune system and spermatozoa in the reproductive tract of female mammals has been considered in this paper from the standpoint of novel evidence on the immunoregulatory activity of seminal plasma. In addition to the tremendous implications of this new knowledge in clinical reproductive pathology, its fundamental biological significance in the reproductive tactics of viviparous vertebrata has been emphasized. According to current ideas, the inhibitory activity of seminal plasma on the immune system plausibly explains the relative immunological nonreactivity of the female to coital exposure to sperm antigens. As a key component of the physiological mechanism(s) that prevents female isoimmunization and protects spermatozoa from immunological injury, seminal plasma performs an essential biological role. Thus, it prevents interference by immunological effector cells and molecules with the migration and transport of sperm cells through the female genital organs. If the last statement is correct, as suggested by a number of experimental data, physiological aspects of »secondary« sexual gland functions need to be re-evaluated and incorporated in a new context in the immunobiology of reproduction.

In the support of this statement the author considers artificial insemination in cattle to be a suitable animal model for studying the immunological consequences of seminal plasma *deficit*. The technology of processing semen for artificial insemination markedly reduces the amount of seminal plasma and exposes the spermatozoal surface to complex trauma including freezing and thawing. Moreover, the site of semen deposition in artificial insemination significantly deviates from the site of semen deposition in physiological situation. Therefore it is reasonable to presume that the technology could, more or less, abrogate the blockade of the immune system which would have been created by seminal plasma and consequently could facilitate the conditions necessary for sensibilisation of the female with sperm antigens. The progressive fall in the conception rate in females after repeated inseminations accompanied by parallel rise of reactivity of the blood sera of these females with spermatozoa supports the author's opinion that immunoreactivity of cows to sperm antigens could be an important, if not, critical factor which limits the probability of conception and reproductive longevity in artificial inseminated cows. From this standpoint the relationship between artificial insemination and natural breeding of cows has been discussed.

The author develops the thesis that selection for improving cattle fertility in conditions of artificial insemination carries the risk of lowering the general resistance to infections in the herd, because this selection favours animals of lower immune responsiveness to sperm antigens, and consequently to all antigens cross-reactive to sperm cells. From this point of view the author criticizes dominant opinion that the efficiency of artificial insemination is equal to the efficiency of natural breeding regarding conception rate, and, in particular, prevailing tendency to mechanically introduce artificial insemination as an absolute substitute for natural breeding. This opinion and this tendency are biologically unsound since they

ignore the *longterm* consequences of artificial insemination that could be foreseen from the perspective of new knowledge about the role of accessory gland secretions. Considering this thesis the author strives for longterm, longitudinal studies of artificial insemination vs. natural mating to be carried out in order to establish relevant differences from the immunological point of view. Besides being of immediate relevance in cattle breeding, such studies might be of special theoretical interest due to the fact that artificial insemination in cattle offers an array of conveniences for evaluating the biological activities of various constituents of seminal plasma.

It was concluded that the longterm immunological consequences of artificial insemination on reproduction and health of female cattle merits our full attention.

