

UNIVERZITET U BEOGRADU
FAKULTET VETERINARSKE MEDICINE

mr Valentina S. Milanović

**TOPOGRAFIJA ŽENSKIH POLNIH ORGANA
KALIFORNIJSKOG KUNIĆA
(*ORYCTOLAGUS CUNICULUS DOMESTICUS*)**

doktorska disertacija

Beograd, 2016.

UNIVERSITY OF BELGRADE
FACULTY OF VETERINARY MEDICINE

Valentina S. Milanović

**TOPOGRAPHY OF FEMALE REPRODUCTIVE
TRACT IN CALIFORNIAN RABBIT
(*ORYCTOLAGUS CUNICULUS DOMESTICUS*)**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2016.

Mentor:

Dr Verica Mrvić, redovni profesor,
Fakultet veterinarske medicine,
Univerzitet u Beogradu

Članovi komisije:

Dr Anita Radovanović, vanredni profesor,
Fakultet veterinarske medicine,
Univerzitet u Beogradu

Dr Branislav Prokić, vanredni profesor,
Fakultet veterinarske medicine,
Univerzitet u Beogradu

Dr Nikola Krstić, redovni profesor,
Fakultet veterinarske medicine,
Univerzitet u Beogradu

Dr Saša Vasiljić, vanredni profesor,
Medicinski fakultet VMA,
Univerzitet odbrane u Beogradu

Datum odbrane:

Beograd

TOPOGRAFIJA ŽENSKIH POLNIH ORGANA KALIFORNIJSKOG KUNIĆA (*Oryctolagus cuniculus domesticus*)

REZIME

Kunić, kao eksperimentalna životinja, je veoma čest model u raznovrsnim biomedicinskim istraživanjima, zahvaljujući sličnosti u morfološkim i kliničkim osobinama sa ljudskim, kao i lakoći odgajivanja, držanja i posmatranja. Za izbor modela u bimedocinskim istraživanjima, neophodno je dobro poznavati anatomsku građu, morfološke i fiziološke karakteristike eksperimentalnih životinja. Kunić, kao životinja sa indukovanom ovulacijom, je model kod koga se precizno može utvrditi vreme ovulacije, a po sličnosti fetalnog i embrionalnog razvića sa ljudskim, predstavlja model, koji u ispitivanjima iz oblasti reprodukcije ima prednost nad drugim eksperimentalnim životinjama. Uzimajući u obzir da vrsta kunića, pol, starost, kao i način držanja utiču na neke morfološke i fiziološke karakteristike ove vrste, ova ispitivanja izvedena su na Kalifornijskom kuniću, sa ciljem da se utvrde i upotpune podaci o topografiji ženskih polnih organa Kalifornijskog kunića (*Oryctolagus cuniculus domesticus*), njihovoj vaskularizaciji, histološkim promenama u ženskom reproduktivnom traktu kunića, tokom različitih faza polnog ciklusa, kao i njegovoj imunološkoj reaktivnosti tokom ovih faza. Ispitivanja su vršena na 30 polno zrelih ženki, prosečne starosti 5-7 meseci, telesne mase oko 3200-4000 g, koje su parene prvi put, ili su bile u graviditetu po prvi put. Anatomskim metodama rada izvršena su topografska ispitivanja ženskih reproduktivnih organa kunića, pelvimetrija i vaskularizacija, za koju je korišćena i rendgenografija. Isečci tkiva jajnika, jajovoda, materice, rodnice i usmine bojeni su hematoksilin eozinom, Gomori metodom i metodom po Gordon-Sweet-u, za histološka ispitivanja. Kriostatski isečci materice i vagine bojeni su metodom peroksidaznog obeležavanja ćelija, radi ispitivanja imunoloških karakteristika ovih organa. Po svojim topografskim i morfološkim osobinama, reproduktivni organi ženki kunića su slični reproduktivnim organima ženki karnivora i činčile. *A. ovarica* i *a. uterina* su glavni krvni sudovi u irigaciji reproduktivnih organa kunića. Histološke i imunološke promene za vreme različitih faza reproduktivnog ciklusa

su bile evidentne. T i B limfociti su bili prisutni u svim delovima reproduktivnog trakta, pri čemu je najveću imunološku reaktivnost pokazao *cervix*, a faza estrusa je bila faza u kojoj je zabeležen najveći broj imunokompetentih ćelija.

Ključne reči: *a. ovarica, a. uterina*, B limfociti, *ovarium*, T limfociti, *tuba uterina, uterus, vagina*

Naučna oblast: Veterinarska medicina

Uža naučna oblast: Anatomija

UDK broj: 619:591.46:639.112

TOPOGRAPHY OF FEMALE REPRODUCTIVE TRACT IN CALIFORNIAN RABBIT (*ORYCTOLAGUS CUNICULUS DOMESTICUS*)

SUMMARY

Rabbit, as an experimental model at various biomedical investigations, thanks to its similarity in many morphological and clinical performances with humans, associated with its breeding facilities, carriage and observation. Knowledge of anatomic, morphologic and physiologic characteristics of experimental animal is necessary for the model selection at biomedical researches. Rabbit, as an induced ovulator, is model with precisely defined time of ovulation; its similarities in fetal and embryo development with humans, give an advantage to rabbit as reproductive model. Considering that breed, gender, age, different way of housing, affect some morphological and physiological performance at certain breed, those investigation was carried out on Californian rabbit (*Oryctolagus cuniculus domesticus*), with an aim to determine and fulfill the data about topography of rabbit female reproductive tract, vascularization, histological changes during the different phases of reproductive cycle and immunological reactivity during the cycle. The investigation was taken at 30 sexually mature females, age about 5-7 months, body weight about 3200-4000 g, mated for the first time, or at first pregnancy. Standard anatomical methods were used for study in topography, pelvimetry and vascularization that is examined also with rendgenography. Tissue samples of ovarium, Falopian tube, *uterus* and *vagina* were stained with haematoksylin eosin, Gomori's method and Gordon-Sweet's method, for histological examination. Cryosections of different anatomical parts of *uterus* and *vagina*, were stained by peroxidase labeling the cells, to evaluate the immunological status of those tissues. Similirities with females of Carnivora and Chinchilla, in topography and morphology of reproductive tract were found. The principal blood vessels of rabbit female genital tract are *a. ovarica* and *a. uterina*. Histological and immunological changes during the different phases of reproductive cycle were evident. T-cells and B-cells were detected at all anatomical parts of female genital tract; *cervix* showed as the most reactive immunological

site, and estrus was the phase that showed the most intense immunological activity.

Key words: *a. ovarica, a. uterina, B-cell, ovarium, T-cell, tuba uterina, uterus, vagina*

Major Field of Study: Veterinary Medicine

Special Field of Study: Anatomy

UDK number: 619:591.46:639.112

LISTA SKRAĆENICA

APC- eng. Antigen presenting cell

APC- *apertura pelvis caudalis*

CD- *conjugata diagonalis*

CD- eng. Cluster of Differentiation

CV- *conjugata vera*

DC- eng. Dendritic cell

DV- *diametar verticalis*

DTD- *diametar transversalis dorsalis*

DTC- *diametar transversalis caudalis*

DTCD- *diametar transversalis caudodorsalis*

DTV- *diametar transversalis verticalis*

DTM- *diametar transversalis medialis*

FGF- eng. Fibroblast growth factor

HCG- eng. Human chorion gonadotropin

IgA-eng. Immunoglobulin A class

IgM- eng. Immunoglobulin M class

IgG- eng. Immunoglobulin G class

IL- eng. Interleukin

iTreg- eng. inducible T regulatory lymphocytes

LC- eng. Langerhans cell

LH- eng. Luteinizing hormone

mAb- eng. Monoclonal antibody

MHC II- eng. Major histocompatibility complex II class

NK- eng. Natural killer cell

PGF_{2α}- eng. Prostaglandin F 2 alpha

SCRC- eng. scavenger receptor cysteine rich

TGF-α- eng. Transforming growth factor alpha

TGF-β- eng. Transforming growth factor beta

Th1- eng. T helper type 1

Th2- eng. T helper type 2

Treg- eng. T regulatory lymphocytes

VEGF- eng. Vascular endothelial growth factor

SADRŽAJ

| | |
|--|----|
| 1. UVOD..... | 1 |
| 2. PREGLED LITERATURE | 4 |
| 2.1. Morfološke karakteristike ženskih reproduktivnih organa Kalifornijskog kunića (<i>O. cuniculus</i>)..... | 6 |
| 2.1.1. Jajnik..... | 6 |
| 2.1.2. Jajovod..... | 12 |
| 2.1.3. Materica | 17 |
| 2.1.4. Rodnica..... | 22 |
| 2.1.5. Stidnica..... | 27 |
| 2.2. Imunološki aspekti ženskih reproduktivnih organa Kalifornijskog kunića (<i>O. cuniculus</i>) | 28 |
| 3. BIOLOŠKI PODACI O ISPITIVANOJ ŽIVOTINJI | 37 |
| 4. CILJ I ZADATAK ISTRAŽIVANJA | 42 |
| 5. MATERIJAL I METODE RADA | 44 |
| 5.1. Eksperimentalne životinje..... | 44 |
| 5.2. Anatomske metode rada..... | 44 |
| 5.3. Histološke i histohemijske metode rada | 45 |
| 5.4. Imunohistohemijska metoda..... | 47 |
| 5.5. Statistička obrada podataka..... | 49 |
| 6. REZULTATI ISPITIVANJA..... | 50 |
| 6.1. Morfologija ženskih reproduktivnih organa Kalifornijskog kunića (<i>O.cuniculus</i>)..... | 50 |
| 6.1.1. Topografija, sintopija, i makromorfološke odlike jajnika i ovarijalnih burzi | 57 |
| 6.1.2. Histološka građa jajnika | 61 |
| 6.1.3. Topografija, sintopija, i makromorfološke odlike jajovoda..... | 65 |
| 6.1.4. Histološka građa jajovoda..... | 68 |

| | |
|---|------------|
| 6.1.5. Topografija, sintopija, i makromorfološke odlike materice | 71 |
| 6.1.6. Histološka građa materice | 75 |
| 6.1.7. Detekcija i lokalizacija T i B limfocita u materici | 81 |
| 6.1.8. Topografija, sintopija, i makromorfološke odlike rodnice | 89 |
| 6.1.9. Histološka građa rodnice | 91 |
| 6.1.10. Detekcija i lokalizacija T i B limfocita u rodnici | 95 |
| 6.1.11. Topografija, sintopija, i makromorfološke odlike stidnice | 104 |
| 6.1.12. Histološka građa stidnice | 106 |
| 6.2. Vaskularizacija ženskih reproduktivnih organa Kalifornijskog kunića (<i>O. cuniculus</i>) | 108 |
| 7. DISKUSIJA | 122 |
| 8. ZAKLJUČAK | 143 |
| 9. LITERATURA | 146 |
| 10. BIOGRAFIJA | |

1. UVOD

Upotreba eksperimentalnih životinja u biomedicinskim istraživanjima neophodna je za ispitivanje i razumevanje raznih fizioloških i pato-fizioloških procesa, pošto nijedan in vitro model ne poseduje sposobnost da potpuno podražava složenost ljudskog organizma. Model mora posedovati dovoljno zajedničkih karakteristika sa objektom istraživanja i mogućnost potpune manipulacije, bez ograničenja koja postavlja rad na objektu. Ocenjivanje pogodnosti modela vrši se prema njihovoj sposobnosti za podražavanje svih fizioloških karakteristika objekta sa preciznošću koja bi njemu odgovarala.

Izbor eksperimentalnog modela određen je cenom životinje, tehničkim karakteristikama postupka, naučnim principima, raspoloživom bazom podataka u relevantnoj literaturi i sličnosti modela i objekta istraživanja. Poznavanje anatomije, morfoloških karakteristika i fiziologije eksperimentalnih životinja, u izboru modela igra veoma važnu ulogu, jer je sličnost u anatomskoj građi i fiziološkim funkcijama organskih sistema neophodna u donošenju zaključaka, zbog čega izbor najčešće pada na životinje koje sa objektom istraživanja pokazuju traženu sličnost.

Kunići su, kao grupa eksperimentalnih životinja srednje veličine, veoma čest model u biomedicinskim istraživanjima, pre svega zbog svoje zastupljenosti, lakoće odgajivanja, držanja i posmatranja, relativno kratkog reproducionog ciklusa, kao i sličnosti nekih morfoloških i kliničkih osobina sa ljudskim. Osim u fundamentalnim i medicinskim istraživanjima, kunići su eksperimentalni model u proučavanju novih metoda lečenja raznih bolesti, produkciji prirodnih proizvoda koji se koriste u medicinskim ispitivanjima i lečenju, ispitivanju teratogenog dejstva farmaceutskih preparata i hemijskih sastojaka sredstava koja se koriste u svakodnevnom životu, proučavanju genetskih poremećaja i u biološkoj i medicinskoj edukaciji. S obzirom na veliku sličnost u gustini kostiju i otpornosti prema frakturama kao kod čoveka, kunići služe kao modeli u hirurškim i ortopedskim ispitivanjima, testiranju implantata, transplantata i faktora rasta.

Najčešće se koriste kao modeli u mikrohirurgiji oka, pri proučavanju toka zarastanja rana posle traume rožnjače, kod proučavanja glaukoma i u ispitivanjima vezanim za optički nerv i unutrašnji sloj mrežnjače. Kao dobri eksperimentalni modeli kunići su se pokazali u ispitivanju arterioskleroze, šećerne bolesti, leukemije; u primeni novih terapijskih metoda, kao što je peritonealna dijaliza, u oblasti neurofiziologije pri ispitivanju dejstva raznih terapijskih sredstava u cilju lečenja tumora, u imunologiji, jer pokazuju dobar imuni odgovor na različite antigene, u ginekologiji pri ispitivanjima vezanim za sterilitet, dijagnostiku i terapiju tumora ženskih reproduktivnih organa.

Reprodukcija i genetika su tehnologije u savremenoj nauci o životinjama koje su najviše podložne promenama. Odgajivači koriste unapređene tehnike odgajivanja, kao što su veštačko osemenjavanje i embriotransfer, za dobijanje genetski superiornih životinja.

Poslednjih godina, kunići kao model pogodan za izučavanje ženskih reproduktivnih organa, ponovo su u žiži interesovanja. Naime, pokazalo se da su razvoj embriona i formiranje fetoplacentarne barijere kunića slični kao kod ljudi. Diskoidna, hemohorijalna placenta, kakva je i kod ljudi i glodara, postaje hemomonohorijalna u poslednjoj trećini graviditeta, nalik ljudskoj, za razliku od hemotrihorijalne placentе glodara. Hemodinamične promene u gravidnom uterusu u toku graviditeta su, takođe, veoma slične sa ljudskim. Intenzivna ispitivanja genoma kunića i ekspresija genoma u ranim stadijumima razvića ukazuju na sličnost kinetike aktivacije genoma embriona sa ljudskim, za razliku od miševa, zbog čega kunić postaje važan model u ispitivanjima uticaja sredine na epigenetske promene. Istraživanja iz oblasti patologije reprodukcije zahtevaju neizostavno uključivanje kunića kao eksperimentalnog modela, a kao jedan od razloga treba spomenuti Ašerov sindrom, koji je, sem kod ljudi, zabeležen samo kod kobile i kunića. Veličina kunića je razlog koji ga stavlja na vrhu liste eksperimentalnih modela u ispitivanjima vezanim za praćenje fetalnog i placentarnog rasta, jer se ona na kuniću mogu obaviti upotrebom standardnih ultrazvučnih aparata. Sve napred pomenuto navodi na predlog da se kunić uvrsti kao obavezan model u ispitivanjima u oblasti razvojne biologije i patologije reprodukcije.

Anatomija reproduktivnog sistema mora biti polazna tačka u svim ostalim istraživanjima vezanim za odgajivanje i održavanje zdravlja životinja i ljudi, zbog čega će ispitivanje morfoloških karakteristika ženskih polnih organa kunića, kao izabranog eksperimentalnog modela, predstavljati dopunu postojećoj literaturi.

2. PREGLED LITERATURE

2.1. Morfološke karakteristike ženskih reproduktivnih organa Kalifornijskog kunića (*O. cuniculus domesticus*)

Posle miševa i pacova, kunić je treći po redu najčešće korišćen eksperimentalni model iz klase Mammalia (EU report 2010), iz razloga što je genska sekvenca kunića vrlo slična humanoj (Graur i sar., 1996). Embrio i fetoplacentalno razviće je slično humanom, a postojanje jasno definisanih faza ranog embrionalnog razvoja i prisustvo velikih blastocista, na kojima je lako preduzeti mikro-manipulativne metode i koje su pogodne za specifičnu analizu raznih ćelijskih linija, faza gastrulacije tipična za sisare i placentalna morfologija slična kao kod ljudi, daju ovoj vrsti prednost u ispitivanjima vezanim za embrio i fetalno razviće (Fischer i sar., 2012). Podaci vezani za morfološku i histološku građu ženskih reproduktivnih organa kunića upoređivani su sa podacima vezanim za karnivore i činčilu, u cilju prikazivanja uporedne anatomije.

Kunići nemaju tačno određen estrusni ciklus i često se pogrešno smatra da su konstantno u estrusu. Polna receptivnost može biti tačno ocenjena pre testom ponašanja, u prisustvu vazektomisanog mužjaka, nego bojom vulve i njenim otokom (IRRG Guidelines, 2005). Fiziološko i morfološko sazrevanje ženskog reproduktivnog trakta zavisi od hipotalamus-hipofiza-ovarium odnosa; promene na njima vezane su za pubertet i teku postepeno (Melvin i sar., 1999). Odnos između polnog ponašanja ženke, polnih steroidnih hormona, boje vulve i njene otečenosti, istraživani su za vreme graviditeta, pseudograviditeta i posle partusa (Stouflet i Caillol, 1988, Rodriguez i Ubilla, 1988). Za vreme graviditeta nije otkrivena jasna korelacija, ženke su bile polno prijemčive, uprkos visokoj koncentraciji progesterona u krvi i niskoj koncentraciji estrogena. Suprotno tome, za vreme pseudograviditeta, ženke sa bledilom vulve nikada nisu prihvatile

parenje a broj onih ženki sa crvenom bojom vulve, koje su polno receptivne, raste kako se približava kraj pseudograviditeta, kada je progesteron na najnižem nivou. Posle partusa, ženke su visoko receptivne prvog dana po partusu i 1 do 2 dana posle zalučivanja (Theau-Clement i Roustan, 2000). Velika varijabilnost između različitih ženki zavisi od pariteta, stadijuma laktacije, kao i drugih faktora (Theau-Clement i sar., 1992). Ponašanje ženki vezano za polnu receptivnost povezano je sa prisustvom većih folikula na jajniku (Kermabon i sar., 1994) i višom koncentracijom estrogena u plazmi (Rebollar i sar., 1992). Posredstvom estrogenih receptora, lokalizovanih u distalnom delu vagine, ostvaruje se efekat estrogena na prokrvljenost i kapilarnu propustljivost vaginalnog tkiva (Al-Hijji i sar., 2000). Kod ženki kunića sa manjom telesnom masom u jajnicima dominiraju primordijalni folikuli, što ukazuje na mali uticaj estrogena na funkciju jajnika, a kao promena na spoljnim polnim organima karakteristična je bledo-ružičasta boja vulve (Hernandez i sar., 2010).

Reproduktivni organi ženki kunića smešteni su većim delom u trbušnoj duplji, retroperitonealno, a manjim delom u karličnoj duplji. Koštanu osnovu karlične duplje (Manning i sar., 1994) dorzalno čini krsna kost (*os sacrum*), sastavljena iz četiri međusobno sraslih sakralnih pršljenova, i prvi repni pršljen; kraniodorzalno bedrena kost (*os ilium*), dok sa ventralne strane karličnu duplju zatvara ventrokranijalno preponska (*os pubis*) i ventrokaudalno sedna kost (*os ischii*). S obzirom da karlična duplja predstavlja porođajni put ploda, njen oblik i veličina su veoma značajni, pa se za ocenjivanje veličine karlične duplje domaćih životinja sisara, primenjuje pelvimetrija - merenje određenih dijametara karlice, i to:

Conjugata vera seu diameter medianus predstavlja rastojanje od kranijalnog ruba krsne kosti do kranijalnog ruba karlične simfize; *conjugata diagonalis seu diameter diagonalis* je rastojanje između promontorijuma na krsnoj kosti i kaudalnog kraja karlične simfize, što je ujedno i dužina karlične duplje; *diameter verticalis*, predstavlja visinu karlične duplje, odnosno vertikalnu povučenu s kranijalnog kraja karlične simfize prema krsnoj kosti. *Diameter transversa* je transverzalni promer ulaza u karličnu duplju i određuje se merenjem dorzalnog,

srednjeg i ventralnog transverzalnog dijametra, pri čemu dorzalni poprečni dijametar predstavlja rastojanje između lateralnih krajeva krila krsne kosti; srednji poprečni dijametar, koji je ujedno i najvažniji od transverzalnih dijametara, označava rastojanje između oba *tuberculi psoas minores* na bedrenim kostima, dok ventralni poprečni dijametar označava rastojanje između obe *eminentiae iliopublicae*.

Poprečni promer izlaza iz karlične duplje označava se kao kaudalni transverzalni dijametar i predstavlja rastojanje između obe sedne kvrge (*tuber ishiadicum dex. et sin.*). Kao transverzalni dijametar izlaza iz karlične duplje veoma je važan i onaj koji označava rastojanje između obe *spinae ishiadicae*, dok je visina izlaza iz karlične duplje rastojanje između kaudalnog ruba krsne kosti do kaudalnog ruba simfize (Nikel i sar., 1943, Sisson i sar., 1953, Ellenberger-Baum 1977, Simić i sar, 1986, Šijački i sar. 1987, Janković i sar., 1988, Silverman i sar., 2005, Mrvić 2006).

Podaci o upotrebi pelvimetrije, kao metode za otkrivanje žena sa potencijalnim rizikom od cefalo-pelvisnih disproporcija, kod kojih bi se partus morao završiti carskim rezom, vezani su za Baudelocque-a, koji je, koristeći se spoljnim metodama pregleda i metodom unutrašnje palpacije, 1775. god. zabeležio svoje nalaze. Pronalaskom x-zraka 1895. god. postignuta je nadmoć nad dotadašnjim metodama, prvenstveno zbog mogućnosti određivanja transverzalnog dijametra izlaza karlice, središnjeg transverzalnog dijametra i *conjugata vera-e*, koje je bilo moguće izmeriti samo palpacijom ili kalibracijom (Abitbol i sar., 1991). Međutim, upotreba magnetne rezonance, sa dobijenom slikom visokog kvaliteta, bez izlaganja fetusa jonizujućem zračenju, pokazala je prednost naročito u određivanju disproporcija karlice i volumena glave fetusa i utvrđivanju predispozicija distocije (Michael i sar., 2005).

2.1.1. Jajnik

Jajnici ženki kunića (*Oryzomys cuniculus*) leže dorzalno u trbušnoj duplji, retroperitonealno, na 10-20 mm iza odgovarajućeg bubrega, pri čemu desni ima kranijalniju poziciju u odnosu na levi jajnik. Smeđe-žute, do blede ružičaste boje, izduženo-ovalnog oblika, teški su, u zavisnosti od telesne mase tj. polne zrelosti kunića (Rommers i sar., 2002), desni oko 1,48 g i levi oko 1,37 g, ukoliko je telesna masa kunića oko 3 kg. Pri telesnoj masi od oko 4 kg, njihova masa dostiže vrednosti od 1,61 g za desni, i 1,45 g za levi jajnik (Hernandez i sar., 2010). Smešteni u odgovarajućim ovarijalnim burzama, povezani su sa matericom preko *lig.ovarii proprium*-om, a sa jajovodom preko *mesosalpinx*-a, koji predstavlja duplikaturu peritoneuma. Na preseku jajnika kunića uočava se *tunica albuginea*, sloj gustog, kolagenog vezivnog tkiva (Espey, 1967, Bjersing i Cajander, 1974), kora (*cortex ovarii*) ili *zona parenchimatosa*, u kojoj su smešteni folikuli u raznim fazama razvoja. Između njih se nalazi intersticijum, sa fibroblastima, intersticijalnim ćelijama, krvni i limfni sudovi i nervna vlakna, i srž (*medulla ovarii*) ili *zona vasculosa*, u kojoj su smešteni vezivo, veći ogranci krvnih i limfnih sudova i nervna vlakna. Intersticijalne ćelije kore jajnika su veoma brojne kod kunića i veoma aktivno proizvode ženske polne hormone (Pantić, 1996). U srži jajnika nalazi se veća nakupina mastocita, naročito oko krvnih sudova (Najafpour i sar., 2011).

Formiranje ovocita ženki kunića obuhvata nekoliko faza, koje su uglavnom prisutne kod većeg broja domaćih životinja:

- umnožavanje primordijalnih klicinih ćelija
- migracija primordijalnih ćelija u gonade
- kolonizacija gonada primordijalnim klicinim ćelijama
- diferencijacija primordijalnih klicinih ćelija u ovogonije
- proliferacija ovogonija

- započinjanje mejoze

- zaustavljanje u diploten fazi profaze I mejoze (Van den Hurk i Zhao, 2005, Gledić, 2012).

Klasifikacijom folikula (Hutt i sar., 2006) na jajniku kunića uočavaju se:

a) primordijalni folikuli, sastavljeni od ovocita okruženog slojem pločastih ćelija,

b) primarni folikuli, kod kojih je ovocit okružen prizmatičnim ćelijama,

c) sekundarni folikuli, u kojima ovocit okružuju dva ili više sloja granuloza ćelija sa dobro izraženim prizmatičnim oblikom i

d) tercijalni folikuli, sastavljeni od ovocita okruženog sa više slojeva granuloznih ćelija, prostorom između njih, koji je ispunjen tečnošću (*liquor folliculi*), i *theca* ćelijama, na spoljašnjoj površini.

Kod kunića, ovogeneza je završena za vreme prve dve nedelje neonatalnog života, uporedo sa rastom primordijalnih folikula (Gondos, 1969), tako da jajnici ženki u starosti 1-2 meseca već sadrže folikule sa više razvojnih faza ranog razvića (Lee i Dunbar, 1993, Lee i sar., 1996). Agregati membranskih kanala obrazuju veze koje dozvoljavaju komunikaciju između granuloza ćelija i između granuloza ćelija i ovocita, kroz faze razvoja folikula, sazrevanje ovocita i ovulaciju (Eppig, 2001). Jedino ovociti okruženi intaktnim kumulusnim ćelijama mogu pozitivno odgovoriti na hormonski signal steroida ili faktora rasta (Lorenzo i sar., 1997), što rezultira progresivnim razvićem folikula, rastom ovocita i njihovom maturacijom.

Ženke kunića proizvode poliovularne folikule, koji u fazi razvića mogu sadržati 2 do 3 ovocita, koji se razvijaju u zavisnosti od njihove intrafolikularne pozicije. Periferni ovociti imaju manje šansi za nastavljanje mejoze u odnosu na centralno lokalizovane ovocite, što ukazuje da svi ovociti iz jednog folikula ne mogu biti oplodeni (Al-Mufti i sar., 1988). Grupe folikula se kontinuirano razvijaju do antralnog stadijuma, pod uticajem FSH (Fleming i sar., 1984) i regresiraju u intervalima približno od 7 do 10 dana.

Zigoti kunića okruženi su ekstra-embrionalnim glikoproteinskim matriksom (*zona pellucida*) i sluzavim slojem, produktom sekrecije jajovoda, koji bivaju uklonjeni neposredno pre dodira sa endometrijumom (Betteridge, 1995). Sinteza i formiranje *zona pellucida*-e odigrava se za vreme početnih stadijuma folikulogeneze, pri čemu i ovocit i granuloza ćelije sintetišu proteine *zona pellucida*-e (Lee i Dunbar, 1993, Grootenhuis i sar., 1996). Iako se ekstracelularni matriks sastoji od tri glavna glikoproteina, u njemu može doći do modifikacije, koja dovodi do heterogenosti i može biti odgovorna za specifične mehanizme, kao što su: interakcija između jajne ćelije i spermatozoida, zaštita ovocita i embriona, imunski odgovor, selektivna metabolička barijera (Prasad i sar., 2000). Posebna pažnja usmerena je na *zona pellucida*-u za vreme ranog embrionalnog razvića, zbog toga što u toj fazi svi signali odnosa između materice i embriona prolaze kroz taj matriks. Modulacije matriksa, preveniraju ili olakšavaju širenje signala i označavaju ovu kompaktnu strukturu kao vredan materijal za istraživanje ranog embrionalno-materičnog odnosa (Herler i sar., 2002).

Za vreme folikulogeneze, primordijalni folikuli, sastavljeni od jednog sloja granuloznih ćelija, razvijaju se u sekundarne folikule, kod kojih spoljašnji sloj *theca* ćelija razvija vaskularnu mrežu, a granuloza ćelije povećavaju svoj broj i slojeve. Porast u zrele antralne folikule, povezan je sa postepenim povećanjem i proliferacijom kapilara *theca*-e, kao i sa hiperpermeabilitetom u ovulatornim i post-ovulatornim folikulima, posle stimulacije humanim horion-gonadotropinom (Macchiarelli i sar., 1995).

Corpus luteum je prelazna endokrina tvorevina, koja proizvodi progesteron, hormon zadužen za održavanje graviditeta, i kod kunića se održava za vreme graviditeta. Formiran je od ovuliranih folikula tokom procesa angiogeneze i remodeliranja tkiva, pod uticajem nekoliko endotelijalnih faktora, kao što su VEGF, TGF- α i FGFs, koji deluju lokalno (Schams i Berisha, 2004), zajedno sa luteolitičkim hormonima LH, estradiolom-17 α (Webb i sar., 2002) i najverovatnije i PGF_{2 α} . Unutar *corpus luteum*-a, funkcija svake ćelije regulisana je različitim lokalnim faktorima, uključujući limfokine, faktore rasta, prostanglandine i hormone.

Ravnoteža između luteotropnih i luteolitičkih aktivnosti može biti promjenjena u zavisnosti od starosti žutog tela.

Luteolitički mehanizam igra ključnu ulogu u reproduktivnoj fiziologiji, kontrolišući dužinu estrusnog ciklusa kod vrsta sa spontanom ovulacijom. Ovaj mehanizam važan je i kod kunića. Ako do fertilizacije ne dođe, ili je implantacija neuspješna, kao i na kraju gestacije, lutealna regresija će dovesti do propadanja nepotrebnog žutog tela i ukloniti progesteronski blok. Kod kunića lutealna regresija normalno počinje 14. dana pseudograviditeta i završava se oko 18. dana, kada progesteron opada do svoje najniže vrednosti (Browning i sar., 1980). Luteoliza je proces koji neizostavno vodi, kroz strukturalne i funkcionalne promene, ka apoptozi i kompletnom nestajanju žutog tela (Niswender i sar., 2000).

Vaskularizacija jajnika kunića razlikuje se od vaskularizacije jajnika drugih primata, domaćih životinja (Ellinwood, i sar., 1978), pacova, morskog praseta i hrčka (Del Campo i sar., 1972, Hossain O'Shea, 1983). Ovarijumi kunića poseduju dvostruko arterijsko snabdevanje krvlju, iz jajničke (*a. ovarica*) i materične arterije (*a. uterina*). Bifurkacija materične arterije formira utero-ovarijalnu granu, koja snabdeva krvlju vrh materičnog roga i jajovod, a koja sa primarnom granom jajničke arterije formira anastomozu (Najafpour i sar., 2011), povezujući na taj način vaskularnom vezom jajnik i matericu (Kuscu i sar., 2002).

Međutim, snabdevanje krvlju jajnika kunića uglavnom ne zavisi od utero-ovarijalne anastomoze (Del Campo i Ginther, 1972), jer kao veoma duga i tanka, ona ne predstavlja značajni izvor snabdevanja krvlju. *A. ovarica* odvaja se od abdominalne aorte (*Aorta abdominalis*) neposredno iza odvajanja bubrežnih arterija (*a. renales*) od abdominalne aorte, a zatim grana u dve grane. Kaudalna grana (*ramus uterinus a. ovaricae*) ovarijane arterije vaskulariše jajovod i materični rog, a kranijalna grana (*ramus ovaricus a. ovaricae*) uglavnom snabdeva jajnik (Burri Davis, 1951, Del Campo i Ginther, 1972, Nottola i sar., 1997). Venska drenaža, prati puteve arterijskog krvotoka, s tim što su vene manje izuvijane od arterija. Kranijalna grana ovarijalne arterije (*ramus ovaricus a. ovaricae*) ulazi u jajnik na hilus ovarii, bliže kaudalnom polu (Macchiarelli, 2000), teče paralelno sa

glavnom osovinom hilusa (Reynolds, 1947) i pritom pokazuje različite stepene uvijanja i grananja u srži ovarijuma. Kod gravidnih ženki *ramus ovaricus*, veoma dug i proširen, pravi spiralne uvoje (Nottola i sar., 1997), što je u korelaciji sa opštom obimnijom vaskularizacijom ovarijuma gravidnih ženki, jer u toku graviditeta *ramus ovaricus* snabdeva krvlju nekoliko voluminoznih žutih tela (Macchiarelli i sar., 1998). Krvni sudovi jajnika, posle ovulacije, postaju hiperemični i dilatirani, a prisutne su i edematozne površine između krvnih sudova u bazalnim zidovima preovulatornih folikula (Tadakuma i sar., 1993). Na apikalnom vrhu folikula, kapilari su komprimovani i njihov lumen se ne može videti. Sam vrh folikula pokazuje promenu boje i prozračnosti bazalnog zida (*macula pellucida*).

Male arteriole, koje izlaze direktno iz uvijenih arterija hilusa ovarijuma, snabdevaju krvlju spoljašnja kortikalna folikularna ležišta, bez prolaska kroz srž i unutrašnje kortikalne slojeve, kako je uobičajeno kod drugih životinjskih vrsta. Takođe, medularne arterije pokazuju izraženo uvijanje i grananje, ali bez formiranja pravog kortiko-medularnog kompleksa, prisutnog kod drugih sisara (Takaida i sar., 1987). Male kortikalne arterije, radijalno orjentisane, izlaze iz izuvijanih i razgranatih unutrašnjih medularnih arterija, dajući arteriole, koje penetriraju *theca*-e folikula. Bogati folikularni kapilarni pleksusi, formirani od ovih kortikalnih arteriola, drenirani su u vidu malih kolektivnih venula. Ovarijalnu vaskularizaciju kunića jednim delom čini uterina vaskularizacija, što se ogleda u oskudnoj vaskularizaciji putem utero-ovarijalne anastomoze i u zajedničkoj utero-ovarijalnoj veni, koja je u neposrednom kontaktu sa ovarijalnom arterijom, za razliku od vaskularizacije jajnika drugih sisara (Ellinwood i sar., 1978).

Inervacija jajnika sisara je simpatikusna i parasimpatikusna (Simić, 1988); simpatikusni nervi potiču iz kaudalnog dela torakalnog regiona kičmene moždine i prolaze kroz celijačni pleksus i ovarijalnu gangliju, pre ulaska u hilusni region jajnika. Parasimpatikusna nervna vlakna, koja su verovatno vagusnog porekla, takođe ulaze u *hilus ovarii*, pružajući se duž ovarijalnih krvnih sudova (*ramus ovaricus a. ovaricae*). Vlakna autonomnog nervnog sistema konvergiraju, najvećim delom, sa ovarijalnim vaskularnim sudovima, naročito u regionu *hilus ovarii* i srži

ovarijuma (Weiner i sar., 1975). Adrenergična nervna vlakna su ređe zastupljena kod kunića, u odnosu na druge primata (Stefenson i sar., 1981). Deo nervnih vlakana prolazi kroz koru ovarijuma i formira pleksus oko ovarijalnih folikula. Unutar folikula, nema nervnih vlakana, već su raspoređena i u *theca interna* i *theca externa folliculi*, ali ne i u granuloznom sloju. Neka vlakna završavaju se u miofibroblastima u ovom delu *theca-e* (Burden, 1972, Weiner i sar., 1975, Schmidh i sar., 1985).

2.1.2. Jajovod

Jajovod (*tuba uterina, salpinx, oviductus, Fallopian tube*) je kao tanku, veoma usku, vijugavu cev, koja izbija iz materičnih rogova, opisao još 1561 god. Gabriele Falloppio, u *Observationes Anatomicae* (Land, 1985). Ova sluzokožno-mišićna, duga i izuvijana cev (O'Malley, 2005) povezuje matericu (*cavum uteri*), odnosno njen proksimalni kraj i otvor na njemu (*ostium uterinum tubae uterinae*) sa peritonealnom šupljinom (*cavum peritonei*), a preko svog distalnog kraja i otvora (*ostium abdominale tubae uterinae*). Abdominalni otvor nalazi se na kranijalnom (*extremitas cranialis seu abdominalis*), levkasto proširenom delu jajovoda-*infundibulum*-u, koji se završava u vidu nepravilnih produžetaka-*fimbriae ovaricae*. *Fimbriae ovaricae* u toku oslobađanja jajne ćelije iz folikula dolaze u neposredni kontakt sa jajnikom i prihvataju jajnu ćeliju, koja se dalje transportuje ka materici.

Početni deo jajovoda je proširen u vidu *ampulla tubae uterinae*, koji je i najduži deo jajovoda, kod ženki kunića čini do 60% dužine jajovoda (Land, 1985) i u kome se, najčešće, dešava oplodjenje jajne ćelije. Na njega se nastavlja najproksimalniji, ali i najuži deo jajovoda, *isthmus tubae uterinae*, kod koga je promer lumena 1-2 mm u ampularno-istmusnom delu, do 1 mm u istmusno-uterusnom delu. Dužina celog jajovoda je oko 13-14 cm (Rebollar, 2011). Kaudalni deo jajovoda (*extremitas caudalis seu uterinus*), uliva se u odgovarajući rog materice. Jajovodi leže u *mesosalpinx*-u, naboru peritoneuma, koji pokriva veliki deo lateralne strane jajnika i zajedno sa *mesoovarium distale* i *lig. ovarii proprium* formira oko jajnika ovarijalnu burzu- *bursa ovarii* (Koning i Liebich, 2009).

Zid jajovoda sastoji se od tri sloja: *tunica mucosa*, *tunica muscularis* i *tunica serosa* (Brunton i Brinster, 1971). *Lamina epithelialis mucosae* je jednoslojan prizmatičan epitel (Abe, 1996), negde i višeredan prizmatičan epitel sa prizmatičnim trepljastim i prizmatičnim sekretornim ćelijama, kao i matičnim i interkalarnim ćelijama. Prizmatične trepljaste ćelije imaju važnu ulogu u transportu gameta (Odor i Blandau, 1973), dok je uloga sekretornih ćelija u sekreciji specifičnih sekretornih proizvoda (Oliphant, 1986), koji formiraju oviduktalni fluid, zajedno sa serumskim transudatom (Leese, 1988). Njihova sekrecija dostiže najviši nivo u estrusu (Richardson i Oliphant, 1981, Gott i sar., 1988). Ove epitelne ćelije proizvode različite funkcionalne molekule, kao što su enzimi i faktori rasta (Carlsson i sar., 1993, Morishita i sar., 2002), a interakcija između epitelnih ćelija jajovoda i gameta može odigrati važnu ulogu u završnom sazrevanju muških gameta (Ellington i sar., 1993). *Lamina propria mucosae* sastoji se od rastresitog veziva bogatog vezivnim vlakanima, dobro je vaskularizovana i bogata limfnim sudovima, čime daje turgor epitelnim naborima i drži ih u erektilnom stanju.

Tunica mucosa je naborana, a epitel u predelu *infundibulum*-a je gusto trepljast; trepljaste ćelije čine preko polovine epitelnih ćelija. U ampularnom delu jajovoda, *tunica mucosa* sadrži 3-5 uzdužnih nabora, između kojih se nalazi mnoštvo intermedijalnih nabora, koji formiraju virtuelni lumen, kao i dobro organizovan sistem džepova u međuprostorima (Yaniz i sar., 2000). Trepljaste ćelije čine 40-60% epitelnih ćelija, pri čemu su treplje brojnije u naborima mukoze, a pri vrhu se njihov broj smanjuje (Vasquez i sar., 1980). Trepljaste ćelije su pokrivene kinocilijama. Kinocilije imaju veoma važnu ulogu u transportu čestica u pravcu toka luminalnog sekreta u reproduktivnom traktu, tako što svojim pokretima usmeravaju transport sekreta ka *uterus*-u. Sekretorne ćelije imaju kupolasto oblikovanu površinu i prekrivene su sekretornim mikroresicama ili mikro-naborima, koji formiraju kompleks sa susednim ćelijama. U jajovodu su trepljaste ćelije veoma brojne, naročito u fimbrijama, a njihov procenat opada od *ampulla*-e ka *isthmus*-u (Hafez, 1972).

Mukoza u predelu *isthmus tubae uterinae* sadrži 4-5 niskih i blago zaokruženih nabora, a broj trepljastih ćelija je smanjen na 20-25 % ukupnog broja epitelnih ćelija. Ciklične promene, izazvane različitim nivoom ovarijalnih steroida, dovode do morfoloških promena kod trepljastih i sekretornih ćelija, u vidu povećanja u veličini ili broju citoplazmatskih granula i mitohondrija. Za vreme visoke koncentracije estrogena karakteristična je pojava gustih trepljastih ćelija i prominirajućih sekretornih ćelija, dok se za vreme lutealne faze broj i visina trepljastih ćelija smanjuju (Abe i Okinava, 1993). Sekretorna aktivnost epitela jajovoda pokazuje maksimum u vreme ovulacije (Erikson i sar., 1994), što dovodi do povećanja količine sekreta u jajovodu (Killian i sar., 1987, Killian i sar., 1989). Treplje pomeraju znatno veću ovuliranu jajnu ćeliju polako, čime se postiže njeno prolazno zadržavanje u jajovodnom epitelu (Lam i sar., 2000).

Oplođenje se dešava zajedničkim delovanjem mehanizama aktivnog i pasivnog transporta između spermatozoida, kompleksa kumulus-ovocit, epitela i sekreta jajovoda. Posle oplođenja, embrioni u ranom stadijumu razvića bivaju pasivno transportovani u matericu, serijom veoma dobro koordiniranih mehaničkih pokreta, u kojima dominiraju aktivnost treplji i glatkih mišića. Ove aktivnosti potiču od različitih "pace-maker" mesta, a mehanizmi njihovog delovanja su odgovorni za kontakt između hormona i hranljivih sastojaka iz jajovodnog sekreta i gameta i embriona, čime garantuju normalno oplođenje i embrionalni razvoj, više nego samo kontinuirani transport (Muglia i Motta, 2001, Germana i sar., 2002). Kada jajna ćelija ili embrion jednom budu uhvaćeni od strane treplji jajovoda, aktivnost treplji u transportu jajne ćelije ka materičnoj šupljini postaje važnija od kontraktilnosti jajovoda (Osada i sar., 1999). Lumen *isthmus*-a je vrlo uzan i sadrži viskozni sekret, a kontrakcije *myosalpinx*-a su redukovane (Hunter, 2005). Materično-jajovodna veza, koja poseduje sfinkter, reguliše kretanje sperme prema ampularnom regionu (Muglia i Motta, 2001), kao i vreme prebacivanja embriona od jajovoda do materice.

Tunica muscularis je, u predelu *infundibulum*-a, tanka i sastoji se iz spoljnog longitudinalnog i unutrašnjeg cirkularnog sloja, dok je u predelu *isthmus*-a veoma dobro razvijena, u vidu spoljašnjeg i unutrašnjeg longitudinalnog sloja, sa

cirkularnim slojem izmedju njih (Land, 1985). David i Czernolobinsky (1968), kao i Nilsson i Reinius (1968) navode da se *tunica muscularis* u predelu jajovodno-materične veze sastoji iz longitudinalnog i cirkularnog sloja, koji se nastavljaju i u predelu *isthmus tubae uterinae*, dok u predelu *ampulla-e tubae uterinae* postoji samo cirkularni sloj.

David i Czernolobinsky (1968) pritom ukazuju na to da je spoljašnji sloj longitudinalni, i da se nastavlja na longitudinalni sloj *isthmus-a*, a unutrašnji cirkularni, i da se nastavlja na cirkularni sloj *isthmus-a*, dok Nilsson i Reinius (1968) tvrde da se spolja nalazi cirkularni, a unutra longitudinalni sloj. Kushiya (1969), suprotno ovim mišljenjima, navodi da se i u predelu *ampulla-e* nalaze spolja longitudinalni, a unutra cirkularni sloj, za razliku od Muglia i sar. (1991), koji ukazuju da se u predelu *isthmus-a* i *ampulla-e* nalazi kompleksna mreža nejasnih slojeva.

Deo jajovoda koji se spaja sa *uterus-om*, poseduje spoljašnji longitudinalni sloj, a koji predstavlja nastavak longitudinalnog sloja materice. Snopovi idu paralelno jedni sa drugom, kao i sa glavnom osovinom jajovoda i formiraju dobro definisani neprekidni mišićni sloj koji obavija proksimalni deo *isthmus-a*. Mišićni sloj, koji leži ispod longitudinalnog sloja, biva komprimovan od strane mišićnih snopova, koji idu dublje, od površine ka bazi sluzokožnih nabora. Potpuno na površini, ovi snopovi prate neujednačene, cirkularno postavljene strukture i često se granaju. U dubljim slojevima oni postaju nepravilni, anastomozirajući u nekoliko grana, koje se pružaju u različitim pravcima, što formira pleksiformnu strukturu. Neki snopovi dopiru do baze sluzokožnih nabora i opisuju široke zavoje, prateći longitudinalne isprekidane formacije.

Myosalpinx u predelu *isthmus-a* sadrži površne longitudinalne trake, celom dužinom, koje se iznenada savijaju, kako se približavaju *ampulla-i*, prelazeći u mišićni omotač na koji naležu. Za razliku od dela jajovoda koji prelazi u matericu, ovde ne postoji spoljašnji longitudinalni sloj koji potiče od materice, kao i vaskularni pleksus. U predelu *ampulla-e*, ove longitudinalne trake se nastavljaju, prateći isti smer (Muglia i sar., 1992).

Tunica serosa se sastoji od endotelnih ćelija i vezivnog tkiva sa krvnim sudovima. Ona prelazi u *mesosalpinx*.

Arterijska vaskularizacija jajovoda je dvojaka. Jajovod snabdevaju arterijskom krvlju *a. ovarica* i *a. uterina*, tako da proksimalne dve trećine jajovoda snabdeva *a. uterina*, a *a. ovarica* ostalu trećinu (Najafpour i sar., 2011). Ove arterije grade šantove u jajovodu, kao i u *mesosalpinx*-u. Venska drenaža prati arterijske tokove. Razgranata kapilarna mreža nalazi se u *tunica mucosa*-i, *tunica muscularis* i *tunica serosa*-i.

Autonomna inervacija je simpatikusna i parasimpatikusna. Simpatikusna preganglijska vlakna polaze iz torakalnog i lumbalnog dela (Th10-L2) i završavaju u gornjem mezenteričnom ganglionu, odakle postganglijska vlakna prolaze kroz hipogastrični pleksus i inervišu *isthmus tubae uterinae* i proksimalni deo *ampulla-e tubae uterinae*. Ostala simpatikusna preganglijska vlakana, koja polaze iz Th10-Th11, spajaju se u celijačnoj, aortnoj i renalnoj gangliji i šalju postganglijska vlakna za distalni deo *ampulla-e* i *fimbriae ovaricae*. Parasimpatikusna inervacija potiče od vlakana *n. vagus*-a, iz ovarijalnog pleksusa. Intersticijalni segment *isthmus*-a snabdeven je postganglijskim vlaknima, koja potiču iz terminalne ganglije karličnog pleksusa, u koga ulaze vlakna iz S2-S4.

Distribucija holinergičkih vlakana u zidu jajovoda kunića razlikuje se od distribucije ovih vlakana u jajovodu žena, jer u bazalnim partijama *tunica mucosa*-e jajovoda kunića postoji samo nekoliko holinergičkih nervnih vlakana. Najveća gustina ovih vlakana je u mišićnom sloju, što je povezano sa motilitetom jajovoda, i to uglavnom u *isthmus*-u jajovoda. U graviditetu, progesteron smanjuje broj holinergičkih nervnih vlakana u jajovodu, u svim slojevima (Kraus i sar., 1991).

2.1.3. Materica

Materica (*uterus*, grč. *metra*, *hystera*) kod kunića je po tipu *uterus duplex*, pri čemu se materica sastoji od dva potpuno odvojena kanala, koji se odvojeno otvaraju u rodnicu (Koning i Liebich, 2009), za razliku od ostalih domaćih životinja sisara, koji imaju matericu po tipu *uterus bicornis* (Nikeli sar., 1943, Sisson i sar., 1953, Ellenberger-Baum, 1977, Simić i sar, 1986, Šijački i sar., Mrvić 2006), a koja poseduje vrat (*cervix uteri*), telo (*corpus uteri*) i rogove (*cornu uteri*).

Uterus duplex sastoji se iz dva odvojena *uterus*-a (Kanavama i sar., 1992), koji su, sa spoljašnje strane, spojeni medijalno u predelu vrata materice. *Uterus duplex* kunića se sastoji iz dva vrata materice-*cervix uteri*, na koje se nastavljaju rogovi materice-*cornu uteri*. Materica kunića se nalazi većim delom u trbušnoj, a manjim u karličnoj duplji, što zavisi od faze reproduktivnog ciklusa u kome se ženka kunića nalazi. Kod mladih jedinki, površina materice je glatka i pokazuje oskudnu mišićnu masu, a zajedno sa tkivom jajnika i rodnice, reaguje proliferativnim promenama na dejstvo estrogena, što rezultira povećanjem njene veličine (Aragona i sar., 1998, Bai i sar., 2000), naročito u pogledu dužine materičnih rogova i vrata materice (Hernandez i sar., 2010).

Cornu uteri predstavljaju kranijalni deo materice, veoma su dugi, oko 13-14 cm (Rebollar, 2011), izuvijani i međusobno divergiraju, put kranijalno i ventralno, zauzimajući ventralni deo abdomena. Vise na *lig.lata uteri* i dosta su pokretni. Na rogove materice se kaudalno nastavljaju dva vrata materice, koji se po svojoj čvršćoj konzistenciji razlikuju od rogova materice. Svaki *cervix uteri* poseduje sopstveni kanal, *canalis cervicis uteri*. Na njima se nalaze po dva nezavisna otvora, sa kojima su povezani sa šupljinama rogova materice, *orificium uteri internum*, i dva centralna, cirkularna otvora *orificium uteri externum*, preko koji se kaudalno nastavljaju na rodnicu, po tipu *vagina simplex*. *Cervix uteri duplex* ventralno naleže na mokraćnu bešiku i *pecten ossis pubis*, dok se dorzalno iznad njega nalazi *rectum*.

Zid materice sastoji se iz tri sloja: *tunica mucosa (endometrium)*, *tunica muscularis (myometrium)* i *tunica serosa (perimetrium)*.

Tunica mucosa se sastoji od jednoslojnog prizmatičnog žlezdanog epitela, različite visine (*lamina epithelialis mucosae*), sa mnogobrojnim materičnim žlezdama- *glandulae uterinae*, koje predstavljaju uvrate epitela u krzno (*lamina propria mucosae*) i koje su najaktivnije u periodu estrusa i graviditeta, a čiji se otvori vide na površini sluzokože materice, koju čine trepljaste i sekretorne ćelije (Motta i Andrews, 1976). Trepljaste ćelije u endometriju su rasute između žlezdanih ćelija, u malim grupama ili pojedinačno, a njihov broj varira od 46-90 %. Preko cele njihove površine gusto su rasute cilije, a takođe i brojni mikrovili. Sekretorni mikrovili žlezdanih ćelija su okrugli i kraći nego u jajovodu (Hafez i Kanagawa, 1972). Sekretorne ćelije, koje ograničavaju materičnu sluzokožu, karakteristične su po rasutim mikrovilima, i jednoj, ili ponekad dve primarne cilije. Mnogi od mikrovila, koji izbijaju iz sekretornih ćelija i oblažu otvor žlezdi, su duži od mikrovila ostalih sekretornih ćelija. Za vreme sekretorne faze, morfološke promene na sekretornim ćelijama postaju evidentne. Ispupčenja ćelija na apikalnoj površini, različite veličine, ovoidnog ili sferoidnog oblika, pružaju se u lumen. Površina tih ispupčenja može biti relativno glatka, ili pokazuje tanke, nepravilne mikroekstenzije. Jedno ili više ovih ispupčenja mogu se pojaviti bilo gde na ćelijskoj površini i često povećavaju svoju veličinu, sve dok ne obuhvate celu ćelijsku površinu. Kako se njihova masa uvećava, njihovi bazalni delovi se sužavaju, sve dok njihova veza sa matičnom ćelijom ne bude u vidu tanke drške. Posle apokrine sekrecije, na ćelijskoj površini može ostati invaginacija, nalik krateru. Sa početkom sekretorne faze, sekretorne ćelije, koje se nalaze u regionu žlezdi, su prve koje prepoznaju signale za akumulaciju i sekreciju materijala (Motta i Andrews, 1976). Promene u vidu retrakcije površine ekstenzija na mikrovilima, i formiranja velikih loptastih ispupčenja, zahvaljujući akumulaciji materijala apikalne mase, predstavljaju izraženu odliku aktivnih sekretornih ćelija.

Epitel sluzokože materice kunića prolazi kroz intenzivnu diferencijaciju, neposredno pre implantacije blastocista, uključujući ubrzanu proliferaciju i spajanje susjednih ćelija (Davies i Hofman, 1975). Transformacija endometrija je

povezana sa gubljenjem površinskog negativnog naboja (Anderson i Hoffman, 1984). Specifične alteracije u sastavu proteina i saharida membrane epitelnih ćelija i njenom glukokaliksi javljaju se u vreme neposredno pre implantacije, dok se u vreme implantacije epitelna membrana modifikuje na mestima implantacije blastocista (Anderson i sar., 1986).

Lamina propria mucosae sadrži vezivne ćelije i vlakna, nervne završetke i splet kapilara, a sastoji se iz debljeg, funkcionalnog dela i tanjeg bazalnog sloja.

Tunica mucosa cervicis oblaže cervikalni kanal i obrazuje složene nabore, od kojih su posebno izraženi uzdužni i transverzalni. *Endocervix* obrazuje primarne, sekundarne i tercijalne nabore (Kanagawa i sar., 1972). Produkcija citoplazmatskih inkluzija u epitelnim ćelijama *cervix*-a je pod uticajem estrogena, međutim, njihovo oslobađanje u lumen cervikalnog kanala dešava se pod dejstvom progesterona, za vreme lutealne faze (Hafez i sar., 1971, Riches i sar., 1975, Suzuki i Tsutsumi, 1981). Trepljaste ćelije *cervix*-a nalaze se pojedinačno, ili u grupi, i sadrže nekoliko citoplazmatskih granula, kao i dobro razvijene kinocilije, čiji procenat varira od 46-90%. Treplje mogu pokretati oslobođene sekretorne granule, vezane za površinu žlezdanih ćelija, kao i cervikalnu sluz iz uzanih kripti ka lumenu *cervix*-a (Hafez i Kanagawa, 1972).

Tunica muscularis ima dva sloja, od kojih je površni longitudinalni (*stratum longitudinale*), i unutrašnji, jače izraženi kružni (*stratum circulare*), a između kojih se nalazi *stratum vasculare*, sloj bogat krvnim sudovima, koji dopiru iz mezometrijuma. *Myometrium* je naročito dobro izražen u predelu vrata materice.

Regulacija kontraktilnog stanja materice postignuta je spregom endokrinih, autonomnih i mehaničkih faktora. Materične kontrakcije mogu biti izazvane stimulacijom miometrijskih alfa-adrenergičkih receptora kateholaminima, a inhibicija materične aktivnosti stimulacijom beta-adrenergičnih receptora (Pose i sar., 1962). Endogeni kateholamini mogu izazvati bilo ekscitaciju, bilo inhibiciju aktivnosti materice, u zavisnosti od predominacije nekog od ova dva receptora. Adrenergički odgovor miometrijuma regulisan je steroidnim hormonima, tako da kada je materica pod dominantnim uticajem estrogena, dobijen je alfa-adrenergični

odgovor, administracijom kateholamina ili stimulacijom simpatikusnog nerva. Suprotno, kada je materica pod dejstvom progesterona, alfa-adrenergični odgovor je značajno smanjen (Nesheim, 1974). Jedan od mogućih mehanizama, kojim progesteron može izazvati snižavanje alfa-adrenergičnog odgovora miometrijuma, je smanjenje broja funkcionalnih alfa-adrenergičnih receptora, direktnim delovanjem progesterona na miometrijum. U materici, izloženoj dejstvu samo estrogena, alfa-adrenergični receptori mogu biti u većem broju i odgovor miometrijuma na kateholamine će biti kontrakcija, dok pod dejstvom progesterona, broj alfa-adrenergičnih receptora biva smanjen, dozvoljavajući ispoljavanje beta-adrenergičkih inhibitornih efekata kateholamina na miometrijum. Gustina alfa-adrenergičnih receptora u materici, na koju deluje estrogen, daleko veća od gustine ovih receptora u materici koja je pod dejstvom progesterona (Williams i Lefkowitz, 1977).

Tunica serosa je površni omotač materice, koja predstavlja produžetak seroze mezometrijuma. *Mesometrium* je široka duplikatura seroze, kojom je materica pričvršćena za dorzalni trbušni zid lumbalnog predela i dorzalni karlični zid. Između listova mezometrijuma nalazi se velika količina snopova glatkih mišićnih vlakana, koji prelaze u longitudinalni mišićni sloj materice. Krvni sudovi, koji vijugaju kroz mezometrijum, ulaze u matericu na mestu gde se mezometrijum pripaja za nju. Seroza mezometrijuma prelazi na matericu, gradeći spoljni omotač materice, *perimetrium*, dok vezivno tkivo između seroznih listova mezometrijuma, zajedno sa krvnim i limfnim sudovima, i nervima, čini *parametrium*.

Arterijska vaskularizacija *uterus*-a potiče od *a. uterinae* i *a. ovaricae*, koje se pružaju vijugavo kroz *lig. lata uteri*. Kaudalna grana *a. ovaricae* daje grane za matericu i za vrh materičnog roga. Uterina grana *a. ovaricae* anastomozira sa proksimalnom granom *a. uterinae* (Kunel i Busch, 1992, Razi i sar., 2010, Najafpour i sar., 2011). Na taj način se uspostavlja vaskularna veza između jajnika i materice (Kim i sar., 2007).

A. uterina odvaja se od *a. iliaca interna* i dovodi krv u kranijalni deo *cervix*-a i rodnicu. Svaka od *aa. uterinae* ide paralelno sa materičnim rogom i grana se na

medijalnu i lateralnu granu. Medijalna grana vaskulariše zadnji deo materičnog roga i anastomozira sa *a. uterina* druge strane. Lateralna grana ide u kranijalni deo materičnog roga i proksimalni deo jajovoda, a anastomozira sa ovarijalnom arterijom. Arterije i vene materice smeštene u mezometrijumu, poznate kao mezometrijalne arterije i vene, granaju se i dopiru do anti-mezometrijane strane materičnog roga, kao cirkumfleksne arterije. One daju ogranke za ventralno lokalizovane uterine arterije, koje su povezane sa istoimenim arterijama druge strane. Ventralne uterine arterije, kao i cirkumfleksne arterije, ulaze u miometrijum, i završavaju arteriolama u endometrijumu, ispod materičnog epitela. Njihov završetak je u vidu kapilara, koji formiraju subepitelijalni kapilarni pleksus, a koji je povezan sa venulama, koje se vraćaju u miometrijum, da bi u endometrijumu obrazovale mikrovaskularni venski pleksus (Kunel i Busch, 1992).

Perimetrium materičnih rogova, *tunica serosa* jajovoda i *medulla* jajnika su delovi reproduktivnog trakta sa najviše krvnih sudova, što je potvrđeno značajno većim brojem mastocita u ovim delovima, a čija degranulacija i oslobađanje histamina imaju važnu ulogu u procesu angiogeneze, i neovaskularizacije (Najafpour i sar., 2011). Za vreme graviditeta, fetus, smešteni bliže jajovodu, imaju više raspoloživog prostora od fetusa u sredini materičnih rogova, ili bliže vratu materice (Belabbas i sar., 2013), što je povezano manjom kompeticijom za dostupno mesto i njegovu bolju snabdevenost krvlju (Argente i sar., 2003). Bolja snabevenost krvlju udružena je sa većom dostupnosti materičnog prostora, jer veći raspoloživ prostor dozvoljava većem broju krvnih sudova da dopru do implantacionog mesta (Argente i sar., 2008). Moce i sar. (2004) navode da broj krvnih sudova, koji dospevaju do svakog implantacionog mesta, 28. dana graviditeta, značajno utiče na težinu fetalne placente, tj. da je je veći broj krvnih sudova povezan sa boljom snabdevenošću hranljivim materijama i posledično, boljim razvojem placente. Istoimene vene prate arterije.

Simpatikusni nervi prolaze kroz *plexus uterinus* i *plexus pelvicus*. Parasimpatikusna vlakna materice dolaze iz karličnog spleta - *plexus pelvicus*, posredstvom odvodnog spleta - *plexus uterinus*. Nervi prate krvne sudove materice.

2.1.4. Rodnica

Rodnica (*vagina, colpos*) ženki kunića je duga, cilindrična sluzokožno-mišićna cev (Barberini i sar., 1991), koja se prostire celom dužinom karlične duplje, od *cervix uteri*, do stidnice (*vulva*). Zauzima položaj ventralno od *rectum*-a, dorzalno od mokraćne bešike i njenog izvodnog kanala, a lateralno od zidova karlične duplje, i predstavlja fibro-muskularni kopulatorni organ (Hernandez i sar., 2010).

Rodnica ženki kunića je po tipu *vagina simplex*. Veoma je duga, u poređenju sa dužinom tela ženki kunića (Manning i sar., 1994), oko 13-14 cm (Barberini i sar., 1991), ili 14-19 cm (Rebollar, 2011). Kranijalni deo vagine, *fornix vaginae*, leži oko *portio vaginalis uteri*, i nastavlja se kaudalno na predvorje- *vestibulum vaginae*, koje se završava ulazom u rodnicu- *introitus vaginae*. U predelu *vestibulum-a vaginae* uliva se izvodni kanal mokraćne bešike, *urethra*, preko *orificium urethrae externum*, oko 6 cm proksimalno od ulaza u rodnicu (Wingerd, 1984). Deo rodnice distalno od *orificium urethrae externum* naziva se *urethrovagina*, a deo proksimalno od njega *cervicovagina* (Rebollar, 2011). Neposredno iznad ovog otvora nalazi se struktura nalik valvuli, polumesečastog oblika, koja predstavlja uretrovaginální sfinkter (Noyes i sar., 1958). Na dorzalnem delu vestibuluma nalazi se *gl. bulbourethralis*, a na ventralnoj površini vestibuluma se u predelu urogenitalne aperture projektuje glavić klitorisa- *glans clitoridis*.

Zid vagine sastoji se iz sluznice (*tunica mucosa*) i mišićnog sloja (*tunica muscularis*), a spolja je u kranijalnom delu obavijena serozom-peritoneumom, dok se na površini njenog kaudalnog dela nalazi vezivno-tkivna adventicija (*adventitia*).

Tunica mucosa ima dva sloja: epitel- *lamina epithelialis mucosae* i krzno- *lamina propria mucosae*. *Tunica mucosa* gradi veoma izražene uzdužne nabore i poprečne *rugae vaginales* (Bergman i sar., 1996). Vaginalna mukoza kunića pokazuje upečatljive razlike u odnosu na druge vrste, uključujući i čoveka

(Barberini i sar., 1991). Uprkos morfološkim i funkcionalnim promenama u vagini, koje su rezultat delovanja hormona, *tunica mucosa vaginae* pokazuje neke generalne karakteristike, nezavisno od faze polnog ciklusa u kome se životinja nalazi. Epitel u predelu *portio vaginalis uteri*, *fornix vaginae* i gornje 2/3 *vaginae* nije pločast slojevit, već sa visokim ćelijama, raspoređenim u jednom sloju, nalik prizmatičnom epitelu cervikalnog kanala kod drugih vrsta, uključujući i čoveka (Hafez, 1972, Odor i sar., 1989). *Ectocervix* i *fornix vaginae* su obavijeni trepljastim ćelijama i ćelijama bez treplji, sa mikrovilima, koje su vrlo slične ćelijama endocervikalnog epitela. Mukoza vagine je po svojoj strukturi specifična, jer unutrašnji vaginalni sloj ne obrazuje prave žlezde, već je pokriven parijetalnim uvratima. Apikalna sekretorna ispupčenja epitelnih ćelija posle koitusa su veoma izražena (Barberini i sar., 1991), dok se aktivnost mikrovila u otpuštanju sekretornih, sluzavih granula povećava (Rebollar, 2011), a sekret distribuira po površini spermatozoida.

Zastupljenost trepljastih ćelija i ćelija bez treplji se menja u zavisnosti od njihove udaljenosti od glavne ose cervikalnog kanala. Trepljaste ćelije nisu podjednako raspoređene u ovom epitelu. One su obilno raspoređene na površini *portio vaginalis uteri* i *fornix vaginae*, a ispod ovog dela *vaginae* postaju malobrojne, ili postoji samo nekoliko cilija prizmatičnih ćelija. Mikrovili u ovom delu su tako raspoređeni da epitel dobija palisadni izgled. Više kaudalno, u predelu prelaska prizmatičnog u pločast epitel, u visini gornjeg ruba karlične simfize, epitel vagine se ponovo sastoji iz ćelija oba tipa.

Tipični epitel vagine, pločast slojevit epitel, nalazi se samo u donjoj trećini vagine, u uretrovagini, od nivoa karlične simfize do *vestibulum-a* vagine (Barberini i sar., 1991). Pločast slojevit epitel, koji se sastoji od pet slojeva ćelija, ovičen je površinskim ćelijama, koje pokazuju strukturu nalik mozaiku svojim dobro definisanim, nepravilno poligonalnom oblikom. Ove ćelije su potpuno pokrivene gustim mikrovilima. Na površini nekih od ovih ćelija nalaze se rasute nepravilne i izuvijane strukture, nastale spajanjem susednih mikrovila, a koje su prisutne i u vaginama drugih životinjskih vrsta, i čoveka, kao mikro-grebeni. One su veoma razgranate, nekad toliko da pokrivaju celu površinu ćelije.

Mikrovili, za vreme perioda posle koitusa, otpuštaju mnogo više sekretornih vezikula, koje sadrže sluz, čime dolazi do kontakta između cilijarnih snopova i glava spermatozoida i distribucije ovog sekreta preko cele površine spermatozoida. Čelije bez treplji postaju poligonalne i odvojene jasno izraženim prostorom, formirajući epitelni tepih. Neke od njih obrazuju kupolastu površinu, sakrivenu veoma dugim mikrovilima, po čemu dobijaju izgled hrizantema (Barberini i sar., 1991). Penis kunića deponuje spermu u uretrovaginuu, odakle je ženski reproduktivni trakt prenosi iznad uretrovaginualne valvule, i to samo 5% deponovanog semena (Overstreet i Cooper, 1978). Vagina kunića je idealna sredina za produžen opstanak spermatozoida i ubrzo posle koitusa, spermatozoidi, sposobni za oplodjenje, transportuju se iznad *cervix-a*, ostavljajući semenu tečnost u delovima reproduktivnog trakta iza njih (Drobniz i Overstreet, 1992). Populacija progresivno pokretljivih spermatozoida ostaje aktivna u rodnicu, grliču materice i materici u periodu od 16 h (Cooper i sar., 1971), za koji, u 98% slučajeva, dolazi do oplodnje jajne ćelije. Kontakt između sekretornih kapljica mikrovila i spermatozoida, koji podseća na isti u materici (Motta i sar., 1977, Barberini i sar., 1978), ukazuje da ovaj deo genitalnog trakta takođe doprinosi održivosti spermatozoida (Barberini i sar., 1991).

Kranijalni deo mukoze je, deset dana posle koitusa, hipertrofisan i sastoji se iz veoma izduženih nabora, odvojenih dubokim, paralelnim žlebovima. Epitelne ćelije su bujne, a njihove ivice uvek dobro ograničene. Ovakvu strukturu formiraju dugi i gusto upakovani mikrovili, okrenuti ka lumenu kanala, pri čemu dobijaju, već pomenute, oblike nalik hrizantemi. Ove ćelije, bogate velikim i nepravilnim ispupčenjima, pokrivaju površinu mukoze (Barberini i sar., 1991).

Imunski odgovor vagine zavisi od celularnog i humanog odgovora. Vaginalna mukoza je veoma često mesto za inicijaciju mnogih virusnih infekcija. Leukociti se oslobađaju u roku od 15 min., kao odgovor na prisustvo spermatozoida u grliču materice (Pandya i Cohen, 1985). Ovaj fiziološki mehanizam imunskog odgovora javlja se kao odgovor na inseminaciju i karakteriše ga leukocitna fagocitoza spermatozoida (Drobniz i Overstreet, 1992). Cervikalnom leukocitozom biva uklonjen višak spermatozoida iz ženskog reproduktivnog trakta

i sprečava se njihov prolazak kroz vrat materice, posle prolaska fertilnih spermatozoida, tako da ženke ne postanu senzibilisane na spermatozoide.

Vaginalni sekret sadrži imunoglobuline, zahvaljujući lokalnoj sekreciji i iz seruma (Berhman i sar., 1970). Dva tipa imunoglobulina su detektovana u vagini: IgG, sličan serumskom IgG, i sekretorni IgA (Gomez i sar., 2010). Analizom distribucije osnovnih ćelija imunog sistema, pre i posle ovulacije, upotrebom intravenske injekcije HCG-a, Gu i saradnici (2005) su utvrdili da posle ovulacije dolazi do porasta broja limfocita u *tunica mucosa vaginae* i ispod epitela, u poređenju sa ženkama pre ovulacije. T limfociti su bili dominantni limfociti u ženskom reproduktivnom traktu, dok je B limfocita bilo samo nekoliko. Kao i kod drugih vrsta, i kod kunića su T limfociti odgovorni za lokalni imunitet protiv infekcija i uspostavljanje ravnoteže između Th1 i Th2 imunog odgovora, kao i tolerancije i odbijanja implantacije (Roit, 1997).

Zapaljenska reakcija izazvana iritirajućim sastojcima ili nepravilnim postupcima pri veštačkom osemenjavanju, može izazvati prenošenje patogena, oštećenjem zaštitnih epitelnih slojeva sluzokože, i oslobađanje proinflammatoryh citokina, sposobnih da regrutuju neutrofile, limfocite i monocite (Trifonova i sar., 2007). Interleukini IL-1, IL-6 i IL-8 se pojavljuju postepeno, u malim koncentracijama, od strane epitelnih ćelija cervikovagine, a značajno su indukovani prisustvom proinflammatoryh stimulusa i najčešćih polno prenosivih patogena (Fichorova i sar., 2004). Ovo potvrđuje da jedan od uzroka smanjene fertilitet i može biti zdravstveni status ženki (Gram i sar., 2002), jer zapaljenje ili infekcija genitalnog trakta može dovesti do produženja održivosti žutog tela (Boiti i sar., 1999), infiltracije materice leukocitima, smanjenje sinteze prostanglandina i povećanja reapsorpcije spermatozoida.

Jednoslojni prizmatičan epitel *cervicovaginae* ima veću sposobnost apsorpcije od ostalog dela vagine. Volumen, viskozitet i pH vaginalne tečnosti su faktori koji bitno utiču na vaginalnu apsorpciju. Vaginalna sluz je prisutna u malim količinama za vreme estrusa (Blandau, 1973). Kiselost vagine od pH 7-8 je zastupljena celom dužinom vagine. Apsorpcija se može odigrati transcelularno,

difuzijom koja zavisi od koncentracije sastojaka, paracelularno, pasivnim ili aktivnim transportom. Apsorpcija se odvija u dve faze: razlaganje supstancije u vaginalnom lumenu i njihov prolazak kroz ćelijsku membranu (Richardson i Illum, 1992).

Lamina propria mucosae, koja se sastoji od elastina i kolagena, je bogato snabdevena krvnim i limfnim sudovima, naročito u predelu uretrovagine (Oh i sar., 2003). Sekretija, poreklom iz vaginalnog zida, je po prirodi transudat, i produkt je vaskularnog pleksusa, koji obavija vaginu. Vaginalna sekretija pomaže u zaštiti vagine od infekcija.

Tunica muscularis ima spoljašnji longitudinalni i unutrašnji cirkularni sloj. U predelu uretrovagine mišićni sloj je značajno smanjen (Oh i sar., 2003). Kontraktilnost vaginalnih glatkih mišića kunića regulisana je dejstvom steroidnih hormona (Kim i sar., 2004). Životinje sa ovariektomijom pokazivale su značajnu atrofiju vaginalne muskulature i smanjenje visine epitela, što je posledično dovelo i do smanjenja debljine vaginalnog zida. Estrogen, aplikovan infuziono, doveo je do povećanja visine epitela vagine, u poređenju sa životinjama koje nisu tretirane, dok je mišićni sloj bio samo delimično obnovljen. Testosteron je, za razliku od estrogena, doveo do kompletnog obnavljanja mišićnog sloja, a samo delimično do povećanja visine epitela. Estradiol može predstavljati značajan regulator vaginalne kontraktilnosti i posledično činioc koji održava komponente semene tečnosti na odgovarajućem mestu, gde mogu biti apsorbovane.

Vagina, kao target tkivo za estrogen, progesteron i androgene, odgovara na njihovo delovanje mnogobrojnim mehanizmima. Estrogen ima veoma važnu ulogu u regulaciji vaskularizacije vagine, preko aktivacije endotelne sinetaze azot-oksida. Gubitak vezivnog tkiva i intenzivna zamena glatkih mišićnih vlakana masnim ćelijama u kavernoiznom telu klitorisa, posle hirurške ovariektomije, dovodi do smanjenja krvnog protoka kroz vaginu. Hormoni, koji nastaju usled rasta folikula, žutog tela ili njegove regresije, povezani su sa histološkim i histohemijskim promenama u vagini i udruženi sa izmenama u njenim pasivnim električnim svojstvima (Rebollar, 2011).

Adventitia sadrži rastresito vezivno tkivo i omogućuje povezivanje ovog organa sa okolnim organima.

Zid vagine snabdeva krvlju *a. vaginalis*, a istoimena vena obrazuje venski splet u samom zidu vagine. Kaudalni deo vagine i predvorje arterijskom krvlju snabdeva *a. pudenda interna*.

Vagina predstavlja bogato inervisan organ. U mukozi su raspoređena senzitivna mijelizovana nervna vlakna. Normalna vaginalno-cervikalana stimulacija izaziva neuroendokrine promene i promene u ponašanju, uključujući oslobađanje neurotransmitera, nonepinefrina i azot oksida, kao molekule okidače. Jake kontrakcije mogu biti izazvane epinefrinom ili nonepinefrinom, tako da je kontraktilna funkcija više pod uticajem simpatikusa, nego parasimpatikusa (Oh i sar., 2003). Efekat promene nivoa endogenih polnih hormona je promena gustine receptora ili afiniteta receptora prema neurotransmiterima, a što definiše i odgovor na parenje (Rebollar, 2011).

2.1.5. Stidnica

Stidnica (*vulva*) je završni deo spoljnih ženskih polnih organa i čine je dve usne- *labia pudendi*, koje se spajaju ventralno i dorzalno, gradeći ventralnu komisuru- *commissura labiorum ventralis* i dorzalnu komisuru- *commissura labiorum dorsalis*. Ove dve usne stidnice ograničavaju otvor na stidnici- *rima pudendi*, koji je kod kunića u obliku proreza (Hafez, 1970). U predelu *commissura labiorum ventralis* nalazi se dražica (*clitoris*). Usne stidnice sastoje se iz kože, mišićnog sloja i sluzokože. Koža ovog dela je bogata lojnim i znojnim žlezdama, obrasla je dlakom spolja, a sa unutrašnje strane prelazi u kutanu sluzokožu, koja se nastavlja na sluzokožu rodnice.

Arterijsku krv u stidnicu dovodi *a. pudenda interna*, a odvede istoimene vene.

2.2. Imunološki aspekti ženskih reproduktivnih organa Kalifornijskog kunića (*O. cuniculus domesticus*)

Sluznica reproduktivnog trakta, po svojim strukturnim i funkcionalnim osobinama, predstavlja deo zajedničkog mukoznog imunskog sistema. Mukozni imunski sistem reproduktivnog trakta se po određenim karakteristikama razlikuje od sistemske imunosti (Pudney i sar., 2005). U donjem delu trakta ona pruža više mehaničku zaštitu od patogena (Rodriquez i sar., 2013), dok u gornjem delu reproduktivnog trakta predstavlja mesto antigen specifičnog odgovora. Saglasno tome, sluznica reproduktivnog trakta se karakteriše obilnom limfnom drenažom (Robertson, 2000), prisustvom brojnih limfohemopoetičnih ćelija i solubilnih medijatora imunskog odgovora. Imunski procesi koji se odvijaju u sluznici reproduktivnog trakta su kompleksni i uglavnom su usmereni ka obrazovanju imunolološke tolerancije prema aloantigenima deponovanog semena, odnosno privremenoj modulaciji majčinog imunskog odgovora za vreme graviditeta (Muller i sar., 2009, Machado i sar., 2014). U ovim procesima učestvuju različite subpopulacije leukocita, prevashodno T limfocita, čija aktivacija dovodi do anergije ili aktivne supresije (Robertson, 2000). Ubrzo nakon deponovanja semena pri parenju, unutar površinskog sloja ćelija *cervix*-a i *uterus*-a, dešavaju se evidentne promene u populaciji leukocita. Inflatorni odgovor je iniciran kada sastojci semene plazme reaguju sa epitelnim ćelijama uterusa, izazivajući kaskadu u sintezi pro-inflatornih citokina, koja dovodi do pregrupisanja i aktivacije antigenprezentujućih ćelija (APC) (Robertson i sar., 2003).

Stečeni imunitet reproduktivnog trakta je prevashodno zasnovan na prisustvu T limfocita, koji predstavljaju dominantnu limfocitnu populaciju u ženskom reproduktivnom traktu ljudi, goveda i miševa (Johansson i sar., 1999). Distribucija T ćelija je opisana u endometrijumu, dok su podaci o njihovom rasporedu u uterusu ili u drugim delovima ženskog reproduktivnog trakta veoma oskudni. (Otsuki i sar., 1990). Efektorne komponente ćelijskog imunog odgovora reproduktivnog trakta čine pomoćnički CD4⁺ i citotoksični CD8⁺ limfociti, čija se

primarna aktivacija odigrava u regionalnim limfnim tkivima (Mahnke i sar., 2002).. Ključnu ulogu u procesu njihove aktivacije imaju rezidentne APC. Nakon aktivacije, antigen specifični T limfociti se upućuju u reproduktivni trakt, na mesto prisustva potencijalnih patogena ili spermalnih aloantigena. Centralno mesto imunskog odgovora na aloantigene mužjaka i potencijalne patogene unete spermom je *cervix* (Sharkey i sar., 2012). Slično ostalim regijama mukozalnih površina, diferencijacija subpopulacija CD4⁺ T-ćelija se odvija u pravcu Th1, Th2, i Th17 citokinskog profila, odnosno regulatornih (Treg) limfocita. Osobnost ove regije leži u tome da pored citokina na ove procese utiču i polni hormoni (Machado i sar., 2014).

U poređenju sa ostalim vrstama, kunić takođe ima jedinstvene karakteristike rasporeda imunskih ćelija u reproduktivnom traktu. Porast broja T ćelija u materici kunića posle ovulacije se razlikuje od porasta koji se javlja kod žena. Broj T ćelija u endometriju znatno je veći u proliferativnoj nego u sekretornoj fazi, dok se u ostalim delovima reproduktivnog trakta ne registruje povećanje broja T limfocita posle izazvane ovulacije. Značajan uticaj na raspored i funkciju T limfocita u različitim delovima reproduktivnog trakta zabeležen je u toku proliferativne faze kod žena i u fazi estrusa glodara (White i sar., 1997). Razlika između ovih vrsta predstavlja različiti odgovor ćelija imunog sistema na nivo progesterona za vreme estrusnog ciklusa ili posle izazivanja ovulacije.

Budući da T limfociti čine okosnicu specifične imunosti u reproduktivnom traktu, prisustvo APC u sluzokoži reproduktivnog trakta je od ključnog značaja za započinjanje i regulaciju ćelijske imunosti. Dendritske ćelije (DCs) i makrofagi su glavne APC u celokupnom organizmu, uključujući i reproduktivni trakt. Nekoliko različitih subsetova DCs i makrofaga, lokalizovanih u mukozi ženskog reproduktivnog trakta, predstavljaju strateške činioce mukozalnog sistema, čija su regrutacija i funkcije vođene polnim hormonima.

Glavne APC ženskog reproduktivnog trakta su DCs, koje su od ključnog značaja za funkcionalnu integraciju između urođenog i stečenog imuniteta. Prisustvo ovih ćelija zabeleženo je u subepitelijalnoj stromi uterusa i u endometriju, dok se u vagini nalaze u epitelnom sloju (Lijima i sar., 2008).

Izlaganje patogenima ili inflamatornom stimulusu, dovodi do sazrevanja DCs, koje potom u regionalnim limfnim čvorovima indukuju aktivaciju antigen specifičnih T limfocita. Rezultat ove aktivacije može biti pokretanje imunskog odgovora, ali i indukcija imunološke tolerancije, zavisno od funkcionalnog statusa DCs (Plaks i sar., 2008). Funkcionalni status DCs se nalazi pod aktivnim uticajem faktora mikrosredine. Pored proinflamatornih i imunoregulatornih medijatora produkovanih od strane ćelija sluzokože reproduktivnog trakta, važnu ulogu u modulaciji funkcije APC može imati i sama semena tečnost muškaka. Ona može sadržati imunoregulatorne faktore koji su od značaja za odvijanje imunološke tolerancije. Tako je na primer pokazano da TGF- β , prisutan u semenoj plazmi ljudi, glodara i domaćih životinja, predstavlja glavni stimulatorni agens u post-koitalnom inflamatornom odgovoru, koji je neophodan u indukciji imunološke tolerancije prema aloantigenima muškaka (Robertson i sar, 2002). Takođe je pokazano da je prisustvo TGF- β iz seminalne plazme povezano i sa indukcijom Treg limfocita (Machado i sar., 2014).

Drugu važnu subpopulaciju APC prisutnu u reproduktivnom traku čine makrofagi. Makrofagi, kao profesionalni fagociti, imaju važnu ulogu u prepoznavanju patogena, ali i indirektnoj stimulaciji imunskog sistema preko produkcije citokina i hemokina. Njihovo veće prisustvo je detektovano u stromi endometrijuma i vezivnom tkivu miometrijuma, u poređenju sa tkivom endo- i ektocerviksa (Rodriguez-Garcia i sar., 2013). Priliv makrofaga u endometrijumu raste neposredno pre menstruacije, dok je u vagini njihov broj konstantan za vreme celog ciklusa. Ovo upućuje na pretpostavku da je broj makrofaga u endometrijumu pod uticajem estrogena i progesterona (Hickey i sar., 2011). Makrofagi su najbrojniji za vreme ovulacije i za vreme inflamatornih reakcija (Carruba i sar., 2003), dok tokom graviditeta glavnu ulogu imaju makrofagi lokalizovani u decidui (Nagamatsu i sar., 2010).

Imajući u vidu značaj APC u aktivaciji T limfocita, ispitivanje distribucije APC i spoznaja njihovih funkcionalnih karakteristika je od velike važnosti za razumevanje mehanizama ćelijske imunosti reproduktivnog trakta. Budući da APC snažno ispoljavaju molekule glavnog kompleksa tkivne podudarnosti (MHC),

ekspresija MHC molekula II klase (MHC-II) se može koristiti za ispitivanje prisustva i distribucije APC. Međutim, budući da su MHC-II molekuli, osim na DCs, ispoljeni još i na B limfocitima, makrofagima, aktiviranim T limfocitima, kao i na određenim epitelnim i neoplazmatskim ćelijama (Kulaga i sar., 1986), prilikom njihove upotrebe u identifikaciji APC treba se rukovoditi kriterijumima detekcije visokog nivoa ekspresije. Dosadašnja ispitivanja distribucije MHC-II molekula u reproduktivnom traktu ljudi su pokazala da su MHC-II⁺ ćelije u velikom broju prisutne u *cervix*-u i vagini, odnosno u manjoj meri u krznu cervikalne i vaginalne sluznice (Johansson i sar., 1999). Ove ćelije su kod krava lokalizovane na površini glandularnog epitela, u vezivnom tkivu krzna oko žlezda, ili oko krvnih sudova, i to najviše u uterusu, u odnosu na druge anatomske delove reproduktivnog trakta (Eren i sar., 2008). Distribucija MHC-II⁺ ćelija kod kobilica, za vreme različitih faza reproduktivnog ciklusa, nije podjednaka, već je broj ovih ćelija viši u telu uterusa, nego u rogovima uterusa, za vreme faze estrusa (Tunon i sar., 1999).

Ispitivanjem distribucije MHC-II⁺ ćelija u reproduktivnom traktu ženku kunića utvrđeno je prisustvo ovih ćelija u sluzokoži jajovoda, vrata materice i vagine najčešće i pre i posle ovulacije, a u endometriju naročito posle ovulacije. Opisano je više pozitivnih ćelija koje su u epitelu vrata materice i vagine bile bezoblične, sled čega je teško prepoznati njihove granice. Pretpostavlja se da bi one mogle biti Langerhansove ćelije ili makrofagi. Varijacije u rasporedu pozitivnih ćelija između različitih delova reproduktivnog trakta su očigledne. U jajovodu su pozitivne ćelije uglavnom smeštene u krznu dok se retke pozitivne ćelije mogu naći u epitelu. U vratu materice pozitivne ćelije su lokalizovane u, ili neposredno ispod epitela, sa samo nekoliko pozitivnih ćelija u krznu (Gu i sar., 2005).

B limfociti su za razliku od T limfocita retko prisutni u reproduktivnom traktu ispitivanih vrsta sisara (Bronson i sar., 1996, Pudney i sar., 2005, Mor, 2010, Wira i sar., 2010, Hafner i sar., 2013, Takeuchi i sar., 2013). Sprovedena istraživanja, bazirana na imunohistohemijskoj detekciji imunoglobulina, ukazuju na prisustvo IgA⁺ i IgG⁺ plazma ćelija u reproduktivnom traktu ženke miševa i jajovodu žena (Parr B. i Parr E., 1985; Kutteh i sar., 1990). Pored toga, IgA⁺ ćelije su opisane u u endometriju, gde se mogu uočiti u bliskoj interakciji sa T ćelijama i

sporadičnim makrofagima (Otsuki i sar., 1990). Budući da su imunoglobulini detektovani u sluzokoži reproduktivnog trakta, primarna uloga opisanih ćelija je u lokalnoj produkciji antitela. Istraživanja novijeg datuma ukazuju na dominaciju IgG nad IgA antitelima (Machado i sar., 2014). Količina imunoglobulina u cervikalno-vaginalnom sekretu je prevashodno regulisana delovanjem polnih hormona. Smanjena sekrecija antitela je potvrđena tokom tokom ovulacije (Beagley i Gockel, 2003). Smanjenje imunoglobulina tokom folikularne faze i njihovo povećanje za vreme lutealne faze, može predstavljati jedan od mehanizama koji omogućavaju preživljavanje spermatozoida i uspešnu fertilizaciju (Machado i sar., 2014).

Imunohistohemijska detekcija imunoglobulina kod kunića ukazuje na postojanje IgM i IgA pozitivnih ćelija. Opisan je mali broj rasutih IgM⁺ ćelija u jajovodu, vratu materice i vagini. Ove ćelije su veoma retke u materici kontrolnih životinja i kod onih koje su imale ovulaciju, što navodi na zaključak da izazivanje ovulacije nema uticaja na broj ili raspored B ćelija u reproduktivnom traktu. Nekoliko IgM⁺ ćelija je uglavnom nađeno u stromi vrata materice. Pozitivne IgA ćelije nisu uobičajene u bilo kom delu reproduktivnog trakta kunića. Pozitivne IgM ćelije su uglavnom prisutne u krznu jajovoda. U materici su detektovane subepitelijalno ili oko materičnih žlezdi, dok su u *cervix*-u lokalizovane subepitelijalno ili dubokoj stromi *cervix*-a. Njihovo prisustvo u vagini je pokazano neposredno ispod epitela ili u samom krznu vagine. Osim ovih ćelija, opisane su IgA⁺ ćelije koje su prisutne duž apikalnog i bazalnog dela epitela materice (Gu i sar., 2005).

Urođenoubilačke ćelije (NK) ćelije spadaju u važne činioce imunosti reproduktivnog trakta. Osim citotoksičnog svojstva, ove ćelije imaju važnu ulogu u regulaciji zapaljenskog odgovora, aktivaciji makrofaga i citotoksičnih T limfocita (Amjadi F. i sar., 2014). Broj NK ćelija je nizak u ranoj proliferativnoj fazi, da bi najveći nivo dostigao na kraju sekretorne faze (Givan i sar., 1997). NK ćelije pokazuju značajnu ulogu u održavanju trudnoće, pri čemu je njihov broj najveći na kraju prve trećine graviditeta, a najniži na kraju graviditeta. Njihova aktivnost takođe može biti pod uticajem polnih hormona (Wira i sar., 2010).

Imunske ćelije, poput monocita, makrofaga, NK ćelija i DCs su značajan izvor imunoregulatornih citokina i hemokina u ženskom reproduktivnom traktu. Biološka efekat citokina i hemokina uslovljen je ekspresijom njihovih receptora na targetnim ćelijama. Ovi medijatori učestvuju u regrutaciji leukocita na mesto inflamacije i njihovoj sledstvenoj aktivaciji. Hemokini privlače imunske ćelije u tkivo, dok ih citokini diferenciraju i aktiviraju. Mnogi od ovih medijatora su sekretovani na površini epitela, pri čemu postižu veću koncentraciju, koja je neophodna za stimulaciju i privlačenje imunskih ćelija na površinu epitela (Amjadi F. i sar., 2014). Sekretacija hemokina i citokina je pod direktnim ili indirektnim uticajem polnih hormona (Ochiel i sar., 2008, Hickey i sar., 2011).

Neutrofili, kao ćelije urođene imnosti su prisutne u svim tkivima ženskog reproduktivnog trakta (Paul i sar., 1997). U prisustvu određene koncentracije hemokina, mogu da prođu endotelnu barijeru i eliminišu patogene fagocitozom, kao i da otpuste citokine i antimikrobne sastojke, poput defenzina (Faurichou i sar., 2002). Veliki priliv neutrofila u lumen uterusa može izazvati inseminacija, pri čemu ove ćelije imaju ulogu u uklanjanju suvišne sperme ili potencijalnih patogena. Ova migracija je udružena sa akumulacijom makrofaga, DCs, granulocita i limfocita u endometrijalnoj stromi (Robertson, 2007).

Reproduktivni trakt ženki kunića je, kao i kod ostalih sisara, veoma složen dinamički sistem organa, koji prolazi kroz mnogobrojne morfološke i fiziološke promene za vreme reproduktivnog ciklusa, a pod uticajem hormona hipotalamusa, hipofize i jajnika. Značajnu ulogu u regrutaciji i aktivaciji leukocita u ženskom reproduktivnom traktu imaju polni hormoni i inflamatorni medijatori (Jabbour i sar., 2009, Wira i sar., 2010, Wira i sar., 2015). Pored toga što ostvaruju svoju primarnu ulogu u reproduktivnim funkcijama jedinke, polni hormoni učestvuju u raznim funkcijama vezanim za inflamaciju i imunitet reproduktivnog trakta (Hansen, 2010). Ovi hormoni su ljučni regulatori imunskog odgovora u ženskom reproduktivnom traktu i igraju veoma važnu ulogu u cikličnim promenama imnosti (Nguyen i sar., 2014).

Estrogen, preko svojih receptora na leukocitima reguliše broj, migraciju i funkciju leukocita, tokom različitih procesa u reproduktivnom traktu. Mnogi fiziološki reproduktivni procesi pokazuju klasične znake zapaljenja i često su udruženi sa ekspresijom inflamatornih medijatora, citokina i hemokina (Jabbour i sar., 2009). Proces ovulacije praćen je invadiranjem leukocitima, makrofagima i limfocitima, koji sekrecijom proteaza dovode do slabljenja zida folikula, čime omogućuju oslobađanje jajne ćelije (Oakley i sar., 2010). Inflamatorni procesi u endometriju su takođe regulisani delovanjem estrogena i prilivom leukocita (King i Critchley, 2010), pri čemu infiltracija ovog tkiva leukocitima ne obezbeđuje samo zaštitu protiv patogena, već učestvuje u razgradnji i regeneraciji endometrijalnog tkiva, posredstvom raznih medijatora, pre svega proteaza, citokina i hemokina. Polimorfonuklearni leukociti posredstvom sekretovane arginaze mogu dovesti do privremene supresije majčinog imunskog odgovora, čiji su nosioci T limfociti, za vreme normalnog graviditeta (Muller i sar., 2009). Estrogen u visokim koncentracijama suprimira citotoksični i urođeni imunski odgovor, ali stimuliše proizvodnju antitela (Straub, 2007). Progesteron utiče na produkciju citokina i generalno favorizuje Th2 imunski odgovor. Značajan uticaj ovog hormona ogleda se u uticaju na infiltraciju tkiva reproduktivnog trakta limfocitima, NK ćelijama i makrofagima. On može dovesti do narušavanja funkcije NK ćelija i posledično do smanjenje ćelijske citotoksičnosti zavisne od antitela (Nguyen i sar., 2014).

Istraživanja kod glodara i ljudi pokazala su da su faza polnog ciklusa i nivo hormona jajnika imali značajan uticaj na broj, mesto i funkciju imunskih ćelija u reproduktivnom traktu (White i sar., 1997). Kod kunića, kao životinja sa indukovanom ovulacijom, estrogen je dominantan hormon jajnika, dok ne dođe do parenja, koje izaziva sazrevanje folikula, ovulaciju i stvaranje žutog tela, pri čemu progesteron preuzima dominantnu ulogu. Iako su Otsuki i sar. (1990) pokazali da posle izazivanja ovulacije broj T ćelija u materici kunića raste, efekat ovulacije na T ćelije u drugim delovima reproduktivnog trakta i na i distribuciju drugih imunskih ćelija, kao što su MHC-II⁺ ćelije, još uvek nije bio detaljno istražen.

Istraživanje osnovnih mehanizama imunskog odgovora kod kunića, prethodnih decenija, bilo je ograničeno nedostatkom reagenasa koji mogu da odrede specifične grupe leukocita. Primenom protočne citofluorimetrije, analizirana je antigenska specifičnost niza monoklonskih antitela, koja su produkovana sa ciljem njihove upotrebe u identifikaciji različitih subpopulacija leukocita kunića (Kulaga i sar., 1986). Ispitivanjem reakcije produkovanih antitela, identifikovano je nekoliko značajnih markera.

Jedan od molekula, koji pokazuje najveću rasprostranjenost na leukocitima kunića, otkriven je pomoću VC21 monoklonskog antitela. Ovaj antigen je slabo prisutan na limfocitima i trombocitima, ali veoma na neutrofilima, monocitima i makrofagima. Interesantno je da je ovaj antigen u različitoj meri ispoljen i na eritrocitima.

Drugi antigen od značaja za identifikaciju leukocita je otkriven pomoću RPN3/57 monoklonskog antitela. Ovaj antigen ima ograničenu raspodelu u tkivima, sa visokim nivoom ekspresije u timocitima, T-ćelijama i neutrofilima, a sa niskom ekspresijom u trombocitima. Pored ovih, kao veoma koristan marker za identifikaciju T-ćelija pominje se molekul koji je identifikovan L11/135 monoklonskim antitelom. Primenom protočne citofluorimetrije i imunohistohemijskih metoda ustanovljeno je da ovaj marker predstavlja ekvivalent leukosijalinu, koji je glavni sijaloglukoprotein T-ćelija i timocita. Reaktivnost L11/135 antitela, odnosno ekspresija molekula koje ovo antitelo prepoznaje, u najvećoj meri je vezana za timocite i T-ćelije, dok je u manjoj meri moguća na monocitima i makrofagima.

Treći značajni molekul za opisivanje limfocita kod kunića je CD5 molekul. Značaj CD5 molekula kao markera T limfocita u imunohistohemijskim studijama na modelu kunića postaje evidentan nakon studije Pospisil i sar. (2009), koji su pokazali da se monoklonsko antitelo KEN-5 skoro isključivo vezuje za CD5 na T limfocitima, a neznatno na B limfocitima (3-6 %). CD5 pripada superfamiliji proteinskih SRCR receptora (eng. Scavenger Receptor Cysteine Rich), tzv. receptora „čistača“ (Abbas i Lichtman, 2008). Kao ko-stimulirajući molekul u T

ćelijskoj aktivaciji, CD5 igra veoma važnu ulogu za vreme razvoja T limfocita, i reguliše stvaranje i/ili funkcije Treg ili iTreg, a takođe je marker nekih Breg limfocita. CD5 je presudan imunomodulator u homeostatičkim i inflamatornim uslovima, što ostvaruje svojom ekspresijom na Treg ili Breg limfocitima (Soldevila i sar., 2011). KEN-5 pozitivne ćelije su lokalizovane u epitelu i subepitelnom vezivu jajovoda, vrata materice i vagine kunića (Gu i sar., 2005). Međutim, u endometrijumu je primećen dvostruki ili trostruki porast KEN-5⁺ ćelija nakon izazivanja ovulacije. Tačan broj pozitivnih ćelija u epitelu vrata materice i vagine nije mogao biti utvrđen, zato što se neke pozitivne ćelije pojavljuju u paru u endometrijumu posle ovulacije, zbog čega je teško izdvojiti pojedinačne pozitivne ćelije. S druge strane, u jajovodu i materici kontrolnih kunića bilo je prisutno manje od 20 KEN-5⁺ ćelija po mm². Procenjeno je da je u *cervix*-u bilo prisutno više pozitivnih ćelija (~20-50 ćelija po mm²), i da su pozitivne ćelije (~50-100 ćelija po mm²) bile prisutne i u vagini.

3. BIOLOŠKI PODACI O ISPITIVANOJ ŽIVOTINJI

Kunić (*Oryctolagus cuniculus*) pripada klasi *Mamalia*, redu *Lagomorpha*, porodici *Leporidae*, rodu *Oryctolagus*, vrsti *Cuniculus* (Dorit i sar., 1991, Fox, 1994, Hickman i sar., 2004, Stevanović i sar., 2013). Naziv roda potiče od grčkih reči orikto, u prevodu alatka za kopanje, i lagos, što znači zec. Porodici *Leporidae* pripadaju i divlji zečevi. Domestifikacija divljeg Evropskog zeca počinje od V veka, u severnoj Evropi, gde su monasi u manastirima gajili zečeve kao izvor hrane. Dugogodišnjim ukrštanjem i selekcijom, današnji primerci kunića gajenih za meso dostižu telesnu masu od 7 kg, za razliku od svojih predaka, koji su težili oko 1 kg.



Slika 1 Kalifornijski kunić (*Oryctolagus cuniculus domesticus*)

Kalifornijski kunić (Californian White rabbit) je nastao u Americi, ukrštanjem Novozelandskog belog i Ruskog kunića sa tamnošnjim kunićima, a

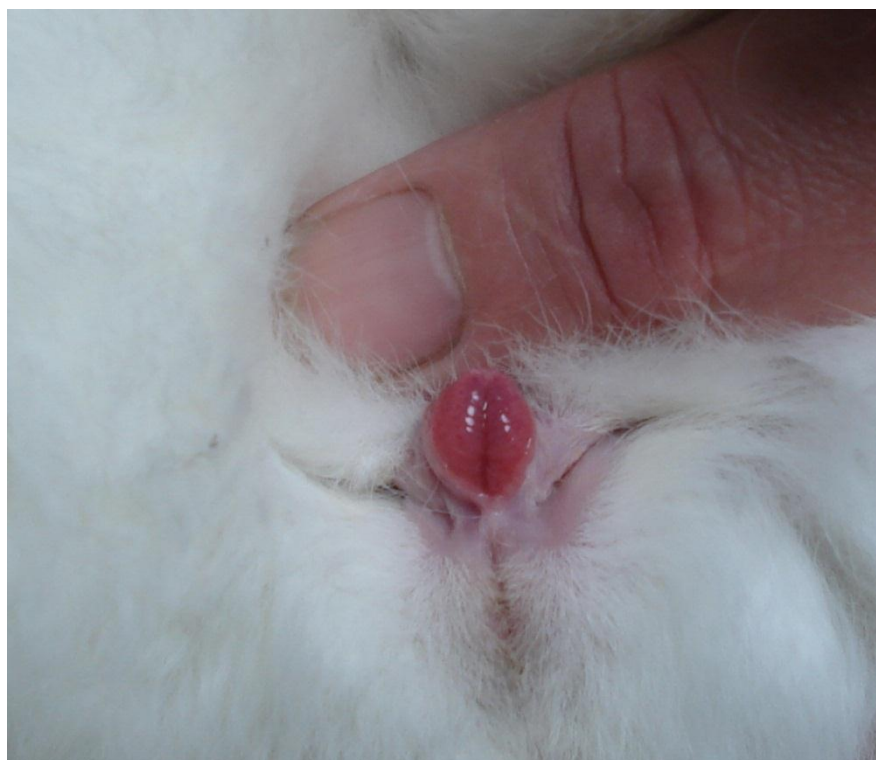
prezentovan je po prvi put 1928. god. u Kaliforniji, kao rasa kunića za krzno i meso. Karakteristike kunićarske proizvodnje su velika plodnost kunića i veoma brz porast njihovog podmlatka (Hafez, 1970), a temelj profitabilne proizvodnje su najbolja rasplodna grla (Kapitan, 2006). Meso kunića je idealna životna namirnica, jer njegova organoleptička svojstva zadovoljavaju ukus savremenog potrošača, pocenat proteina je visok- 16,2-25%, a nivo holesterola je nizak (Polak i sar., 2006). Visok sadržaj proteina, niska kalorična vrednost (427-849 kJ/100 g svežeg mesa), visoka svarljivost (90%), svrstavaju meso kunića u dijetetske namirnice (Ali, 2007).

Kalifornijski kunić je bele boje, sa crnim ušima i crnim poljima na njušci, šapama i repu (Slika 1). Spada u albino rase, kao i Novozelandski kunić. Iako je po svom izgledu sličan glodarima, podaci o genskoj sekvenci i redosledu proteina pokazuju da je kunić bliži primatima nego glodari (Graur i sar., 1996). Generalno plašljive i neagresivne životinje mogu pokazati agresivno ponašanje jedino u slučaju odbrane, udaranjem o pod kaveza ili ujedanjem. Imaju dobro razvijena čula i veoma su osetljivi na kateholamine. Mada su u prirodi noćne životinje, u laboratorijskim uslovima ispoljavaju dnevni režim ponašanja (Jilge, 1991). Njihov skelet čini 7% ukupne telesne mase (Harkness, 1995), a skeletni mišići 50% telesne mase (Brewer, 1994). U gornjoj vilici imaju dva para sekutića, glodnjake i paraglodnjake (Stevanović i sar., 2013), koji nemaju anatomske korene (elodonti) i pokazuju permanentni rast. Uši su im duge, pljosnate, dobro vaskularizovane, sa termoregulatornom i auditornom ulogom. Neke vrste imaju vrlo razvijen podbradak - kožni nabor na ventralnoj strani vrata. Broj otkucaja srca u minuti je 200-300, a frekvencija disanja je 32-60 u minuti (Gillet, 1994).

Kunići su herbivori i koprofagi. Cekum je prostran, njegova zapremina je deset puta veća od zapremine trbušne duplje. Na njegovom spoju sa ileumom nalazi se nakupina limfoidnog tkiva- *sacculus rotundus*, dok su Pajerove ploče lokalizovane duž ileuma, a cecalni apendiks se kao veća skupina limfoidnog tkiva nalazi na distalnom kraju cekuma. *Sacculus rotundus* i cecalni apendiks čine 50% ukupnog limfnog tkiva kunića. Normalan dnevni feces je suv, sastavljen od nesvarenih biljnih vlakana, dok je noćni tečan, nastaje kao proizvod cecalne

fermentacije, bogat je vitaminom B i proteinima i kunići ga konzumiraju. Uretralni otvor kod mužjaka je okrugao, dok je kod ženki kao prorez, što pomaže u determinaciji polova. Reproductivni trakt ženki karakteriše *uterus duplex* i *vagina simplex*, kao i hemohorijalna placenta (Carter, 2001, Fisher i sar., 2012), tako da krv majke prolazi kroz sinusoidne prostore, gde se odvija transfer nutritivnih sastojaka u fetalnu cirkulaciju (Jones i Hunt, 1983).

Pubertet se javlja kada se dostigne telesna zrelost, u uzrastu od 4-6 meseci kod rasa srednje veličine (Hafez, 1970, Fisher i sar., 2012), a reproduktivni ciklus traje 5-6 god. kod mužjaka i oko 3 god. kod ženke (Pattos, 1994). Suprotno glodarima, kunići ne pokazuju pravilni polni ciklus, zbog odsusva stimulatornog efekta progesterona na njihovo seksualno ponašanje (Beyer i sar., 2007), iako određeni ritam u polnoj prijemčivosti postoji (Suzuki i Tsutsumi, 1981), tako da period prijemčivosti, koji traje 4-6 dana, prati period od 2-4 dana, u kome polna prijemčivost ne postoji (Patton M., 1994).



Slika 1a. Ženka Kalifornijskog kunića u estrusu, vidljivo edematozna i crvena *vulva*

Pod povoljnim uslovima, ženka kunića pokazuje znake estrusa u dužem vremenskom periodu, za vreme koga se folikuli na jajniku kontinuirano razvijaju do antralnog stadijuma i regresiraju, čime je broj folikula sposobnih za ovulaciju konstantan. Ako do parenja ne dođe, folikuli na jajniku ostaju veliki i aktivni 12 do 16 dana, kada počinje njihova regresija i zamena novim folikulima u porastu. Aktivni folikuli su prisutni za vreme sezone parenja, izuzev u prelaznom periodu, kada nova grupa folikula raste, a stara regresira. Odsustvo spremnosti za parenje se može pojaviti ukoliko je ženka u stadijumu linjanja, laktacije ili neuhranjena, jer je razvoj folikula tada obustavljen (Hafez, 1970).

Ovulacija je indukovana (Gu i sar., 2005, Fisher i sar., 2012, Sohn i Couto, 2012) i javlja se 9-13 h posle kopulacije, najčešće 10 h (Overstreet i sar., 1980, Ju i sar., 2001). Produženi estrus, stimulisan estrogenom, završava se posle parenja (Beyer i sar., 2007). Crvena i otečena vulva (Slika 1a), refleks stajanja i lordoza, ugibanje kičme pri dodirivanju leđa, kao i markiranje specifičnim mirisom (Hoffman i Gonzales-Mariscal, 2007) ukazuju na spremnost za parenje (Sohn i Couto, 2012). Ventromedijalna, ventolateralna i njima pripadajuća kaudalna regija hipotalamusa odgovorne su za lordozu uzazvanu delovanjem estrogena (Beyer i sar., 2007), dok progesteron inhibira sekreciju specifičnog mirisa (Hoffman i Gonzales-Mariscal, 2007). Spontana ovulacija kod kunića može biti izazvana koitusom, električnim podražajima glave ili lumbalnog dela kičmene moždine, ili parenteralno, HCG injekcijom, što kuniće čini dobrim modelom za istraživanje mehanizma ovulacije (Tadakama i sar., 1993). Međutim, ovulacija ne može biti izazvana mehaničkim draženjem grlića materice, kao kod mačaka.

Graviditet traje 30-32 dana, odnosno oko 31 dan (Fisher i sar., 2012), što može zavisi od dužine života žutih tela. Smanjen unos hrane u toku 2 do 3 dana prethodi porođaju. On nastupa najčešće u ranim jutarnjim časovima, pri čemu normalan porođaj traje oko 30 minuta. Normalne pozicije fetusa pri porođaju su prednja i zadnja (Hafez, 1970).

Leglo može imati 1-22, a najčešće 6-8 mladunaca, što zavisi od pariteta, ishrane i sredine; veličina legla može rasti do starosti od 3 godine, kada počinje da

opada. Mladunci su prosečne telesne mase oko 40 g. Mladunci počinju da čuju sa 7, a vide sa 10 dana, za razliku od mladunaca divljeg Evropskog zeca koji vide odmah po rođenju i obrasli su dlakom. Godišnje daju 4-6 legala. Životni vek kunića je 8-10 god. (Catey, 2000), a divljeg Evropskog zeca 7-8 god. (Peacock, 2009).

4. CILJ I ZADATAK ISTRAŽIVANJA

Cilj ovog istraživanja bio je da se utvrde i upotpune podaci o topografiji ženskih polnih organa Kalifornijskog kunića (*O. cuniculus domesticus*), njihovoj vaskularizaciji, histološkim promjenama u ženskom reproduktivnom traktu kunića tokom različitih faza polnog ciklusa, kao i njegovoj imunološkoj reaktivnosti tokom ovih faza.

Polazeći od cilja istraživanja, postavljeni su sledeći zadaci istraživanja:

1. Položaj i dužina prostiranja karlične duplje
2. Merenje ulaza, izlaza, visine i širine karlice
3. Topografski položaj (in situ) *ovarium*-a
 - morfološke karakteristike: dužina, širina, boja i oblik *ovarium*-a i morfološke karakteristike *bursae ovarii*
 - mikroskopska građa *ovarium*-a
 - vaskularizacija *ovarium*-a
4. Topografski položaj (in situ) *tubae uterinae*
 - morfološke karakteristike: dužina, širina, boja i oblik *tubae uterinae*
 - mikroskopska građa *tubae uterinae*
 - vaskularizacija *tubae uterinae*
5. Topografski položaj (in situ) *uterus*-a i *cervix*-a
 - morfološke karakteristike: dužina, širina, boja i oblik *uterus*-a i *cervix*-a
 - mikroskopska građa *uterus*-a i *cervix*-a
 - vaskularizacija *uterus*-a

-imunohistohemijska detekcija i lokalizacija T i B limfocita u *cornu uteri* i *cervix uteri*

6. Topografski položaj (in situ) *vagina-e*

-morfološke karakteristike: dužina, širina, boja i oblik *vagina-e*

-mikroskopska građa zida *vagina-e*

-vaskularizacija *vagina-e*

-imunohistohemijska detekcija i lokalizacija T i B limfocita u *vagina-i*

Dobijeni rezultati bi mogli predstavljati validan doprinos boljem poznavanju morfološkog, histološkog i imunološkog statusa genitalnog trakta ženki Kalifornijskog kunića za vreme različitih faza reproduktivnog ciklusa, kao i rešavanju mnogih problema vezanih za sterilitet i reprodukciju drugih vrsta životinja.

5. MATERIJAL I METODE RADA

5.1. Eksperimentalne životinje

Ispitivanja, koja su bila predviđena postavljenim zadacima, izvedena su na ženkaama Kalifornijskog kunića (*O. cuniculus domesticus*), odgojenih individualnim kaveznim sistemom držanja, pod istim ambijentalnim uslovima i pod istim režimom ishrane. Ispitivanja su vršena na 20 polno zrelih ženki, prosečne starosti 5-7 meseci, telesne mase oko 3200-4000 g. Sve ogledne životinje su žrtvovane, uz prethodnu primenu preparata Ketamidor 10% (i.m. 0,02 ml/kg), uz premedikaciju Ksilazinom. Za sva ispitivanja korišćeni su isključivo sveži preparati, a od metoda istraživanja korišćene su anatomske, histološke i imunohistohemijske metode.

Izvođenje ovog istraživanja odobreno je dozvolom br. 01-14/7 Etičkog komiteta Fakulteta veterinarske medicine, Univerzitet u Beogradu, kao i Dekana Fakulteta veterinarske medicine, Univerzitet u Beogradu.

5.2. Anatomske metode rada

Uzimajući u obzir da su ispitivanja vršena na bazi tri pristupa, ogledne životinje su bile podeljene u tri grupe. Životinje prve dve grupe ispitivane su korišćenjem anatomske metode rada, a životinje treće grupe korišćene su za histološku i imunohistohemijsku analizu.

Prva grupa životinja služila je za ispitivanje morfolologije i topografskog položaja ženskih polnih organa. Morfološka ispitivanja vršena su na izolovanim organima, posmatranjem golim okom ili pod binokularnom lupom. Posmatrani su oblik, boja, veličina i konzistencija organa. Topografski položaj i sintopija ženskih polnih organa proučavani su na preparatima kojima je ubrizgan 4% formalin u trbušnu duplju, kako bi zadržali svoj položaj u odnosu na druge organe. Za određivanje karličnih mera korišćene su kosti karlice, dobijene tako što su iz

karlične duplje izvađeni organi a zatim procesom maceracije uklonjena sva ostala tkiva. Tako dobijene kosti stavljene su u hidrogen, radi beljenja.

Druga grupa životinja koristila je za prikaz vaskularizacije ženskih polnih organa. Za dobijanje preparata sa arterijskom vaskularizacijom je posle iskrvavljenja u trbušnu aortu (*Aorta abdominalis*) ubrizgan želatin obojen sa 33% minijumom (Pb_3O_4), kao kontrastnim sredstvom, a zatim su tako inicirani krvni sudovi preparisani i fotografisani digitalnim fotoaparatom CANON digital IXUS 110 IS optical zoom 12,1 megapixels. Kao pozitivno kontrastno sredstvo upotrebljena je i vodena suspenzija barijum – sulfata ($BaSO_4$), a tako pripremljeni krvni sudovi su fotografisani i potom proučeni i rendgenološkom metodom, tako što je izvršena radiografija na rendgen aparatu SELENOS 4, uz primenu olovnih kaset formata 35x35 cm i folijama retkih zemalja. Za dobijanje kvalitetnih rendgenograma korišćeni su KODAK filmovi sa odgovarajućom ekspozicijom (40 kV, 8 mAs), pri udaljenosti anodnog fokusa od filma 1 m ($F_{fo}=1$ m). Za dobijanje korozivnih preparata arterijskih krvnih sudova, po iskrvarenju životinje, u krvne sudove je ubrizgan Biocryl (mešavina tečnog biokrila - metil-metakrilat monomer i biokrila u prahu - metil-metakrilat polimer, u razmeri 4:1), obojen akrilnim bojama, i to crvenom za arterije i plavom za venske krvne sudove. Posle iniciranja, preparati su stavljani u 5% NaOH 96 h i u 10% NaOH 48 h, a zatim ispirani vrelom vodom.

5.3. Histološke i histohemijske metode

Treća grupa životinja je korišćena za histološku i histohemijsku analizu organa reproduktivnog sistema. Žrtvovane su polno zrele ženke, u periodu estrusa (koji je dijagnostikovao na osnovu ponašanja ženki i izgleda vulve), u periodu ovulacije (12h posle kopulacije) i petnaestog dana graviditeta, gde je dan posle kopulacije uzet za prvi dan graviditeta. Uzeti su tkivni uzorci odgovarajućih delova ženskih polnih organa, fiksirani u 10% puferizovanom formalinu i kalupljeni u parafin, po standardnim histološkim postupcima, a potom isečeni na preseke debljine 5 μ m. Preseci su montirani na predmetno staklo i bojeni standardnom histološkom metodom bojenja hematoksilin-eozinom, metodom po Gomori-u

(*Gomori's silver impregnation technique*) i metodom po Gordon-Svit-u (*Gordon-Sweet silver impregnation technique*).

Za izvođenje histoheмиjske metode po Gomori isečci tkiva su deparafisani i rehidrovani kroz seriju alkohola (ksilol u trajanju od 10', 100% alkohol u trajanju od 5', 96% alkohol u trajanju od 3'), zatim ispirani tekućom vodom 1'30', potopljeni 1% KMnO_4 (*kalijum-permanganat*) u trajanju od 2' i ispirani pod mlazom tekuće vode 5'. Preparati su dalje izloženi delovanju 2% $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_5$ (*kalijum-metabisulfit*) u trajanju od 1', da bi potom bili isprani tekućom vodom, za vreme od 3', a zatim potopljeni u 2% $\text{FeNH}_4(\text{SO}_4)_2$ (*feri-amonijum-sulfat*) 1', i opet ispirani tekućom vodom 3'. Ovako pripremljeni preparati su impregnirani srebrom - amonijačnim rastvorom srebra (*ammonical silver solution*) 10', tako što se u epruvetu se sipa 10 ml 10% rastvora AgNO_3 (*srebro-nitrat*), dodaju se 5 kapi KOH (*kalijum-hidroksid*), titrira se sa NH_4OH (*amonijum-hidroksid*), dok rastvor ne postane opalescentan (žućkaste ili beličasto-sivkaste boje), nakon čega je usledilo ispiranje destilovanom vodom 15". Redukcija je izvedena u 1% formalinu 5', preparati su zatim ispirani tekućom vodom 3', tonirani sa 0,2% AuCl_2 (*zlato-hlorid*) 10' i opet ispirani destilovanom vodom 15". Posle potapanja u 2% $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_5$ (*kalijum-metabisulfit*) u trajanju od 1' i ispiranja destilovanom vodom 15', isečci su fiksirani sa 2,5% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ (*natrijum-tiosulfat*) 1' i ispirani tekućom vodom 2'. Nakon toga su tonirani sa 1% NFR (*nuclear fast red*) 2' i isprani tekućom vodom, u trajanju od 2', a zatim je izvršena njihova dehidracija (96% alkohol u trajanju od od 3', zatim 100 % alkohol u trajanju od 5'). Pre montiranja pokrovnih stakala DPX-om (*Mounting medium for histology neutral Solution of Polystyrene and Plasticizers in Xylene*), preparati su prosvetljeni ksilolom u trajanju od 5'.

Histoheмиjska metoda po Gordon-Sweet-u izvedena je tako što su isečci tkiva prvo deparafinisani i rehidrovani (ksilol u trajanju od 10', 100% alkohol u trajanju od 5', 96% alkohol 3' i ispiranje tekućom vodom 1'30"), a zatim tretirani sa 0,25% KMnO_4 (*kalijum-permanganat*) 5' i potom ispirani destilovanom vodom 5'. Nakon toga je na njih delovala 5% $\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$ (*oksalna kiselina*) 1', ispirani su tekućom vodom 5', a zatim 2% $\text{FeNH}_4(\text{SO}_4)_2$ (*feri amonijum sulfat*) 10', posle čega su opet ispirani tekućom vodom 3'. Ovako pripremljeni preparati impregnirani su

amonijačnim rastvorom srebra (*ammonical silver solution*) 5'– koji se priprema tako što se u epruvetu sipa 10 ml 10% rastvora AgNO_3 (*srebro-nitrat*), dodaju se 5 kapi KOH (*kalijum-hidroksid*), titrira se sa NH_4OH (*amonijum-hidroksid*), dok rastvor ne postane opalescentan (žućkaste ili beličasto-sivkaste boje). Isprani su destilovanom vodom 10", a zatim je izvršena redukcija 10% formalinom, u trajanju od 5'. Posle ispiranja tekućom vodom 3', tonirani su sa 1% NFR (*nuclear fast red*) 2' i isprani tekućom vodom 2'. Dehidrovani su kroz seriju alkohola (9% alkohol u trajanju od 3', potom 100% alkohol u trajanju od 5'), zatim prosvetljeni ksilolom 5', a pokrovnice montirane DPX-om (*Mounting medium for histology neutral Solution of Polystyrene and Plasticizers in Xylene*).

Analiza preparata vršena je na svetlosnom mikroskopu Olympus CX31, a preparati su fotografisani digitalnim fotoaparatom Olympus Digital Camera C7070, Olympus Imaging Corporation.

5.4. Imunohistohemijska metoda

Za imunohistohemijsku detekciju T i B limfocita u pojedinim organima genitalnog trakta ženki kunića korišćeni su kriostatski preseki tih organa. Uzorci tkiva ispitivanih organa zamrznuti su u tečnom azotu i do sečenja čuvani na temperaturi od -70°C . Kriostatski preseki tkiva izrađeni su na kriotomu (Leica), na zadatoj temperaturi od -24°C , debljine 5 μm . Mikroskopske pločice sa tkivnim presecima su sušene na temperaturi od 21°C , u trajanju od 12-16 h, a zatim su preseki fiksirani u hladnom acetonu 10 min na -20°C . Mikroskopske pločice su potom uvijene u alu-foliju i do imunohistohemijske analize čuvane na -20°C .

Imunohistohemijska detekcija limfocita izvedena je primenom monoklonskih antitela specifičnim za T i B limfocite kunića, upotrebom metode peroksidaznog obeležavanja ćelija. Za detekciju T limfocita kunića korišćeno je mišje anti kunićevo antitelo koje se specifično vezuje za kunićeve T limfocite i formira imunoprecipitate sa 67kD glukoproteinom (*Mouse anti Rabbit T Lymphocytes, clon KEN-5⁺, AbD serotec, A bio-rad Company*). Detekcija B limfocita

izvršena je pomoću monoklonskog mišjeg anti kunićevog antitela koje prepoznaje membranske IgM imunoglobuline (*Mouse anti Rabbit IgM- B cell Marker, clon NRBM, AbD serotec, A bio-rad Company*) korišćeno je kao B ćelijski marker. Kao sekundarno antitelo korišćeno je poliklonsko kozje anti mišje antitelo konjugovano peroksidazom (*Mouse IgG Horseradish Peroxidase conjugated Antibody, R&D Systems*).

Peroksidazna aktivnost detektovana je primenom komercijalnog seta sa 3'3 diaminobenzidina (DAB Peroxidase Substrate Tablet set, *Sigma-Adrich Biotechnology Co*). Ovaj sistem za vizualizaciju reakcije daje intenzivno tamno-smeđe bojenje, koje je otporno na delovanje alkohola. Imunoperoksidazno bojenje izvedeno je u nekoliko sukcesivnih koraka. Radi sprečavanja nespecifičnog vezivanja proteina iseći tkiva su prvo inkubirani kozjim serumom, u trajanju od 20 min. Posle inkubacije, uzorci su isprani u TBS-u (*Tris Buffered saline*), u trajanju od 5 min i potom tretirani 60 min u vodenom kupatilu, na sobnoj temperaturi, sa primarnim antitelom. Posle toga, uzorci su isprani u TBS-u i inkubirani 30 min sa sekundarnim antitelom konjugovanim peroksidazom, u prisustvu 10% normalnog kunićevog seruma. Nakon inkubacije sa sekundarnim antitelom, uzorci su ponovo ispirani u TBS-u i tretirani sa DAB-om, do pojave tamno-smeđe boje. Preparati su zatim isprani u TBS-u, kontrastirani hematoksilinom 3min i potom montirani u Kajzer gelu (*Kaiser-s glycerol gelly*). Kao pozitivna kontrola korišćeni su preparati ilijačnih limfnih čvorova, dok su za negativnu kontrolu uzeti iseći tkiva odgovarajućih organa, koji su inkubirani sa TBS-om umesto primarnog antitela.

Histološka analiza preparata izvedena je na svetlosnom mikroskopu Olympus CX31, sa kompatibilnim digitalnim fotoaparatom Olympus Digital Camera C7070. Pomoću okularne mrežice i određenog mikroskopskog količnika, sa objektivom povećanja 40x, definisana je referentna testna površina (RP=17200 μm^2), na 30 polja, a rezultat je prikazan kao broj pozitivnih ćelija po polju.

5.5. Statistička obrada podataka

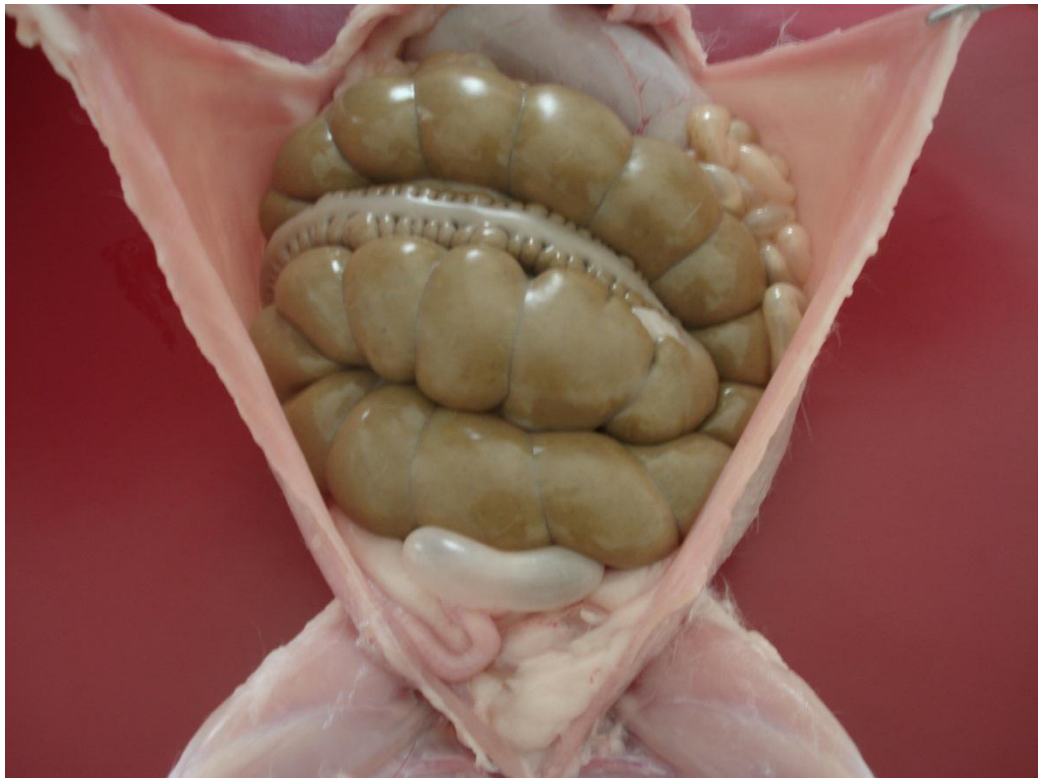
U statističkoj analizi dobijenih rezultata, vezanih za anatomske karakteristike ženskih reproduktivnih organa, kao i za karlične dijemetre, korišćeni su deskriptivni statistički parametri: aritmetička sredina, standardna devijacija, standardna greška, minimalna vrednost, maksimalna vrednost i koeficijent varijacije. Prilikom testiranja i utvrđivanja statistički značajnih razlika dobijenih vrednosti karličnih dijemetara korišćen je Student-ov t-test i metod korelacione analize, sa nivoima značajnosti od $p < 0,05$, $p < 0,01$ i $p < 0,001$. Zastupljenost T i B limfocita je analizirana statistički i dobijeni deskriptivni statistički parametri prikazani su tabelarno. Razlike u zastupljenosti T limfocita u rogovima i vratu materice, *vagina propia*-i i *vestibulum*-u *vaginae*, za vreme estrusa, ovulacije i graviditeta, utvrđene su metodom monofaktorijalne neparametrijske analize varijanse, korišćenjem Kruskal-Wallis metode, a u post hoc komparaciji vrednosti korišćen je Dunn-ov metod, pri čemu su dobijene vrednosti prikazane sa nivoima statističke značajnosti $p < 0,05$, $p < 0,01$ i $p < 0,001$. Zastupljenost B limfocita u ovim organima, za vreme ovih faza ciklusa bila je niska, i bez statističke značajnosti, te razlike u njihovoj zastupljenosti nisu prikazane.

Statistička analiza podataka urađena je pomoću komercijalnog softvera Statistika (Statistica, vers. 6, Statsoft. Inc). Dobijeni rezultati su prikazani tabelarno.

6. REZULTATI ISPITIVANJA

6.1. Morfologija ženskih reproduktivnih organa Kalifornijskog kunića (*O. cuniculus*)

Reproduktivni organi polno zrele ženke Kalifornijskog kunića smešteni su retroperitonealno većim delom u abdominalnoj duplji, a manjim delom u pelvisnoj duplji (Slika 2).



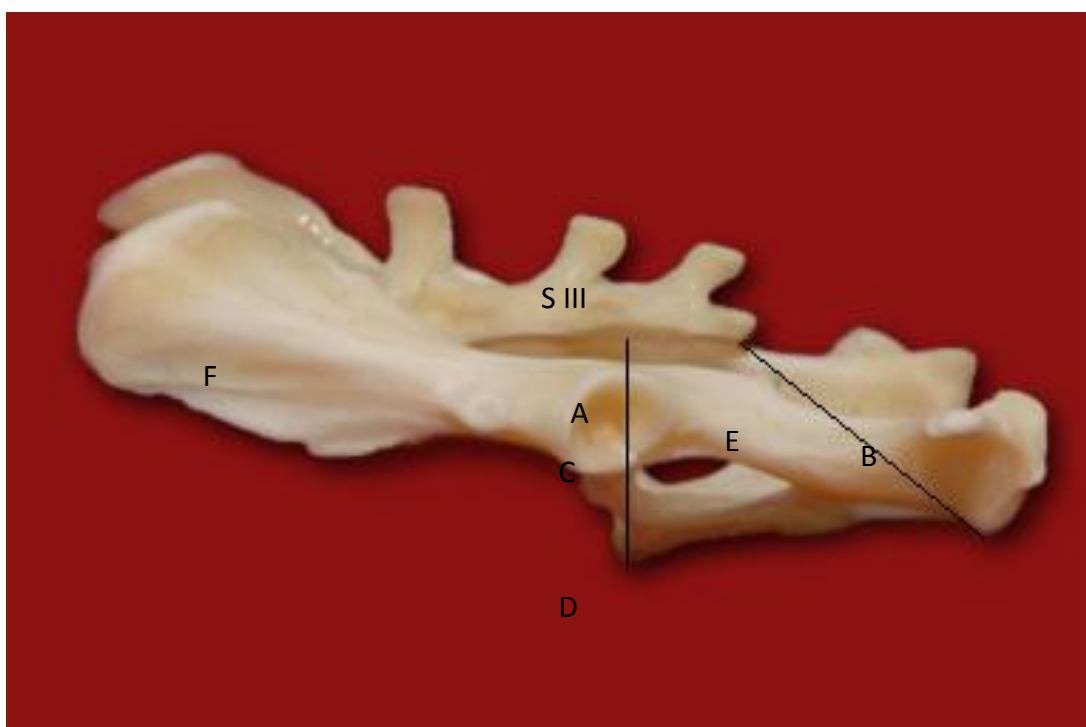
Slika 2. Odnos abdominalne duplje prema pelvisnoj duplji

Jajnici, jajovodi, materica i kranijalni deo vagine leže retroperitonealno u abdominalnoj, dok se srednji i kaudalni deo vagine nalazi retroperitonealno u pelvisnoj duplji. Abdominalna duplja ženki ove životinje je relativno dugačka i prostire se od dijafragme do ulaza u pelvisnu duplju (*Apertura pelvis cranialis*) u dužini od oko 21 cm. Rastojanje između poslednjeg para rebara iznosi prosečno oko 15 cm, što predstavlja širinu abdominalne duplje, a njena dubina, merena u

nivou slabinskih pršljenova iznosi, takođe, prosečno oko 15 cm. Koštanu osnovu karlične duplje čini sa dorzalne strane (*os sacrum*) i prva tri repna pršljena, sa ventralne preponska (*os pubis*) i sedna (*os ischii*) kost, a sa lateralne bedrena kost (*os ilium*).

Za ocenjivanje prostranstva karlične duplje koristi se pelvimetrija koštane osnove karlice (Slike 3, 4, 5, 6, 7), i prema dijametralnoj relaciji iznosi:

Conjugata vera seu diameter medianus, koji predstavlja rastojanje od kranijalnog ruba krsne kosti do kranijalnog ruba karlične simfize, što označava visinu ulaza u karličnu duplju, iznosi prosečno $3,006 \pm 0,098$ cm.

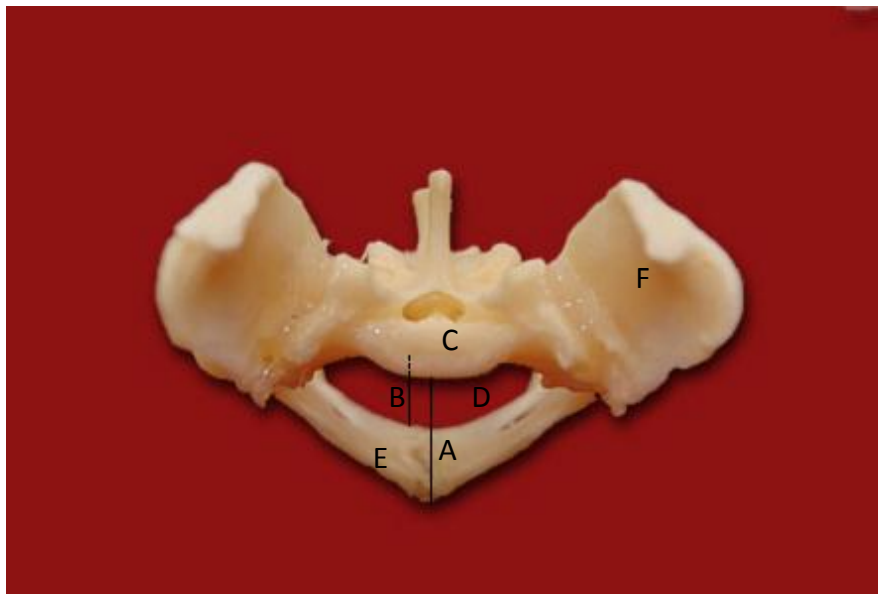


Slika 3. Dijametralna relacija pelvimetrije ženki Kalifornijskog kunića A - *diameter verticalis*, B - *incisura ischiadica minor*, C- *fossa acetabuli*, D - *symphysis pelvina*, E - visina izlaza iz karlične duplje, F - *ala ossis ilii, facies glutea*, S III - *vertebra sacralis III*

Conjugata diagonalis seu diameter diagonalis, odnosno rastojanje između promontorijuma na krsnoj kosti i kaudalnog kraja karlične simfize predstavlja dužinu karlične duplje i iznosi prosečno $5,41 \pm 0,028$ cm. *Diameter verticalis*, koji predstavlja visinu karlične duplje je vertikalna povučena s kranijalnog kraja karlične simfize prema krsnoj kosti i iznosi prosečno $1,115 \pm 0,022$ cm.



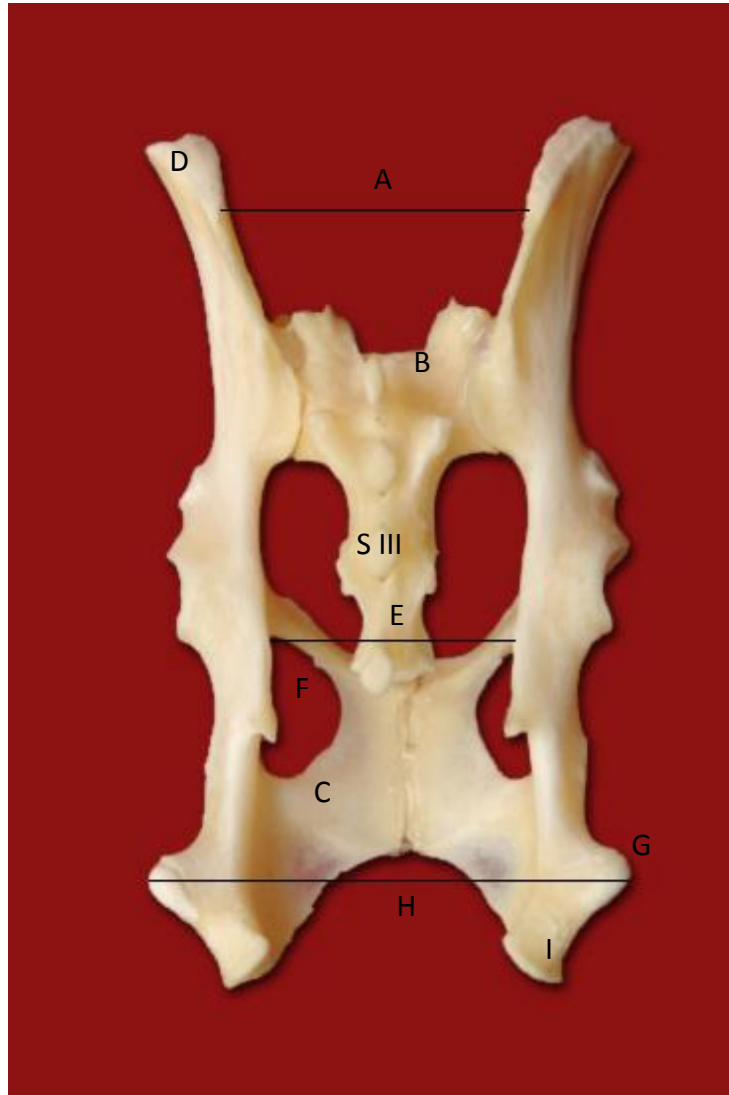
Slika 4. Dijametralna relacija pelvimetrije, kaudodorsalni izgled
 A – *diameter verticalis*, B – kaudalni rub karlične simfize



Slika 5. Dijametralna relacija pelvimetrije, kranijalni izgled, A - *conjugata vera*, B – visina izlaza iz karlične duplje, C – *promontorium ossis sacri*, D – kaudalni rub karlične simfize, E – kranijalni rub karlične simfize, F – *ala ossis ilii, facies sacropelvina*

Diameter transversa je transverzalni promer ulaza u karličnu duplju, i određuje se merenjem dorzalnog, srednjeg i ventralnog transverzalnog dijametra.

Dorzalni poprečni dijametar predstavlja rastojanje između lateralnih krajeva krila krsne kosti i iznosi prosečno $2,558 \pm 0,022$ cm.



Slika 6. Dijametralne relacije pelvimetrije, dorzalna strana

A – *dijametar transversa*, dorzalni poprečni dijametar, B – *os sacrum*, S III – *vertebra sacralis III*, C – *tabula ossis ischi*, D – *ala ossis ilii, facies glutea*, E – *dijametar transversa*, medijalni poprečni dijametar, F – *foramen obturatum*, G – *tuber ischiadicum*, H- kaudalni poprečni dijametar, I – *tuber sacrale*

Srednji poprečni dijametar, koji je ujedno i najvažniji od transverzalnih dijametara, označava rastojanje između oba *tuberculum psoas minoris* na bedrenim kostima i prosečne dužine je $2,21 \pm 0,038$ cm.

Ventralni poprečni dijametar je rastojanje između obe *eminentiae iliopubicae* i dužine je $2,0 \pm 0,44$ cm.



Slika 7. Dijametralne relacije pelvimetrije, ventralna strana
 A - *conjugata vera*, B - *promontorium ossis sacri*, C - *margo cranialis symphisi pelvini*

Poprečni promer izlaza iz karlične duplje označava se kao kaudalni transverzalni dijametar i predstavlja rastojanje između obe sedne kvрге (*tuber ishiadicum dex. et sin.*) i iznosi prosečno $2,63 \pm 0,036$ cm. Kao transverzalni dijametar izlaza iz karlične duplje veoma je važan i onaj koji označava rastojanje između obe *spinae ishiadicae*, a njegova dužina je $2,522 \pm 0,268$ cm. Visina izlaza iz karlične duplje je rastojanje između kaudalnog ruba krsne kosti do kaudalnog ruba simfize i iznosi prosečno oko $2,44 \pm 0,047$ cm.

Radi bolje preglednosti dobijenih rezultata, dobijeni podaci prikazani su u vidu tabelarnog pregleda (Tabela 1).

Tabela 1. Vrednosti karličnih dijametara

| | N ^o | \bar{x} | S \bar{x} | Sd | Cv | lv |
|------|----------------|-----------|-------------|---------|----------|------|
| CV | 10 | 3,006 | 0,098 | 0,01176 | 3,911738 | 0,37 |
| DV | 10 | 1,115 | 0,022 | 0,02597 | 2,325314 | 0,07 |
| CD | 10 | 5,41 | 0,028 | 0,03712 | 0,68610 | 0,12 |
| APC | 10 | 2,44 | 0,047 | 0,05497 | 2,25300 | 0,15 |
| DTD | 10 | 2,558 | 0,022 | 0,03011 | 1,26820 | 0,11 |
| DTM | 10 | 2,21 | 0,038 | 0,04922 | 2,22697 | 0,15 |
| DTV | 10 | 2,00 | 0,044 | 0,05249 | 2,62460 | 0,15 |
| DTCD | 10 | 2,63 | 0,036 | 0,04472 | 1,70043 | 0,13 |
| DTC | 10 | 2,522 | 0,026 | 0,03882 | 1,53908 | 0,13 |

Statističkom analizom vrednosti dijametara karlice, utvrđena je korelacija između pojedinih dijametara (Tabela 2).

Tabela 2. Korelacija između karličnih dijametara

| | CV | DV | CD | APC | DTD | DTM | DTV | DTCD | DTC |
|------|--------|--------|--------|-------|-------|--------|--------|-------|-------|
| CV | 1,00 | 0,59 | 0,92** | 0,55 | 0,60 | 0,86** | 0,88** | 0,49 | 0,73* |
| DV | 0,59 | 1,00 | 0,60 | 0,24 | 0,33 | 0,70* | 0,77** | 0,45 | 0,39 |
| CD | 0,92** | 0,60 | 1,00 | 0,74* | 0,70* | 0,83** | 0,95** | 0,44 | 0,61 |
| APC | 0,55 | 0,24 | 0,74* | 1,00 | 0,71* | 0,51 | 0,44 | 0,15 | 0,61 |
| DTD | 0,60 | 0,33 | 0,70* | 0,71* | 1,00 | 0,52 | 0,54 | 0,27 | 0,70* |
| DTM | 0,86** | 0,70* | 0,83** | 0,51 | 0,52 | 1,00 | 0,76* | 0,74* | 0,59 |
| DTV | 0,88** | 0,77** | 0,85** | 0,44 | 0,54 | 0,76* | 1,00 | 0,37 | 0,68* |
| DTCD | 0,49 | 0,45 | 0,44 | 0,15 | 0,27 | 0,74* | 0,37 | 1,00 | 0,33 |
| DTC | 0,73* | 0,39 | 0,61 | 0,61 | 0,70* | 0,59 | 0,68* | 0,33 | 1,00 |

*značajnost na nivou $p < 0,05$

** značajnost na nivou $p < 0,01$

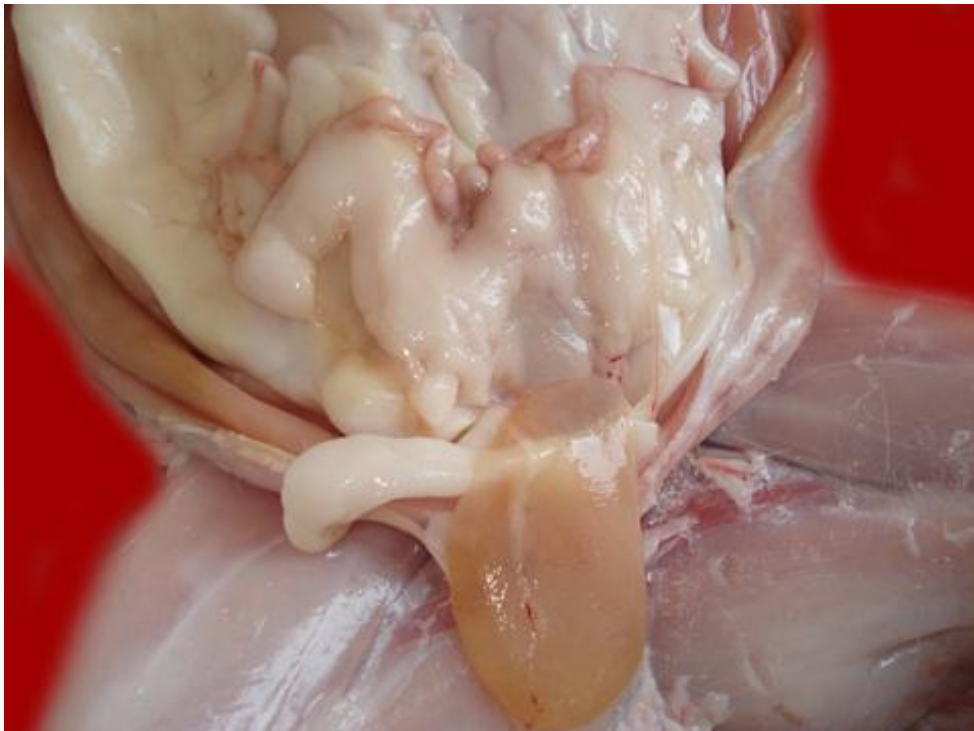
Ovom analizom utvrđeno je da dijametar *conjugata vera* (CV) stoji u vrlo značajnoj korelaciji u odnosu na vrednosti za *conjugata diagonalis* (CD), *dijametar transversalis medialis* (DTM) i *dijametar transversalis verticalis* (DTV), a u značajnoj korelaciji sa *dijametar transversalis caudalis* (DTC). *Dijametar verticalis* (DV) pokazao je značajnu korelaciju u odnosu na *dijametar transversalis medialis* (DTM) i vrlo značajnu korelaciju u odnosu na *dijametar transversalis verticalis* (DTV). *Conjugata diagonalis* (CD) je u vrlo značajnoj korelaciji sa *conjugata vera* (CV), *dijametar transversalis medialis* (DTM) i *dijametar transversalis verticalis* (DTV), a u značajnoj korelaciji sa karličnim izlazom (APC) i *dijametar transversalis dorsalis*

(DTD). Između karličnog izlaza (APC), *conjugata diagonalis* (CD) i *diameter transversalis dorsalis* (DTD) postoji značajna korelacija.

Prema napred izloženim pelvimetrijskim merama, odnos dužine abdominalne duplje prema karličnoj duplji je 4:1. Karlična duplja ženki Kalifornijskog kunića je znatno duža nego šira. Prednji otvor (*Apertura pelvis cranialis*) upravljen je ventrokranijalno i okruglog je oblika, dok je izlaz iz karlične duplje (*Apertura pelvis caudalis*) znatno uži i nije potpuno koštano ograničen. Karlično dno je blago konkavno, i leži niže od sednog dela, a *foramina obturatoria* su trouglastog oblika i relativno velika. *Alla ossis ilii*, kao kranijalni i dorzalni deo bedrene kosti su široka i zauzimaju sagitalnu poziciju u odnosu na osu karlice. *Facies lateralis* krila bedrene kosti su veoma široke, a njihov dorzalni rub (*crista iliaca*) je uzan i prav. *Corpus ossis ilii* je na poprečnom preseku trouglastog oblika, dok je *corpus ossis ischii* cilindričan. *Pecten ossis pubis* je veoma uzan i oštar. *Tuberculum pubicum dorsale* i *tuberculum pubicum ventrale* su blago izraženi, a *eminentia iliopubica* prominira sa koštane osnove, i kod starijih životinja je bolje izražena.

6.1.1. Topografija, sintopija i makromorfološke karakteristike jajnika i ovarijalnih burzi (*ovarium et bursa ovarii*)

Jajnici polno zrele ženke Kanadskog kunića smešteni su retroperitonealno u slabinskom delu trbušne duplje, kaudalno od bubrega, levo i desno od medijalne ravni (slika 8).

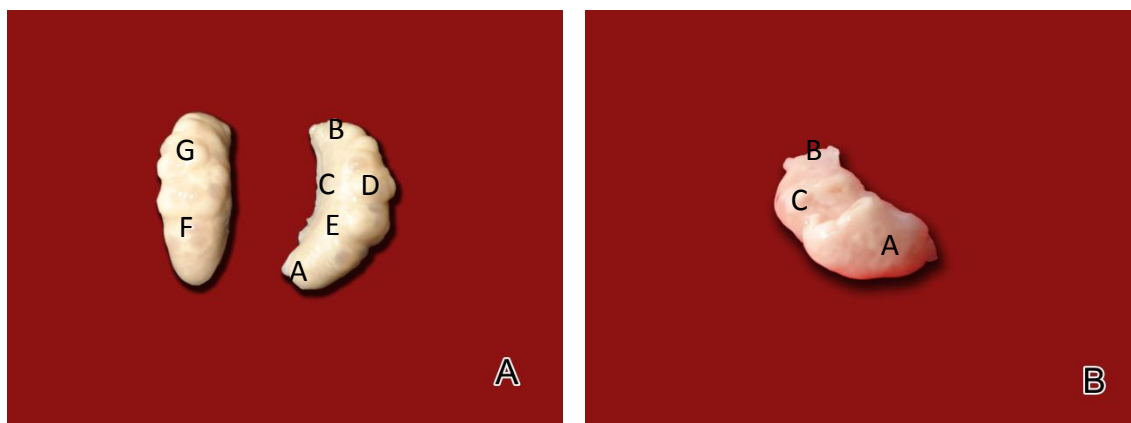


Slika 8. Reproductivni organi ženke Kalifornijskog kunića

Oni vise na jajnim viskovima (*mesoovarii*) i to levi u nivou tela petog slabinskog pršljena, a desni nešto kaudalnije, u nivou tela šestog slabinskog pršljena. Razlika u položaju desnog i levog jajnika uslovljena je položajem bubrega, od koji se levi nalazi u nivou kaudalnog dela tela prvog ili kranijalnog dela tela drugog slabinskog pršljena, dok je desni bubreg smešten u nivou tela četvrtog slabinskog pršljena.

Jajnici, zajedno sa ovarijalnim burzama, u kojima su smešteni, svojim lateralnim površinama (*facies lateralis*) naležu na unutrašnju površinu lateralnog zida trbušne duplje i dodiruju intestinum, i to levi jajnik *duodenum*, a desni jajnik

colon descendens. *Mesoovarium* dopire do jajnika na *margo mesoovaricus* (Slika 9A_C), koji predstavlja *hilus ovarii*, mesto na kome u jajnik ulaze arterijski krvni sudovi i nervi, a izlaze limfni i venski krvni sudovi. *Hilus ovarii* je okrenut dorzalno i ima veoma blago konveksnu liniju (Slika 9A_C). *Margo liber*, slobodni rub koji se nalazi sa suprotne strane je više konveksan i okrenut je ventralno (Slika 9A_D). Na kranijalni kraj jajnika, *extemitas tubaria* (Slika 9A_B, 9B_B), koji je zaobljen, pričvršćuje se jajovod, a kaudalni, *extremetas uterina*, koji je zašiljen i okrenut kaudalno ka materici povezuje se sa matericom preko *lig.ovarii proprium* (Slika 9A_A, 9B_A).



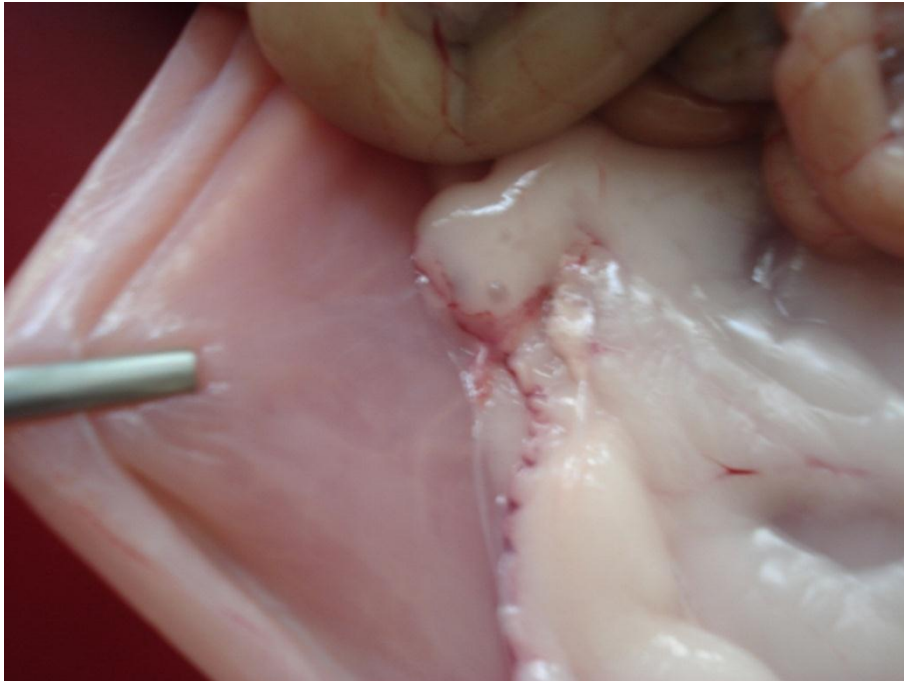
Slika 9. Jajnik Kalifornijskog kunića, A: A- *extremetas uterina ovarii sinistri*, B- *extemitas tubaria ovarii sinistri*, C- *margo mesoovaricus*, D- *margo liber*, E- *facies medialis ovarii sinistri*, F- *folliculus ovaricus vesiculosus*, G- *margo liber ovarii dextri*, B: *ovarium dextrum*, A- *extremetas uterina ovarii dextri*, B- *extemitas tubaria ovarii dextri*, C-*corpus luteum*, fiksirani preparat, prepolovljen

Jajnici polno zrele ženke Kanadskog kunića u anestrusu imaju izduženo ovalan oblik, njihove *facies medialis* i *facies lateralis* su relativno ravnih površina, sa kojih se mogu nazreti sitni folikuli. Za vreme estrusa, brojni folikuli- *folliculi ovarii vesiculosi* prominiraju sa njihovih površina (Slika 9A_F), a sami jajnici su nešto uvećani. Jajnici su bledo ružičaste do žućkaste boje u anestrusu, a izrazito hiperemični u estrusu. Bočna spljoštenost je jasno izražena, a konzistencije su mekano elastične. Dužina desnog jajnika (*ovarium dextrum*) je $1,12 \pm 0,138$ cm, širina $0,34 \pm 0,04$ cm, debljina $0,30 \pm 0,054$ cm i mase $0,1198 \pm 0,00194$ g. Dužina levog jajnika (*ovarium sinistrum*) je $1,26 \pm 0,32$ cm, širina $0,33 \pm 0,09$ cm, debljina $0,25 \pm 0,068$ cm i mase $0,1503 \pm 0,00085$ g (Tabela 3).

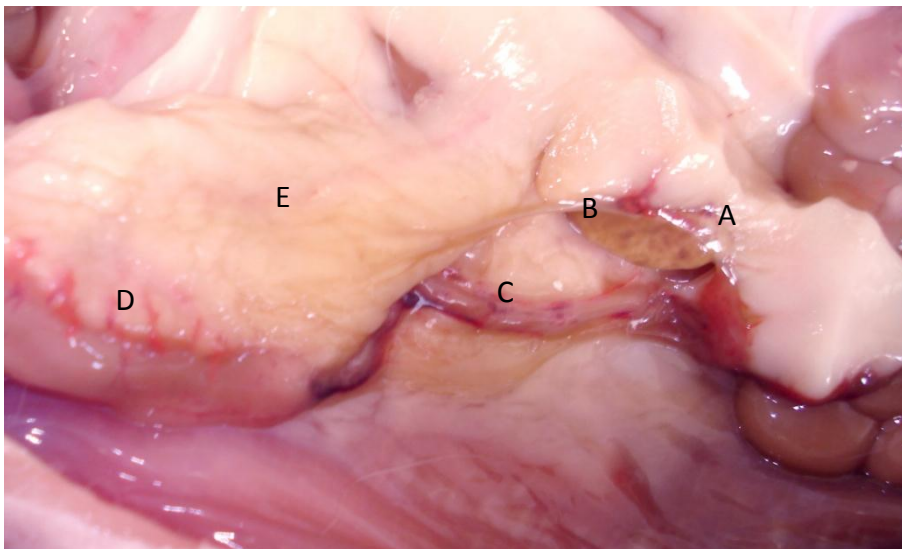
Tabela 3. Vrednosti za dužinu, širinu, debljinu i masu levog i desnog jajnika

| | N ^o | \bar{x} | S \bar{x} | Sd | Cv | lv |
|------------------------------|----------------|-----------|-------------|--------|-------|--------|
| Dužina desnog jajnika (cm) | 10 | 1,12 | 0,138 | 0,15 | 13,39 | 0,46 |
| Širina desnog jajnika (cm) | 10 | 0,34 | 0,04 | 0,03 | 8,82 | 0,18 |
| Debljina desnog jajnika (cm) | 10 | 0,30 | 0,054 | 0,045 | 15 | 0,16 |
| Masa desnog jajnika (g) | 10 | 0,1198 | 0,00194 | 0,0032 | 2,67 | 0,0092 |
| Dužina levog jajnika (cm) | 10 | 1,26 | 0,32 | 0,16 | 12,70 | 0,52 |
| Širina levog jajnika (cm) | 10 | 0,33 | 0,09 | 0,11 | 33,33 | 0,32 |
| Debljina levog jajnika (cm) | 10 | 0,25 | 0,068 | 0,072 | 28,8 | 0,24 |
| Masa levog jajnika (g) | 10 | 0,1503 | 0,00085 | 0,032 | 2,13 | 0,0042 |

Jajnici ženki Kalifornijskog kunića nalaze se parcijalno zatvoreni u odgovarajućim ovarijalnom burzama, izuzev otvora na medijalnom i kaudalnom delu jajnika (*ostium bursae ovarii*), veličine oko 5 mm, smeštenog sa medijalno-ventralne strane jajnika, u visini kaudalnog pola. *Bursa ovarii* izgrađena je od *mesoovarium distale*, *mesosalpinx*-a i *lig. ovarii proprium*-a i svojim lateralnim i medijalnim listom obuhvata jajnik sa obe strane (Slika 10). *Spatium bursae ovarii* sa dorzalne strane ograničava *lig ovarii proprium*, a sa ventralne *mesosalpinx* i medijalni rub *infundibulum*-a jajovoda (Slika 11). Zidovi ovarijalne burze i mezoovarijum protkani su uglavnom masnim tkivom, čija količina, kod životinja u dobroj kondiciji, može biti tolika da smanji vidljivost krvnih sudova ovarijalne burze i samih jajnika (Slike 11E, 17G).



Slika 10. *Ovarium dextrum in bursa ovarii*



Slika 11. *Ovarium sinistrum in bursa ovarii, A- bursa ovarica sinistra, B- ovarium sinistrum, C- tuba uterina sinistra, D-cornu uteri sinistri, E- lig.latum uteri prožet masnim tkivom*

6.1.2. Histološka građa jajnika

Jajnik je obavijen jednoslojnim prizmatičnim epitelom, ispod koga se nalazi gusti fibrozni sloj kolagenih i retikularnih vlakana (*tunica albuginea*). Kortikalna zona (*zona parenchymatosa*) jajnika sadrži folikule u različitim fazama razvića, folikule u atreziji i intersticijalne ćelije, u zavisnosti od ispitivane faze. Dosta je šira od centralno postavljene medularne zone (*zona vasculosa*), koja se sastoji od rastresitog vezivnog tkiva sa krvnim i limfnim sudovima, a nalazi se unutar jajnika.

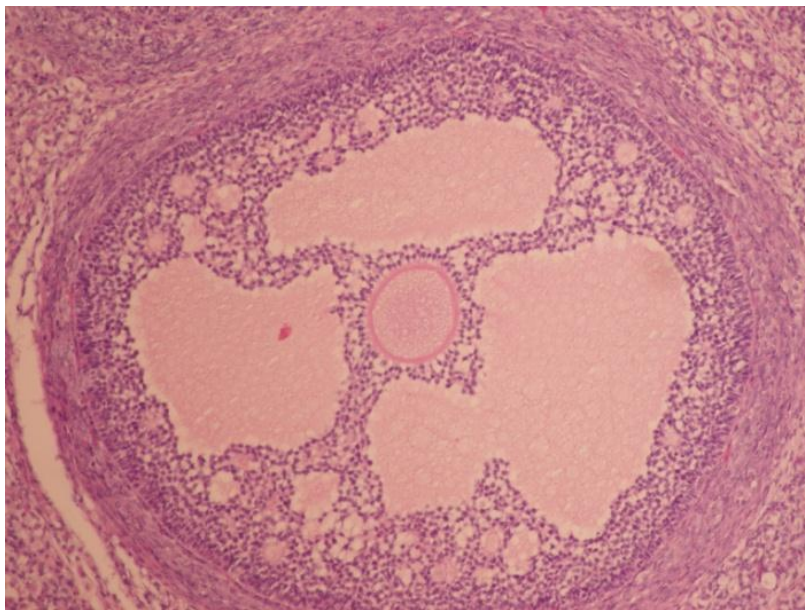


Slika 12. Ovarium za vreme estrusa, impregnacija srebrom, Gomori metoda, x 100

Primordijalni i primarni folikuli se zapažaju u svim fazama na periferiji kortikalne zone, neposredno ispod *tunica albuginea*-e i najbrojniji su. Primarni folikuli sadrže ovocit okružen slojem prizmatičnih ćelija, dok se sekundarni folikuli razlikuju od njih po tome što ovocit okružuju dva ili više sloja granulosa ćelija (Slika 12). Oko ovocita je formirana *zona pellucida*, a bazalna membrana jasno oivičava slojeve granulosa ćelija. Tercijalni folikuli su sastavljeni od ovocita okruženog sa više slojeva granuloznih ćelija i jedinstvenom šupljinom, ispunjenom tečnošću (*liquor folliculi*). Ovocit je većeg promera nego u primarnim folikulima. Oko ovocita je formiran sloj folikularnih ćelija - *corona radiata* (Slika 13), koji povezuje sloj mukopolisaharida (*zona pellucida*). Granuloza ćelije formiraju

višeslojni omotač - *zona granulosa*, koji ograničava *antrum folliculi*, šupljinu ispunjenu folikularnom tečnošću. Sekundarni i tercijalni folikuli leže nešto dublje u kori jajnika. Sekundarni folikuli u atreziji, i cistoidni ostaci folikula, koji nastaju u toku različitih faza folikulogeneze, mogu se uočiti neposredno ispod *tunica albugineae* (Slika 14A).

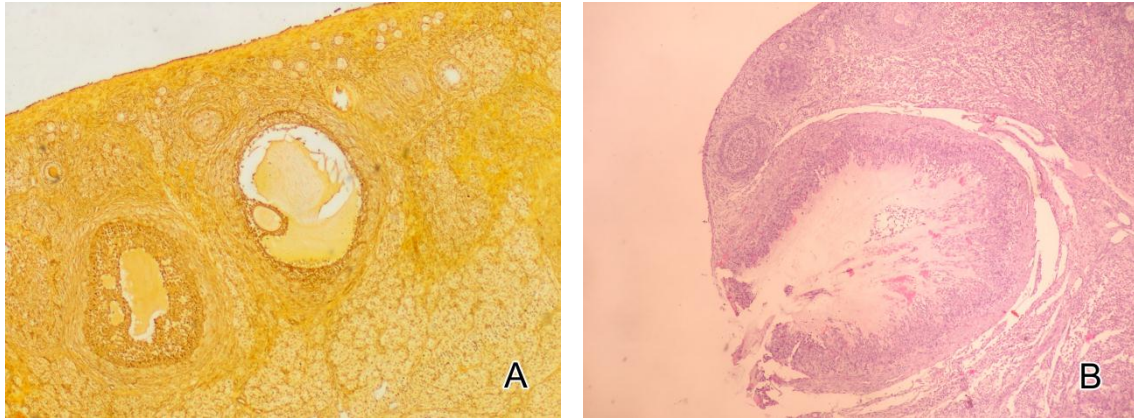
Na spoljašnjoj površini folikula se nalaze *theca* ćelije, koje su rasporedjene u dva sloja: *theca externa* i *theca interna*. *Theca externa* je veoma gust, tanak fibrozni sloj, dok *theca interna* predstavlja strukuru sastavljenu više od ćelija.



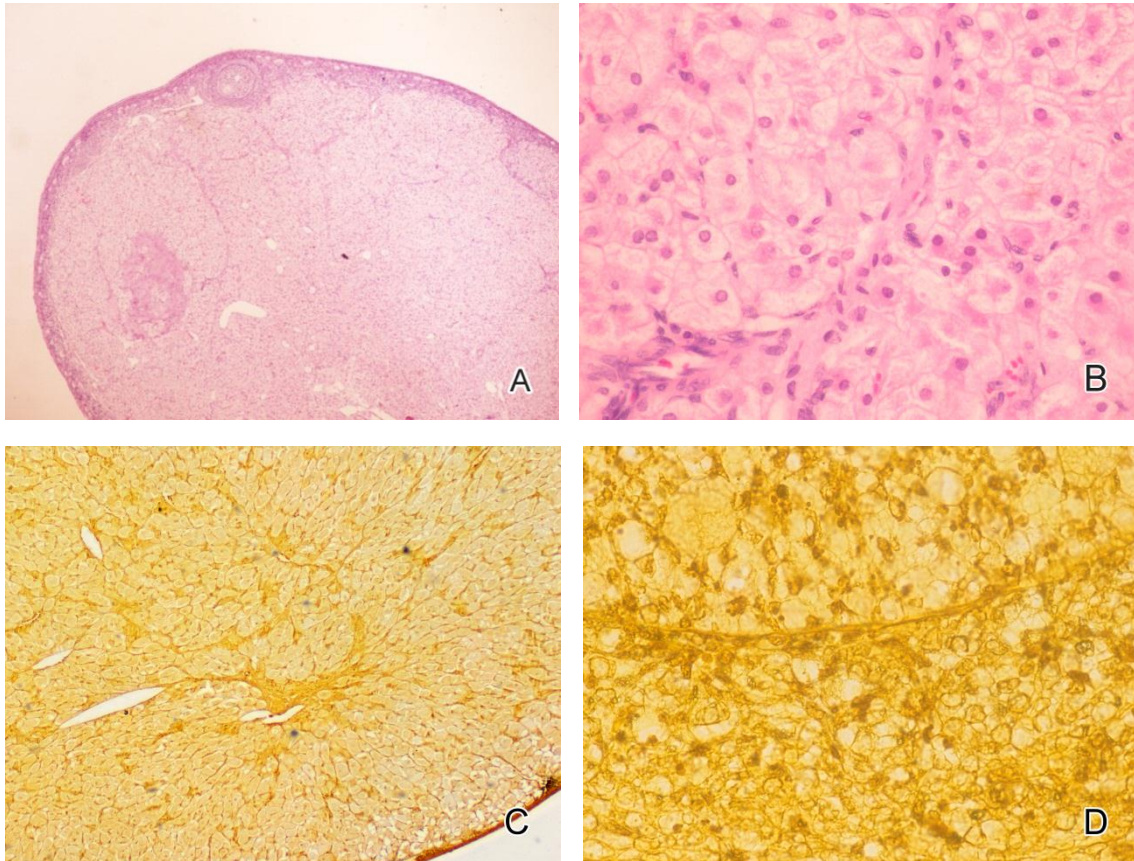
Slika 13. *Ovarium* u estrusu, preantralni folikul, H & E, x 400

Theca folliculi je prisutna oko bazalne membrane, koja okružuje folikularne ćelije. Ćelije *theca interna* su obavijene retikularnim vlaknima i kapilarnom mrežom (Slika 12), koja potiče iz krvnih sudova *theca externa*, a koja je naročito prisutna oko bazalne membrane folikula. Između folikula se nalaze brojne intersticijalne ćelije.

Kod kunića, kao životinja koje imaju indukovanu ovulaciju, u kori jajnika, u fazi estrusa i ovulacije, se ne mogu videti *corpora lutea* ili *corpora albicans*.



Slika 14. *Ovarium* za vreme ovulacije, A: folikul u atreziji, Gomori metoda, x40, B: granuloza ćelije *corona radiata*-e i *cumulus oophorus*-a rasute u antralnoj šupljini, *liquor folliculi* ispunjava *antrum folliculi*, H & E, x40



Slika 15. *Corpus luteum graviditatis*, A: H & E, x40, B: H & E, x400, C: Gomori metoda, x40, D: Gomori metoda, x400

Posle ovulacije, na jajniku kunića se mogu videti ruptuirani ovulatorni folikuli (Slika 14) i *corpora haemorrhagica*, tj. uočava se prodiranje krvnih sudova u ovulirani folikul, zajedno sa *theca* ćelijama.

Jajnici gravidnih ženki odlikuju se prisustvom *corpus luteum graviditatis*, čiji parenhim čine dve grupe populacija ćelija ruptuiranog folikula. Granuloza ćelije su se diferentovale u višegaone, granuloza luteinske ćelije, koje su većih dimenzija, a ćelije *theca*-e diferentuju se u teka luteinske ćelije. Granuloza luteinske ćelije postavljene su centralno u *corpus luteum*-u i čine veći deo parenhima. Tekla luteinske ćelije su po veličini upola manje od granuloza luteinskih ćelija. Grupisane su na periferiji *corpus luteum*-a uz vezivno tkivo i krvne sudove (Slika 15).

6.1.3. Topografija, sintopija i makromorfološke karakteristike jajovoda (*tuba uterina*)

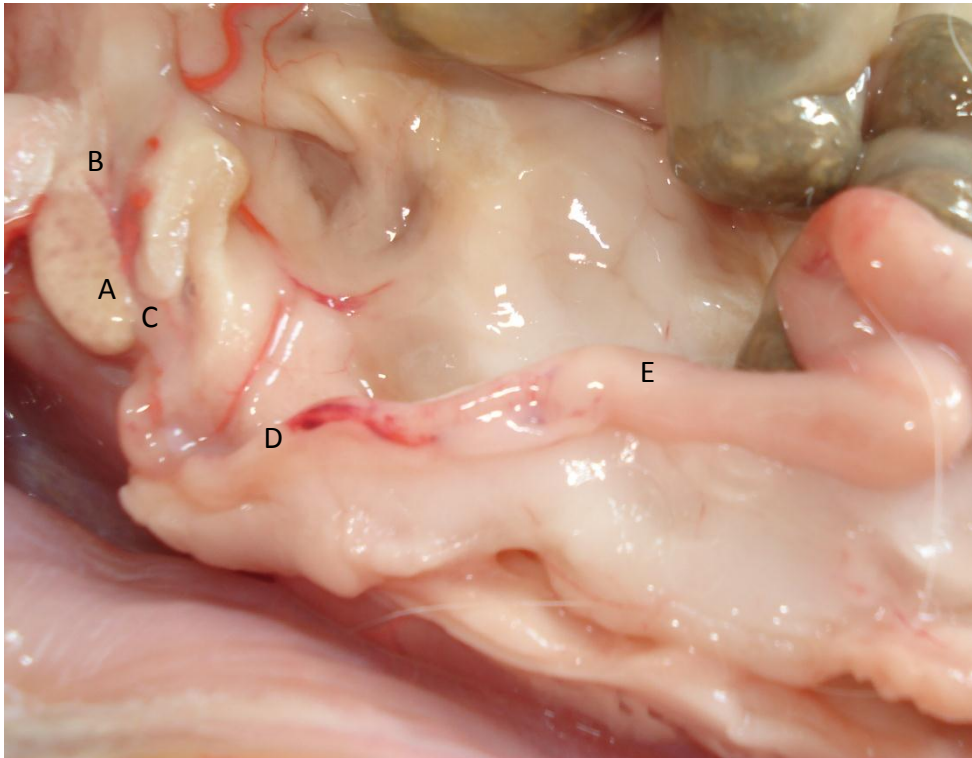
Jajovod, koji leži između listova *mesosalpinx*-a, čvrsto fiksiran u masnom tkivu, kao tanka, vijugava, sluzokožno-mišićna cev, pruža se kranio-lateralno od jajnika, u visini IV, V i VI lumbalnog pršljena. Polazi od materičnog roga, sa koga počinje direktno, bez intramuralnog dela, sa otvorom (*ostium uterinum tubae uterinae*), koji je u vidu sfinktera, a kojim je povezan sa matericom. Pruža se duž lateralnog ruba jajnika prema kranijalno, a zatim povija kaudalno i završava na kranijalnom rubu jajnika abdominalnim otvorom, koji je otvoren prema šupljini ovarijalne burze (*ostium abdominale tubae uterinae*). Ovaj otvor okružen je prstolikim tvorevinama (*fimbriae tubae uterinae*), koje se nalaze na slobodnom, proširenom kraju jajovoda (Slika 16B), oblika levka (*infundibulum tubae uterinae*). Kranijalni deo jajovoda je proširen (*ampulla tubae uterinae*) i pravi više zavoja od kaudalnog dela.

Tabela 4. Dužina i širina levog i desnog jajovoda

| | N ^o | \bar{x} | S \bar{x} | Sd | Cv | Iv |
|-------------------------------------|----------------|-----------|-------------|--------|------|-------|
| Dužina desnog jajovoda (cm) | 10 | 8,35 | 0,18 | 0,19 | 2,24 | 0,57 |
| Dužina levog jajovoda (cm) | 10 | 8,60 | 0,205 | 0,28 | 3,26 | 0,88 |
| Širina ampulle tubae uterinae (cm) | 20 | 0,180 | 0,0082 | 0,0133 | 7,41 | 0,032 |
| Širina isthmusa tubae uterinae (cm) | 20 | 0,120 | 0,0093 | 0,010 | 8,33 | 0,032 |

Dužina levog jajovoda je prosečno $8,60 \pm 0,205$ cm, a desnog $8,35 \pm 0,18$ cm (Tabela 4).

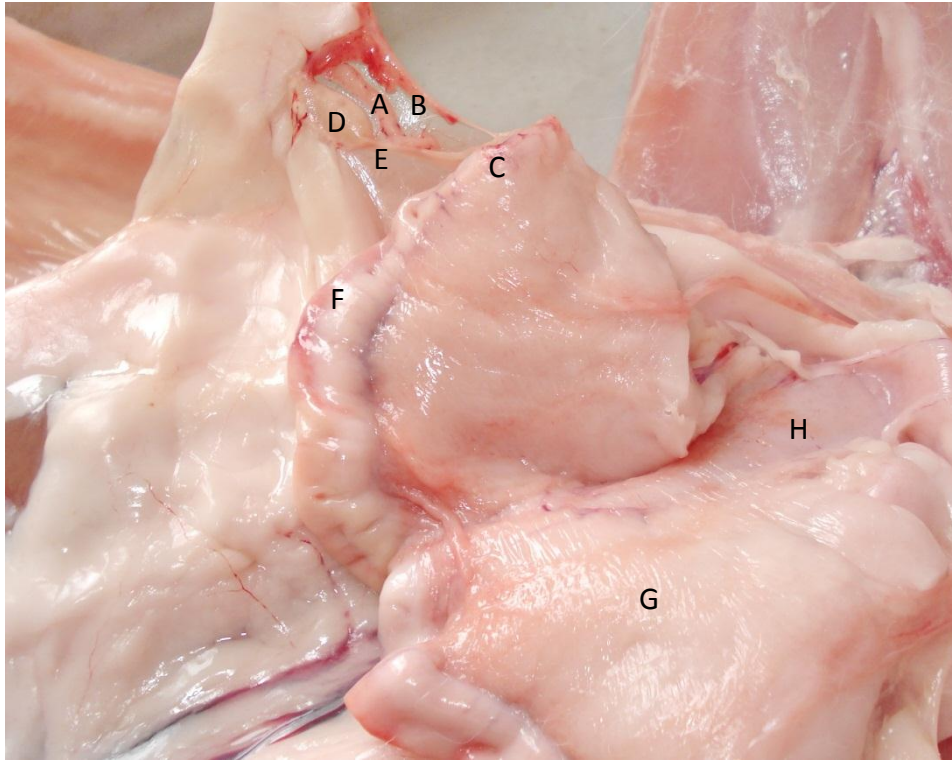
Ampulla tubae uterinae, predstavlja najduži i najširi deo jajovoda, prosečne širine $0,180 \pm 0,0082$ cm i dužine oko 5 cm. Svojim konkavitom, koji je upravljen ventralno, obuhvata kranijalni pol jajnika (Slika 16c).



Slika 16. *Tuba uterina dextra*, A- *ovarium dextrum*, B- *fimbriae ovaricae* na *extremitas tubaria ovarii* i *infundibulum tubae uterinae*, C- *ampulla tubae uterinae*, D- *isthmus tubae uterinae*, E- *cornu uteri dextrum*

Na njega se nastavlja najproksimalniji, ali i najuži deo jajovoda, *isthmus tubae uterinae*, čiji promer je prosečno oko $0,120 \pm 0,0093$ cm. On se pruža od materičnog roga horizontalno i sa veoma blagim uvojima obavija jajnik sa lateralne strane, u vidu slova J (Slike 16D, 17A).

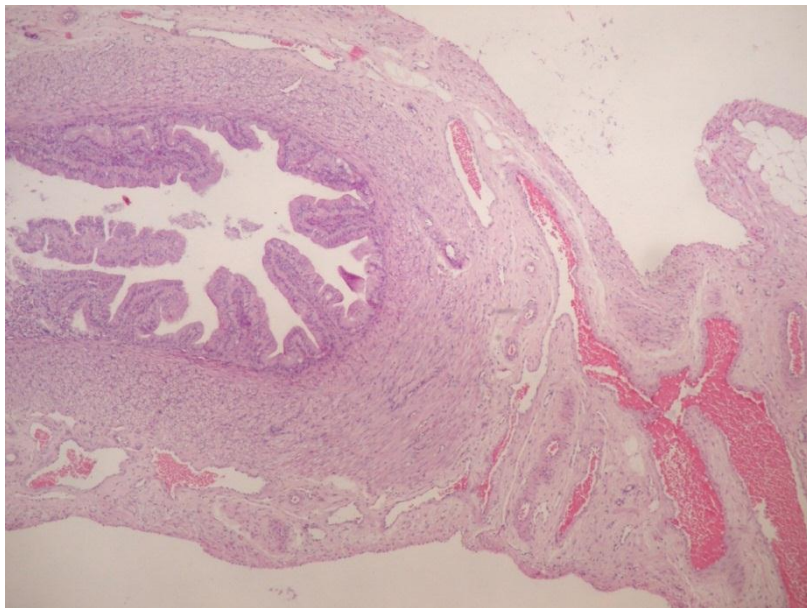
Jajovodi leže u *mesosalpinx*-u (Slika 17B), naboru peritoneuma, koji pokriva veliki deo lateralne strane jajnika i zajedno sa *mesoovarium distale* i *lig. ovarii proprium* formira oko jajnika *bursa ovarica*-u (Slike 10, 11A). Preko pozračnog, tankog *lig. ovarii proprium* povezan je sa matericom (Slika 17E), a zbog svoje topografske pozicije u odnosu na jajnik, jajovod prati sve promene položaja jajnika prema susednim organima.



Slika 17. *Tuba uterina sinistra*, A- *isthmus tubae uterinae*, B- *mesosalpinx*, C- *tuba uterina sinistra*, D- *ovarium sinistrum*, E- *lig. ovarii proprium*, F- *cornu uteri sinistrum*, G- *lig.latum uteri* prožet masnim tkivom, H- *vagina*

6.1.4. Histološka građa jajovoda

Zid jajovoda sastoji se od tri sloja: *tunica mucosa*, *tunica muscularis* i *tunica serosa* (Slika 18). *Tunica mucosa tubae uterinae* sastoji se od visoko prizmatičnih trepljastih, prizmatičnih sekretornih ćelija i matičnih ćelija, raspoređenih u jednom redu u *lamina epithelialis mucosae*, dok rastresito vezivo, bogato krvnim sudovima formira krzno- *lamina propria mucosae*. Gustina, visina i broj trepljastih epitelnih ćelija *lamina-e epithelialis* su veći u predelu *fimbria*, *infundibulum*-a i *ampulla*-e jajovoda, a u delu jajovoda bliže materici (*isthmus tubae uterinae*) opadaju. Broj sekretornih ćelija je veći u istmusnom delu, gde su takođe u neposrednoj vezi sa trepljastim ćelijama.



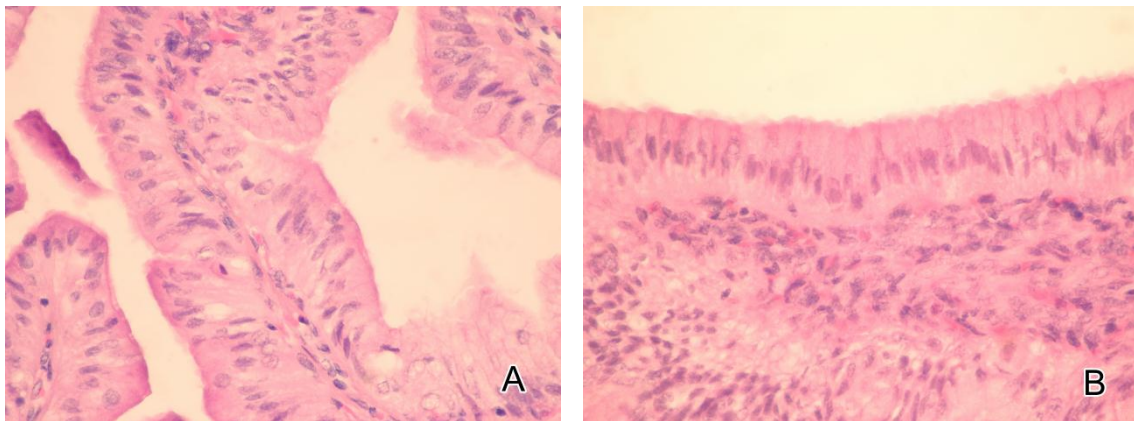
Slika 18. *Tuba uterina*, *isthmus tubae uterinae*, u fazi estrusa, *tunica mucosa*, *tunica muscularis* i *tunica serosa* sa izraženim krvnim sudovima, H & E, x40

Jedra trepljastih ćelija postavljena su apikalno i imaju svetlu citoplazmu. Citoplazma sekretornih ćelija je tamna, a njihova jedra se nalaze bazalno, što može izgledati kao pseudoslojevitost (Slika 19).

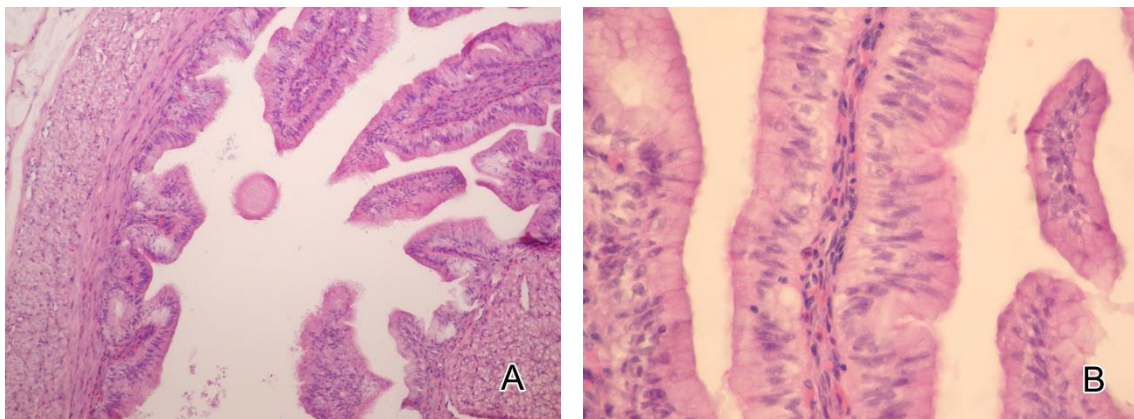
Nabori sluznice su veoma izraženi u predelu *infundibulum*-a i *ampulla*-e jajovoda, u vidu primarnih, sekundarnih i tercijalnih nabora, koji su veoma visoki i tanki, za razliku od nabora u *isthmus*-u, koji su niski i zaobljenijeg oblika. *Lamina*

propria mucosae je bogatija vezivom u naborima sluznice u predelu *fimbria tubae uterinae*, za razliku od ampularnog dela.

Tunica muscularis izgrađena je od unutrašnjeg cirkularnog, i spoljašnjeg longitudinalnog sloja (Slika 20). Gustina i broj glatkih mišićnih vlakana raste ka materičnom delu jajovoda. Intramuralni deo jajovoda ne postoji. Visina trepljastih ćelija i njihov broj najveći su za vreme estrusa. Sekretorne ćelije u ovoj fazi prominiraju ka lumenu jajovoda (Slika 19).

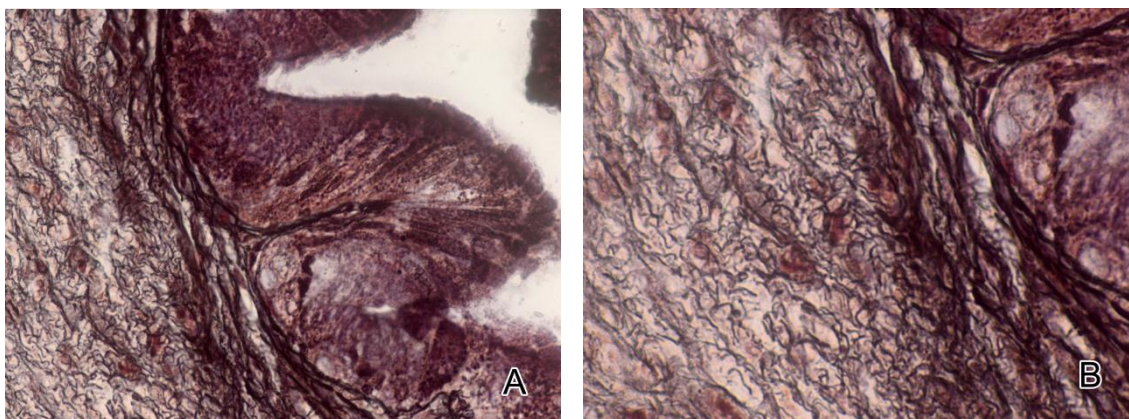


Slika 19. Jajovod kunića u estrusu, *plicae tubariae*, visina trepljastih ćelija i njihov broj najveći su za vreme estrusa, sekretorne ćelije u ovoj fazi prominiraju ka lumenu jajovoda, A: H & E, x400, B: H & E, x400



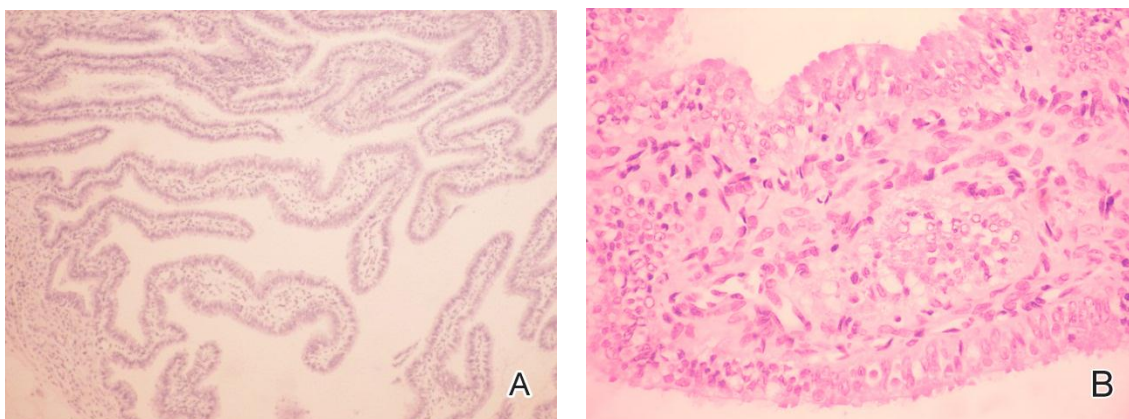
Slika 20. *Tuba uterina* za vreme ovulacije, A: ovocit okružen zonom pelucidom i ćelijama *corona radiata*-e u lumenu *ampulla tubae uterinae*, *lamina propria mucosae* sa brojnim krvnim sudovima, rastresitim vezivom i ponekom glatkom mišićnom ćelijom, na *lamina epithialis mucosae* uočava se sluzavi sekret, H & E, x100, B: *Ampulla tubae uterinae* za vreme ovulacije, H & E, x400

U vreme ovulacije (Slika 20A), sekretorne ćelije se smenjuju sa mnogobrojnim trepljastim ćelijama. Njihova površina je pokrivena mikroresicama. Sekretorne granule se u vidu kapljica izbacuju iz ćelije (Slika 21). Njihov broj u ovoj fazi se povećava, ali su trepljaste ćelije i dalje u većem broju. Fimbrije poseduju gustu vaskularnu mrežu (Slika 20B).



Slika 21. A: Jajovod za vreme ovulacije, Gordon-Sweet metoda, x40, B: bogata mreža kolagenih vlakana, Gordon-Sweet metoda, x400

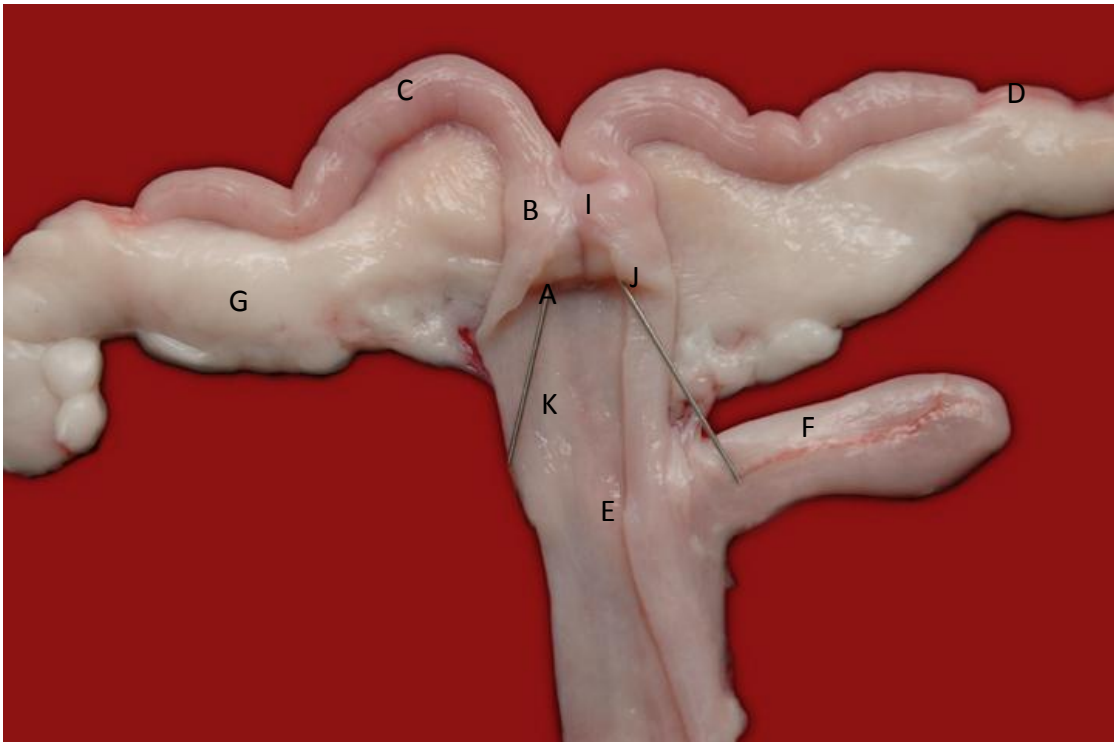
U toku graviditeta, visina epitela sluznice jajovoda se smanjuje. Krvni sudovi krzna sluznice jajovoda su takođe slabije izraženi, dok je broj sekretornih ćelija povećan (Slika 22).



Slika 22. Jajovod u graviditetu, *infundibulum tubae uterinae*, A: *plicae* su brojnije nego u ampularnom delu jajovoda, H & E, x100, B: povećan broj sekretornih ćelija, siromašna vaskularna mreža u *lamina propria mucosae*, H & E, x400

6.1.5. Topografija, sintopija i makromorfološke karakteristike materice (*uterus*)

Materica Kalifornijskog kunića je po tipu *uterus duplex* i sastoji se iz dva odvojena vrata materice (*cervix uteri*), koji se nastavljaju na desni (*cornu uteri dextrum*) i levi materični rog (*cornu uteri sinistrum*). Nalazi se retroperitonealno u trbušnoj duplji, a deo vrata materice se nalazi retroperitonealno, na granici trbušne i karlične duplje.



Slika 23. *Uterus duplex O. cuniculi*, dorzalna strana, A- ostium uteri externum dextrum, kanila uvučena u *canalis cervicis uteri*, B- *cervix uteri dextrum*, C- *cornu uteri dextrum*, D- *tuba uterina sinistra*, E- ostium urethrae externum, F- *vesica urinaria*, G- *lig. latum uteri*, I- *septum cervicis uteri*, J- *fornix vaginae*, K- *vagina propria*, dorzalni zid rasečen uzdužnim rezom

Materični rogovi su bledo-ružičaste boje, tankog zida, veoma izduženi i blago izuvijani, sa jasno izraženim nepravilnim suženjima (Slika 23c). Oni međusobno divergiraju, put kranijalno i ventralno, zauzimajući ventralni deo

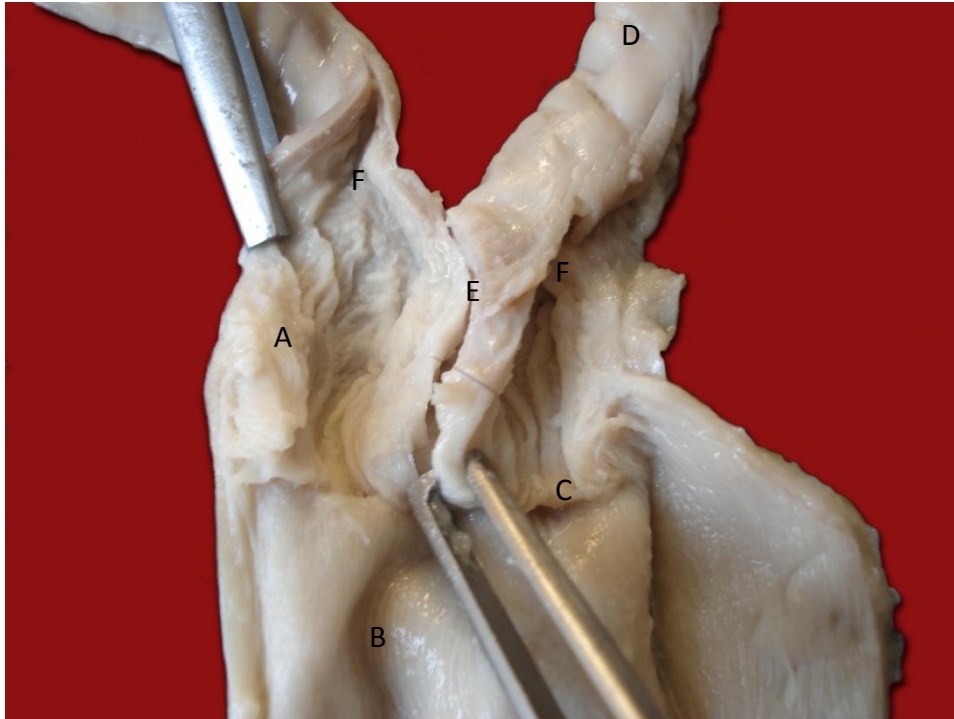
abdomena. Smešteni su neposredno ispod lateralnog trbušnog zida, u nivou *processus transversus* IV lumbalnog pršljena. Više na *lig. latum uteri*, u lumbalnoj regiji, od IV do VII lumbalnog pršljena i dosta su pokretni.

Materični rogovi divergiraju put kranijalno, ka jajnicima, pri čemu dobijaju oblik slova T. Ventralno su blago konveksni. Tanki, kratki interkornualni ligament (*lig.intercornuale*) povezuje međusobno ova dva roga (Slika 61_F). Levi materični rog je dužine $7,68 \pm 0,202$ cm i kraći je od desnog, koji je $8,51 \pm 0,198$ cm dužine. Njihova prosečna širina iznosi $1,2 \pm 0,078$ cm za levi i $1,3 \pm 0,086$ cm za desni materični rog (Tabela 5).

Tabela 5. Dužina i širina anatomskih delova materice

| | N ^o | \bar{x} | S \bar{x} | Sd | Cv | Iv |
|------------------------------------|----------------|-----------|-------------|-------|------|------|
| Dužina desnog materičnog roga (cm) | 10 | 8,51 | 0,198 | 0,22 | 2,59 | 0,72 |
| Dužina levog materičnog roga (cm) | 10 | 7,68 | 0,202 | 0,23 | 2,99 | 0,80 |
| Širina desnog materičnog roga (cm) | 10 | 1,3 | 0,086 | 0,10 | 7,96 | 0,28 |
| Širina levog materičnog roga (cm) | 10 | 1,2 | 0,078 | 0,28 | 2,33 | 0,24 |
| Dužina desnog vrata materice (cm) | 10 | 1,44 | 0,057 | 0,066 | 4,6 | 0,22 |
| Dužina levog vrata materice (cm) | 10 | 1,35 | 0,105 | 0,13 | 9,63 | 0,40 |

Na rogove materice se kaudalno nastavljaju dva vrata materice, koji se po svojoj čvršćoj konzistenciji razlikuju od rogova materice. Relativno su kratki i debljeg zida od zida materičnih rogova (Slika 23_B, Slika 24_A). Svaki od njih se nalazi na ulazu u karličnu duplju, u nivou tela I sakralnog pršljena. Lateralno su fiksirani tankim, fibroznim ligamentom *lig. teres cervicis*, i *lig. latum uteri*.



Slika 24. *Cervices uteri, facies dorsalis uteri*, A- *cervix uteri dextrum*, sa longitudinalnim i transverzalnim naborima sluzokože, B- *vagina propria*, C- *portio vaginalis uteri*, D- *cornu uteri sinistrum*, E- *septum cervicis uteri*, F- *ostium uteri internum dextrum et sinistrum*

Oba *cervix*-a su sa spoljašnje strane podeljeni plitkim žlebom (Slike 23_i, 24_E), koji jasno dorzo-ventalno pregrađuje kanal vrata materice u dva nezavisna kanala (*canalis cervicis uteri*). Na njima se nalaze po dva nezavisna otvora, sa kojima su povezani sa šupljinama rogova materice, *ostium uteri internum* (Slika 24_F). *Canalis cervicis uteri* se nastavlja u šupljinu roga materice, bez jasno naznačene granice, s tim što longitudinalni nabori sluzokože *cervix*-a prelaze u slične nabore materičnih rogova (Slika 24_A). Dva centralna, cirkularna otvora *ostium uteri externum* povezuju kaudalno *canalis cervicis uteri* sa vaginom (Slika 23_A). *Ostium uteri externum* je dobro izražen. Deo vrata materice koji neposredno prelazi u vaginu formira *portio vaginalis uteri* (Slika 24_C), koji je okružen prstenastim svodom vagine (*fornix vaginae*, Slika 23_j).

Dužina desnog vrata materice iznosi $1,44 \pm 0,057$ cm, dok je vrednost za levi $1,35 \pm 0,105$ cm (Tabela 5).

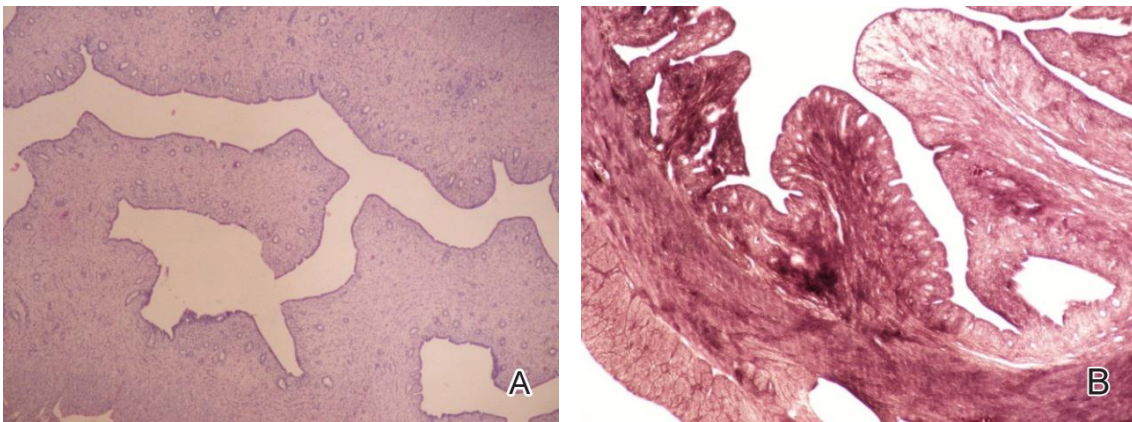
Cervix uteri duplex ventralno naleže na mokraćnu bešiku i *pecten ossis pubis*, dok se dorzalno iznad njega nalazi *rectum*.

Materica visi na *lig. latum uteri* (Slika 23_G), koji se pruža od lumbalne regije, pričvršćen za ventralnu površinu *m. psoas major*, prema kranijalno, gde u predelu jajovoda prelazi u *mesosalpinx*. Kaudalno, prema karličnoj šupljini, *lig. latum uteri* okružuje celu matericu, sve do kranijalnog dela vagine. Lateralno je pričvršćen za bočne zidove karlične duplje. *Mesometrium* je veoma prorastao masnim tkivom, naročito kod životinja u dobroj kondiciji.

6.1.6. Histološka građa materice

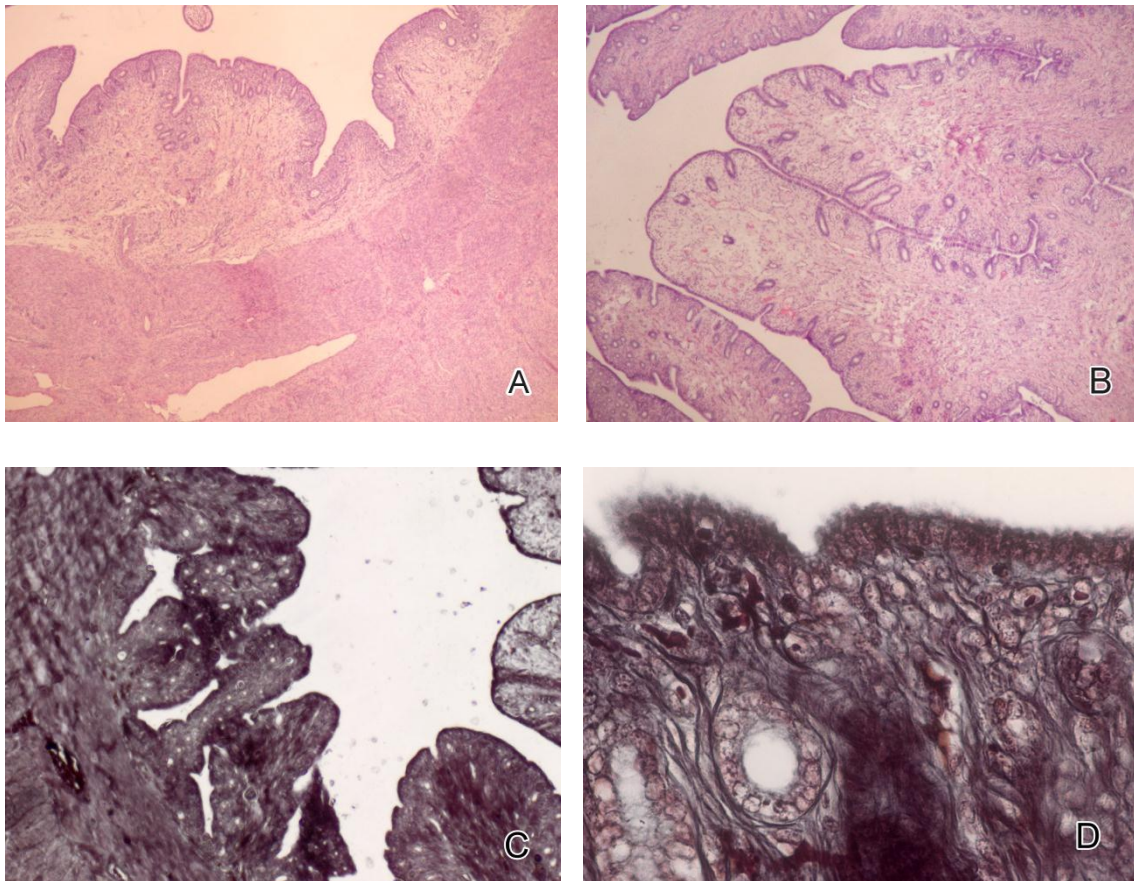
Zid rogora i vrata materice čine tri morfološki i funkcionalno različita sloja: *endometrium* (*tunica mucosa*), *myometrium* (*tunica muscularis*) i *perimetrium* (*tunica serosa*).

Lamina epithelialis mucosae se sastoji iz prizmatičnog epitela različite visine, čiji nabori daju sluznici hrapav izgled. Epitel je građen od žlezdanih i trepljastih ćelija, čija apikalna površina sadrži mikroresice. *Lamina propria mucosae* sadrži veoma dobro vaskularizovano vezivno tkivo, i tubularne žlezde, koje su prave, blago se granaju i vijugaju u predelu svojih završetaka. Lumen ovih žlezdi je otvoren u šupljinu materice (Slika 25). Endometrijalne žlezde (*gll. uterinae*) proizvode sluz, a njihov oblik zavisi od faze ciklusa.

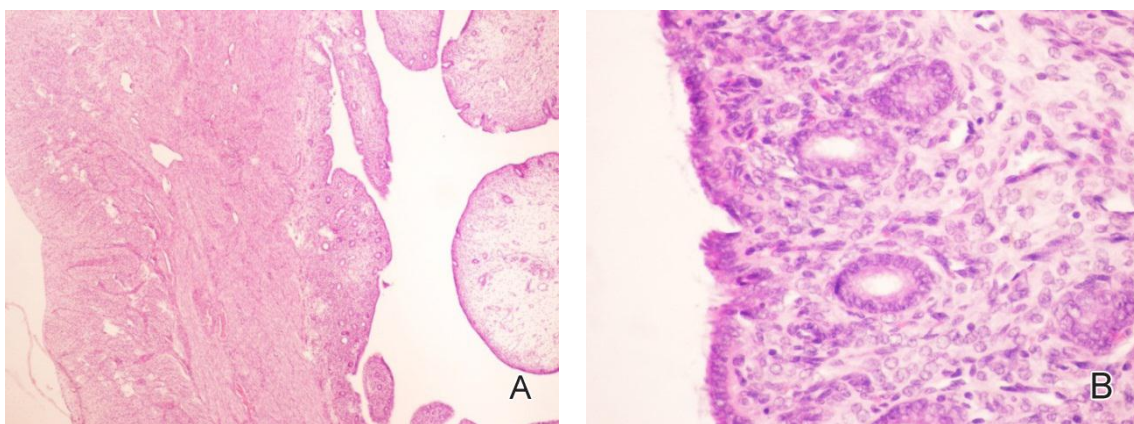


Slika 25. *Cornu uteri* za vreme estrusa, *gll. uterinae* su prave, smeštene u krznu, desno: između *stratum circulare* i *stratum longitudinale* uočava se *stratum vasculare tunicae muscularis*, A: H & E, x40, B: impregnacija srebrom, Gomori metoda, x100

Epitel endometrijuma, za vreme estrusa, formira niske longitudinalne nabore i široke kripte. Na njihovoj površini nalazi se tanak sloj sluzi. *Gll. uterinae* se nalaze neposredno ispod površine epitelnih nabora.

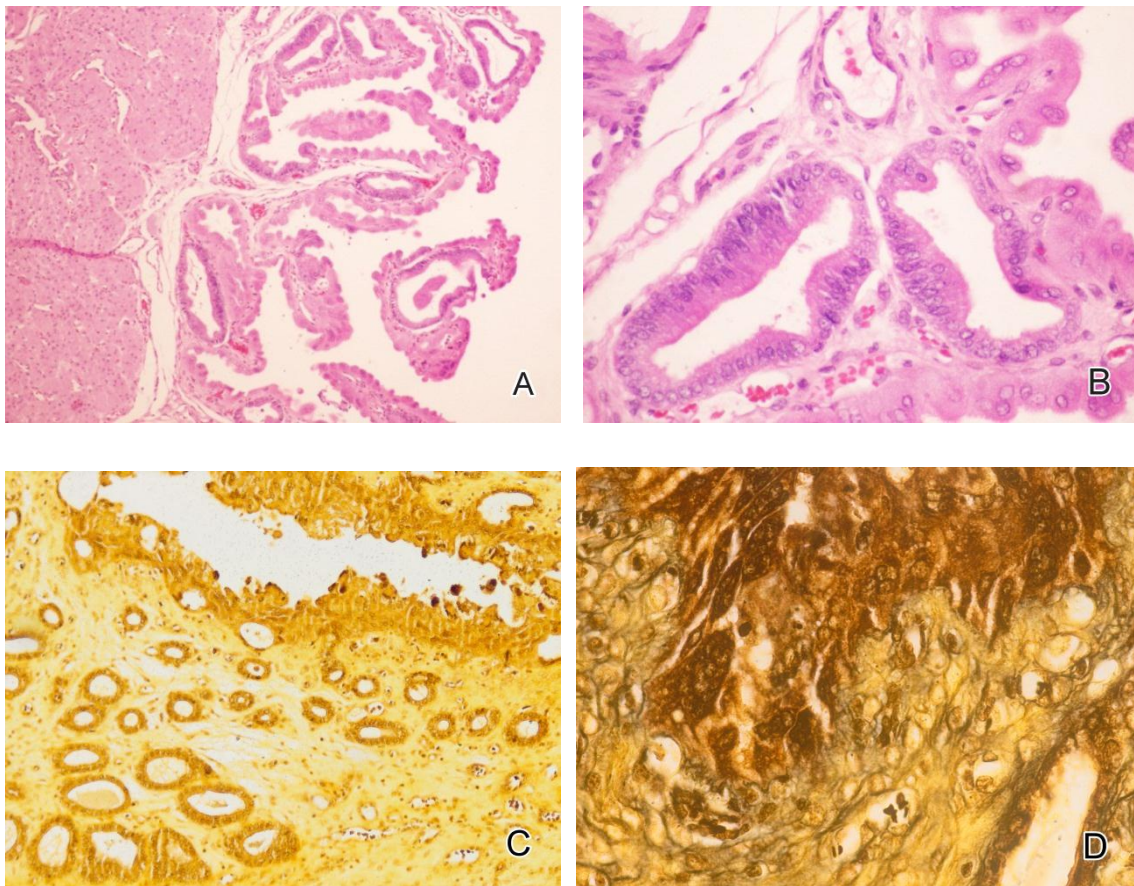


Slika 26. *Cornu uteri* kunića za vreme ovulacije, *gll.uterinae* se izdužuju ka središnjem delu mukoznih nabora, iz *str.basale* ka *str.functionale*, A: H & E, x40, B: H & E, x100, C: Gordon-Sweet metoda, x40, D: prisustvo brojnih sekretornih vezikula na površini epitela, Gordon-Sweet metoda, x400



Slika 27. *Cornu uteri* za vreme ovulacije, mikroresice na apikalnim površinama epitelnih ćelija, u ćelijskoj stromi se zapažaju limfociti, *gll. uterinae* proširenog lumena, visina njihovih epitelnih ćelija je veća, jedra su ovalna, na vrhu ćelija prisutna sluz, A: H & E, x40, B: H & E, x400

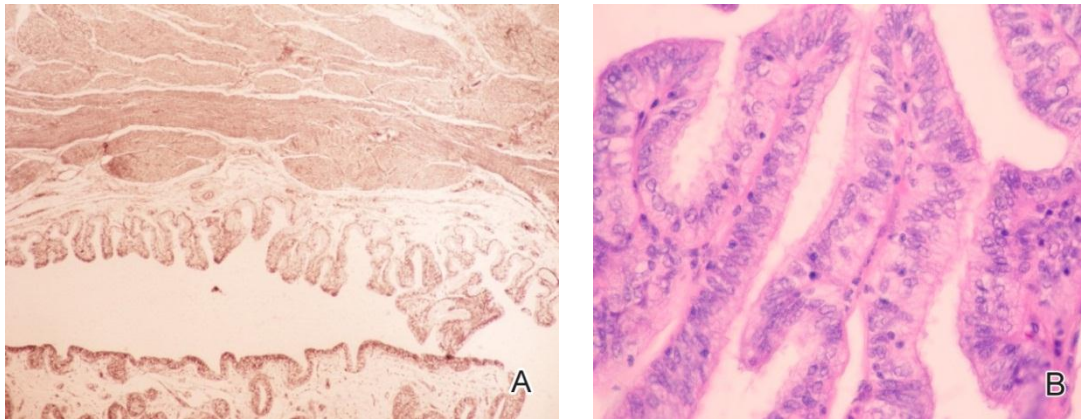
Epitelne ćelije materičnih rogova, u fazi ovulacije, povećavaju svoju visinu, a na površini epitelnih uvrata se mogu zapaziti otvori *gll. uterinae*. Širina nabora sluznice se povećava, u funkcionalnom sloju endometrijuma se uočava zadržavanje tečnosti, tj. edem. Endometrijalne žlezde su izuvijane i pružaju se do miometrijuma. Uvećane su, sa vidno izraženim većim lumenom. U krznu se uočava prisustvo limfocita.



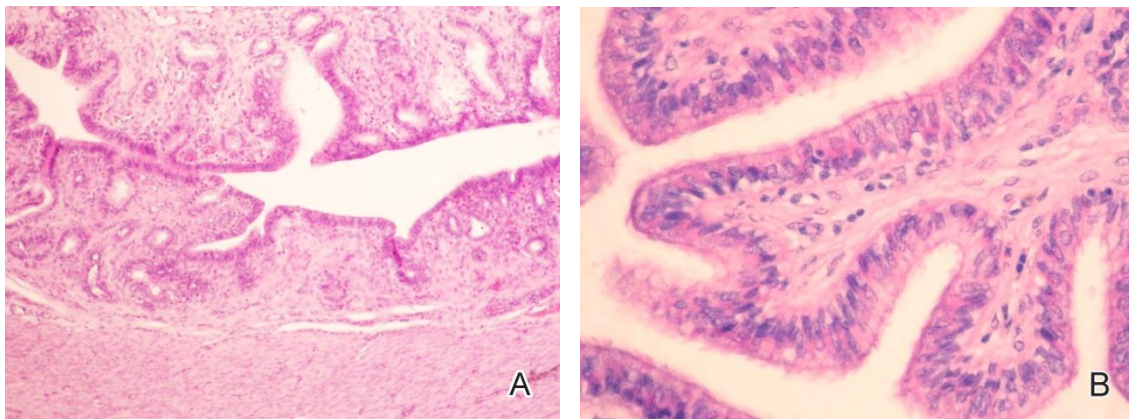
Slika 28. *Endometrium* gravidne ženke, 15. dana graviditeta, horionske resice između kojih su intervilozni prostori, desno: *gll. uterinae* kod gravidne ženke, izraženog lumena, kapilarna mreža vrlo razgranata subepitelijalno, A: H & E, x40, B: H & E, x400, C: Gomori metoda, x40, D: Gomori metoda, x400

Za vreme graviditeta, epitel materičnih rogova je visokoprizmatičan, a sluznica gradi primarne i sekundarne nabore. *Gll. uterinae* su većih dimenzija i njihove ćelije pokazuju povećanje visine.

Cervikalni kanali su međusobno podeljeni unutrašnjom pregradom. Površina cervikalnog kanala je naborana zbog mnogobrojnih primarnih, sekundarnih i tercijalnih nabora, trouglastog oblika, radijalno raspoređenih ka lumenu *cervix*-a. Međusobno su upleteni i pokriveni tankim slojem mukoznog sekreta, koji formira cervikalnu sluz.



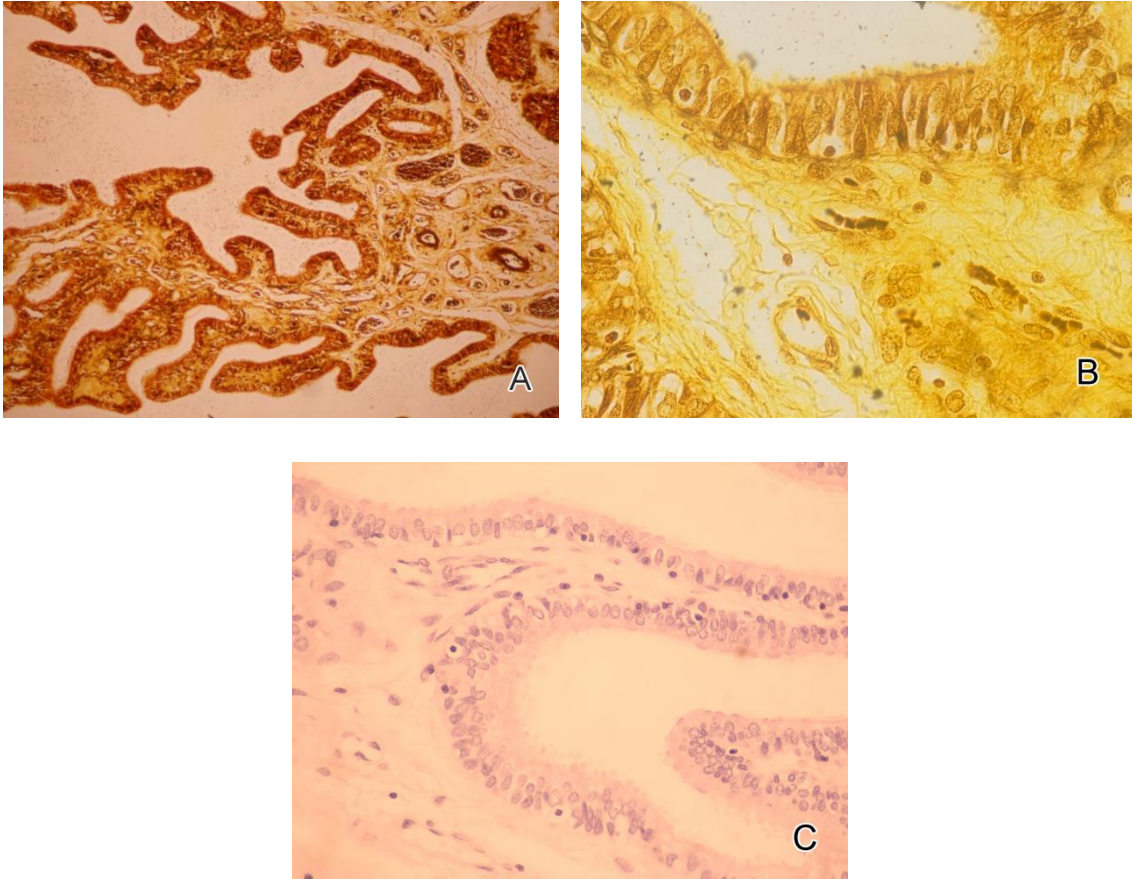
Slika 29. *Cervix uteri* za vreme estrusa, A: impregnacija srebrom, Gomori metoda, x40, B: cervikalni nabori, H & E, x400



Slika 30. *Cervix* za vreme ovulacije, *gll. uterinae* u dnu kriptalnog lumena, A: H & E, x100, B: cervikalni nabori, H & E, x400

Epitel cervikalnog kanala čine prizmatične trepljaste i sekretorne ćelije, raspoređene u jednom sloju. Sekretorne ćelije su uže od trepljastih, jedro im je postavljeno bazalno, dok su trepljaste ćelije veće, a jedro im je ovalno i postavljeno centralno, ili više apikalno. U fazi posle ovulacije, sekretorne ćelije povećavaju svoju aktivnost, na njihovim površinama mogu se uočiti sekretorne granule.

Unutrašnjost nabora je prožeta vlaknima vezivnog tkiva i glatkim mišićnim vlaknima. *Gll. uterinae* su prisutne u krznu *cervix*-a.



Slika 31. *Cervix uteri* ženki kunića za vreme graviditeta, A: impregnacija srebrom, Gordon-Sweet metoda, x100, B: izražena kapilarna mreža, Gomori metoda, x 400, C: cervikalni nabori, H & E, x400

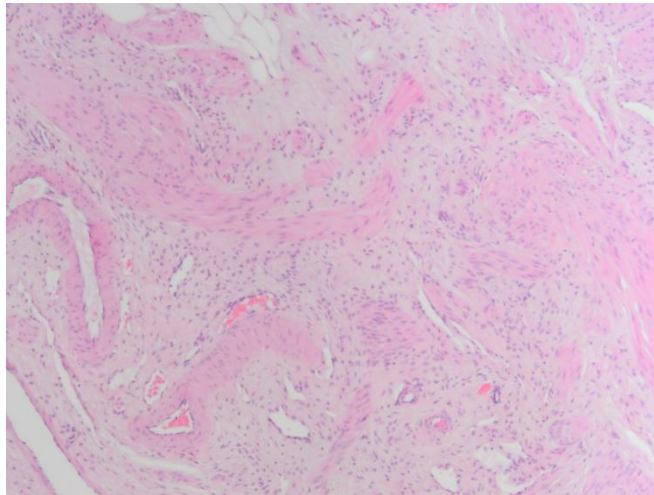
Epitel *cervix*-a neposredno posle ovulacije karakteriše povećanje visine, kao i prisustvo sekretornog materijala kako u samoj ćeliji, tako i na njenoj površini. Ove ćelije dobijaju ispupčen oblik ka lumenu *cervix*-a. *Gll. uterinae* se uvećavaju i svojom dužinom dopiru do mišićnog sloja (Slika 30).

Sluznica *cervix*-a gravidnih ženki Kalifornijskog kunića obrazuje primarne, sekundarne, a delom i tercijalne nabore, a epitel je prizmatičan i edematozan. Brojni nabori sluznice formiraju uzan lumen *cervix*-a. Subepitelijalni kapilarni sistem je vrlo razgranat i u dubljim slojevima krzna se nalazi veoma izražena

mreža kapilara. Povećana je visina i širina prizmatičnih ćelija *gll. uterinae*, a u njihovom lumenu se zapaža prisustvo sekretornog materijala (Slika 31).

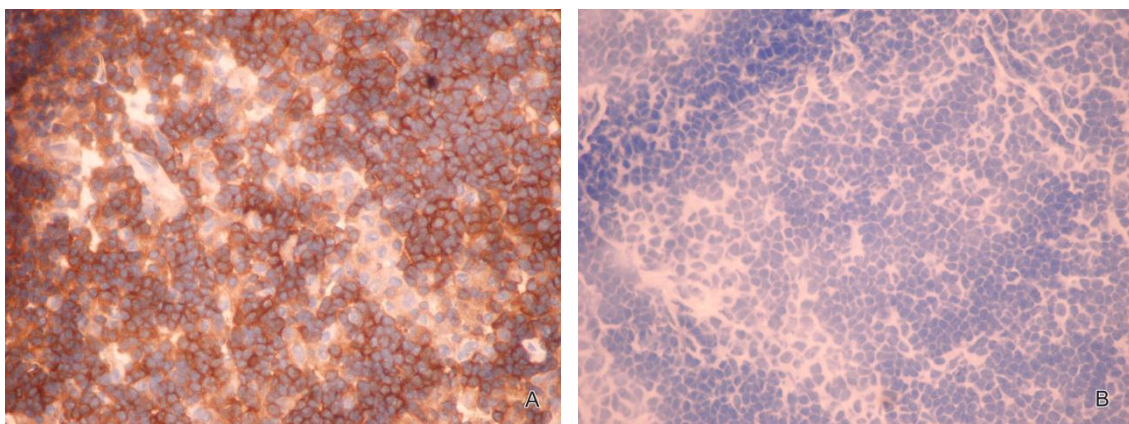
Tunica muscularis cervicis je deblja i formira sfinkter, koji se sastoji iz unutrašnjeg debljeg, i spoljašnjeg tanjeg sloja glatkih mišićnih ćelija. Unutrašnjost transverzalnih cervikalnih nabora se formira od vlakana mišićnog sloja *cervix*-a.

Tunica serosa je površni omotač materice, koja predstavlja produžetak seroze mezometrijuma. Između listova mezometrijuma nalazi se velika količina snopova glatkih mišićnih vlakana, koji prelaze u longitudinalni mišićni sloj materice (Slika 32). Na mestu pripoja mezometrijuma u matericu, u nju ulaze krvni sudovi, koji vijugaju kroz mezometrijum.

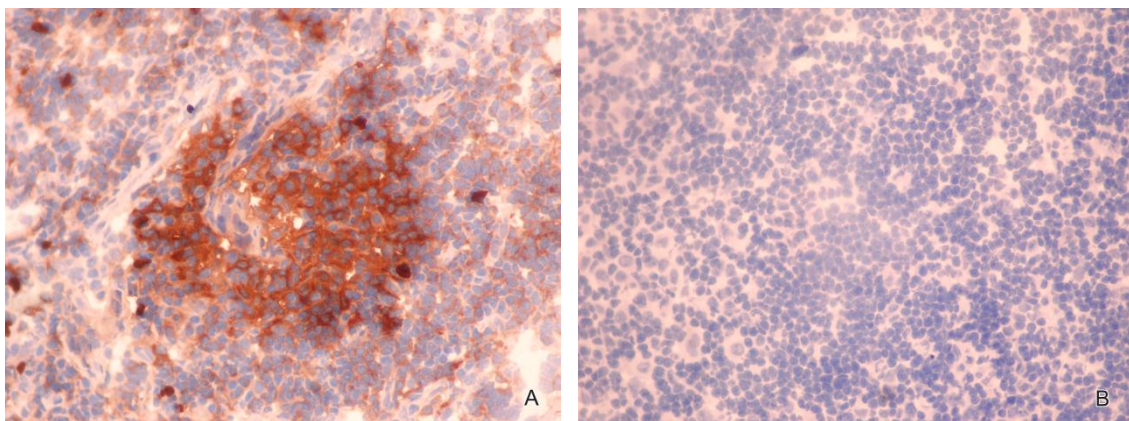


Slika 32. *Tunica serosa uteri*, bogata krvnim sudovima, H & E, x100

6.1. 7. Detekcija i lokalizacija T i B limfocita u *cornu uteri* i *cervix uteri*

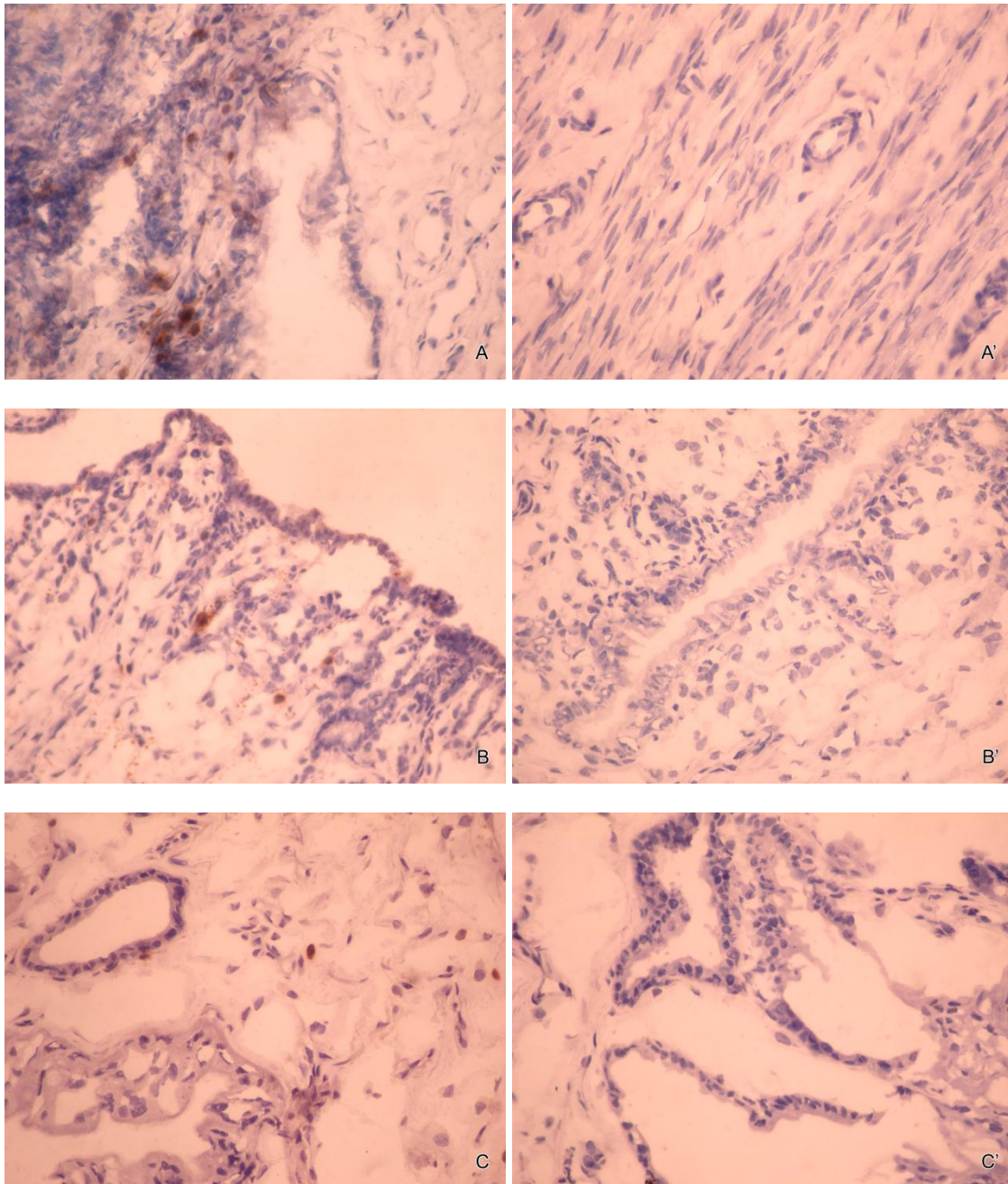


Slika 33. T limfociti, A: limfni čvor, B: kontrola, x400

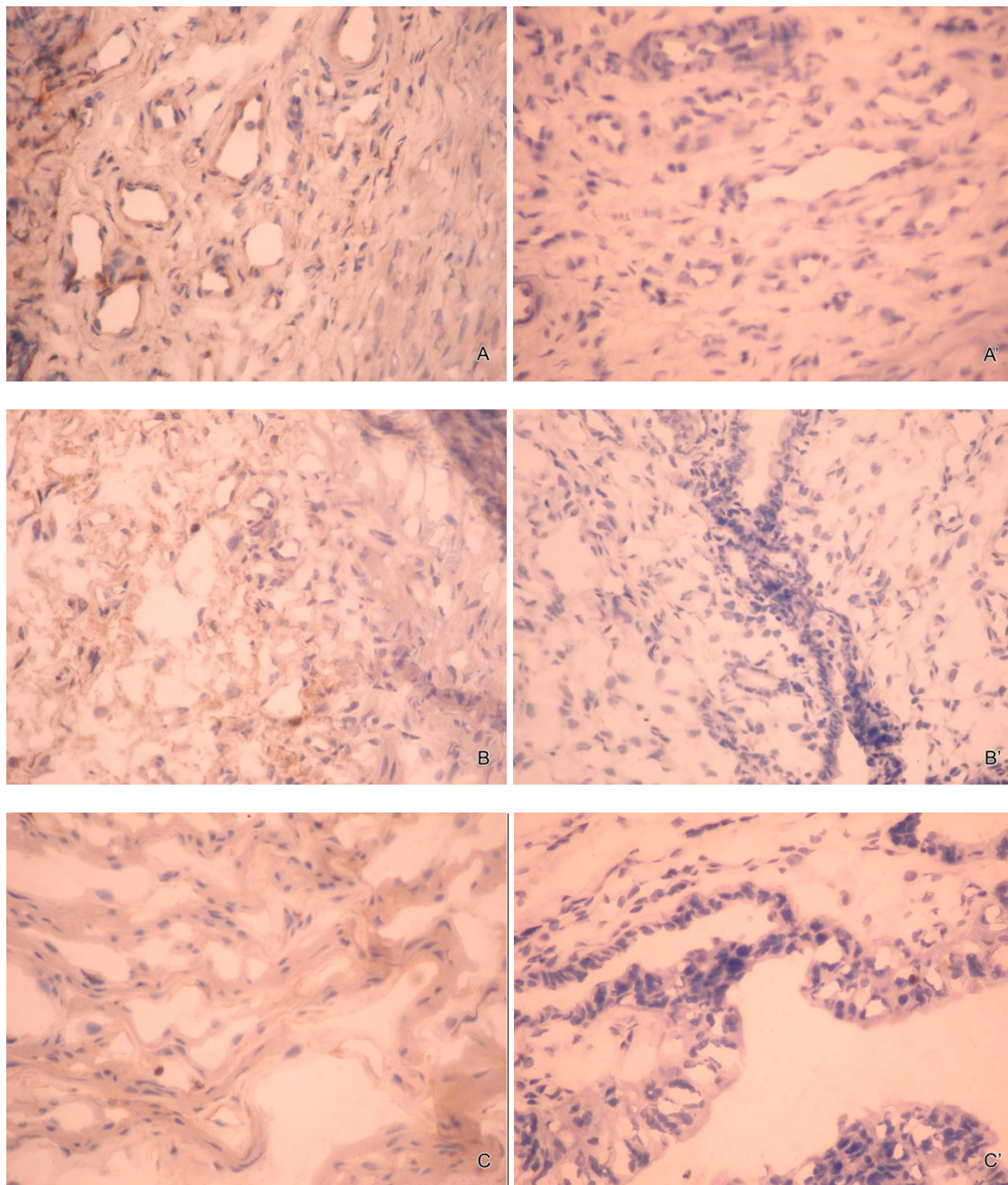


Slika 34. B limfociti, A: limfni čvor, B: kontrola, x400

Cornu uteri



Slika 35. *Cornu uteri*, T limfociti, A: u fazi estrusa, A': kontrola, B: u fazi posle ovulacije, B': kontrola, C: u fazi graviditeta, C': kontrola, x400



Slika 36. *Cornu uteri*, B limfociti, A: u fazi estrusa, A': kontrola, B: u fazi posle ovulacije, B': kontrola, C: u fazi graviditeta, C': kontrola, x400

Prisustvo T limfocita u materičnim rogovima, za vreme faze estrusa, zapaženo je neposredno ispod *laminae epithelialis* (Slika 35A), u znatno većem broju u odnosu na B limfocite (Tabela 6), koji su uglavnom raspoređeni oko krvnih i limfnih sudova krzna (Slika 36A).

Za vreme faze posle ovulacije, T limfociti su prisutni u materičnim rogovima pojedinačno intraepitelijalno, a u većem broju u vezivnom tkivu *lamina propria mucosae*, ili oko krvnih sudova (Slika 35B), dok se B limfociti pojavljuju u značajno manjem broju, takođe oko krvnih i limfnih sudova (Slika 36B).

Tokom graviditeta, zabeležen je veoma mali broj T limfocita (Slika 35C), dok je prisustvo B limfocita bilo toliko retko i to u predelu oko limfnih sudova (Slika 36C).

Zastupljenost T limfocita u *cornu uteri* (Tabela 7) tokom estrusa, u odnosu na fazu ovulacije, kao i razlika u broju T limfocita za vreme ovulacije, u odnosu na fazu graviditeta, bila je visoko statistički značajna ($p < 0,001$).

Tabela 6. Mere varijacije broja T i B limfocita u *cornu uteri* za vreme faza polnog ciklusa

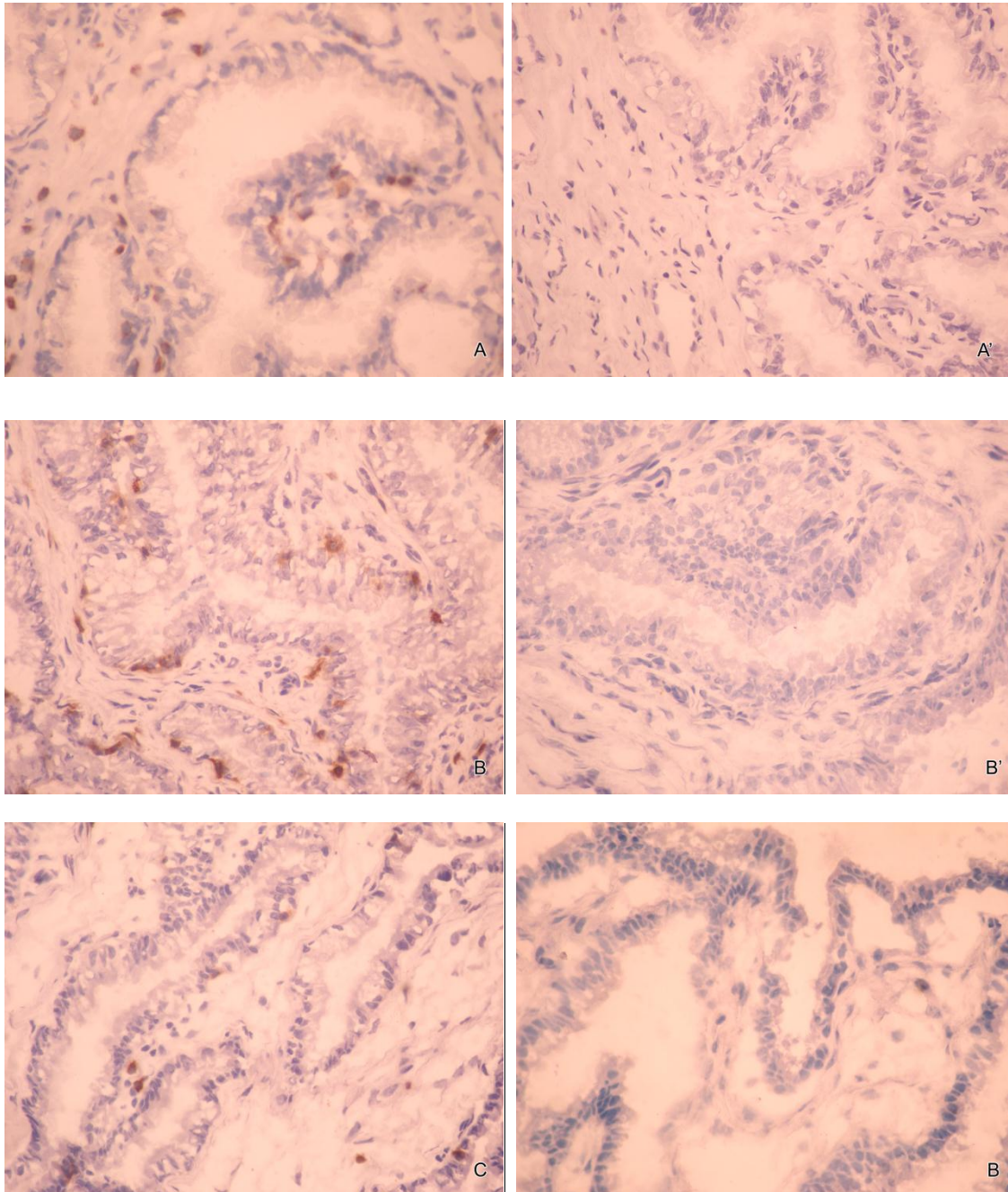
| | N ^o | \bar{x} | S \bar{x} | Sd | Sredina rangova | Interval poverenja sredina |
|--|----------------|-----------|-------------|--------|-----------------|----------------------------|
| <i>Cornu uteri</i> , estrus, T limfociti | 30 | 1,067 | 0,179 | 0,9803 | 14,68 | 0,366 |
| <i>Cornu uteri</i> , estrus, B limfociti | 30 | 0,233 | 0,902 | 0,504 | 9,95 | 0,188 |
| <i>Cornu uteri</i> , ovulacija, T limfociti | 30 | 1,267 | 0,1585 | 0,8683 | 16,12 | 0,324 |
| <i>Cornu uteri</i> , ovulacija, B limfociti | 30 | 0,667 | 0,1614 | 0,8841 | 12,9 | 0,330 |
| <i>Cornu uteri</i> , graviditet, T limfociti | 30 | 0,166 | 0,0692 | 0,379 | 9,38 | 0,142 |
| <i>Cornu uteri</i> , graviditet, B limfociti | 30 | 0 | 0 | 0 | 7,65 | 0 |

Tabela 7. Statistička opravdanost razlike u broju T limfocita u *cornu uteri* za vreme faza polnog ciklusa

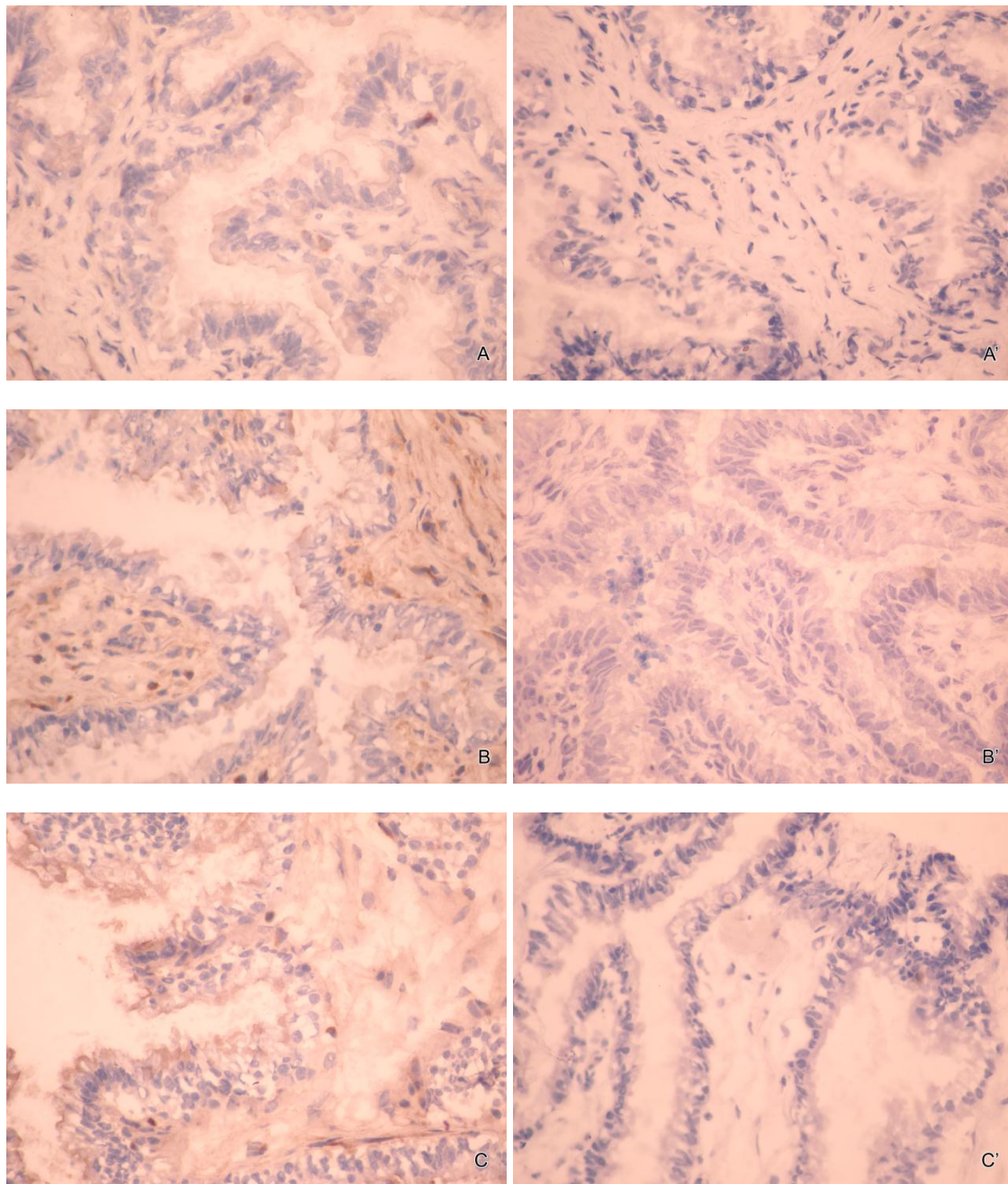
| T limfociti | T limfociti | N ^o | Razlika rangova | značajnost |
|-------------------------------|--------------------------------|----------------|-----------------|------------|
| <i>Cornu uteri, estrus</i> | <i>Cornu uteri, ovulacija</i> | 30 | -6,05 | ns |
| <i>Cornu uteri, estrus</i> | <i>Cornu uteri, graviditet</i> | 30 | 24,1 | *** |
| <i>Cornu uteri, ovulacija</i> | <i>Cornu uteri, graviditet</i> | 30 | 30,15 | *** |

ns- nije značajno, * p<0,05, ** p<0, 01, *** p<0,001

Cervix uteri



Slika 37. *Cervix uteri*, T limfociti, A: u fazi estrusa, A': kontrola, B: u fazi posle ovulacije, B': kontrola, C: u fazi graviditeta, C': kontrola, x400



Slika 38. *Cervix uteri*, B limfociti, A: u fazi estrusa, A': kontrola, B: u fazi posle ovulacije, B': kontrola, C: u fazi graviditeta, C': kontrola, x400

U *cervix-u uteri*, za vreme faze estrusa, T limfociti su okruglog i blago ovalnog oblika, raspoređeni u krznu nabora sluznice *cervix-a*, ispod *laminae epithelialis cervicis*, kao i oko limfnih sudova (Slika 37A). B limfociti se pojavljuju pojedinačno i ređe od T limfocita, takođe subepitelijalno (Slika 38A).

Za vreme faze neposredno posle ovulacije, T limfociti su prisutni u *cervix*-u, u vezivnom tkivu *lamina propria mucosae*, infiltrirani u epitelu ili neposredno ispod prizmatičnih epitelih ćelija cervikalnih nabora (Slika 37B), dok se B limfociti pojavljuju u manjem broju, dublje u vezivnom tkivu krzna, oko limfnih i krvnih sudova (Slika 38B).

U fazi graviditeta, prisutno je malo T limfocita, dok je prisustvo B limfocita vrlo oskudno (Slike 37C i 38C). Obe vrste ćelija nalaze se ispod epitelih ćelija gravidnog *cervix*-a. Za vreme svih faza ciklusa, broj T limfocita bio je veći u odnosu na B limfocite (Tabela 8). Za vreme estrusa u *cervix*-u je uočena visoka statistička značajnost ($p < 0,001$) u odnosu na fazu ovulacije i graviditeta (Tabela 9).

Tabela 8. Mere varijacije broja T i B limfocita u *cervix uteri* za vreme faza polnog ciklusa

| | N ^o | \bar{x} | S \bar{x} | Sd | Sredina rangova | Interval poverenja sredina |
|---|----------------|-----------|-------------|--------|-----------------|----------------------------|
| <i>Cervix</i> , estrus, T limfociti | 30 | 2,333 | 0,1751 | 0,9589 | 19,93 | 0,358 |
| <i>Cervix</i> , estrus, B limfociti | 30 | 0,033 | 0,033 | 0,1826 | 8,033 | 0,0682 |
| <i>Cervix</i> , ovulacija, T limfociti | 30 | 1,1 | 0,1543 | 0,8449 | 15,18 | 0,315 |
| <i>Cervix</i> , ovulacija, B limfociti | 30 | 0,43 | 0,1038 | 0,5683 | 11,35 | 0,212 |
| <i>Cervix</i> , graviditet, T limfociti | 30 | 1,1 | 0,1543 | 0,8449 | 15,12 | 0,1315 |
| <i>Cervix</i> , graviditet, B limfociti | 30 | 0,2667 | 0,0950 | 0,5208 | 10,17 | 0,194 |

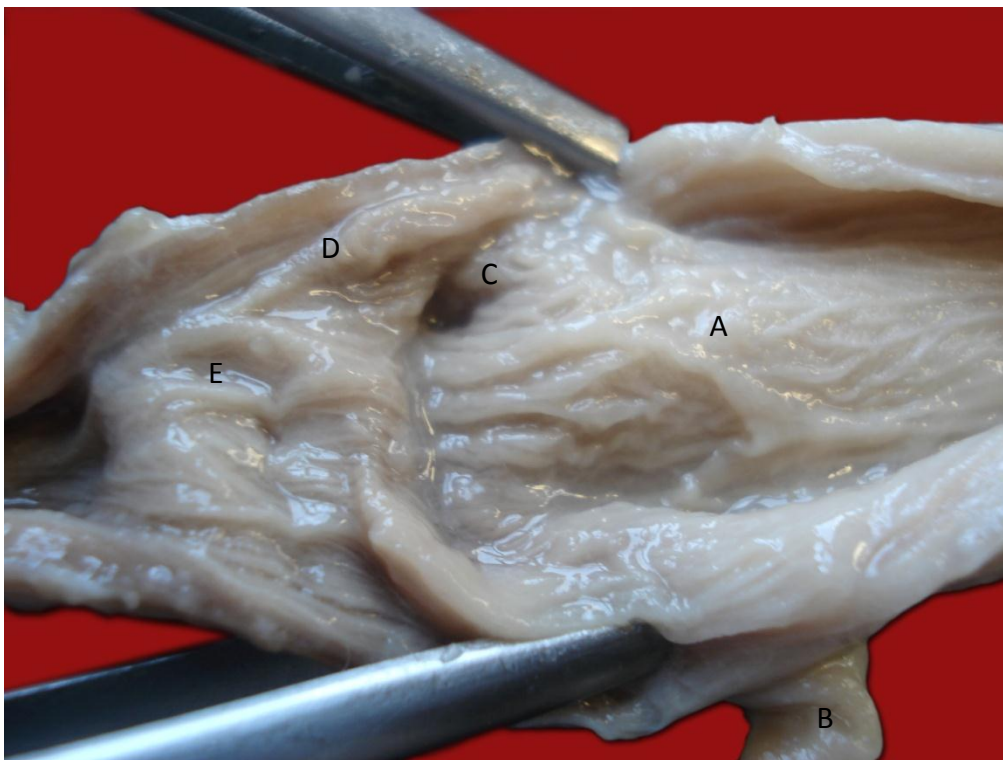
Tabela 9. Statistička opravdanost razlike u broju T limfocita u *cervix uteri* za vreme faza polnog ciklusa

| T limfociti | T limfociti | N ^o | Razlike rangova | značajnost |
|---------------------------|----------------------------|----------------|-----------------|------------|
| <i>Cervix</i> , estrus | <i>Cervix</i> , ovulacija | 30 | 27,9 | *** |
| <i>Cervix</i> , estrus | <i>Cervix</i> , graviditet | 30 | 27,9 | *** |
| <i>Cervix</i> , ovulacija | <i>Cervix</i> , graviditet | 30 | 0 | ns |

ns- nije značajno, * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, ***- $p < 0,001$

6.1.7. Topografija, sintopija i makromorfološke karakteristike rodnice (*vagina*)

Rodnica (*vagina*) se, kao kopulatorni organ, nalazi retroperitonealno u karličnoj duplji, svojim većim delom, dok njen najkaudalniji deo ulazi u sastav međice (*perineum*). Svojim dorzalnim zidom dodiruje ventralni zid *rectum*-a, a ventralnim zidom naleže na mokraćnu bešiku i *urethra*-u, koja se otvorom *orificium urethrae externum* uliva u vaginu, na prelazu gornje u donje 2/3 vagine (Slike 23_E, 39_C). Ventralno, neposredno iznad ovog otvora (Slika 23_D), sluznica vagine pravi polumesečasti nabor (*plica vestibulovaginalis*).



Slika 39. *Vagina propria* i *vestibulum vaginae*, A- *vestibulum vaginae*, longitudinalni nabori, B- *urethra*, C- *orificium urethrae externum*, D- *plica vestibulovaginalis*, E- *vagina propria*

Vagina je sluzokožno-mišićna cev, koja se prostire celom dužinom karlične duplje, od grlića (*cervix uteri*) do stidnice (*vulva*). Po tipu je *vagina simplex*. Kranijalni deo *vagina*-e je svod- *fornix vaginae* i on okružuje *portio vaginalis uteri*. Kaudalno se nastavlja na predvorje- *vestibulum vaginae*, koje se završava ulazom u

rodnicu- *introitus vaginae*. Veoma je duga, u odnosu na dužinu tela ženki, prosečno $7,50 \pm 0,50$ cm, dok je njena prosečna širina $1,83 \pm 0,198$ cm (Tabela 10). *Vestibulum vaginae* je relativno širi od *cavum vaginae proprium* (Slika 23_{A,E}).

Tabela 10. Dužina i širina rodnice

| | N ^o | \bar{x} | S \bar{x} | Sd | Cv | Iv |
|---------------------|----------------|-----------|-------------|------|-------|------|
| Dužina rodnice (cm) | 10 | 7,50 | 0,50 | 0.5 | 6,67 | 1,50 |
| Širina rodnice (cm) | 10 | 1,83 | 0.198 | 0.21 | 11,48 | 0,62 |

Deo *vaginae*-e proksimalno od *orificium urethrae externum* (*cervicovagina*) ima vrlo izražene longitudinalne nabore sluznice, dok se u distalnom delu (*urethrovagina*) visina ovih nabora smanjuje, formirajući mrežu nabora, paralelnu sa uzdužnom osom vagine (Slika 39).

Na dorzalnom zida vestibuluma nalazi se *gl. bulbourethralis*, a na ventralnoj površini vestibuluma se u predelu urogenitalne aperture projektuje glavić klitorisa-*glans clitoridis*.

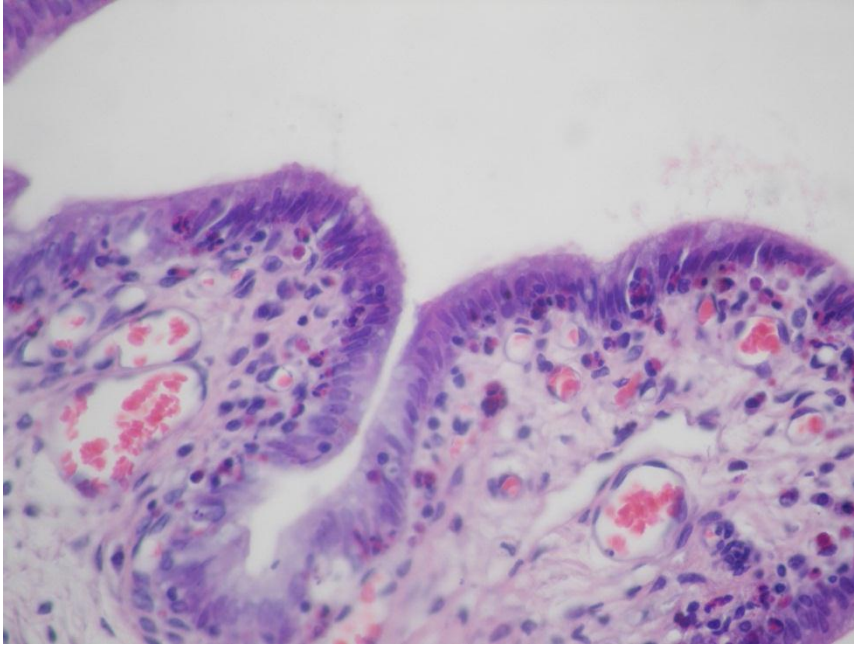
6.1.8. Histološka građa rodnice

Vagina ženki Kalifornijskog kunića predstavlja organ, čija je morfologija direktno zavisna od nivoa steroidnih hormona jajnika. Zid rodnice grade sluznica (*tunica mucosa*), mišićni sloj (*tunica muscularis*) i vezivno-tkivna adventicija (*adventitia*).

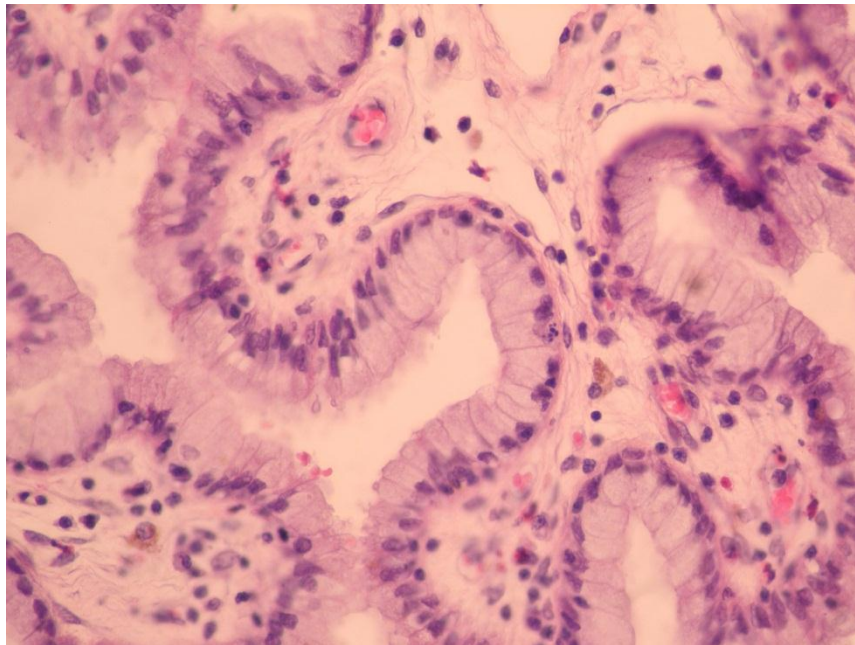
Tunica mucosa se sastoji od dva sloja: epitelnog (*lamina epithelialis mucosae*) i krzna (*lamina propria mucosae*). Epitel je u zavisnosti od anatomskog dela rodnice različit. *Fornix vaginae* i *vagina propria* imaju prizmatičan epitel, nalik epitelu *cervix*-a, i on sadrži trepljaste ćelije i ćelije bez treplji. Na površini nekih prizmatičnih ćelija se mogu videti mikroresice. Prizmatičan epitel u predelu *vagina propria*-e sadrži mukozne i peharaste ćelije, koje u zavisnosti od faze ciklusa povećavaju nivo svoje sekretorne aktivnosti. U fazi estrusa ove ćelije su poligonalnog oblika, a njihova jedra neposredno postavljena uz bazalnu membranu.

Lamina epithelialis vaginae propriae na svojoj površini poseduje mikrovile, njihov broj opada prema vestibulumu. Neposredno nakon ovulacije, prizmatične epitelne ćelije povećavaju svoju visinu i dobijaju pravilan poligonalan oblik. Jedra su im postavljena bazalno, a na njihovoj površini se zapaža mukozna masa. Za vreme graviditeta epitel sluznice *vagina*-e je hipertrofisan i sastoji se iz veoma izduženih nabora, koji su odvojeni žlebovima. Epitelne ćelije imaju dobro ograničene ivice. Mikroresice su duge i guste, okrenute ka lumenu kanala (Slika 44).

Vestibulum vaginae poseduje pločast slojevit neurožao epitel samo u svojoj poslednjoj trećini, nakon prelaska *vagina*-e preko *symphysis pelvis* (Slika 43). Ovaj epitel ima tri sloja: *stratum basale*, *stratum intermediale* i *stratum superficiale*.



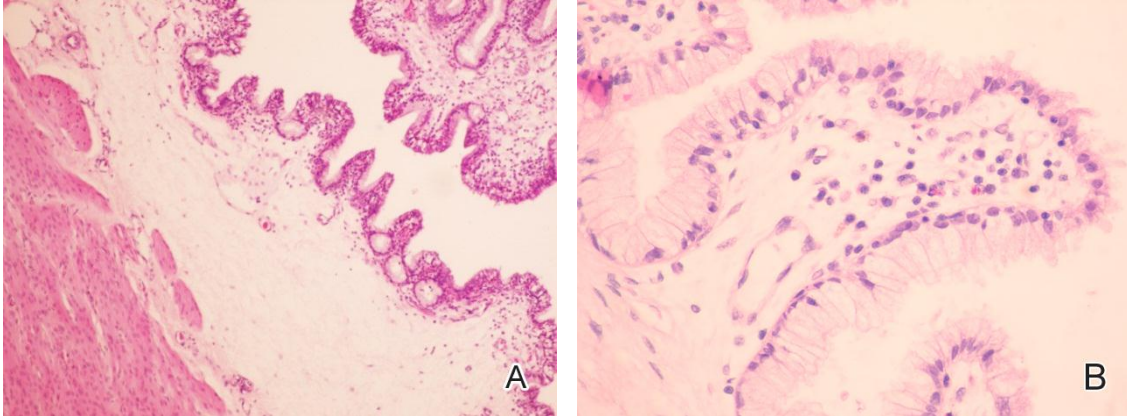
Slika 40. *Vagina propria* za vreme estrusa, epitel je prizmatičan, a u krznu je zapaženo obilje krvnih sudova, granulociti i limfociti, H & E, x100



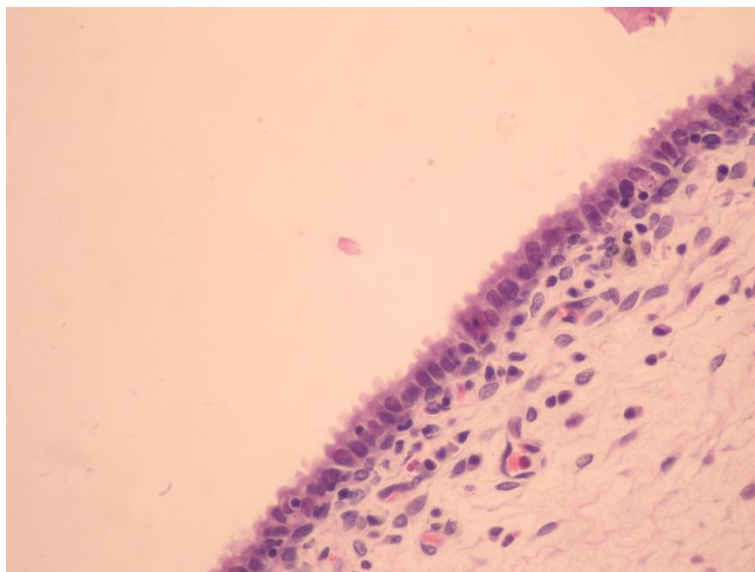
Slika 41. *Vagina propria* za vreme estrusa, H & E, x400

Lamina propria mucosae se sastoji od rastresitog vezivnog tkiva, sa elastičnim i kolagenim vlaknima i mnogobrojnim krvnim i limfnim sudovima. *Lamina propria* nema prave žlezde, već se papilama utiskuje u epitel. Infiltracija granulocitima i limfocitima (Slika 41) zapažena je u epitelu, sa najčešćim

rasporedom uz bazalnu membranu i u papilama krzna, za vreme estrusa. U fazi posle ovulacije u krznu je povećano prisustvo leukocita i plazmocita, naročito izraženo u predelu *vestibulum vaginae*.



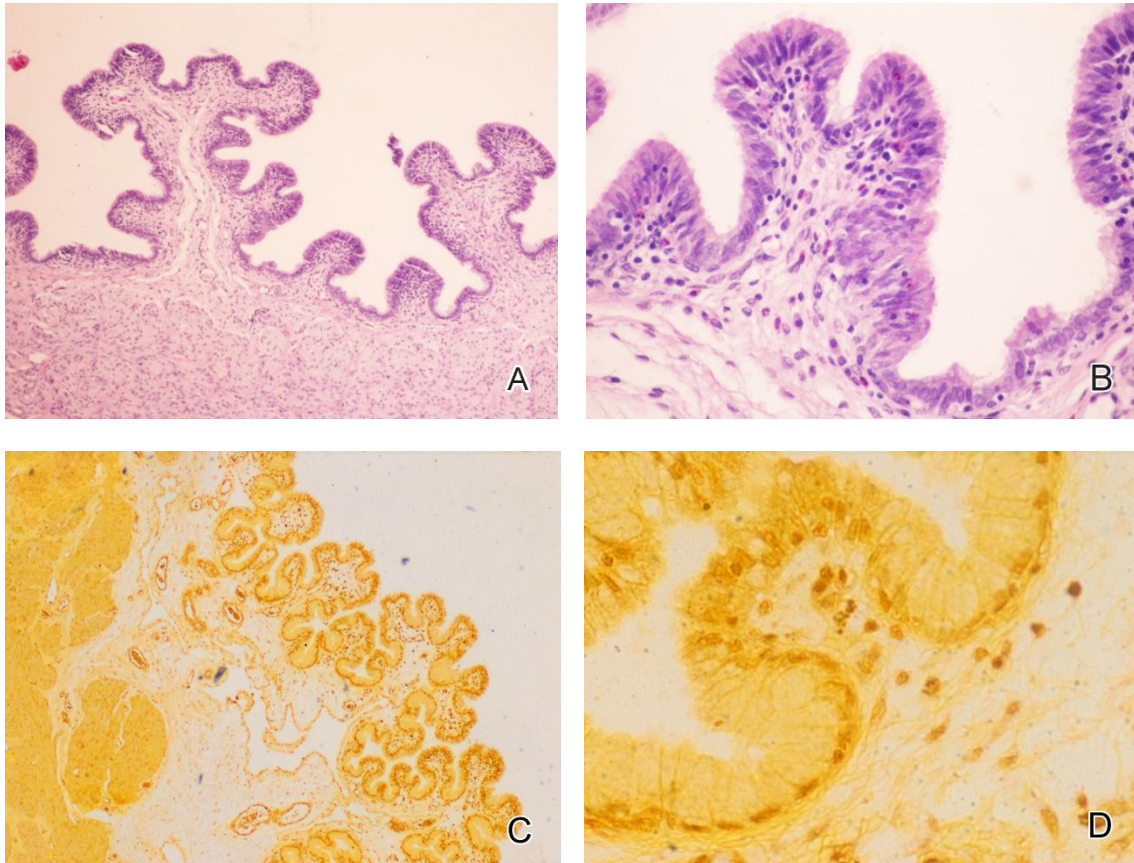
Slika 42. *Vagina* za vreme ovulacije, A: H & E, x40, B: H & E, x100



Slika 43. *Vestibulum vaginae* za vreme ovulacije, obilje limfocita i granulocita ispod bazalne membrane, epitelne ćelije smanjuju svoju visinu, mukozni sekret prisutan na njihovoj površini, H & E, x100

Tunica muscularis ima spoljašnji longitudinalni i unutrašnji cirkularni sloj. Mišićni sloj je dobro izražen u predelu *vagina propriae*, dok se *vestibulum vaginae*

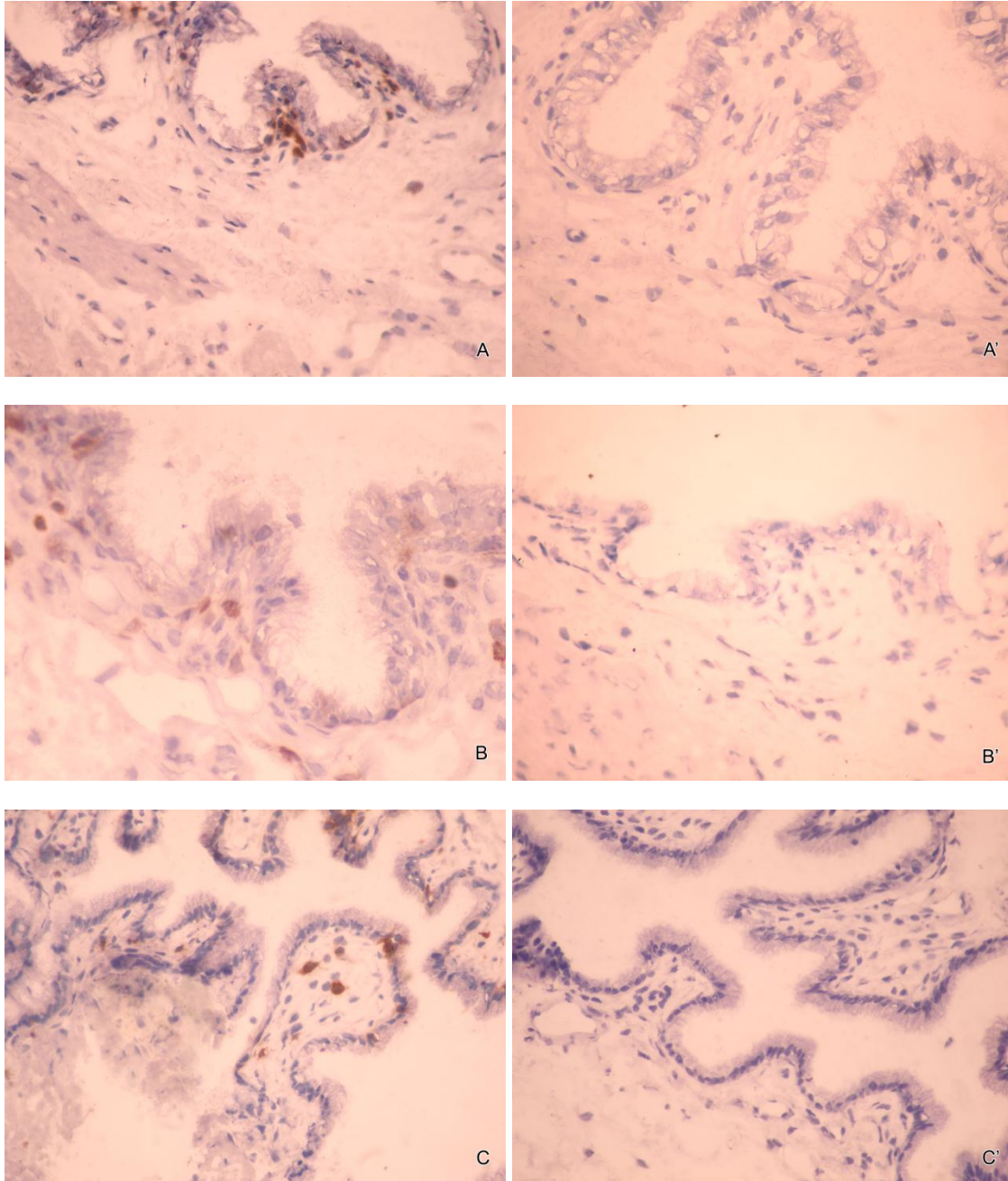
odlikuje znatno tanjim mišićnim slojem. *Tunica adventitia* povezuje ovaj organ sa okolnim organima.



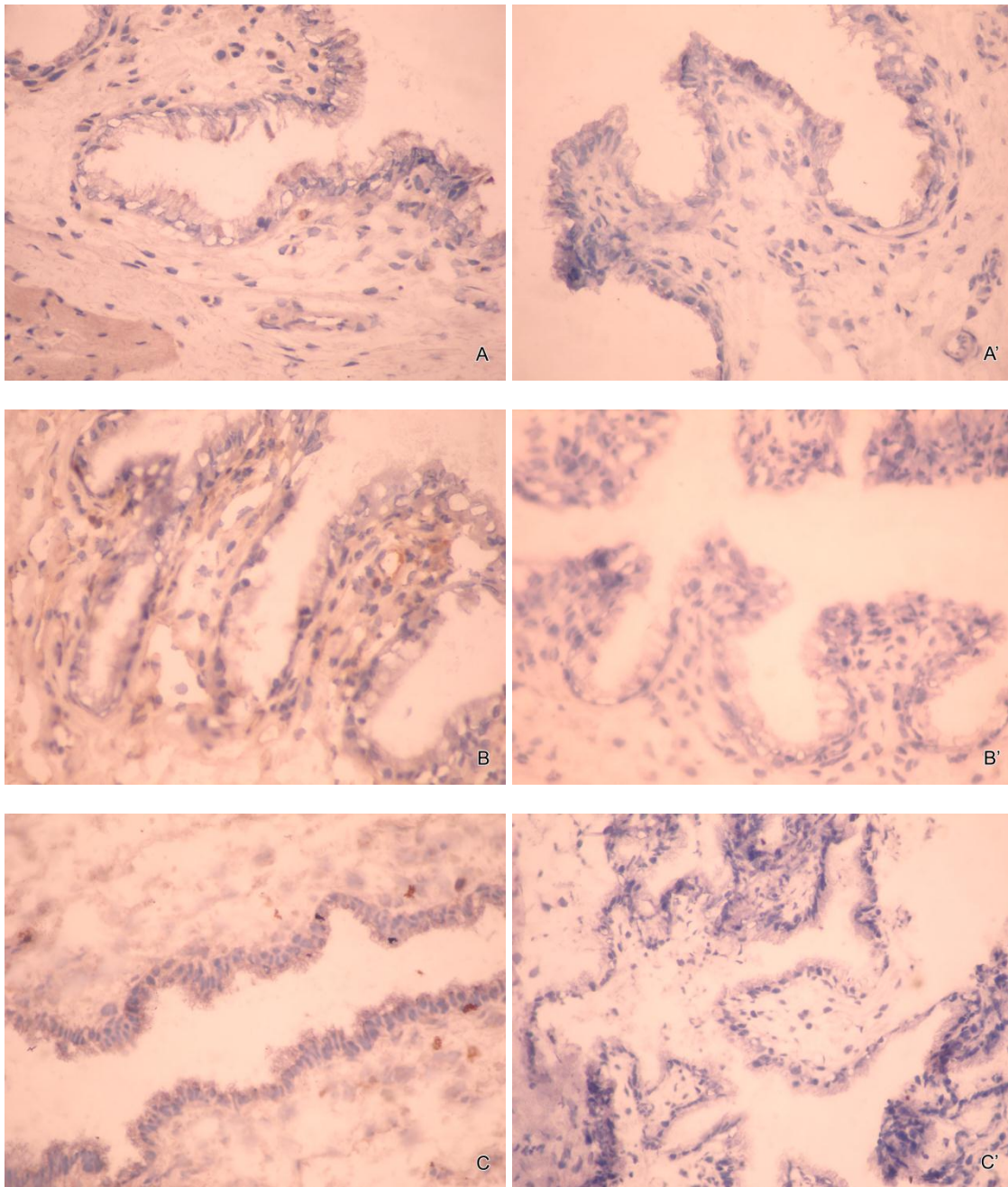
Slika 44. *Vagina* za vreme graviditeta, A: H & E, x40, B: epitelni uvrati sluznice vagine za vreme graviditeta, H & E, x100, C: Gomori metoda, x40, D: Gomori metoda, x400

6.1.10. Detekcija i lokalizacija T i B limfocita u vagini

Vagina propria



Slika 45. *Vagina propria*, T limfociti, A: u fazi estrusa, A': kontrola, B: u fazi posle ovulacije, B': kontrola, C: u fazi graviditeta, C': kontrola, x400



Slika 46. *Vagina propria*, B limfociti, A: u fazi estrusa, A': kontrola, B: u fazi posle ovulacije, B': kontrola, C: u fazi graviditeta, C': kontrola, x400

Vezivno tkivo *lamina propria mucosae vaginae propriae* u estrusu pokazuje veoma izraženu subepitelijalnu infiltraciju T limfocitima, koji se najčešće nalaze u paru (Slika 45A). Pojedinačni B limfociti su ređe prisutni, takođe lokalizovani u krznu (Slika 46A).

T limfociti su prisutni u vezivnom tkivu *lamina propria mucosae*, subepitelijalno, ili se pojavljuju oko krvnih i limfnih sudova u krznu, za vreme faze ovulacije (Slika 45B). B limfocita ima evidentno manje i nalaze se oko krvnih sudova u vezivnom tkivu krzna (Slika 46B).

Tokom graviditeta, T limfociti su uočeni u epitelu i subepitelijalno, kao i u vezivnom tkivu krzna (Slika 45C), gde je registrovano prisustvo i B limfocita (Slika 46C) u izrazito malom broju (Tabela 11).

Tabela 11. Mere varijacije broja T i B limfocita u *vagina propria* za vreme faza polnog ciklusa

| | N ^o | \bar{x} | S \bar{x} | Sd | Sredina rangova | Interval poverenja sredina |
|---|----------------|-----------|-------------|--------|-----------------|----------------------------|
| <i>Vagina propria</i> , estrus, T limfociti | 30 | 1,933 | 0,1065 | 0,5833 | 19,18 | 0,218 |
| <i>Vagina propria</i> , estrus, B limfociti | 30 | 0,3 | 0,097 | 0,535 | 10,9 | 0,200 |
| <i>Vagina propria</i> , ovulacija, T limfociti | 30 | 1,267 | 0,2086 | 1,143 | 16,42 | 0,427 |
| <i>Vagina propria</i> , ovulacija, B limfociti | 30 | 0,233 | 0,092 | 0,534 | 10,03 | 0,188 |
| <i>Vagina propria</i> , graviditet, T limfociti | 30 | 0,3 | 0,1088 | 0,596 | 10,43 | 0,233 |
| <i>Vagina propria</i> , graviditet, B limfociti | 30 | 0 | 0 | 0 | 7,65 | 0 |

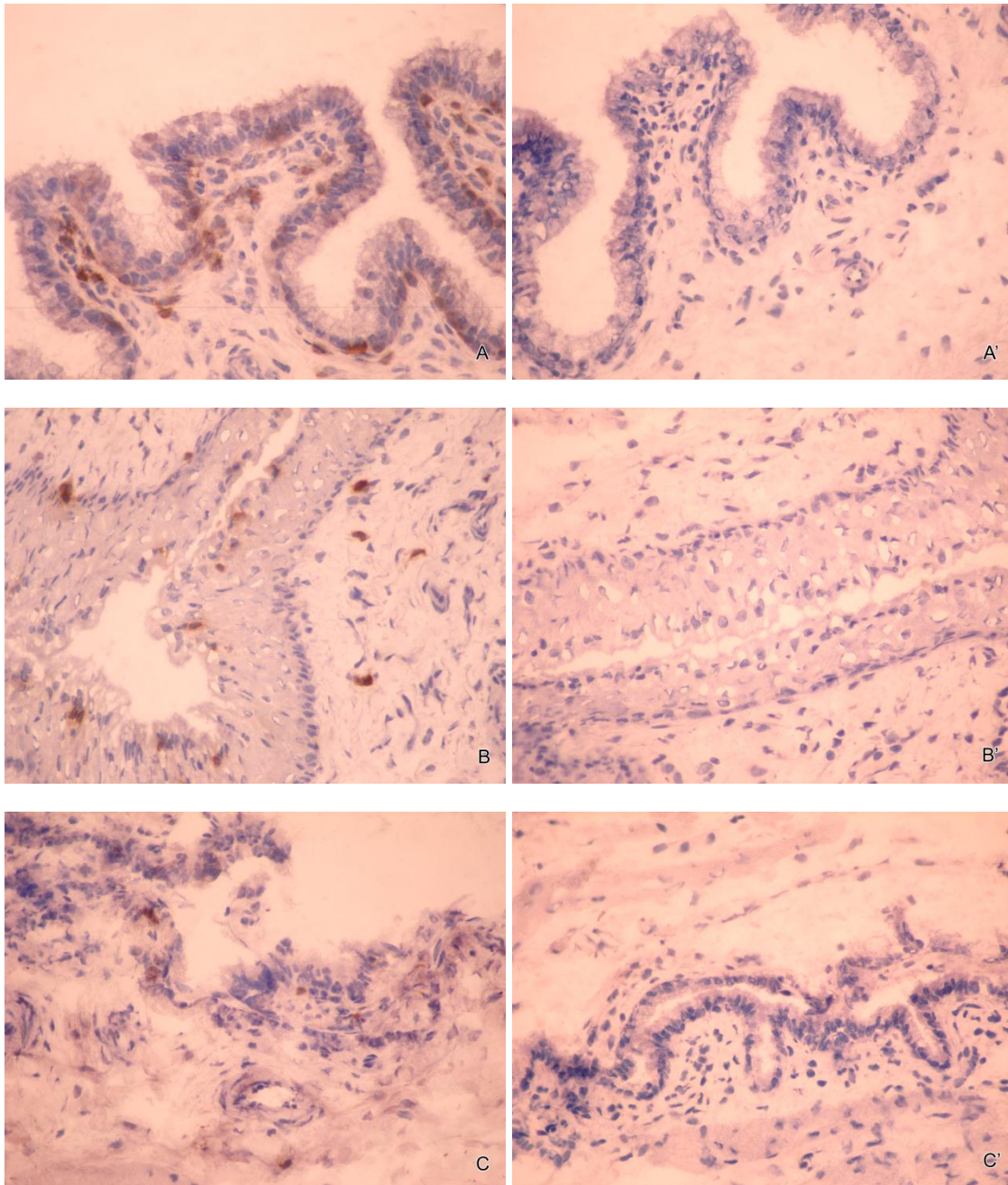
Razlika u zastupljenosti T limfocita u ovom delu reproduktivnog trakta (Tabela 12), tokom ovih faza ciklusa pokazala je statističku značajnost, i to faza estrusa u poređenju sa fazom ovulacije značajnu razliku ($p < 0,05$), u poređenju sa fazom graviditeta visoku značajnost ($p < 0,001$), dok su razlike između faze ovulacije i faze graviditeta bile vrlo statistički značajne ($p < 0,01$).

Tabela 12. Statistička opravdanost razlike u broju T limfocita u *vagina propria* za vreme faza polnog ciklusa

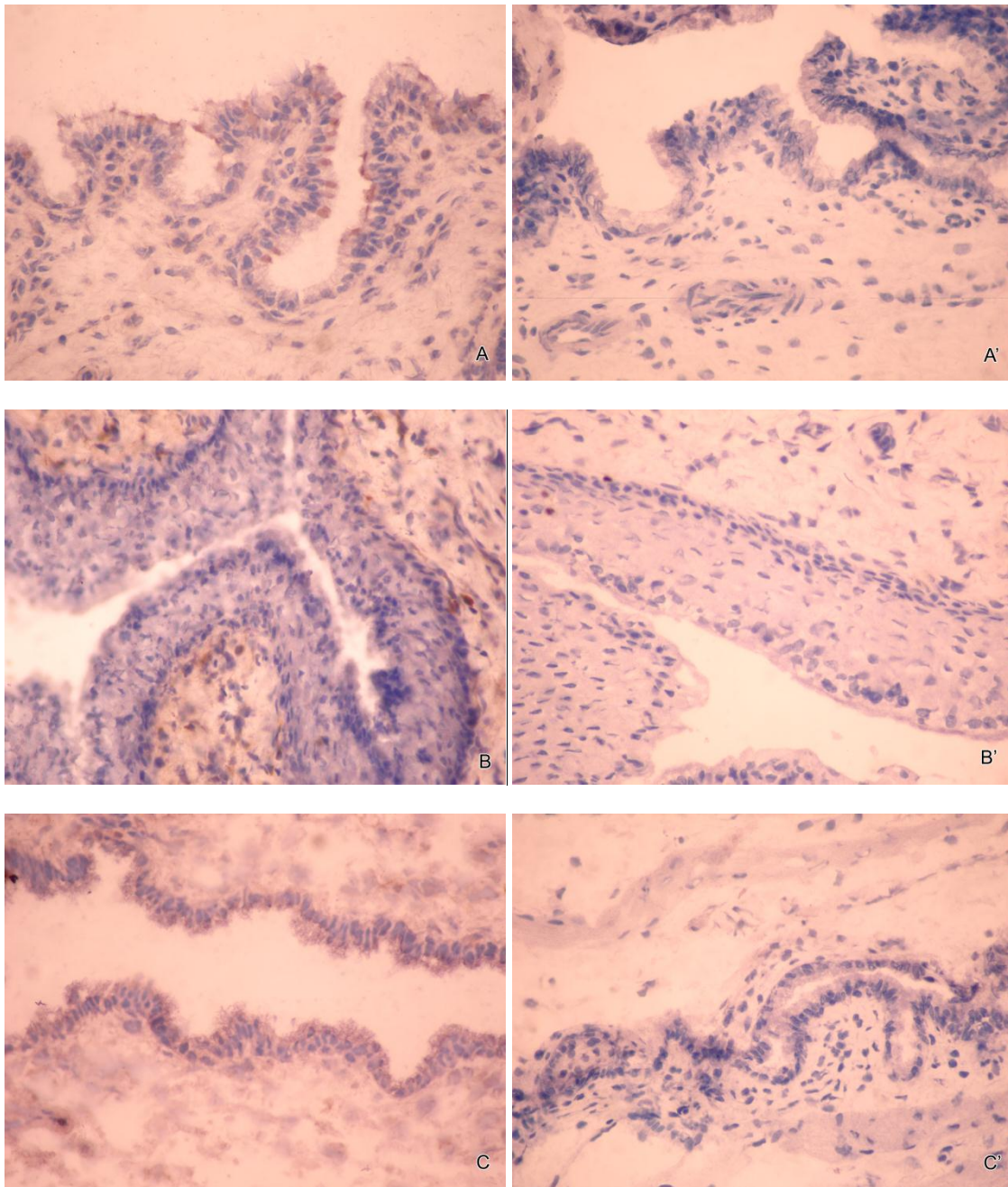
| T limfociti | T limfociti | N ^o | Razlika rangova | značajnost |
|-----------------------------------|------------------------------------|----------------|-----------------|------------|
| <i>Vagina propria</i> , estrus | <i>Vagina propria</i> , ovulacija | 30 | 15,87 | * |
| <i>Vagina propria</i> , estrus | <i>Vagina propria</i> , graviditet | 30 | 38,43 | *** |
| <i>Vagina propria</i> , ovulacija | <i>Vagina propria</i> , graviditet | 30 | 22,57 | ** |

ns- nije značajno, * p<0,05, ** p<0, 01, *** p<0,001

Vestibulum vaginae



Slika 47. *Vestibulum vaginae*, T limfociti, A: u fazi estrusa, A': kontrola, B: u fazi posle ovulacije, B': kontrola, C: u fazi graviditeta, C': kontrola, x400



Slika 48. *Vestibulum vaginae*, B limfociti, A: u fazi estrusa, A': kontrola, B: u fazi posle ovulacije, B': kontrola, C: u fazi graviditeta, C': kontrola, x400

Lamina propria mucosae je veoma bogato infiltrovana T limfocitima, koji su lokalizovani i uz sam epitel, i u vezivnom tkivu krzna (Slika 47A). B limfociti su prisutni sporadično, takođe u vezivu krzna, za vreme estrusa (Slika 48A).

Za vreme faze neposredno posle ovulacije, T limfociti su izrazito prisutni u *vestibulum-u vaginae*, u epitelu i vezivnom tkivu *lamina propria mucosae* (Slika 47B), dok se B limfociti pojavljuju u vezivnom tkivu krzna, oko krvnih sudova, u izrazito malom broju (Slika 48B).

U fazi graviditeta, prisutno je veoma malo T limfocita, koji se nalaze u rastresitom vezivu krzna *vestibulum-a vaginae* (Slika 47C). Prisustvo B limfocita je vrlo oskudno, a ove ćelije su bile prisutne u krznu, bliže epitelnom sloju (Slika 48C). Distribucija T i B limfocita u ovom delu reproduktivnog trakta, po fazama ciklusa, prikazana je u Tabeli 13.

Tabela 13. Mere varijacije broja T i B limfocita u *vestibulum-u vaginae* za vreme faza polnog ciklusa

| | N ^o | \bar{x} | S \bar{x} | Sd | Sredina rangova | Interval poverenja sredina |
|---|----------------|-----------|-------------|--------|-----------------|----------------------------|
| <i>Vestibulum vaginae</i> , estrus, T limfociti | 30 | 2,167 | 0,1081 | 0,5921 | 20,18 | 0,221 |
| <i>Vestibulum vaginae</i> , estrus, B limfociti | 30 | 0,1667 | 0,0841 | 0,4611 | 9,35 | 0,172 |
| <i>Vestibulum vaginae</i> , ovulacija, T limfociti | 30 | 1,533 | 0,1961 | 1,074 | 18,32 | 0,401 |
| <i>Vestibulum vaginae</i> , ovulacija, B limfociti | 30 | 0,233 | 0,1143 | 0,6261 | 10,07 | 0,234 |
| <i>Vestibulum vaginae</i> , graviditet, T limfociti | 30 | 0,1 | 0,657 | 0,3051 | 8,733 | 0,114 |
| <i>Vestibulum vaginae</i> , graviditet, B limfociti | 30 | 0,1 | 0,0551 | 0,3051 | 8,733 | 0,114 |

Razlike u broju T limfocita za vreme faze estrusa i ovulacije nisu pokazale statističku značajnost (Tabela 14), dok su u odnosu na fazu graviditeta, razlike ovih faza bile visoko statistički značajne ($p < 0,001$).

Tabela 14. Statistička opravdanost razlike u broju T limfocita u *vestibulum-u vaginae* za vreme faza polnog ciklusa

| T limfociti | T limfociti | N ^o | Razlika rangova | značajnost |
|---------------------------------------|--|----------------|-----------------|------------|
| <i>Vestibulum vaginae</i> , estrus | <i>Vestibulum vaginae</i> , ovulacija | 30 | 13,7 | ns |
| <i>Vestibulum vaginae</i> , estrus | <i>Vestibulum vaginae</i> , graviditet | 30 | 44,2 | *** |
| <i>Vestibulum vaginae</i> , ovulacija | <i>Vestibulum vaginae</i> , graviditet | 30 | 30,5 | *** |

ns- nije značajno, * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$

Upoređivanjem vrednosti dobijenih za T limfocite u ovim organima reproduktivnog trakta, po fazama ciklusa, utvrđene su statistički vrlo značajne razlike između broja ovih ćelija u *cornu uteri* u odnosu na *vagina propria*-u, za vreme estrusa ($p < 0,01$), visoko statistički značajne razlike između *cornu uteri* i *vestibulum vaginae*, za vreme estrusa ($p < 0,001$), kao i razlike između *cornu uteri* i *cervix*-a za vreme estrusa ($p < 0,001$). Razlike u broju T limfocita za vreme graviditeta pokazale su vrlo veliku statističku značajnost između *cervix*-a i *vagina propriae*, dok je razlika između *cornu uteri* i *cervix*-a, i *cervix*-a i *vestibulum vaginae* bila statistički visoko značajna (Tabela 15).

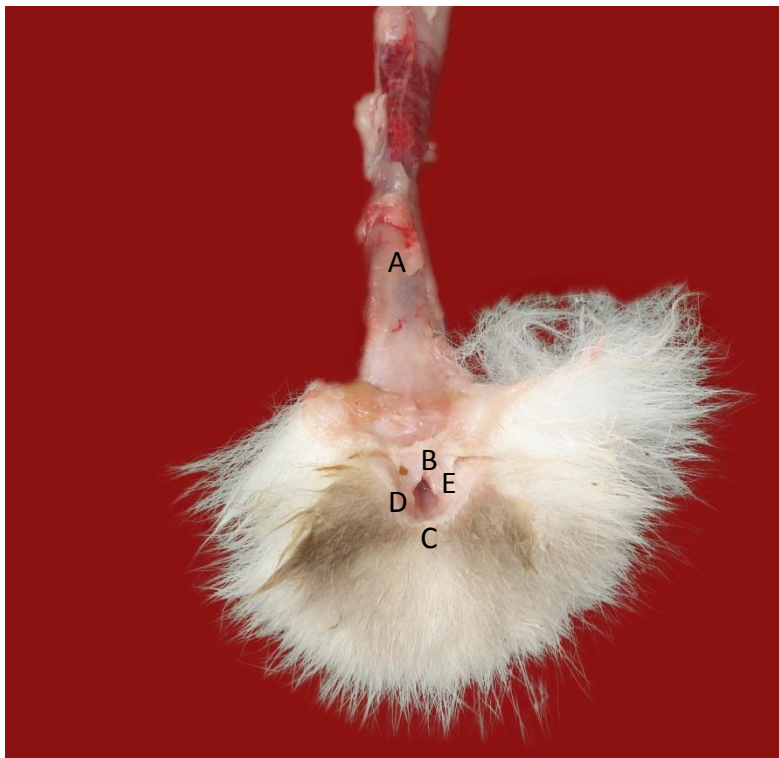
Tabela 15. Statistička opravdanost razlika u broju T limfocita među organima reproduktivnog trakta za vreme faza polnog ciklusa

| T limfociti | T limfociti | N ^o | Razlike rangova | značajnostt |
|-----------------------------------|---------------------------------------|----------------|-----------------|-------------|
| <i>Cornu uteri, estrus</i> | <i>Cervix, estrus</i> | 30 | -40,55 | *** |
| <i>Cornu uteri, estrus</i> | <i>Vagina propria, estrus</i> | 30 | -28,8 | ** |
| <i>Cornu uteri, estrus</i> | <i>Vestibulum vaginae, estrus</i> | 30 | -37,57 | *** |
| <i>Cervix, estrus</i> | <i>Vagina propria, estrus</i> | 30 | 12,47 | ns |
| <i>Cervix, estrus</i> | <i>Vestibulum vaginae, estrus</i> | 30 | 2,983 | ns |
| <i>Vagina propria, estrus</i> | <i>Vestibulum vaginae, estrus</i> | 30 | -9,483 | ns |
| <i>Cornu uteri, ovulacija</i> | <i>Cervix, ovulacija</i> | 30 | 5,85 | ns |
| <i>Cornu uteri, ovulacija</i> | <i>Vagina propria, ovulacija</i> | 30 | -0,6667 | ns |
| <i>Cornu uteri, ovulacija</i> | <i>Vestibulum vaginae, ovulacija</i> | 30 | -9,583 | ns |
| <i>Cervix, ovulacija</i> | <i>Vagina propria, ovulacija</i> | 30 | -6,517 | ns |
| <i>Cervix, ovulacija</i> | <i>Vestibulum vaginae, ovulacija</i> | 30 | -15,43 | ns |
| <i>Vagina propria, ovulacija</i> | <i>Vestibulum vaginae, ovulacija</i> | 30 | -8,917 | ns |
| <i>Cornu uteri, graviditet</i> | <i>Cervix, graviditet</i> | 30 | -35,47 | *** |
| <i>Cornu uteri, graviditet</i> | <i>Vagina propria, graviditet</i> | 30 | -4,733 | ns |
| <i>Cornu uteri, graviditet</i> | <i>Vestibulum vaginae, graviditet</i> | 30 | 3,533 | ns |
| <i>Cervix, graviditet</i> | <i>Vagina propria, graviditet</i> | 30 | 30,73 | *** |
| <i>Cervix, graviditet</i> | <i>Vestibulum vaginae, graviditet</i> | 30 | 39 | *** |
| <i>Vagina propria, graviditet</i> | <i>Vestibulum vaginae, graviditet</i> | 30 | 8,267 | ns |

ns- nije značajno, * p<0,05, ** p<0, 01, *** p<0,001

6.1.9. Topografija, sintopija i makromorfološke karakteristike stidnice (*vulva*)

Stidnica (*vulva*) je spoljni ženskih polni organ, koji se nalazi u nivou poslednjeg sakralnog i I repnog pršljena. Sastoji se od dve usne (*labia pudendi*), koje se spajaju ventralno i dorzalno, gradeći ventralnu (*commissura labiorum ventralis*) i dorzalnu komisuru (*commissura labiorum dorsalis*). Ove dve usne stidnice ograničavaju otvor na stidnici (*rima pudendi*), koji ima oblik uskog proreza. *Commissura labiorum ventralis* je uglastog oblika, za razliku od *commissura labiorum dorsalis*, koja ima ovalan oblik (Slika 49_{C,D}).



Slika 49. *Vulva* Kalifornijskog kunića, A- *vestibulum vaginae*, B-*vulva*, *commissura ventralis*, C- *commissura dorsalis*, D- *labia pudendi dextra*, E- *labia pudendi sinistra*

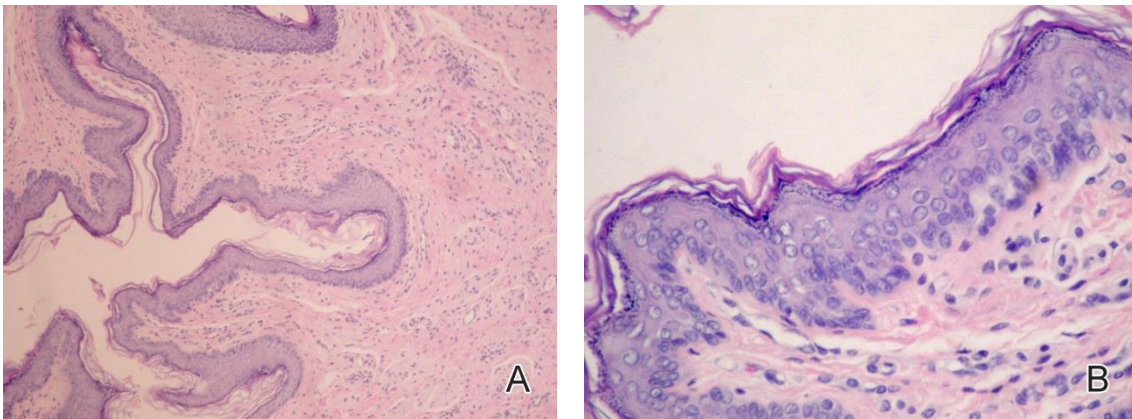
U predelu *commissura labiorum ventralis* nalazi se dražica (*clitoris*), smeštena u udubljenju- *fossa clitoridis*. Klitoris u vidu spoljašnjeg ispupčenja štrči iz ventralne komisure. Slobodni kraj klitorisa (*glans clitoridis*) je pokriven tankim, orožalim kožnim nastavkom.

Stidnica je obrasla dlakom spolja, a sa unutrašnje strane koža prelazi u kutanu sluzokožu, što se vidi kao tanka pigmentna ivica. Kutana sluzokoža stidnice se nastavlja na sluzokožu rodnice.

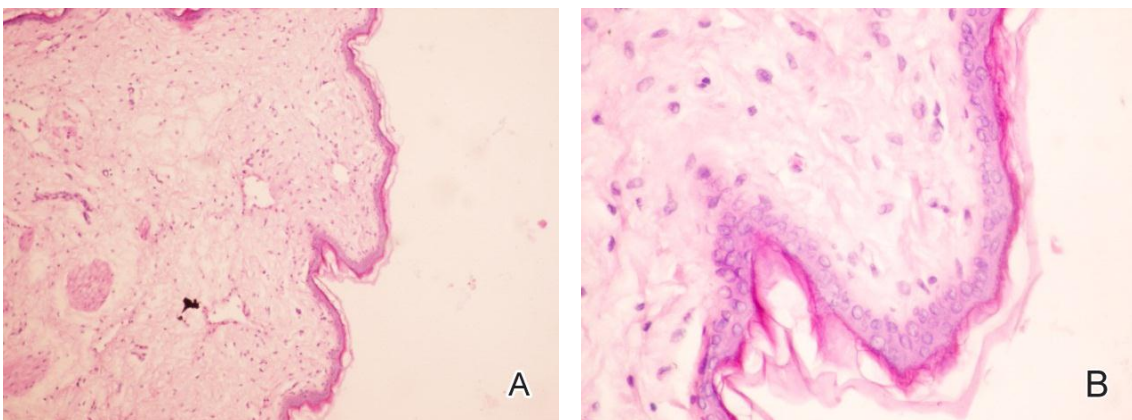
Lateralno na stidnici postoje dva udubljenja, glatkih površina i tamne boje. Ona sadrže viskozni, mukozni sekret mirisnih žlezdi (Slika 49).

6.1.10. Histološka građa stidnice

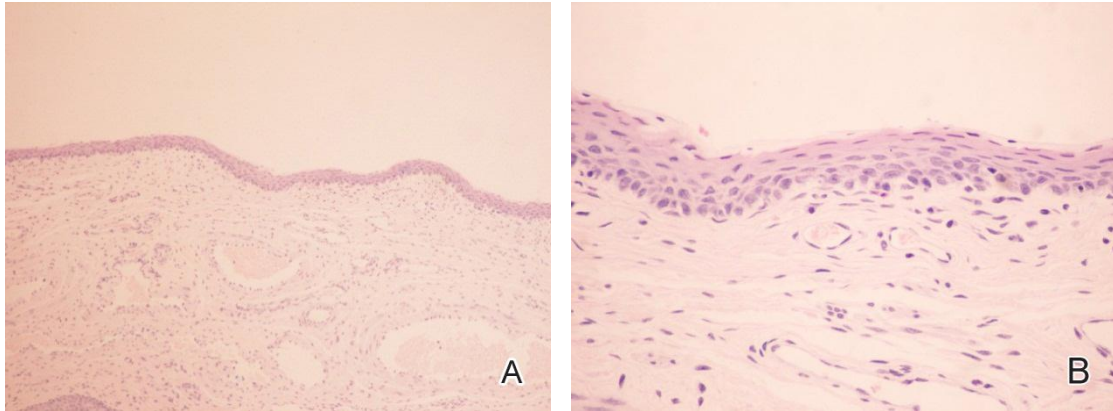
Stidnicu (*vulva*) grade dve usne- *labia pudendi*. Usne stidnice sastoje se iz kože, mišićnog sloja i sluznice. Pločast slojevit epitel vulve se nastavlja na kožu stidnih usana. Znojne i lojne žlezde su prisutne u *lamina propria mucosae*, koju sačinjava rastresito vezivno tkivo sa krvnim sudovima. U epitelu se razlikuju *stratum basale*, *stratum spinosum*, *stratum granulosum* i *stratum corneum*, u fazi estrusa i ovulacije, dok je u fazi graviditeta epitel bez znakova orožavanja.



Slika 50. *Vulva* u estrusu, A: H & E, x100, B: H & E, x400



Slika 51. *Vulva* za vreme ovulacije, A: H & E, x100, B: H & E, x400



Slika 52. *Vulva* u graviditetu, A: H & E, x100, B: H & E, x400

6.2. Vaskularizacija ženskih reproduktivnih organa Kalifornijskog kunića (*O. cuniculus*)



Slika 53. *A. ovarica dextra*, A- ovarium dextrum, B- infundibulum tubae uterinae, C- fimbriae ovaricae, D- a. ovarica, E- ampulla tubae uterinae, F- ramus uterinus a. ovaricae, G- ramus tubarius a. ovaricae

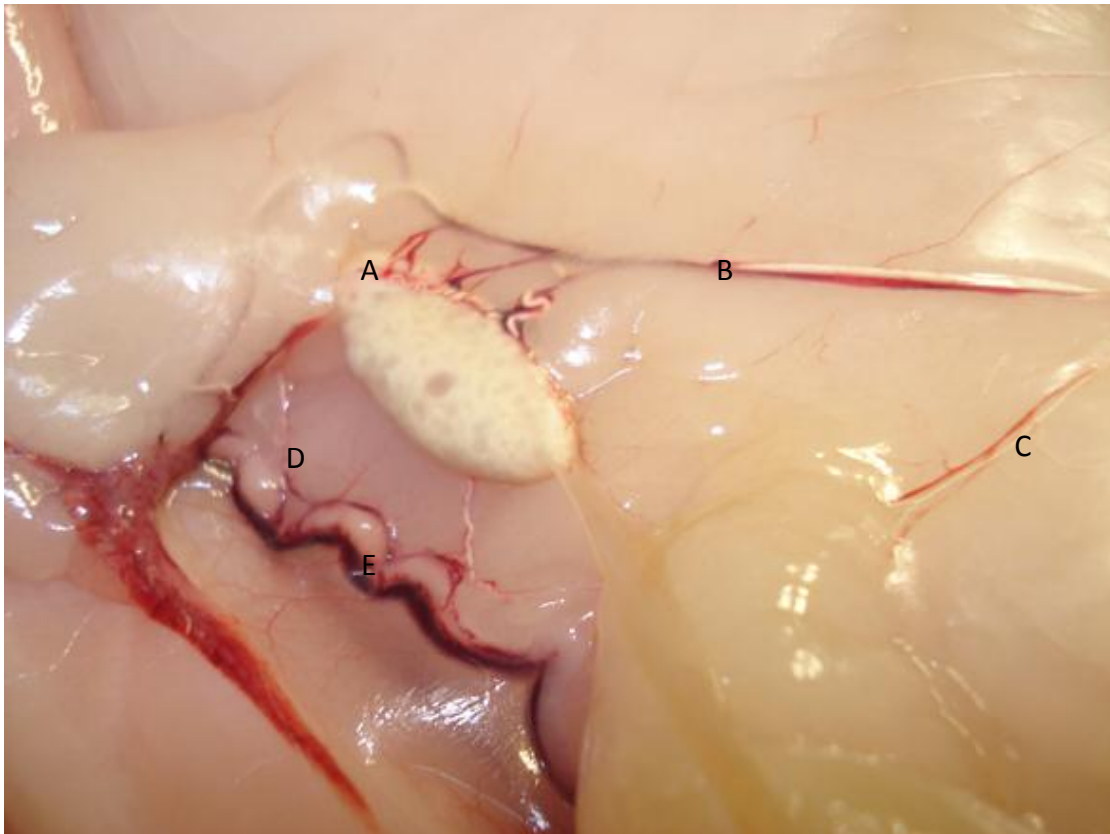
Vaskularizacija jajnika, ovarijalnih burzi, jajovoda i delom materice potiče od *Aa. ovaricae* (*a. ovarica dextra et a. ovarica sinistra*). Ovi krvni sudovi izbijaju neposredno iz trbušne aorte (*Aorta abdominalis*), kao njene primarne grane, sa ventralne strane, u najvećem broju slučajeva asimetrično, pod pravim uglom (Slika 54_{B,C,E}).



Slika 54. Rendgenogram trbušne aorte, lateralna projekcija

A- *a. renalis sinistra*, B- *aorta abdominalis*, C- *a. ovarica dextra*, D- *a. lumbalis*, E- *a. ovarica sinistra*, F-*a. circumflexa ilium profunda*, G- *a. iliaca communis sinistra*, H- *a. uterina dextra*, I- *a. iliaca interna sinistra*, J- *a. iliaca externa dextra*, K- *a. iliaca externa sinistra*, L- *a. femoralis*

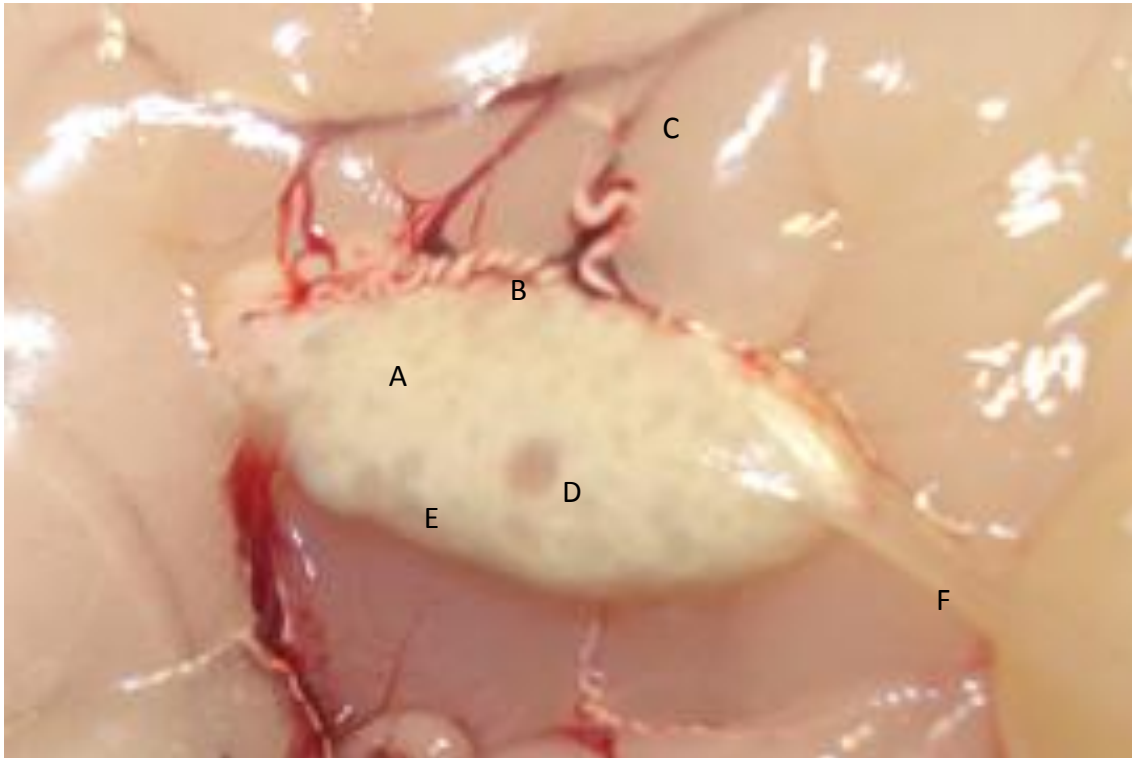
A. ovarica dextra se ovajna iz abdominalne aorte, kaudalno od mesta odvajanja *a. renalis dextra*, u nivou između IV i V lumbalnog pršljena (Slika 54_{C,E}). *A. ovarica sinistra* se odvajna se iz abdominalne aorte kaudalnije od *a. ovarica dextra*, za oko 5-7 mm. Svaka od ovih arterija je upravljena kaudo-lateralno, pri čemu se pružaju ventralno od *m. psoas major* i *m. psoas minor*. One prelaze preko ventralne površine *a. circumflexa ilium profunda* i *n. splanchnicus-a*, u nivou V lumbalnog pršljena.



Slika 55. *Ramus ovaricus a. ovaricae* i *ramus uterinus a. ovaricae*, A- *rami ovarici* koji ulaze u *hilus ovarii*, B- *ramus ovaricus a. ovaricae* (belo), *ramus ovaricus v. ovaricae* (crveno), C- *ramus uterinus a. ovaricae* (belo), *ramus uterinus v. ovaricae* (crveno), D- *rami tubarii distales a. ovaricae*, E- *rami tubarii distales v. ovaricae*

Aa. ovaricae se pružaju između seroznih listova *mesoovarium-a*, obavijene masnim tkivom, latero-ventralno prema jajniku svoje strane (Slika 55_{B,C}). Pre

ulaska arterije u jajnik (Slika 55_A) na *hilus ovarii*, koji se nalazi na medijalnom rubu jajnika, od ovih arterija se odvajaju grane koje se razgranjavaju u *mesoovarium*-u i *mesometrium*-u. One vaskularišu mezovarijum, mezosalpinks i ovarijalnu burzu (Slika 55).



Slika 56. *Ramus ovaricus et ramus tubarius a. ovaricae* (belo) i *ramus ovaricus et ramus tubarius v. ovaricae* (crveno), A- *ovarium dextrum*, B- spiralni zavoji *rami ovarici a. ovaricae*, D- preovulatorni folikul, C- *rami venosi ovarici v. ovaricae*, E- *margo liber*, F- *lig. ovarii proprium* polazi sa kaudalnog pola jajnika

A. ovarica grana se na kranijalnu- *ramus ovaricus a. ovaricae* (Slika 56), i kaudalnu granu- *ramus uterinus a. ovaricae* (Slika 55_c). *Ramus ovaricus a. ovaricae* pruža se prema kranijalnom polu jajnika, i posle odvajanja kaudalne grane, počinje da pravi spiralne uvoje, koji su naročito izraženi u predelu *hilus ovarii* (Slika 56_B). Jajnik vaskularišu dve do tri izuvijane, spiralne grane (Slika 56), koje se pre ulaska u jajnik dodatno račvasto granaju, pa se broj ovarijalnih grana, koje prolaze kroz hilus, povećava.

Arterijske grane se razlikuju od venskih, koje su većeg promera i pravolinijskog toka (Slike 55, 56), a koje su opletene spiralnim arterijskim

zavojima, naročito izraženim na hilusu jajnika. Pre ulaska u jajnik, iz *ramus ovaricus a. ovaricae* izbijaju ogranci za mezovarijum i mezosalpinks.

Posle odvajanja grana za jajnik, *ramus ovaricus* nastavlja kao *ramus tubarius*, koji se u nivou kranijalnog pola razgranava na više ogranaka, od kojih jači ogranci povijaju u vidu luka oko kranijalnog pola jajnika, zatim nastavljaju po dorzo-lateralnoj i dorzo-medijalnoj strani proksimalnog dela jajovoda, do *infundibulum*-a, koga obilno vaskularišu, razgranavajući se u njegovom zidu. Oni se u blizini *infundibulum*-a račvasto granaju, pružaju prema njegovoj osnovi i prstenasto ga obuhvataju. Ogranci tubarne grane, koji povijaju prema distalnom delu jajovoda prate njegove zavoje i pružaju se talasasto (Slika 55_D). Oni anastomoziraju sa *ramus tubarius*, koja se odvaja iz *ramus uterinus a. ovaricae*, a koja vaskulariše proksimalni deo jajovoda.

Ramus uterinus a. ovaricae dextrae i *ramus uterinus a. ovaricae sinistrae* pružaju se ventrokaudalno prema rogu materice svoje strane, i pritom daju tanke ogranke za *mesoovarium* i *lig. latum uteri* (Slika 55). U predelu vrha roga materice, *a. ovarica* se grana na još više ogranaka, koji anastomoziraju sa odgovarajućim ograncima *a. uterinae* i učestvuju u vaskularizaciji vrha roga materice.

Bezbroj tankih i dugih grana, koje izbijaju od *ramus ovaricus* i *ramus uterinus*, anastomoziraju međusobno i na taj način grade vaskularnu mrežu zidova ovarijalne burze.

Ramus ovaricus a. ovaricae, *ramus uterinus a. ovaricae* i *ramus tubarius* vaskularišući jajnik, jajovod i zidove ovarijalne burze, obrazuju neposrednu vezu sa *a. uterinom* tj. utero-ovarijalnu anastomozu. U grananju *a. ovaricae*, zapažene su varijacije u odnosu na broj ovarijalnih grana i na poreklo tubarnih grana, čiji broj može takođe da varira.

Venska drenaža krvi iz jajnika, jajovoda i ovarijalnih burzi vrši se preko *vv. ovaricae*, koje nastaju spajanjem odgovarajućih vena (Slika 56_{B,C,E}).

U ovarijalnu venu se uliva *ramus venosus ovaricus*, preko dve do tri kratke ovarijalne grane, koje kroz *hilus ovarii* napuštaju jajnik (Slika 56_C). Spajanjem

proksimalnog i distalnog venskog ogranka jajovoda nastaje *ramus venosus tubarius* (Slika 55_D). Proksimalne grane dreniraju zid *infundibulum*-a, dok distalne grane sakupljaju krv iz distalnog dela jajovoda, a zatim se u predelu kranijalnog pola jajnika spajaju, i preko veće grane ulivaju u *ramus venosus ovaricus* (Slika 56). Preko venskih grana jajovoda u ovarijalnu venu se ulivaju i grane koje evakušu krv iz ovarijalnih burzi.

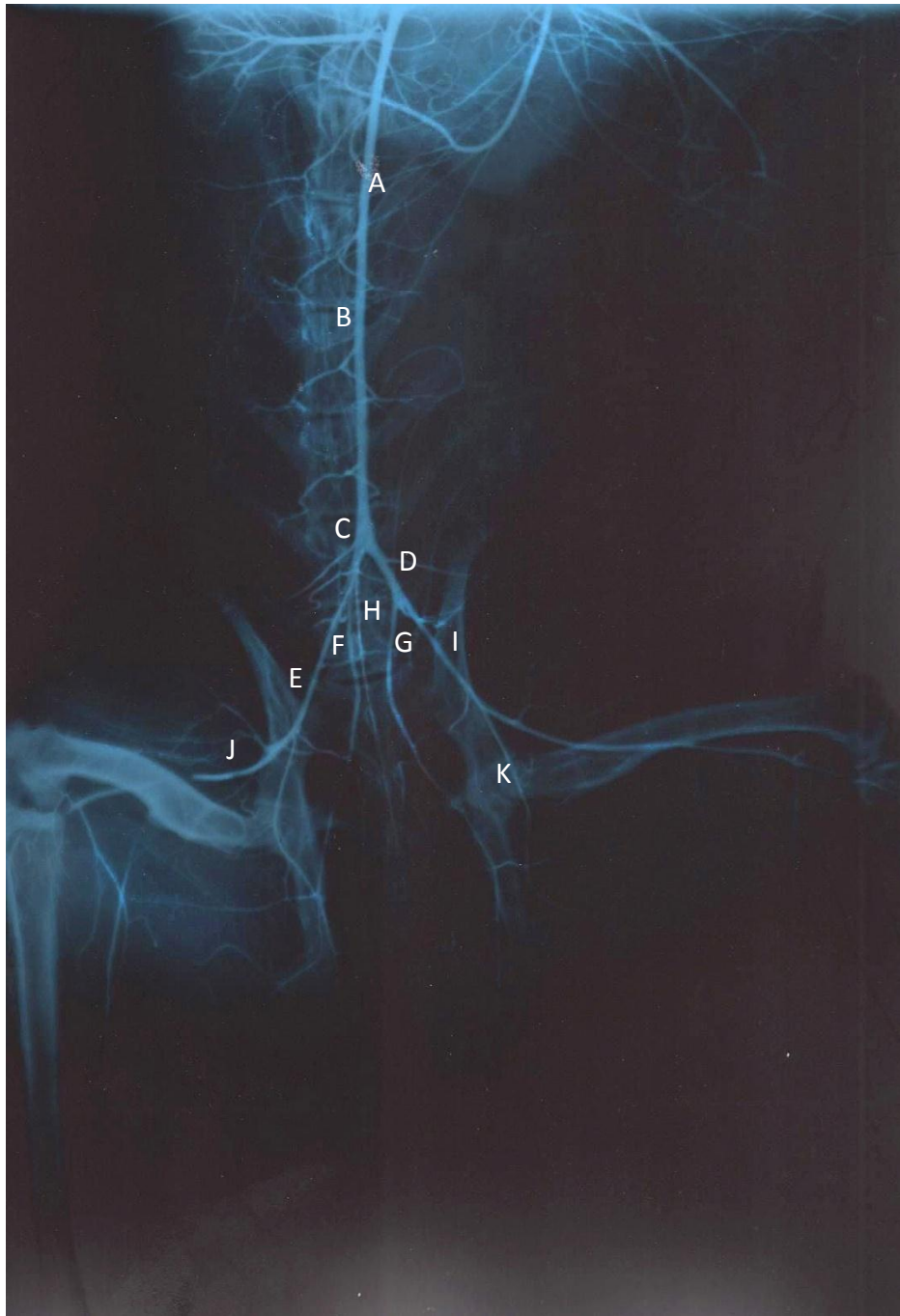
Ramus venosus uterinus se uliva u ovarijalnu venu preko svojih ogranaka, koji dreniraju krv iz vrha materičnog roga, iz *infundibulum*-a i distalnog dela jajovoda (Slika 55_C). On predstavlja neposrednu anastomozu između *v. ovaricae* i *v. uterinae*.

V. ovarica se pruža kroz mesoovarium dorzo-medijalno, kroz masno tkivo, kroz koje se u nju ulivaju vene mezovarijuma (Slika 65_{B,C}). Ona prati istoimenu arteriju svoje strane. Obe *vv. ovaricae* se ulivaju u donju šuplju venu (*v. cava caudalis*).

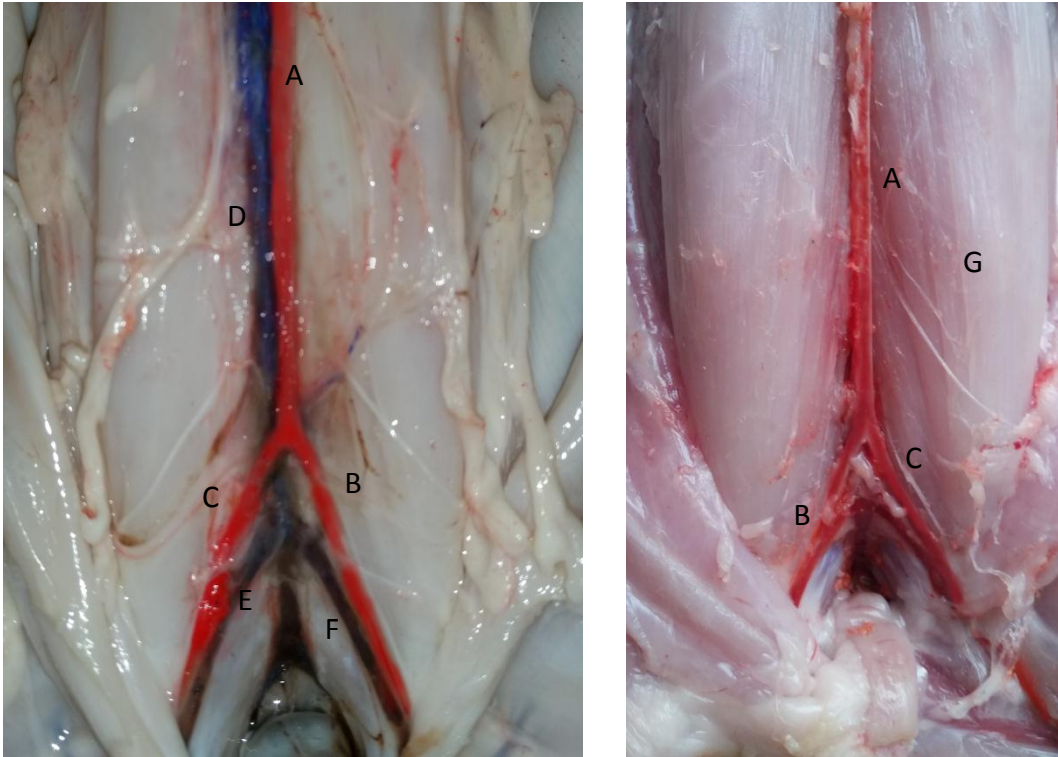
Aorta abdominalis se pruža od *hiatus aoricus*-a na dijafragmi, duž ventralne strane *m. psoas minor sinister*, do svojih terminalnih grana. Ona se grana u dva, vrlo kratka, zajednička stabla (*a. iliaca communis*) u nivou VI lumbalnog pršljena (Slike 54_G, 57_D), od kojih dalje, u nivou VII lumbalnog pršljena, polaze dve završne arterije- *a. iliaca externa* i *a. iliaca interna* (Slike 54_{I,J,K}, 57_{E,I,F,G}). Bifurkacija *a. iliaca communis* je kod nekih životinja u nivou medijalnog dela VII lumbalnog pršljena, dok se kod nekih nalazi više kaudalno, na kaudalnom kraju VII lumbalnog pršljena.

Grane *a. iliaca communis*- *a. iliaca externa* i *a. iliaca interna* pružaju se uz tela *os ilium* i *os sacrum*, pri čemu je *a. iliaca externa* većeg promera i svojim tokom se pruža duž ventromedijalne strane *alla ossis ilii*, usmerena ka kaudomedijalnoj strani zadnjeg ekstremiteta, kao njegov glavni arterijski sud. *A. iliaca interna* predstavlja dorzalnu i medijalnu granu *a. iliaca communis*, koja se prostire duž medijalne sakralne osovine unutar karlične duplje i vaskulariše zidove i organe karlične duplje. Neposredno po bifurkaciji abdominalne aorte na *a. iliaca communis dextra et sinistra*, u nivou VII lumbalnog pršljena iz ovih arterijskih sudova

odvajaju se *a. circumflexa ilium profunda sinistra*, kranijalnije u odnosu na istoimeni sud suprotne strane- *a. circumflexa ilium profunda dextra*.



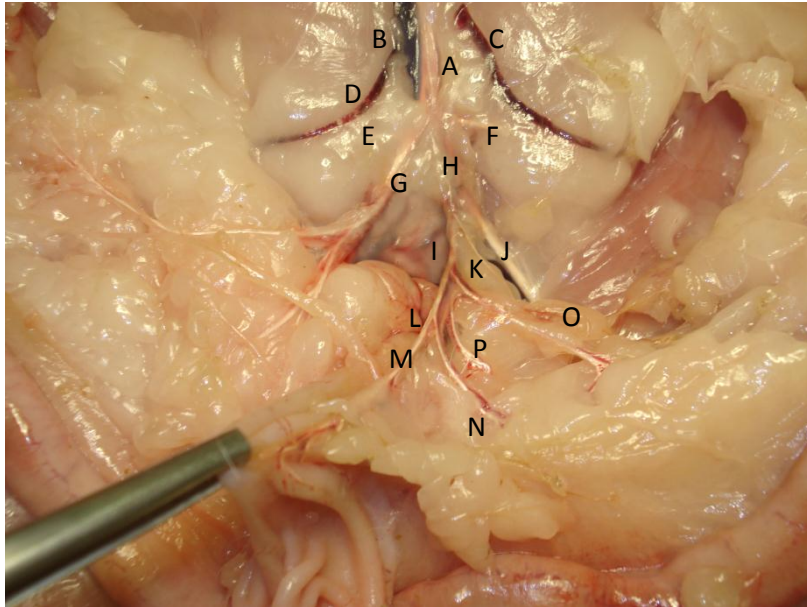
Slika 57. Rendgenogram završnih grana trbušne aorte, ventrodorzalna projekcija, A- *aorta abdominalis*, B- *a. lumbalis*, D- *a. iliaca externa sinistra*, C- *a. circumflexa ilium profunda*, D- *a. iliaca communis sinistra*, E- *a. iliaca externa dextra*, F-*a. uterina dextra*, G- *a. iliaca interna sinistra*, H- *a. sacralis media*, I- *a. iliaca externa sinistra*, J- *a. femoralis* , K- *a. profunda femoris*



Slika 58. Aorta abdominalis i v. cava caudalis, korozivni preparat, A- aorta abdominalis, B- a. iliaca communis sinistra, C- a. iliaca communis dextra, D- v. cava caudalis, E- v. iliaca communis sinistra, F- v. iliaca communis dextra, G- m. psoas minor

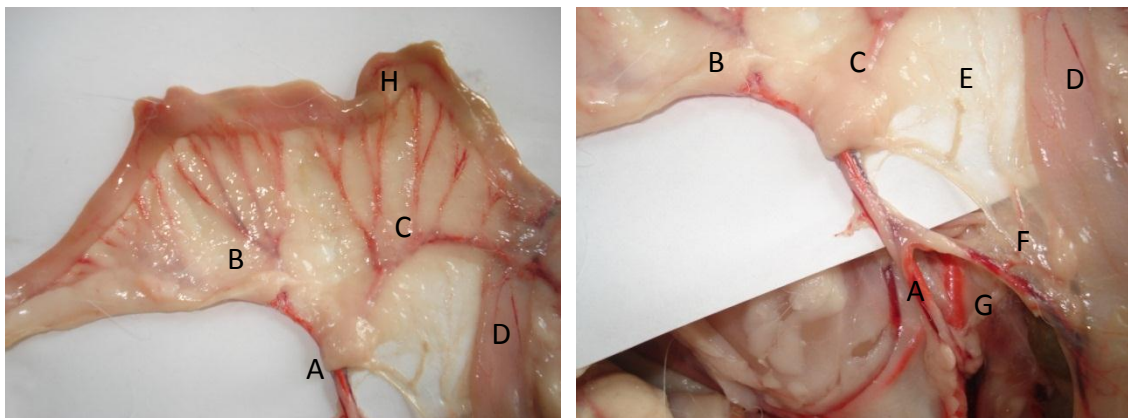
Primarna grana abdominalne aorte, koja se odvaja na mestu njene bifurkacije na *aa.iliacae communis*, kaudalno ili više uz medijalnu ravan, je neparni krvni sud *a. sacralis media*. Od *a. iliaca interna* sa medijalne strane, u visini I sakralnog pršljena, posle prosečno oko 5 mm od mesta bifurkacije *a. iliaca communis*, kao vaskularna grana nastaje *a. uterina* (Slika 57_F). U nekim slučajevima *a. uterina* može nastati i neposredno sa mesta grananja *a.iliaca-e communis*.

A. uterina svojim početnim delom silazi niz lateralne zidove karlične duplje i pruža ventro-kaudalno, prema lateralnoj strani mokraćne bešike, obuhvaćena seroznim listovima *mesometrium*-a. Kranijalno anastomozira sa *ramus uterinus a. ovaricae* u *lig. latum uteri*. U nivou II sakralnog pršljena *a. uterina* se grana u *rami mediales a. uterinae* i *rami laterales a. uterinae*.



Slika 59. Aorta abdominalis, A- aorta abdominalis, B- v. cava caudalis. C- v. iliaca communis sinistra, D- v. iliaca communis dextra, E- a. circumflexa ilium profunda dextra, D- a. circumflexa ilium profunda sinistra, G- a. iliaca communis dextra, H- a. iliaca communis sinistra, I- a. iliaca interna sinistra, J- a. iliaca externa sinistra, K- a. sacralis media, L- a. uterina sinistra, M- ramus ovaricus a. uterinae sinistrae, N- ramus vaginalis a. uterinae sinistrae, O- a. glutea cranialis, P- a. umbilicalis

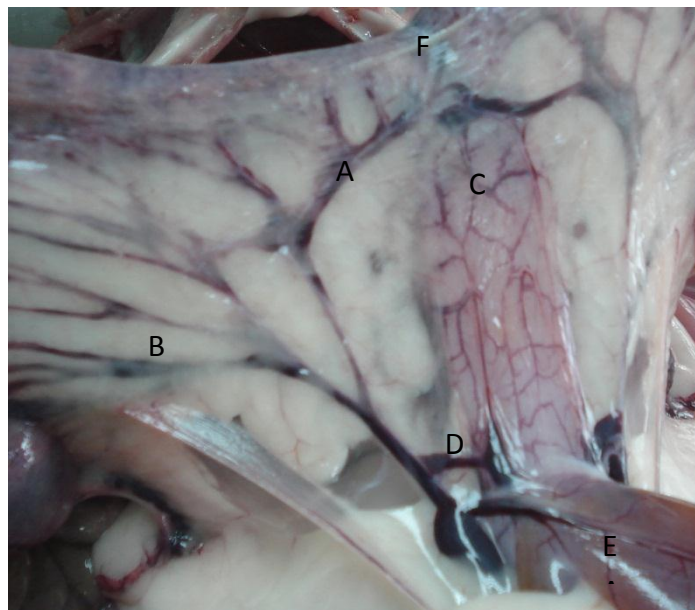
Rami mediales a. uterinae i rami laterales a. uterinae anastomoziraju međusobno u delu gde vagina propria i cornu uteri formiraju luk. Rami mediales a. uterinae daju grane za vrat materice, bazu rogova materice i kranijalni deo vagina-e (rami vaginales) i anastomoziraju sa istoimenom granom druge strane, u predelu vagina propria-e. Medijalni deo rogova, vrh rogova, lig. latum uteri i proksimalni deo jajovoda vaskularišu 4-5 grana rami laterales a. uterinae.



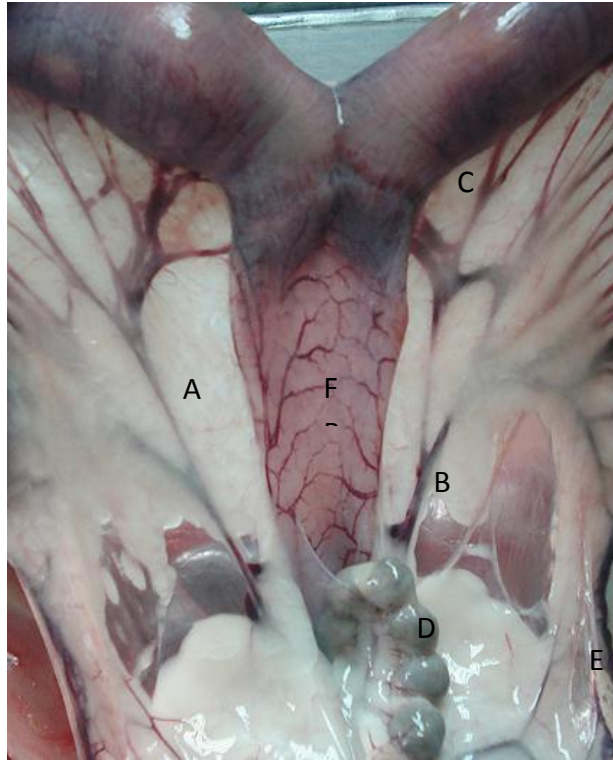
Slika 60. A. uterina dextra, A- a. uterina dextra, B- rami laterales a. uterinae, C- rami mediales a. uterinae, D- vagina propria, E- mesometrium, F - rami vaginales a. uterinae, G- a. iliaca interna dextra, H- cornu uteri dextrum

Rami laterales a. uterinae usmereni su kranijalno, pružajući se paralelno sa zidom *vagina propria*-e, ka materičnim rogovima. Pravac pružanja *rami medialies a. uterinae* je takođe kranijalan i prati uzdužnu osu vagine. *Rami laterales a. uterinae* daju više grana- *rami uterini*, koje se razgranjavaju u zidu rogova materice, dopirući do strane suprotne mezometrijalnoj ivici roga, u vidu cirkumfleksnih arterija (Slika 60_B). *A. uterina* se pruža sve do vrha materičnog roga, praveći manje ili veće uvoje, gde daje granu *rami ovarici a. uterinae*, koja anastomozira sa *rami uterini a. ovaricae*.

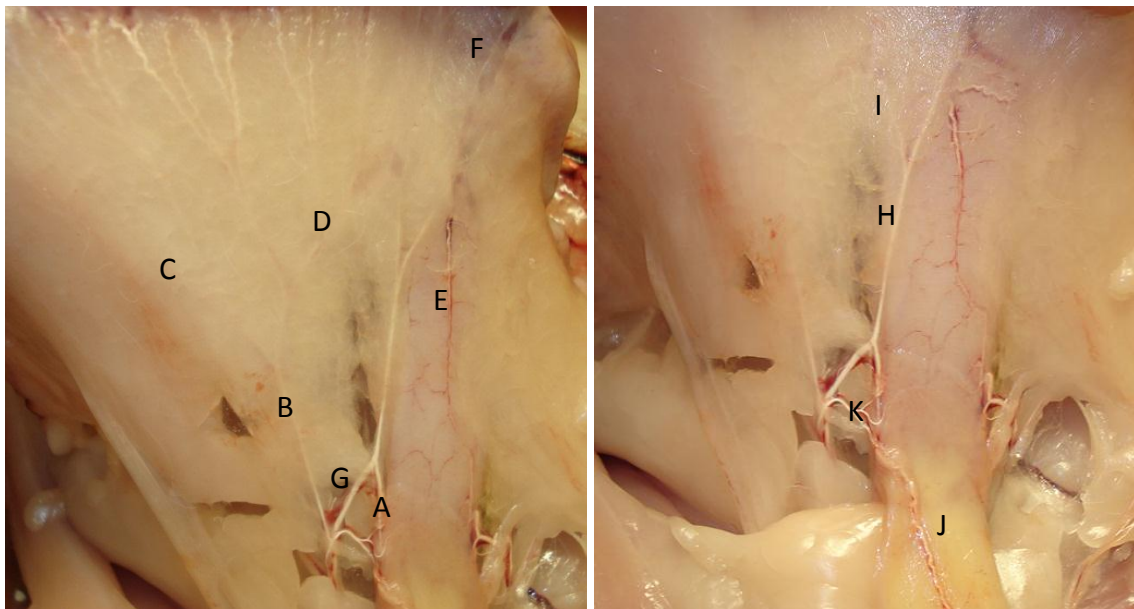
Vensku krv iz materice odvođe *vv. uterinae* (Slike 61_{A,B}, 62_{A,B}), preko *v. iliaca communis dextra et sinistra* u *v. cava caudalis* (Slika 58_{D,E,F}). Evakuaciju krvi iz kranijalnog dela rodnice, vrata materice i početnih delova rogova vrši *rami mediales v. uterinae* (Slika 61_A), koja se pruža kroz *mesometrium* svoje strane, uporedo sa istoimenom arterijom. Iz vrhova rogova i jajovoda, krv drenira *rami laterales v. uterinae* (Slika 61_B).



Slika 61. *Rami medialies et laterales v. uterinae*, A- *rami mediales v. uterinae*, B- *rami laterales v. uterinae*, C- *vagina propria* sa razgranatim mrežom *v. vaginalis*, D- *rami vaginales a. uterinae*, E- *vesica urinaria*, F- *lig. intercornuale*

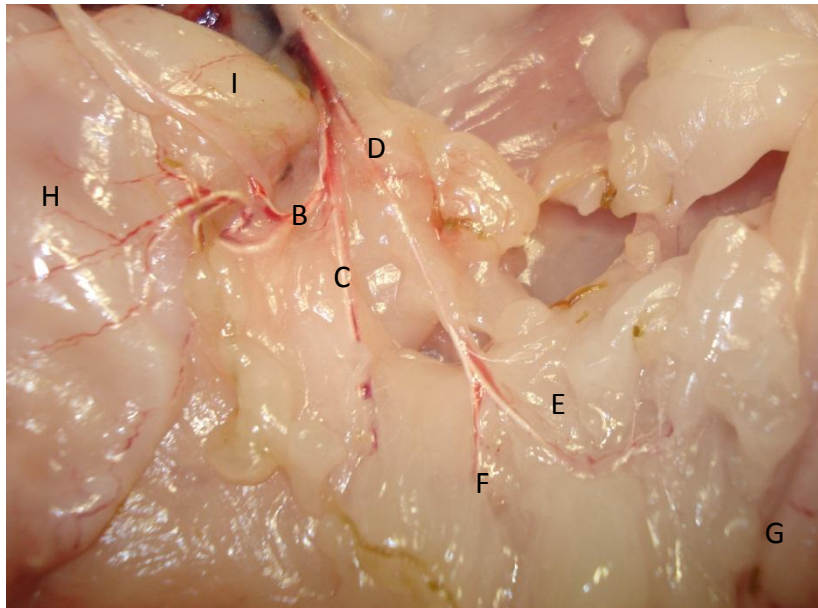


Slika 62. Vv. uterinae gravidne materice, dorzalna strana, A- v. uterina dextra, B- v. uterina sinistra, C- cornu uteri dextrum, D-rectum, F- vagina propria sa bogatim vaskularnim spletom vv. vaginales, E- ovarium dextrum



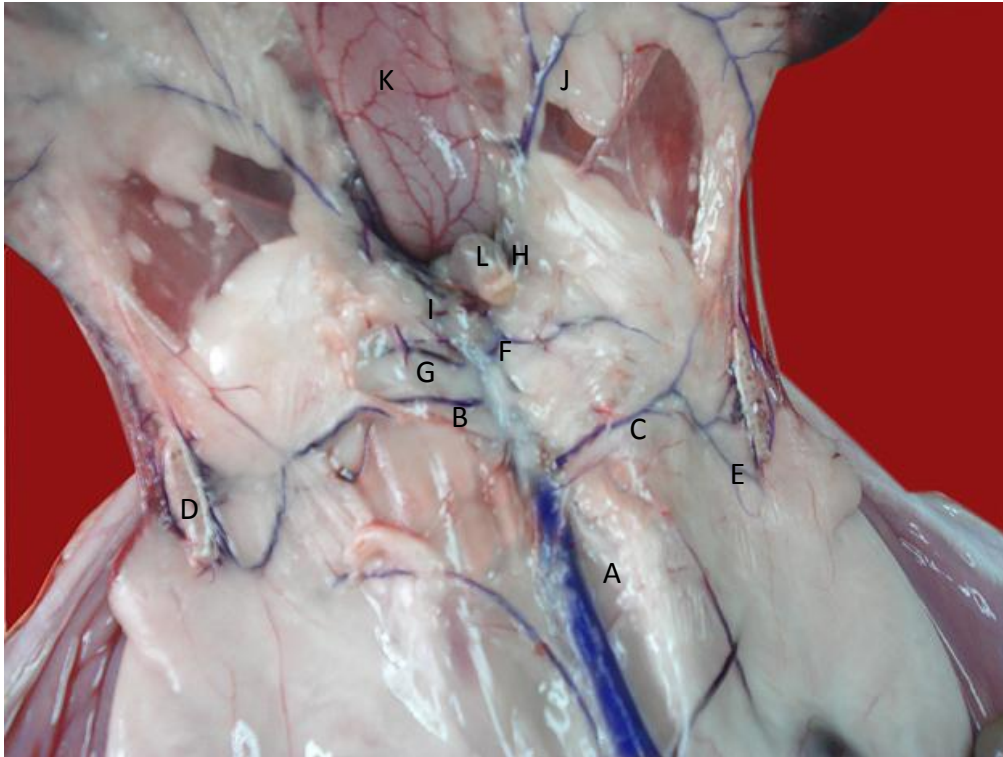
Slika 63. A. vaginalis, A- a. vaginalis, ramus caudalis, B- a. uterina dextra, C- rami laterales a. uterinae dextrae, D- rami mediales a. uterinae dextrae, E- vagina propria, crveno- venski splet rami craniales v. vaginalis, F- cornu uteri dextri, G- rami vaginales a. uterinae dextrae, H- a. vaginalis, ramus cranialis, I- anastomoza a. vaginalis i a. uterina, J- a. vesicularis caudalis, K- rami urethrales, a. vaginalis

A. iliaca interna je usmerena kaudo-dorzalno, lateralno od *rectum*-a, sve do nivoa II sakralnog pršljena, gde se od nje odvaja *a. vaginalis*, a zatim u nivou III sakralnog pršljena dorzalno se odvaja *a. glutea caudalis* i distalno *a. pudenda interna*. *A. vaginalis* se ukršta sa ventralnom površinom *rectum*-a, pružajući se više lateralno uz *rectum*. U visini prelaza *vagina propria*-e u *vestibulum vaginae* *a. vaginalis* se račva na *rami craniales* i *rami caudales* (Slika 63).



Slika 64. A- *a. vaginalis*, B- *a. vaginalis, ramus caudalis*, C- *a. vaginalis ramus cranialis*, D- *a. uterina dextra*, E- *rami laterales a. uterinae dextrae*, F- *rami mediales a. uterinae dextrae*, G- *cornu uteri dextrum*, H- *vagina propria*, I- *vestibulum vaginae*

Rami craniales seu rami uterini a. vaginalis prelaze kraniodorzalnu površinu kranijalnog dela *vagina*-e i *cervix*-a, i u njima se granaju (Slika 61). Oni anastomoziraju sa *rami mediales a. uterinae*. *Rami caudales* se pružaju kaudalno i dorzalno prema *vestibulum*-u *vaginae* i *vagina propria*. Od *rami caudales* se odvajaju *rami urethrales*, koji vaskularišu zid uretre, a od *rami craniales* se granaju *rami uretericus*, koji vaskularišu zid uretera.



Slika 65. *V. cava caudalis*, A- *v. cava caudalis*, B- *v. ovarica sinistra* C- *v. ovarica dextra*, D- *ovarium sinistrum*, E- *rami ovarici v. ovaricae dextrae*, F- *v. circumflexa ilium profunda dextra*, G- *v. circumflexa ilium profunda sinistra*, H- *v. iliaca communis dextra*, I- *v. iliaca communis sinistra*, J- *v. uterina*, K- *paries dorsalis vaginae*, L- *rectum*

A. pudenda interna se odvaja od *a. iliaca interna* i daje dve završne grane u nivou IV sakralnog pršljena, *a. rectalis medialis* i *a. clitoridis*.

A. clitoridis se odvaja od *a. pudenda interna* na prelazu *vagina propria* u *vestibulum vaginae*. Ona se dalje grana na *a. clitoridis dorsalis* i *a. clitoridis ventralis*, koje vaskularišu klitoris. *A. clitoridis dorsalis* kao jača arterijska grana, upravljena kaudoventralno, prelazi na ventralnu stranu *vestibulum vaginae* i pruža se paralelno sa istoimenom arterijom suprotne strane prema klitorisu, u kome se razgranava. *A. clitoridis ventralis* vaskulariše klitoris i ventralni deo vulve. Dorzalni deo vulve vaskulariše *a. perinealis dorsalis*, koja vaskulariše i dorzalni deo *perineuma*, dok ventralni deo vaskulariše *a. perinealis ventralis*.

Vensku drenažu krvi iz vestibuluma i većeg dela vagine omogućuje *v. vaginalis*, koja u zidu vagine obrazuje venski splet (Slika 62_F, 63_E). Ona se pruža

duž dorzalnog zida vagine, pored istoimene arterije. Zajedno sa *v. uterina* se uliva u *v. iliaca interna*. Kaudalni delovi genitalnog trakta, vestibulum i klitoris evakušu vensku krv preko *v. pudenda interna*.

7. DISKUSIJA

Morfološke odlike i topografija ženskih reproduktivnih organa Kalifornijskog kunića (*O. cuniculus*), histološke promene ovih organa u raznim fazama ciklusa, kao i njihove imunološke odlike istraživane su u ovom radu, a rezultati koji su dobijeni upoređivani su sa rezultatima drugih istraživanja i sa rezultatima vezanim za morfološke odlike ženskih reproduktivnih organa karnivora i činčile.

Prema ovim istraživanjima, utvrđeno je da je karlična duplja ženki Kalifornijskog kunića znatno duža nego šira i da je odnos dužine abdominalne duplje prema karličnoj duplji 4:1, što se podudara sa nalazima kod kanadske lasice (Miladinović, 1965), a koja pripada porodici *Mustelidae*, red *Carnivora* (Stevanović i sar., 2013). Karlično dno ženki Kalifornijskog kunića je blago konkavno, i leži niže od sednog dela, dok je kod psa (porodica *Canidae*, red *Carnivora*) ravno (Janković i sar., 1988). *Foramina obturatoria*, koja su trouglasta i velika, sličnog su oblika kao kod psa (Janković i sar., 1988). Krila bedrenih kostiju ženki kunića imaju sagitalnu poziciju, kao kod psa, dok su kod činčile veoma duga i uska, tako da *tuber coxae* dopire do IV i V slabinskog pršljena (Cevik-Demirkan i sar., 2007). *Crista iliaca* su kod ženki kunića uzana i prava, za razliku od činčile kod koje su blago konveksna (Cevik-Demirkan i sar., 2007). Telo bedrene kosti psa bočno spljošteno, za razliku od cilindričnog kod ženki kunića. *Eminentia iliopubica* je dobro izražena i kod kunića i kod pasa (Nikel i sar., 1943, Ellenberger-Baum, 1977, Šijački i sar., 1987, Janković i sar., 1988), a kod činčile prominira u vidu oštrog koštanog izdanka (Cevik-Demirkan i sar., 2007). Kao kod kunića, i kod činčile je *pecten ossis pubis* veoma tanak i uzan. *Os sacrum* kunića se sastoji iz IV sakralna pršljena, za razliku od iste kod činčile, koju čine II međusobno srasla sakralna pršljena (Herve, 1980).

Ženski reproduktivni organi Kalifornijskog kunića nalaze se većim delom retroperitonealno u trbušnoj duplji, dok se njihov manji deo nalazi u karličnoj duplji, a takav položaj zauzimaju i ženski reproduktivni organi karnivora i činčile

(Sisson i sar., 1953, Simić i sar., 1986, Mrvić i sar., 2010). Levi jajnik ženki kunića leži u nivou V, a desni u nivou VI lumbalnog pršljena, svaki iza odgovarajućeg bubrega, pri čemu levi bubreg zauzima kranijalniju poziciju od desnog, kao u nalazima Hristov-a i sar. (2006), za razliku od karnivora, kod kojih su desni u visini III-IV lumbalnog pršljena, a levi u visini IV i V lumbalnog pršljena (Sisson i sar., 1953, Simić i sar., 1986).

Ispitivanjem morfoloških odlika ženskih reproduktivnih organa Kalifornijskog kunića utvrđeno je da jajnik ovih životinja najčešće ovalnog oblika, pri čemu *margo liber* pokazuje izraženo konveksnu liniju, dok je *margo mesoovaricus* veoma blago konkavan. Jajnici karnivora imaju produženo ovalnu konturu (Sisson i sar., 1953, Simić i sar., 1986). Jajnik Kalifornijskog kunića je bočno spljošten, a *facies lateralis et medialis ovarii*, su relativno ravnih površina u anestrusu, dok u estrusu sa njih prominiraju folikuli u različitim stadijumima razvoja, kao i kod karnivora (Sisson i sar., 1953). *Extremitas tubaria* je blago zaobljen, dok je *extremitas uterina* zašiljen. Jajnici činčila su parni ograni, koji se nalaze retroperitonealno u trbušnoj duplji, vise na mezoovarijumu (Spotomo i sar., 2004) i leže u jajničkoj jami (*fossa ovarica*), koju čine *lig. ovarii proprium* i *mesosalpinx*. Svojom spoljnom stranom (*fascies lateralis*) su priljubljeni uz trbušni zid (Spotomo i sar., 2004, Mrvić i sar., 2010). Krvni sudovi i nervi ulaze u ovarijum činčila u predelu kranijalnog pola, preko veoma prostranog i dobro izraženog *hilus ovarii*. Površina jajnika je glatka, sa folikulima koji u vidu kupolastih izbočenja štrče sa površine jajnika, *stigma folliculi* ne prominira sa zrelih folikula, a *corpora lutea* se ne vide, pa je ovulaciju kod činčila teško uočiti u periodu nekoliko dana kasnije (Spotomo i sar., 2004). *Lig. ovarii proprium* je relativno kratak (Murray, 2006).

Bursa ovarii ženki kunića svojim lateralnim i medijalnim listom obuhvata jajnik parcijalno sa obe strane, što se poklapa sa nalazima Cotchin-a i Marchant-a (2012), sem u predelu *extremitas uterina*, gde se nalazi otvor *ostium bursae ovarii*, veličine oko 5 mm, za razliku od otvora kod Kanadske lasice, koji je oko 1 mm (Miladinović, 1965), a koji je kod mačaka toliko dugačak i širok da se jajnici mogu videti i opipati (Simić i sar., 1986). Između peritonealnih listova burze nalazi se

veća količina masnog tkiva i kod kunića i kod karnivora (Miladinović, 1965, Simić i sar., 1986), dok kod mačaka masnog tkiva nema, već su listovi providni, sa jasno vidljivim krvnim sudovima u zidu burze (Simić i sar., 1986). Jajnici Kalifornijskog kunića su dužine oko 1-1,5 cm, dok su kod karnivora 1-1,5 cm (Koning i Liebich, 2009), 1,5-2 cm (Sisson i sar., 1953, Simić i sar., 1986), ili 2,14 – 2,25 cm (Cespedes i sar., 2006), a debljine kod kunića oko 0,30-0,35 cm i oko 1-1,5 cm (Simić i sar., 1986) ili 1,15- 12,6 cm kod kuja (Cespedes i sar., 2006). Jajnici činčile su dužine oko 6-8 mm (Alworth i Harvey, 2012, Mrvić i sar., 2010), širine oko 5 mm (Mrvić i sar., 2010) i prosečne težine oko 0,3-0,4 g (Koziorowski i sar., 2006, Mrvić i sar., 2010, Alworth i Harvey, 2012).

Na histološkim preparatima preseka jajnika kunića na površini je *tunica albuginea*, koju obavija jednoslojni prizmatični epitel, ispod koje je *zona parenchymatosa*, koja sadrži folikule u različitim fazama razvića, žuta tela i folikule u atreziji, u zavisnosti od faze ciklusa u kome se nalazi, što su uočili i Lee i Danbar (1993), kao i Lee i sar. (1996), a koji se kontinuirano razvijaju do antralnog stadijuma (Fleming i sar., 1984). Brojne intersticijalne ćelije nalaze se uređene kao snopovi između folikula, što se slaže sa nalazima Motta-e (1990), i imaju ulogu u sekreciji steroida (Pantić, 1990). *Zona vasculosa* je centralno postavljena i sastoji se od rastresitog vezivnog tkiva sa krvnim i limfnim sudovima, što potvrđuju i ostali autori (Reynolds, 1947, Macchiarelli i sar., 1998, Macchiarelli, 2000).

Neposredno ispod *tunica albuginea*-e uočavaju se brojni primordijalni folikuli, sa centralno postavljenim ovocitom i slojem pločastih ćelija koji ga okružuje. Ovocit okružen slojem prizmatičnih ćelija, primarni folikul, predstavlja sledeći stadijum u maturaciji folikula, kako je opisan i od strane drugih autora (Motta, 1990, Bergman i sar., 1996). Prisutni sekundarni folikuli razlikuju se od primarnih po prisustvu dva ili više sloja granuloza ćelija oko ovocita. *Zona pelucida*, glikoproteinski sloj, okružuje ovocit, kako saopštavaju i drugi autori (Lee i Dunbar, 1993, Grootenhuis i sar., 1996), a modifikacija ovog sloja može uticati na interakciju ovocita i spermatozoida ili imuni odgovor (Prasad i sar., 2000). Prisustvo antralne šupljine, ispunjene sa *liquor folliculi*, više slojeva granuloznih ćelija i *theca* ćelija na spoljašnjoj površini folikula karakteristični su za tercijalne

folikule. Ovocit većeg promera nego u primarnim folikulima, *corona radiata* i *cumulus oophorus* prisutni su kod antralnog folikula. Klasifikacija folikula u našim istraživanjima se podudara sa klasifikacijom u drugim publikacijama (Motta, 1990, Bergman i sar., 1996, Hut i sar., 2006, Gledić, 2012).

Na površini jajnika kunića, životinje sa indukovanom ovulacijom, kod jedinki koje se nisu parile, ili rađale, ne postoje *corpora lutea* ili *corpora albicans*. Tokom faze neposredno posle ovulacije, na površini jajnika se jasno uočava otvor na folikulu, *liquor folliculi* je rasut po površini jajnika, okružujući sferičnu masu, koja se sastoji od *corona radiata-e*, *zona pellucida-e* i ovocita (Motta, 1990), dok je u našim ispitivanjima u kori jajnika kunića utvrđeno prisustvo ruptuiranih folikula i *corpora haemorrhagica*. Za vreme graviditeta uočavaju se *corpora lutea graviditatis*, čiju obilniju vaskularizaciju opisuju Macchiarelli i sar. (1998). Na njima se uočavaju granuloza luteinske i teka luteinske ćelije, koje se razlikuju po veličini i prostornom rasporedu. Granuloza luteinske ćelije postavljene su centralno i većih su dimenzija od teka luteinskih ćelija.

Prilikom ispitivanja morfoloških karakteristika jajovoda ženki Kalifornijskog kunića utvrdili smo da se jajovod pruža kranio-lateralno od jajnika, u visini IV, V i VI lumbalnog pršljenja, fiksiran u masnom tkivu *mesosalpinx-a*, od rogova materice do kranijalnog pola jajnika, na koji naleže svojim fimbrijama. Dug je oko 7-9 cm kod Kalifornijskog, a 13-14 cm kod Novozelandskog (Rebollar, 2011). Jajovod kuje je dug oko 6-10 cm, a mačke 3-5 cm (Simić i sar., 1986). Jajovod ženki kunića je najširi u ampularnom delu oko 10-20 mm, a najuži u istmusnom delu oko 7-15 mm. Obavija jajnik u obliku slova J, za razliku od kuja, kod kojih se najčešće pruža polukružno oko jajnika, ili u vidu luka kod mačaka (Simić i sar., 1986). Prema materičnom rogu pravi jače ili slabije izražene zavoje i prelazi u matericu bez intramuralnog zida kod ženki kunića, a kod karnivora sa bradavičastim ispupčenjem- *papilla uterina tubae uterinae* (Simić i sar., 1986). Jajovod činčile, spolja obložen peritoneumom, delimično obavija jajnik (Spotomo i sar., 2004), pružajući se od materične duplje do jajnika u dužini od 15-17 mm, sa prečnikom 1-1,7 mm, u zavisnosti od dela jajovoda (Mrvić i sar., 2010).

Proučavanjem histoloških odlika jajovoda kunića, u našim istraživanjima, utvrđeno je da *infundibulum* i *ampula tubae uterinae* pokazuju veoma izražene, tanke primarne, sekundarne i tercijalne nabore, dok *isthmus* poseduje uglavnom primarne deblje i niže nabore. *Lamina epithelialis mucosae* izgrađena je od jednoslojnog prizmatičnog epitela, sa prizmatičnim trepljastim i prizmatičnim sekretornim ćelijama, kao i u nalazima Abe-a (1996). Broj trepljastih ćelija je najveći u *infundibulumu*, niži je u ampularnom delu, dok ih u *isthmusu* ima najmanje, a na njihovu ulogu u prihvatanju ovocita okruženog slojem ćelija *cumulus oophorus*-a i *zona pellucida*-e ukazuju Talbot i sar. (2003). Trepljaste ćelije su brojnije u naborima sluzokože, što prikazuju i Vasquez i sar. (1980) u svojim istraživanjima. Na gustinu trepljastih ćelija takođe utiče faza ciklusa, na šta ukazuje njihov najveći broj za vreme faze estrusa. Aktivnost sekretornih ćelija raste u fazi ovulacije, i neposredno posle ovulacije je najveća, što potvrđuju istraživanja Erikson i sar. (1994), Kilian i sar. (1987), Kilian i sar. (1989), dok Richardson i Oliphant (1981), Gott i sar. (1988) ukazuju na povećanu aktivnost ovih ćelija u estrusu. *Lamina propria mucosae*, sastavljena od rastresitog veziva, je dobro vaskularizovana i bogata limfnim sudovima.

Nalazi dobijeni tokom naših istraživanja ukazuju da se *tunica muscularis tubae uterinae* sastoji iz spoljašnjeg longitudinalnog i unutrašnjeg cirkularnog sloja, što se razlikuje od nalaza Land-a (1985), koji je opisao *tunica-u muscularis* kao mišićni sloj, koji se sastoji iz spoljašnjeg i unutrašnjeg longitudinalnog sloja, sa cirkularnim slojem između njih, Nilsson i Reinius-a (1968), koji tvrde da se spolja nalazi cirkularni, a unutra longitudinalni sloj, ili Muglia-a i sar. (1991), koji ukazuju da se u predelu *isthmus*-a i *ampulla*-e nalazi kompleksna mreža nejasnih slojeva. *Tunica muscularis* je u predelu *infundibulum*-a tanka, a u predelu *isthmus*-a veoma dobro razvijena, dok Tsutsumi (1965) navodi da je mišićni sloj u predelu fimbrija bolje izražen, nego u predelu ampule jajovoda. Pokretljivost jajovoda raste između 1-1,5 dana po ovulaciji, povećana je do 3-4 dana, a zatim opada (Suzuki i Tsutsumi, 1981).

Ispitivanjem morfoloških i topografskih odlika materice Kalifornijskog kunića, ustanovljili smo da se ona nalazi u trbušnoj duplji, i to rogovi materice u

nivou IV do VII lumbalnog pršljena, a da se deo vrata materice nalazi na granici trbušne i karlične duplje, u nivou tela I sakralnog pršljena. Materica ženki kunića je po tipu *uterus duplex*, što podrazumeva postojanje dva odvojena vrata materice (*cervix uteri*), koji se nastavljaju na materične robove (*cornu uteri dextrum et sinistrum*), što potvrđuju Fischer i sar. (2012) i Cotchin i Marchant (2012). Spoljašnji žleb dorzo-ventralno pregrađuje kanal vrata materice u dva jasno nezavisna kanala (*canalis cervicis uteri*), koji se nastavljaju u šupljinu roga materice kranijalno, i u *vagina*-u, kaudalno, kao i u nalazima Smith-a i sar. (1968). Deo *cervix*-a pri prelazu u vaginu formira *portio vaginalis uteri*, koji je okružen prstenastim svodom vagine (*fornix vaginae*). Materica karnivora je tipa *uterus bicornis*, što znači da ima robove, telo i vrat, a zbog septuma (*velum uteri*) u fundusnom delu materice (Miladinović, 1965) spada u materice tipa *uterus bicornis subseptus* (Koning i Liebich, 2009). *Septum uteri* kod mačaka može dopreti skoro do *cervix uteri*, pri čemu razdvaja oba materična roga (Simić i sar, 1986). Leži skoro cela u trbušnoj duplji i za razliku od rogova materice ženki kunića, koji blago divergiraju kaudalno, rogovi materice karnivora se pružaju gotovo pravo, u obliku slova V, do kaudalnih delova bubrega. Veoma su uski i dugi, oko 5-8 cm kod kuja (Sisson i sar., 1953) i 3-6 cm kod mačaka koje nisu bile gravidne, ili 6-12 cm, kod mačaka koje su bile gravidne (Simić i sar., 1986). Kod ženki Kalifornijskog kunića su dugi oko 7-9 cm, a kod Novozelandskog 13-14 cm (Rebollar, 2011). Materični rogovi činčile dugi su oko 6 cm (Alworth i Harvey, 2012).

Cervix uteri je čvrst i kratak kod mačaka, kod kuja dužine 1-2 cm (Simić i sar, 1986), kao i kod ženki kunića. Dorzalno nema granice između *cervix*-a i *vaginae*, dok ventralno postoji ispupčenje, koje prominira u zidu *vaginae* kuja (Sisson i sar., 1953). *Portio vaginalis uteri* kod mačaka ne postoji (Simić i sar., 1986). *Lig. lata uteri* kod ženki kunića i kuja su najčešće prožeta masnim tkivom, za razliku od mačaka, kod kojih su transparentni. Materica činčile leži retroperitonealno u karličnoj duplji, kruškastog je oblika, sa užim krajem upravljenim ka dnu karlične duplje. Spljoštena je dorzoventralno, dva materična roga se spajaju u kratko telo, koje sa vratom materice ima oblik luka (Mrvić i sar., 2010). Materica činčile poseduje dva roga i dva *cervix*-a, po čemu je slična materici

kunića (Spotomo i sar., 2004, Murray, 2006, Morrisay, 2008, Masson i sar., 2009), a *mesometrium* karakteriše obilje masnog tkiva (Morrisay, 2008).

Ispitivanjem histoloških odlika rogova materice kunića u ovim ispitivanjima, za vreme različitih faza polnog ciklusa, utvrđeno je da se *lamina epithelialis cornu uteri* sastoji od jednoslojnog prizmatičnog epitela, koga čine trepljaste i sekretorne ćelije. *Lamina propria mucosae* sadrži rasute *gll.uterinae*, rastresito vezivo i kapilarnu mrežu. Za vreme estrusa, aktivnost sekretornih ćelija se povećava, što se ogleda u povećanju njihove visine i prisustvu sekretornih granula unutar ćelija, dok je u fazi neposredno posle ovulacije zapaženo prisustvo ovih granula i na njihovim površinama, što se podudara sa nalazima drugih autora (Motta i Andrews, 1976). Epitel pokazuje proliferaciju, a Suzuki i Tsutsumi (1981a) navode da se ponegde može zapaziti i pseudoslojevitost epitela materice, ali ne i epitela materičnih žlezdi. Sluzokožni nabori su širi posle ovulacije, a mreža kapilara je značajno razgranata za vreme ove faze, i naročito za vreme graviditeta. Epitel materičnih rogova tokom graviditeta pokazuje intenzivnu diferencijaciju u vidu proliferacije, a po nekim autorima u vidu spajanja susednih ćelija (Suzuki i Tsutsumi, 1981a, Davies i Hofman, 1975). *Gll. uterinae*, koje su prave i smeštene subepitelijalno, u našim istraživanjima su za vreme faze estrusa pokazale zanemarljivu sekreciju, dok su se u fazi posle ovulacije povećale, po Tsutsumi (1965) toliko da su nabori epitela dobili nepravilan oblik. Prisustvo njihovih mnogobrojnih otvora u ovoj fazi navode i Motta i Andrews (1976), dok u graviditetu njihov lumen postaje još veći, sa prisutnim sekretornim materijalom.

Epitel cervikalnog kanala, koga čine prizmatične trepljaste i sekretorne ćelije, raspoređene u jednom sloju, pokazao je promene u zavisnosti od faze polnog ciklusa, i to uglavnom sekretorne ćelije ovog epitela, dok su trepljaste bile manje osetljive na dejstvo steroidnih hormona, na šta takođe ukazuju Suzuki i Tsutsumi (1981b). Sekretorne ćelije su pritom promenile svoj oblik, u fazi neposredno posle ovulacije njihova površina postala je kupolasta, zbog izražene sekretorne aktivnosti. Epitel je postao viši, a trepljaste ćelije se pojavljuju pojedinačno, ili u grupi, sa mikrovilima raspoređenim više na periferiji ćelije, nego centralno, u našim ispitivanjima. Prema navodima Hafez-a i Kanagawa-e (1972), trepljaste

ćelije svojim trepljama usmeravaju cervikalnu sluz iz uzanih kripti u cervikalni lumen i ubrzavaju otpuštanje sekretornih granula sa površine susednih, sekretornih ćelija. Edem subepitelijalne strome u ovoj fazi ciklusa, zabeležen u našim istraživanjima, prisutan je i u navodima Suzuki i Tsutsumi (1982) i predstavlja odgovor na delovanje estrogena. Nabori sluzokože *cervix*-a gravidnih ženki se pojavljuju u vidu brojnih primarnih, sekundarnih i tercijalnih nabora, što iznose i Kanagawa i sar. (1972), i tako smanjuju lumen *cervix*-a. *Cervix* je bogat vezivnim tkivom, što mu daje određenu čvrstinu, a uzak lumen i odsustvo drastičnih promena u sluzokožnim naborima za vreme ranog graviditeta mogu biti uzrok zadržavanja oplodene jajne ćelije u uterusu (Suzuki i Tsutsumi, 1981). Visina sekretornih ćelija se smanjuje, kao i prisustvo sekretornih granula unutar ćelije, i po Suzuki i Tsutsumi (1982) više ga ima u samom lumenu *cervix*-a i u njegovim kriptama. Subepitelijalni kapilarni sistem, koji je vrlo razgranat u toku graviditeta, pruža se kroz rastresito vezivo, između brojnih *gll. uterinae*, koje se prostiru do miometrijuma, a čiji znatno uvećan lumen u toku ove faze je evidentiran u našim istraživanjima.

Prilikom ispitivanja morfoloških karakteristika *vagina*-e Kalifornijskog kunića, utvrdili smo da je po tipu *vagina simplex*, što se slaže sa navodima Fischer-a i sar. (2012) i da se prostire celom dužinom karlične duplje, od *cervix*-a *uteri* do *vulva*-e i pritom ulazi u sastav *perineum*-a. Dužine je oko 7-9 cm, dok je po nalazima Rebollar-a (2011) *vagina* ženki Novozelandskog kunića duga 14-19 cm, ili 13-14 cm (Barberini i sar., 1991). Širine je oko 1,5-2,5 cm. *Vagina* kuja može biti duga 4-6 cm, kod malih rasa i oko 10-14 cm, kod krupnih rasa pasa (Simić i sar., 1986), dok je kod mačaka koje se nisu parile 3-4 cm, a kod onih koje su uparene više puta 4-6 cm. *Fornix vaginae* okružuje *portio vaginalis uteri*, dok je kod kuja pretežno razvijen na ventralnoj strani *portio vaginalis uteri* (Simić i sar, 1986), kao i kod Kanadske lasice, gde je *portio vaginalis uteri* srastao sa dorzalnim zidom vagine, zbog čega *fornix vaginae* u dorzalnom delu nije razvijen (Miladinović, 1965). *Orificium urethrae externum* kuja je u vidu uzdužne pukotine (Simić i sar., 1986) i dobro je razvijen kod krupnijih rasa, kod kunića je relativno uzan, dok kod mačaka veoma uzan. *Vagina* činčile je dužine oko 1,5 cm (Alworth i Harvey, 2012).

Vestibulum vaginae kunića je relativno širi od *cavum vaginae proprium* i veoma dug (Morrisay, 2008). *Vagina propria* ima vrlo izražene longitudinalne nabore sluzokože, dok se u delu *vestibulum vaginae* visina ovih nabora smanjuje i formira mrežu nabora, paralelnu sa uzdužnom osom vagine. Sluzokoža *vaginae* kuje gradi uzdužne nabore (Simić i sar., 1986).

Ispitivanjem histoloških karakteristika *vaginae* kunića utvrđena je razlika u vrsti epitela koji oblaže vaginalnu sluzokožu, u odnosu na druge vrste. *Lamina epithelialis* vaginalnog dela iznad *orificium urethrae externum* (*vagina propria*) se sastoji od prizmatičnih epitelnih ćelija, koje su slične epitelnim ćelijama *cervix-a*, što se slaže i sa nalazima drugih autora (Hafez, 1972, Odor i sar., 1989, Barberini i sar., 1991, Rebollar, 2011), dok vaginalni deo kaudalno od spoljašnjeg otvora uretre (*vestibulum vaginae*) karakteriše prizmatični epitel u početnom delu, prelazak ove vrste epitela u pločast slojevit neurožao epitel u predelu karlične simfize, i pločast slojevit neurožao epitel u poslednjoj trećini vagine. Aktivnost epitelnih ćelija se takođe razlikuje, u zavisnosti od faze ciklusa u kome se ženka kunića nalazi. Prizmatične ćelije poligonalnog oblika i pravilnog rasporeda, sa jedrom položenim uz bazalnu membranu, na svojoj površini, za vreme estrusa, imaju izražene mikrovile i poneku sekretornu granulu. Prisustvo vaginalne sluzi u malim količinama, za vreme ove faze, potvrđuje nalaz Blandau-a (1973), a karakteristično je i prisustvo većeg broja krvnih sudova. U fazi ovulacije visina i sekretorna aktivnost epitela se povećava. *Lamina propria mucosae* u ovoj fazi je izrazito infiltrirana leukocitima i limfocitima, što je najverovanije posledica prisustva spermatozoida i njihove leukocitne fagocitoze, čime se višak spermatozoida uklanja iz reproduktivnog trakta ženki i time smanjuje mogućnost senzibilizacije (Pandya i Cohen, 1985, Drobniz i Overstreet, 1992). Za vreme graviditeta epitel je hipertrofisan, sa izduženim naborima, koje odvajaju žlebovi, a guste mikroresice su okrenute ka lumenu kanala.

Tunica muscularis vaginae propriae je deblja, u odnosu na isti sloj vestibularnog dela što prikazuju i Oh i sar. (2003), u svojim istraživanjima.

Proučavanjem morfoloških i topografskih odlika stidnice, utvrđeno je da se stidnica ženki kunića nalazi u nivou poslednjeg sakralnog i I repnog pršljena i da se sastoji od dve usne, koje spojene ventralno i dorzalno grade ventralnu i dorzalnu komisuru. One ograničavaju otvor na stidnici, koji je u vidu veoma uskog proreza. Ventralna komisura je uglastog oblika, za razliku od dorzalne, koja ima ovalan oblik, dok je kod kuja ventralna komisura zašiljena (Sisson i sar., 1953) i isturena u polje kao jezičak, a dorzalna je poluokrugla (Simić i sar., 1986), slično kao i kod mačaka.

Ispitivanjem vaskularizacije jajnika Kalifornijskog kunića utvrdili smo da arterijska vaskularizacija potiče od parnih arterija jajnika, *aa. ovaricae*, koje se odvajaju od *aorta-e abdominalis* u nivou IV i V lumbalnog pršljena, kaudalno od mesta odvajanja *a. renalis dexta et a. renalis sinistra*, te da one daju grane za vaskularizaciju jajnika, jajovoda i vrhova rogova materice: *ramus ovaricus*, *ramus tubarius* i *ramus uterinus a. ovaricae*. Ovi nalazi podudaraju se sa nalazima Del Campo i Ginther-a (1972) i Dickson i sar. (1974), po kojima *aa. ovaricae* nastaju kao grane abdominalne aorte, od koje se odvajaju pod skoro pravim uglom i da usmerene put kaudalno daju kaudalnu granu, koja teče paralelno sa jajovodom u dužini od 2 cm, a koja snabdeva krvlju jajovod i vrh materičnog roga, i kranijalnu granu (Macchiarelli, 2000). Kaudalna grana daje nekoliko grana ka jajovodu, koje se dele, povezuju međusobno i razgranjavaju na površini jajovoda, a zatim se rekombinuju i grade paralelni krvni sud, koji se pruža duž jajovoda (Dickson i sar., 1974).

Kranijalna grana ovarijane arterije račva se u granu koja vaskulariše *ovarium* i granu koja snabdeva *ampulla-u tubae uterinae* i okolno tkivo. *Ramus ovaricus* ulazi u *ovarium* na *hilus ovarii*, blizu kaudalnog pola *ovarium*-a i pruža se paralelno sa glavnom osovinom *hilus*-a (Macchiarelli, 2000). Ona se u blizini *ovarium*-a grana, a neke od tih grana vaskularišu jajovod (Verco, 1991), u predelu *fimbriae tubae uterinae* i *ampulla tubae uterinae*. Od *aa. ovaricae* se odvajaju grane koje se razgranavaju u *mesoovarium*-u i *mesometrium*-u i vaskularišu mezovarijum, mezosalpinks, ovarijalnu burzu i *lig. lata uteri*. *Ramus uterinus a. ovaricae* anastomozira sa *ramus ovaricus a. uterinae*, što se podudara sa nalazima ostalih

autora (Kunel i Busch, 1992, Razi i sar., 2010, Najafpour i sar., 2011). Ova utero-ovarijalnu anastomoza, koja je duga i veoma tanka, ne predstavlja značajan izvor snabdevanja krvlju (Macchiarelli, 2000), ali predstavlja vaskularnu vezu između jajnika i materice, na šta ukazuju i Kim i sar. (2007) u svojim istraživanjima. *A. uterina* obezbeđuje veoma mali deo arterijske krvi iz *a. ovarica*-e (Ginther, 1974), zbog čega ova anastomoza ne može da obezbedi dovoljno snabdevanje jajnika krvlju (Dickson i sar., 1974). Suprotno ovome, materije prisutne u arterijskoj krvi ovarijalne arterije mogu biti dopremljene do jajnika, jajovoda i materičnog roga sa iste strane, do kolateralnog materičnog roga i jajovoda, ali ne i do jajnika suprotne strane (Macchiarelli, 2000).

Iako su u podacima iz literature o vaskularizaciji ženskih reproduktivnih organa karnivora krvni sudovi različito prikazani i različito imenovani, prema preporuci International Committee on Veterinary Gross Anatomical Nomenclature (2012), krvni sudovi koji vaskularišu jajnike, jajovode i ovarijalne burze karnivora nazvani su *aa. ovaricae*, a matericu *aa. uterinae*. Ovi krvni sudovi imenovani su kao *a. ovarica* (Preuss, 1959, Getty, 1981), *a. spermatica interna* (Ellenberger i Baum, 1943) ili *a. urogenitalis* (Bourdelle i Bressou, 1953). Bossi i sar. (1909) navode da matericu vaskulariše *a. uterina medialis*, *a. uterina cranialis* i *a. uterina caudalis*, pri čemu *a. uterina medialis* nastaje odvajanjem od trbušne aorte, *a. uterina cranialis* polazi iz *a. iliaca externa*-e, a *a. uterina caudalis* iz *a. pudenda interna*-e.

Prema nalazima Cespedes i sar. (2006) arterijska vaskularizacija jajnika kuje potiče od parnih *aa. ovaricae*, koje se odvajaju od abdominalne aorte, neposredno po odvajanju *a. mesenterica caudalis*, ili u nivou njenog odvajanja (Freitas i sar., 2002), u predelu III do IV lumbalnog pršljena (Janković i sar., 2001), pri čemu *a. ovarica dextra* izbija kranijalnije od *a. ovarica sinistra*. *A. ovarica* kuja se pruža duž dorzalnog trbušnog zida, kroz *mesovarium* ka jajniku, obrazujući zavoje i grana se na *ramus ovaricus*, *ramus tubarius* i *ramus uterinus a. ovaricae* (Janković i sar., 2001, Cespedes i sar., 2006). *Ramus ovaricus a. ovaricae* ulazi na *hilus ovarii* u jajnik, gradeći arterijsko klube, koje vaskulariše kranijalne dve trećine jajnika, dok *ramus tubarius* snabdeva kraniolateralni deo jajnika krvlju, kranijalne delove jajovoda, pri tom dajući različit broj grana za *mezosalpinx*, *bursa ovarii*, kranijalnu i

medijalnu trećinu jajnika, anastomozirajući sa *ramus tubarius a. uterinae*. *Ramus uterinus a. ovaricae* anastomozira sa kranijalnim granama *a. uterinae*, a vaskulariše vrh *cornu uteri* (Freitas i sar., 2002, Cespedes i sar., 2006). *A. ovarica* daje dve grane *rami uterini a. ovaricae*, za ventralni i dorzalni zid materice (Freitas i sar., 2002). Vaskularizaciju kaudalne trećine jajnika kuja i kaudalne delove jajovoda vrši *a. urogenitalis*, grana *a. pudenda interna*, koja daje *ramus cranialis* i *ramus caudalis*. Od *ramus cranialis* nastaje *a. uterina*, koja se u telu materice razgranava na grane koje irigiraju kranijalni deo materičnog roga i anastomoziraju sa *ramus uterinus a. ovaricae* (Cespedes i sar., 2006).

A. ovarica mačaka nastaje odvajanjem od abdominalne aorte sa ventrolateralne površine i pri tom daje, u najvećem broju slučajeva (56,67%), jednu granu za jajovod, dok u manjem broju (43,33%) daje dve grane: jednu za materični rog i jednu za jajovod (Miglino i sar., 2001).

Jajnike činčile vaskularišu parne *aa. ovaricae*, koje izbijaju iz abdominalne aorte, u nivou odvajanja *a. renalis*, ili 2-3 mm kaudalno iza *a. renalis dextra* i *a. renalis sinistra* (Cevik-Demirkan i sar., 2010). *A. ovarica* daje jednu granu, koja se pruža kaudalno, a zatim grana u dve grane, od kojih jedna vaskulariše masno tkivo mezovarijuma, a druga kaudalno anastomozira sa *a. circumflexa ilium profunda* i razgranava se u masnom tkivu ove regije. Dalje se *a. ovarica* grana na *ramus tubarius* i *ramus uterinus*. Kod činčila postoje dve *rami tubarii*: jedna za jajnik, koja ulazi u *hilus ovarii* i druga koja vaskulariše *fimbriae tubae uterinae* i *infundibulum tubae uterinae*.

Venska drenaža krvi iz jajnika, jajovoda i ovarijalnih burzi kunića vrši se preko parnih *vv. ovaricae*, koje nastaju spajanjem odgovarajućih venskih grana: *ramus venosus ovaricus*, *ramus venosus tubarius* i *ramus venosus uterinus*, koje neposredno prate raspored regionalnih arterija (Dickson i sar., 1974, Macchiarelli, 2000) i koje se ulivaju u donju šuplju venu (*v. cava caudalis*). *A. ovarica* nije u neposrednom kontaktu sa zidom *v. ovaricae*, koja odvodi i deo venske krvi iz *uterus-a*, tako da se luteolitičko delovanje *uterus-a* kod kunića odvija preko sistemske cirkulacije (Ginther, 1974). Kod kuja *v. ovarica sinistra* se grana, a zatim

uliva u *a. renalis sinistra* (Cespedes i sar., 2006), dok se *v. ovarica dextra* uliva u *v. cava caudalis*.

Vaskularizaciju materice kunića vrši *a. uterina*, koja nastaje odvajanjem od *a. iliaca interna-e*, odmah po izbijanju grane *a. umbilicalis* iz *a. iliaca interna-e* i, kao i prema nalazima Del Campo i Ginther-a (1972) i Dickson i sar. (1974), pruža se ventralno, prema kranijalnom delu *vagina-e* i *cervix-a*, paralelno sa kaudalnim delom materičnog roga, a zatim deli na dve najveće grane: medijalnu i lateralnu granu (Verco, 1991). *A. iliaca interna* nastaje grananjem *a. iliaca communis* na *a. iliaca externa dextra et sinistra* i *a. iliaca interna dextra et sinistra*, i to posle odvajanja *a. mesenterica caudalis*, *a. sacralis medialis* i *a. circumflexa ilium profunda* od abdominalne aorte, pri čemu se naši nalazi slažu sa nalazima Balastegui i sar., (2014). *A. uterina* daje grane: *rami medialis a. uterinae* i *rami lateralis a. uterinae*, koje vaskularišu *cervix uteri* i *cornu uteri*, *rami ovarici a. uterinae*, koja anastomozira sa *rami uterini a. ovaricae*, *rami vaginalis*, koja anastomozira sa *rami uterini a. vaginalis* u zidu vagine, i kaudalne grane *a. vesicularis caudalis* i *rami uretericus*. *Rami uterini a. ovaricae* snabdeva krvlju materični rog i jajovod, što potvrđuje dotok arterijske krvi u ove delove reproduktivnog trakta, pri ligiranju *a. ovarica-e* (Dickson i sar., 1974). *Rami medialis a. uterinae* daju kolateralne anastomoze sa istoimеноm arterijom (Dickson i sar., 1974). *A. uterina* gravidnog materičnog roga značajno povećava svoj dijametar, za razliku od istoimene arterije koja snabdeva negravidni rog (Smith i sar., 1968).

A. iliaca interna kanadske lasice predstavlja vrlo kratak arterijski sud, za razliku od kuja, kod kojih je duža. Ona se deli na parijetalnu i visceralnu granu, pri čemu visceralna grana predstavlja glavni krvni sud iz koga se odvajaju ogranci za vaskularizaciju genitalnog i urinarnog sistema, zbog čega je njen početni deo nazvan urogenitalno stablo i kod kuja (Cespedes i sar., 2006) i kod kanadske lasice (Miladinović, 1965).

A. iliaca interna psa se odvaja od trbušne aorte u predelu VII lumbalnog pršljena, kratka je i pri ulazu u karličnu duplju se, posle odvajanja *a. umbilicalis*, deli na visceralnu granu- *a. pudenda interna*, koja vaskulariše organe karlične

duplje i parijetalnu granu– *a. glutea caudalis*, koja vaskulariše zidove karlične duplje (Janković i sar., 2001). Prema nekim autorima *a. uterina* nastaje odvajanjem od *a. iliaca externa*-e (Dyce i sar., 1990), ili od kranijalne grane *a. vaginalis*, koja ventrokaudalno penetrira *lig. lata uteri*, proksimalno i lateralno vaskulariše kaudalni deo *cervix*-a i nastavlja kranijalno, formirajući luk (Getty, 1981). *A. uterina* kuje je *ramus uterinus a. vaginalis*, jer ovaj krvni sud snabdeva krvlju celu matericu (Janković i sar., 2001, Freitas i sar., 2002), a od *ramus uterinus* se odvaja krvni sud za kaudalni deo mokraćne bešike *a. vesicalis caudalis*, od koje se odvaja grana za mokraćovod – *ramus uretericus* i grana za mokraćnu izvodnu cev- *ramus urethralis*. Ventralna površina materice dobija veći broj vaskularnih grana, u poređenju sa dorzalnom (Freitas i sar., 2002). *A. uterina* mačaka nastaje od *a. vaginalis*, i daje 1-4 grana za *cervix uteri*, 1-2 grane za *cervix* i *corpus uteri*, 1-4 grana za *corpus uteri*, 1-19 grana za *cornu uteri*, jednu granu za *cornu uteri* i jajovod i jednu granu za jajovod. *A. vesicularis caudalis* i uretralna grana učestvuju u snabdevanju *cervix uteri* i *corpus uteri* arterijskom krvlju (Migliano isar., 2001).

A. uterina činčila nastaje odvajanjem od *a. iliaca externa*-e koja nastaje račvanjem *a. iliaca communis* na *a. iliaca externa* i *a. iliaca interna*. *A. iliaca communis dextra et sinistra* nastaju račvanjem abdominalne aorte u predelu V do VI lumbalnog pršljena. *A. uterina* daje granu za *a. umbilicalis*, i grane za vaskularizaciju uretera, mokraćne bešike i kranijalnog dela vagine. Neposredno posle prolaska kroz *cervix*, *a. uterina* daje 2-3 grane koje ga vaskularišu, zatim nastavlja kranio-medijalno, duž lateralne površine materice, gde snabdeva 10-12 grana arterija za kranijalni i kaudalni deo materičnog roga. Ona daje dve grane za vaskularizaciju jajnika, od kojih se jedna pruža u *mesovarium* i daje tanku granu koja se spaja sa *ramus tubarius a. ovaricae*, dok druga grana vaskulariše *isthmus tubae uterinae*. *A. uterina* pravi anastomoze sa terminalnim završecima *a. ovaricae*, i tako predstavlja izvor snabdevanja krvlju i za jajnike (Cevik-Demirkan i sar., 2010).

Vensku krv iz materice kunića odvođe *vv. uterinae*, preko *v. iliaca communis dextra et sinistra* u *v. cava caudalis*, pružajući se kroz *mesometrium*, uporedo sa istoimenom arterijom. Deo venske krvi iz regija koje vaskulariše *a. uterina* prolazi

kranijalno, preko *v. ovarica-e*, međutim, najveći deo krvi iz *uterus-a* se drenira kaudalno (Ginther, 1974). Venska drenaža reproduktivnog trakta kuja odvija se preko kranijalnih i kaudalnih grana *v. ovarica-e*, koja nastaje od više jajničkih, jajovodnih i materičnih grana, različitog promera. Materični rogovi se dreniraju kroz *vv. arcuatae*, koje konvergiraju ka mezometrijskoj ivici materičnih rogova i formiraju *vv. segmentales*. *Ramus tubarius v. ovaricae* drenira vensku krv iz *fimbriae tubae uterinae, infundibulum tubae uterinae*, medijalnog dela *corpus uteri* i kranijalnog dela *ovarium-a*. *Ramus uterinus v. ovaricae* je glavna vena kod kuja, koja odvodi krv iz kranijalnih delova rogova materice (Cespedes i sar., 2006).

A. vaginalis kunića se odvaja od *a. iliaca interna-e*, kao urogenitalno stablo, dajući grane *rami uterini a. vaginalis seu rami cranialis* i *rami caudalis*, od kojih se odvajaju *rami urethrales*, koje vaskularišu zid uretre. *Rami uterini a. vaginalis* anastomoziraju sa *rami medialis a. uterinae*, a od njih se granaju *rami uretericus*, koje vaskularišu zid uretera.

A. pudenda interna ženki kunića se odvaja od *a. iliaca interna-e* i daje dve završne grane u nivou IV sakralnog pršljenja, *a. rectalis medialis* i *a. clitoridis*. *A. pudenda interna* kanadske lasice se pruža duž lateralnog zida vagine, nasuprot istoj arteriji mačke i psa, koja se pruža po lateralnom zidu rektuma. Ova arterija kanadske lasice daje bezbroj *rami vaginales* i *rami urethrales*, koje međusobno anastomoziraju i vaskularišu vaginu i uretru (Miladinović, 1965).

A. clitoridis ventralis, grana *a. clitoridis* vaskulariše klitoris i ventralni deo vulve. Dorzalni deo vulve i perineuma vaskulariše *a. perinealis dorsalis*, dok ventralni deo vaskulariše *a. perinealis ventralis*. *A. clitoridis* se odvaja od *a. pudenda interna*, koja predstavlja granu *a. iliaca interna-e*. *A. clitoridis interna*, kao završna grana *a. pudenda interna-e*, kod kanadske lasice se ističe svojom jačinom (Miladinović, 1965).

Sluzokoža ženskog reproduktivnog trakta predstavlja domaćina visoko specijalizovanim populacijama imunskih ćelija, koje se ne mogu naći u drugim organima, zbog svoje jedinstvene osobine da deluju u zaštiti protiv infekcija, a da istovremeno tolerišu prisustvo alogene sperme i semialogeno oplođenje (Yeaman i

sar., 2001, Johansson i Lycke, 2003, Takeuchi i sar., 2013, Zhang i sar., 2014), što dovodi do uspešne reprodukcije. Lokalni imunski sistem genitalnog trakta susreće se kako sa komensalima na površini epitela, tako i sa patogenim mikroorganizmima, koji se umnožavaju u mukozi, što rezultira aktiviranjem plazma ćelija i T limfocita. Takođe, porast nivoa specifičnih antitela u vagini i *cervix*-u, nakon nazalne ili vaginalne vakcinacije, ukazuje da lokalni imunski odgovor u genitalnom traktu poseduje istovetne mehanizme imunskog odgovora kao i lokalni imunski sistemi sluzokoža respiratornog i intestinalnog trakta, što sluzokožu genitalnog trakta čini delom zajedničkog sluzokožnog imunskog sistema (Johansson i sar., 1999, Kaul i Hirbod, 2010).

Iako su ispitivanja vezana za fenotip, lokalizaciju i funkciju limfocita u sluzokoži genitalnog trakta uglavnom vezana za proučavanje mehanizama imunološke zaštite od seksualno prenosivih bolesti, poznavanje distribucije limfocita važno je i za objašnjenje imunološke tolerancije prilikom oplodjenja i tokom graviditeta. Takođe, od distribucije limfocita zavisi i supresija Th1 imunskog odgovora, kao preduslova uspešne koncepcije i razvoja normalnog graviditeta. Za razliku od drugih sluzokoža u organizmu, sluzokoža genitalnog trakta je pod uticajem steroidnih hormona (Yeaman i sar., 2001, Gu i sar., 2005, Wira sar., 2010, Hickey i sar., 2011, Walter i sar., 2011, Hafner i sar., 2013), što se odražava i na prisustvo i distribuciju limfocita u *uterus*-u i vagini, kao i na prisustvo imunoglobulina u sekretima genitalnog trakta (Wira i Rossoll, 1995). U cerviko-vaginalnom sekretu glodara, pored vaginalnog transudata, sluzi, sekreta epitelnih ćelija *cervix*-a, *uterus*-a i *salpinx*-a, mogu se naći i IgA i IgM, sekretovani od strane mukoznog imunskog sistema reproduktivnog trakta (Zhang i sar., 2014).

Hormonalne promene, za vreme estrusnog ciklusa sisara, izazvane delovanjem estradiola i progesterona (Wira i Rossol, 1995, Lopez i Stanley, 2005), utiču na njihov odbrambeni mehanizam (Hickey i sar., 2011, Wira i sar., 2015). To se posebno odnosi na estrogen, koji preko prisustva većeg broja MHC II⁺, CD4⁺ i CD8⁺ ćelija pospešuje otpornost protiv infekcija *uterus*-a u estrusu, nego u diestrusu (Tunon i sar., 1999, Eren i sar., 2008). Značajno veća imunološka reaktivnost reproduktivnih organa kunića, u našim istraživanjima, takođe je

zabeležena u toku estrusa, u odnosu na fazu neposredno po ovulaciji i na fazu graviditeta. Imunski odgovor kod ženki glodara je suprimiran u gornjem delu reproduktivnog trakta, a povećan u njegovom donjem delu, za vreme progesteronskog delovanja u diestrusu, što potvrđuje veći broj MHC II⁺ i DCs u vagini, nego u *uterus*-u, za vreme diestrusa (Zhang i sar., 2014). Progesteron, kao prirodni immunosupresor, pruža visoku imunsku toleranciju za vreme graviditeta, preko epitelnih ćelija genitalnog trakta. Ove ćelije poseduju mnogostruke imunske receptore i šalju signale drugim imunskim ćelijama, preko ćelija krzna koje sekretuju citokine i hemokine (Hickey i sar., 2011). Pod uticajem ovih faktora dolazi do fenotipskih i funkcionalnih promena na lokalnim DC ćelijama, koje usmeravaju imunski odgovor ka indukciji tolerogenog tipa T limfocita (Kaul i Hirbod, 2010). Decidua sadrži veliki broj imunskih ćelija, ali mali broj B limfocita i regulatornih T limfocita (3-10%). Objašnjenje ove pojave može biti vezano za dejstvo progesterona. Poznato je da pod delovanjem ovog hormona dolazi do inhibicije antigen-prezentujuće uloge B limfocita, ali i njihove diferencijacije i sazrevanja (Mor i Cardenas, 2010, Takeuchi i sar., 2013, Zhang i sar., 2014). U saglasnosti sa tim su i naša istraživanja, koja ukazuju na najniži broj B limfocita za vreme graviditeta. Naime, za vreme ove faze reproduktivnog ciklusa u *cornu uteri*, *vagini propriae* i *vestibulum-u vaginae* je registrovano prisustvo 1-3 pozitivnih ćelija za markere B limfocita. Međutim, mali broj B limfocita u navedenim regijama ne isključuje njihovo učešće u ostvarivanju imunomodulatornog efekta progesterona. Naime, pokazano je da mišji B limfociti eksprimiraju progesteronske receptore (Zhang i sar., 2014), na osnovu čega se pretpostavlja da i ove ćelije učestvuju u unakrsnoj komunikaciji između endokrinih, epitelnih i ostalih imunskih ćelija krzna sluzokože genitalnog trakta (Walter i sar., 2011).

Normalan, zdrav ženski reproduktivni trakt poseduje nekoliko imunokompetentnih ćelija. Za razliku od B limfocita, T limfociti čine dominantnu populaciju limfocita, koji su veoma rasprostranjeni u endometriju (Bronson i sar., 1996, Yeaman i sar., 1997, Mor i Cardenas, 2010, Wira i sar., 2010, Hafner i sar., 2013). Pokazano je da značajnu populaciju, (10-20%) od ukupnog broja endometrijalnih ćelija, čine leukociti. Polovinu leukocitne populacije predstavljaju

T limfociti, od čega su 2/3 CD8⁺ T limfociti (Yeaman i sar., 2001, Pudney i sar., 2005, Hickey i sar., 2011). CD8⁺ T limfociti lokalizovani su u tri različite oblasti endometrijuma. Ova subpopulacija T limfocita je rasuta u stromi, gde su prisutni kao intraepitelijalni limfociti, ali i kao limfocitni agregati. Njihov broj se uvećava od početka menstrualnog ciklusa, da bi dostigao maksimum na kraju proliferativne faze ciklusa. Budući da se prisustvo T limfocita ne uočava tokom menopauznog stadijuma, može se pretpostaviti da je njihovo stvaranje, kao i veličina, uslovljeno delovanjem hormona (Yeaman i sar., 1997, Safwat El-Din i sar., 2008, Hickey i sar., 2011, Trifonova i sar., 2014). Rezultati naše studije, kao i istraživanja Gu i sar. (2005), ukazuju da su tokom različitih faza polnog ciklusa, T limfociti dominantni limfociti reproduktivnog trakta kunića. Prema našim nalazima, prisustvo T limfocita potvrđeno je u samom epitelu *cornu uteri*, *cervix uteri* i *vagina propriae*, direktno ispod *lamina epithelialis mucosae cornu uteri*, *lamina epithelialis mucosae cervicis uteri*, *lamina epithelialis mucosae vaginae propriae* i *lamina epithelialis mucosae vestibuli vaginae*, kao i oko krvnih i limfnih sudova krzna. Međutim, slično nalazima Gu i sar. (2005), ni mi nismo uočili prisustvo limfocitnih agregata B limfocita. Prema istraživanjima Yeaman i sar. (2001) B limfociti mogu činiti jezgro limfocitnih agregata, koje je najčešće okruženo sferoidnom masom sastavljenom uglavnom od CD8⁺ T limfocita. Ovakvi agregati se razvijaju tokom proliferativne faze, a najveći su na kraju sekretorne faze menstrualnog ciklusa žena (Hickey i sar., 2011).

Broj imunokompetentnih ćelija u sluzokoži genitalnog trakta različit je i u zavisnosti od samog anatomskog dela trakta (Lopez i Stanley, 2005). Tako je pokazano da se povećan broj APC ćelija može registrovati u *uterus-u*, za vreme estrusa, dok je u vagini njihov broj bio nizak (Wira i Rossoll, 1995). Epitel *cervix-a* i vagine, udružen sa makrofagima i neutrofilima, kao i cerviko-vaginalni sekret, predstavljaju prvu liniju ćelijske odbrane protiv patogena (Zhang i sar., 2014). Epitelne ćelije ne obezbeđuju samo fizičko-hemijsku barijeru protiv infekcija, već aktivno učestvuju u odbrani sekrecijom citokina i hemokina (Nikolaitchouk, 2009). Višeslojni epitel vagine i ektocerviksa takođe predstavlja značajnu fizičku barijeru za limfocitnu migraciju. Transformaciona zona endocerviksa, deo gde prizmatični

epitel endocerviksa prelazi u pločast epitel ektocerviksa, predstavlja najaktivniju imunološku regiju donjeg reproduktivnog trakta žena (Hafner i sar., 2013). U ovoj regiji je lokalizovan najveći broj makrofaga i T limfocita, kao i veći broj neutofila. Glavne imunske ćelije reproduktivnog trakta žena su NK i T limfociti, koji čine 30-60% od celokupne leukocitne populacije (Givan i sar., 1997), dok je manji broj monocita i B limfocita detektovan kroz ceo reproduktivni trakt žena (Givan i sar., 1997). CD3⁺ T limfociti su prisutni u svim tkivima trakta, dok su CD4⁺ i CD8⁺ limfociti rasuti kroz krzno sluzokože u donjem delu, a u *uterus*-u formiraju limfoidne agregate (Hafner i sar., 2013). Nekoliko CD4⁺ T limfocita, makrofaga, dendritičnih ćelija je lokalizovano u vaginalnom epitelu, a najveći broj CD4⁺ T limfocita detektovan je u submukozi (Pudney i sar., 2005). CD8⁺ T limfociti detektovani su u visokom broju u distalnim delovima vagine, dok su u proksimalnom delu vagine lokalizovani u bazi epitela (Hafner i sar., 2013) ili u krznu sluzokože. Njihova distribucija u *cervix*-u je ograničena na krzno i na sam epitel. U endocerviksu je zabeležen najniži broj T limfocita i makrofaga, dok u ektocerviksu preovlađuju CD4⁺ T limfociti, i to u znatno većem broju nego u vagini. CD8⁺ T limfociti u vagini ne poseduju receptore za marker TIA1, koji ukazuje na citotoksičnost, što ukazuje da su ovi T limfociti memorijskog tipa i da su već bili u kontaktu sa antigenom. TIA1⁺ T limfociti su brojniji u ektocerviksu i time povećavaju njegovu citotoksičnu aktivnost (Pudney i sar., 2005).

Vršeći imunohistohemijska ispitivanja na sluzokoži reproduktivnog trakta ženki Kalifornijskog kunića zapazili smo različitu zastupljenost T limfocita tokom različitih faza polnog ciklusa. Pokazali smo da je najveći broj CD5⁺ T limfocita uočen je u fazi estrusa, a zatim u fazi posle ovulacije, dok je najmanji broj ćelija registrovan za vreme graviditeta. Statistički značajna imunološka reaktivnost rogova materice zabeležena je u toku estrusa, u odnosu na fazu neposredno po ovulaciji i na fazu graviditeta. Ovakav nalaz sličan je sa distribucijom T limfocita u reproduktivnom traktu žena (Givan i sar., 1997), ali se razlikuje od nalaza Gu i sar. (2005), gde je broj ovih ćelija bio veći posle ovulacije. Razlog nepodudarnosti naših rezultata sa studijom Gu-a i sar. (2005) može biti u različitom definisanju kontrolne grupe istraživanja. U studiji Gu-a i sar. (2005) kontrolnu grupu su

sačinjavale životinje u fazi produženog estrusa, a ne u fazi tačno određenoj simptomima karakterističnim za estrus, kao u našim ispitivanjima. Međutim, slično studiji pomenutih autora, detektovali smo CD5⁺ T limfociti neposredno ispod *lamina epithelialis mucosae cornu uteri*, koji su u fazi posle ovulacije prisutni u većem broju u *lamina propria mucosae cornu uteri*.

Cervix, tj. njegova transformaciona zona, kao glavno mesto indukcije i odgovora ćelijskog imuniteta kod žena (Hafner i sar., 2013, Trifonova i sar., 2014), predstavlja organ koji je pokazao statistički značajnu reaktivnost u odnosu na *cornu uteri* i kod kunića. Zavisnost njegove imunološke reaktivnosti od nivoa hormona ogleda se u značajnoj razlici u broju T limfocita za vreme estrusa, u odnosu na fazu posle ovulacije i fazu graviditeta. Ovo se može objasniti ulogom estrogena u regulaciji stečenog imunskog odgovora (Wira i sar., 2010, Hafner i sar., 2013). U cilju obezbeđenja povoljne mikrosredine za razvoj ploda, u odnosu na druge organe reproduktivnog trakta, *cervix* pokazuje veoma značajnu razliku u odnosu na *cornu uteri* za vreme estrusa, kao i značajne razlike u odnosu na *cornu uteri*, *vagina propria*-u i *vestibulum vaginae* u fazi graviditeta.

Lamina epithelialis vaginae propiae kunića sastoji se od prizmatičnih ćelija i predstavlja nastavak prizmatičnog epitela *cervix*-a, čime je njena imunološka reaktivnost slična onoj u *cervix*-u, što potvrđuje statistički značajna razlika u broju pozitivnih ćelija u odnosu na *cornu uteri* u fazi estrusa. Za vreme estrusa je detektovan značajno veći broj T limfocita, lokalizovanih subepitelijalno u *lamina propria mucosae*, u odnosu na ovulaciju i graviditet. Za vreme graviditeta ta reaktivnost bila je niža u odnosu na *cervix*, što njega definiše kao imunološki najreaktivniju strukturu reproduktivnog trakta.

Broj T limfocita u *vestibulum*-u *vaginae* nije pokazao statistički značajnu razliku između faze estrusa i ovulacije. To se može objasniti ulogom višeslojnog pločastog epitela prvenstveno kao fizičko-hemijske barijere u prodiranju patogena, ali i u migraciji limfocita (Nikolaitchouk, 2009). Naši rezultati podržani su nalazima koji se odnose na donji reproduktivni trakti žena. Wira i sar. (2015) ukazuju na to da polni hormoni ne utiču na broj imunskih ćelija u ovim anatomskim regijama

genitalnog trakta.. Međutim, u odnosu na graviditet, i u ovom delu reproduktivnog trakta kunića, razlika je bila značajna.

Antitela IgA, IgG i IgM, produkovana od strane B limfocita, izlučuju se u tkivo i delom prelaze u sekret sluznice, gde blokiraju prihvatanje patogena na sluzokožu (IgA antitela), ili ih neutrališu i eliminišu u lumenu ili samom tkivu sluzokožnog organa (IgG i IgM antitela). U cervikalnoj sluzi žena postoji viši nivo IgG, nego IgA, koji obezbeđuje specifičnu humoralnu zaštitu površine sluzokože (Nikolaitchouk, 2009). B limfociti u reproduktivnom traktu žena se mogu detektovati, ali ih ima u veoma malom broju (Givan i sar., 1997).

Rezultati naših istraživanja pokazuju da je mali broj IgM pozitivnih ćelija prisutan u materičnim rogovima, *cervix*-u i vagini ženki Kalifornijskog kunića, pri čemu je broj ovh ćelija bio najviši u fazi posle ovulacije. Međutim, razlike u njihovom broju po fazama polnog ciklusa nisu pokazale statističku značajnost. Istraživanja Gu i sar. (2005) takođe ukazuju da izazivanje ovulacije nema uticaja na broj ili raspored B ćelija u reproduktivnom traktu. Prema ovim autorima, samo nekoliko pozitivnih ćelija je prisutno u krznu vagine, subepitelijalno i u krznu vrata materice.

8. ZAKLJUČAK

Na osnovu ispitivanja topografije, morfologije i vaskularizacije, kao i histoloških i imunoloških ispitivanja ženskih reproduktivnih organa Kalifornijskog kunića i razmatranja dobijenih rezultata mogu se izvesti sledeći zaključci:

1. Topografija i morfologija ženskih reproduktivnih organa Kalifornijskog kunića se ne razlikuje u većem obimu od topografskih i morfoloških karakteristika reproduktivnih organa ženki karnivora i činčila, dok u pogledu vaskularizacije ovih organa postoje razlike, vezane za osobenosti koje karakterišu ovu vrstu životinje. Visina, širina i dijagonalni dijametar karlice ženki Kalifornijskog kunića su u vrlo značajnoj korelaciji.
2. Jajnici ženki Kalifornijskog kunića se nalaze na mezovarijumima u trbušnoj duplji, neposredno iza bubrega, levi u visini V slabinskog pršljena, a desni u visini VI slabinskog pršljena, smešteni u ovarijalnim burzama. Jajnici ženki Kalifornijskog kunića su ovalnog oblika, neravnih površina, što zavisi od faze polnog ciklusa, obavijeni ovarijalnim burzama sa svih, sem sa svoje medio-ventralne strane, u predelu kranijalnog pola. Ispod *tunica albuginea*-e jajnika polno zrelih neparenih ženki u estrusu se uočavaju primordijalni i primarni folikuli, dok se sekundarni i tercijalni folikuli nalaze nešto dublje u parenhimu. U fazi 12-16 h nakon ovulacije, na jajniku se uočavaju rupturirani folikuli, dok su u fazi graviditeta prisutna *corpora lutea graviditatis*.
3. Jajovodi ženki Kalifornijskog kunića leže u mezosalpinsku, okružuju jajnik i u infundibularnim delu poseduju fimbrije, dok intramuralni deo jajovoda ne postoji. Epitel jajovoda je jednoslojan prizmatičan, a čine ga trepljaste i sekretorne ćelije. Broj trepljastih ćelija je najveći u infundibulumu, niži je u ampularnom delu, dok ih u istmusu ima najmanje. Njihov broj je najveći za vreme faze estrusa, dok aktivnost sekretornih ćelija raste u fazi estrusa i ovulacije i neposredno posle

ovulacije je najveća. *Tunica muscularis* se sastoji iz spoljašnjeg *str.longitudinale* i unutrašnjeg *str.circulare* sloja i u predelu *isthmus*-a je veoma dobro razvijena.

4. Materica ženki Kalifornijskog kunića je *uterus duplex*, leži retroperitonealno u trbušnoj duplji, u mezometrijumu, koji je prorastao masnim tkivom. Vrat materice leži na ulazu u karličnu duplju, u nivou tela I sakralnog pršljena. Endometrijum materičnih rogova je u vidu prizmatičnog epitela, sastavljenog od trepljastih i sekretornih ćelija, ispod koga se u rastresitom vezivu nalaze *gll. uterinae*. Aktivnost sekretornih ćelija za vreme estrusa je povećana, a veoma izražena u fazi posle ovulacije. *Gll. uterinae* se u fazi posle ovulacije se izdužuju i pružaju do miometrijuma, a visina njihovih ćelija i veličina žlezdanih otvora se povećavaju.
5. Sekretorna aktivnost cervikalnog epitela raste u fazi posle ovulacije, kada se sekretorne granule mogu naći i u samim ćelijama, i u lumenu, kao i za vreme prve polovine graviditeta. Mišićni sloj *cervix*-a je izraženiji od istog u predelu materičnih rogova.
6. *Vagina* ženki Kalifornijskog kunića je po tipu *vagina simplex*, nalazi se retroperitonealno u karličnoj duplji. Sluzokoža *vagina propria*-e ima izražene longitudinalne nabore, koji se u predelu *vestibulum*-a smanjuju. *Lamina epithelialis vaginae propriae* sastoji od prizmatičnih epitelnih ćelija, čija aktivnost zavisi od faze ciklusa u kome se ženka kunića nalazi. Za vreme estrusa prizmatične ćelije su poligonalnog oblika, bazalno položenim jedrom i pravilnog rasporeda, sa izraženim mikrovilima i ponekom sekretornom granulom. U fazi posle ovulacije visina i sekretorna aktivnost epitela se povećava. *Lamina propria mucosae vaginae propriae* u fazi estrusa pokazuje bogatu vaskularnu mrežu, a u fazi nakon ovulacije je izrazito infiltrirana leukocitima i limfocitima. *Tunica muscularis vaginae propriae* je deblja u odnosu na isti sloj vestibularnog dela. *Vestibulum vaginae* je obložen pločasto slojevitim neorožalim epitelom. Epitel *vulva*-e je pločast slojevit i u njemu se razlikuju *stratum basale*, *stratum spinosum*, *stratum granulosum* i

stratum corneum, u fazi estrusa i ovulacije, dok je u fazi graviditeta epitel bez znakova orožavanja.

7. *Arteria ovarica* je paran krvni sud. *A. ovarica dextra* i *a. ovarica sinistra* se odvajaju od trbušne aorte u visini IV-V slabinskog pršljena, pri čemu se *a. ovarica sinistra* odvaja kaudalnije od *a. ovarica dextra*. *A. ovarica* daje granu za jajnik (*ramus ovaricus*), koja neposredno pre ulaza na *hilus ovarii* pravi spiralne zavoje, granu za jajovod (*ramus tubarius*), koja vaskulariše proksimalni deo jajovoda i granu za matericu (*ramus uterinus*), koja vaskulariše vrh roga materice i anastomozira sa *rami ovarici a. uterinae*. *A. uterina* je paran krvni sud, koji nastaje kao vaskularna grana *a. iliaca interna*-e. Njene grane su *ramus medialis*, koje vaskularišu bazu materičnih rogova, vrat materice i *vagina propria*-u i anastomoziraju sa istim granama suprotne strane, i *ramus lateralis*, koja vaskulariše materični rog i od koje se odvaja grana za jajnik- *ramus ovaricus a. uterinae*. *A. vaginalis* vaskulariše vaginu i daje grane *rami craniales* i *rami caudales*, a anastomozira sa *a. uterina*. Klitoris vaskularišu *a. citoridis dorsalis* et *a. citoridis ventralis*.
8. Prisustvo T i B limfocita u reproduktivnom traktu ženki Kalifornijskog kunića je evidentno za sve ispitivane delove trakta, i u svim fazama ciklusa. T limfociti su dominantni limfociti u ženskom reproduktivnom traktu kunića. T limfociti su u najvećem broju bili prisutni za vreme faze estrusa, a *cervix uteri* je deo reproduktivnog trakta koji je pokazao najveću imunološku reaktivnost.

9. LITERATURA

Abbas K.A., Lichtman H.A., 2008, Osnovna imunologija: Funkcije i poremećaji imunskog sistema, III izd., DATASTATUS, Beograd

Abe H., 1996, The mammalian oviductal epithelium: regional variation in cytological and functional aspects of the oviductal secretory cells, *Histology and Histopathology*, 11, 743-788

Abe H., Okiawa T., 1993, Observations by scanning electron microscopy of oviductal epithelial cells from cows at follicular and luteal phases, *Anat. Rec.*, 235, 399-410

Abitbol M., Taylor R., Casstillo I., Rochelson I., 1991, The cephalopelvic disproportion index: combined fetal sonography and x- ray pelvimetry for early detection of cephalopelvic disproportion, *Jour. Reprod. Med.* 36, 369-373

Ali T., 2007, Utjecaj ishrane i načina uzgoja na kvalitativno-kvantitativna svojstva mesa novozelanskog bijelog kunića, *Veterinaria*, 56 (3-4), 75-84, Sarajevo

Al-Hijji J., Larsson B., Batra S., 2000, Nitric oxide synthase in the rabbit uterus and vagina: Hormonal regulation and functional significance, *Biol. Reprod.* 62, 1387-1392

Al-Mufti W., Bonanno A., Alicata I., Portalano B., 1994, Trattamento „differenziato“ con PMSG an coniglie inseminate artificialmente, *Revista di Coniglicoltura*, 31, 25-30

Alworth C. Leane, Harvey B.S., 2012, The laboratory Rabbit, Guinea Pig, Hamster and other Rodents; *Anatomy, Physiology and Behavior*, Elsevier Inc, 955-965

Amjadi F., Salehi E., Mehdizadeh M., Aflatoonian R., 2014, Role of the innate immunity in female reproductive tract, *Adv. Biomed. Res.*, 3:1, doi: [10.4103/2277-9175.124626](https://doi.org/10.4103/2277-9175.124626)

Anderson T.L., Hoffman L.H., 1984, Alterations in epithelial glycocalyx of rabbit uteri during early pseudopregnancy and pregnancy, and following ovariectomy, *Am. J. Anat.*, 171, 321-334

Anderson T.L., Olson G.E., Hoffman L.H., 1986, Stage-Specific Alterations in the Apical Membrane Glycoproteins of Endometrial Epithelial Cells Related to Implantation in Rabbits, *Biol. Reprod.*, 34, 701-720

Argente M.J., Santacreu M.A., Climent A., Blascou A., 2003, Relationship between uterine and fetal traits in rabbit selected on uterine capacity, *J. Anim. Sci.*, 8, 1265-1273

Argente M.J., Santacreu M.A., Climent A., Blascou A., 2008, Effect on intrauterine crowding on available uterine space per fetus in rabbits, *Livestock Sci.*, 114, 211-219

Aragona P., Puozzolo D., Micali A., Ferreri G., Bretti D., 1998, Morphological and morphometric analysis on the rabbit connective goblet cells in different hormonal conditions, *Exp. Eye Res.*, 66, 81-88

Bai W., Oliveros-Saunders B., Wang Q., Acevedo-Duncan M., Nicosia S., 2000, Estrogen stimulation of ovarian surface epithelial cell proliferation, *In vitro, Cell Dev. Biol.*, 36, 657-666

Balastegui Maria Teresa, Ramos-Pla J.J., Ferrer Puchol Maria- Dolores, Carrilo J.M., Monteguido- Franco S.P., Esteban E., Liste E., 2014, Anatomical Variations in the Aortic Bifurcation in New Zealand White Rabbits on Arteriography, *The Anatomical Record*, vol. 297, issue 4, 663-669

Barberini F., Sartori S., Motta P.M., 1978, Changes in the surface morphology of the rabbit endometrium related to the estrous and progestational stages of the reproductive cycle, *Cell Tiss. Res.*, 190, 207-222

Barberini F., Correr S., De Santis, F., Motta P.M., 1991, The Epithelium of the Rabbit Vagina: A Microtopographical Study by Light, Transmission and Scanning Electron Microscopy, Arch. Histol. Cytol., 54, 365-378

Beagley K.W., Gockel C.M., 2003, Regulation of innate and adaptive immunity by the female sex hormones oestrodial and progesterone, FEMS Immunology and Medical Microbiology, vol. 38, No 1, 13-22

Behrman S.J., Lieberman M.E., Uchiyama N., Ansbacher R., 1970, Immunoglobulin synthesis of the rabbit reproductive tract in vitro, Pathways to Conception 14, 237

Bergman R., Afifi A., Heidger P., 1996, Histology, IV series, W.B. Saunders Company, USA

Belabbas R., Ain Baiyy H., Theau-Clement M., Berbar A., Boumahdi Z., Boulbina R., Benali N., Temim S., 2013, Characterization of Local Algerian Population of Rabbits: Factors Influencing Fetal and Placental development, Journal of Agricultural Science, vol. 5, 3, 76-82

Besenfelder U., Raska R., Egerbacher M., Mosslacher G., Brem G., 2002, Influence of progesterone synchronisation on ovarian histology, ovulation capacity and embryo production in FSH or PMSG superovulated rabbits, Theriogenology, 57, 535

Betteridge J., 1995, Phylogeny, ontogeny and embryo transfer, Theriogenology, 44, 1061-1098

Beyer C., Hoffman L.K., Gonzales-Flores O., 2007, Neuroendocrine regulation of estrus behavior in rabbit: Similarities and differences with the rat, Hormones and Behavior, vol. 52, (1), 2-11

Bjesing L., Cajander S., 1974, Ovulation and the mechanism of follicle rupture; Transmission electron microscopy of rabbit germinal epithelium prior to induced ovulation, Cell Tissue Res, 149, 313-327

Blandau R.J., 1973, Sperm transport through the mammalian cervix: comparative aspects; *Biology of the cervix* (eds.), University of Chicago Press, Chicago, 285-304

Boiti C., Canali C., Brecchia G., Yanon F., Facchin E., 1999, Effects of induced endometritis on the life/span of corpora lutea in pseudopregnant rabbits and incidence of spontaneous uterine infections related to fertility of breeding does, *Theriogenology*, 52, 1123-1132

Bourdelle E., Bressou C., 1953, *Anatomie regionale des animaux domestiques*, Baillere J.B., Paris, vol. 4, 414-415

Bossi V., Caradona G.B., Spamani G., Varaldi L., Zimmerl U., 1909, *Tratato de anatomia veterinaria*, Francesco Valardi, Milano

Brewer R., Cruise J., 1994, *Physiology; The Biology of the laboratory rabbit*, 2nd edition, Manning J., Ringler H. and Newcomer E., Eds, Academic Press, San Diego, 63-70

Bronson R.A., Alexander N.J., Anderson D.J., Branch D.W., Kutteh W.H., 1996, *Reproductive immunology*, Cambridge Black-Well Science, 275-308

Browning Y., Keyes F., Wolf C., 1980, Comparison of serum progesterone 20-alpha-dihydroprogesterone, and estradiol-17-beta in pregnant and pseudopregnant rabbits: Evidence for postimplantation recognition of pregnancy, *Biol. Reprod.*, 23, 1014-1019

Brunton W., Brinster R., 1971, Active chloride transport in the isolated rabbit oviduct, *Amer. J. Physiology*, vol. 221, No 2, 658-661

Burden W., 1972, Ultrastructural observations in ovarian perifollicular smooth muscle in the cat, guinea pig and rabbit, *Am. J. Anat.*, 133, 125-142

Burr H., Davies I., 1951, The vascular system in rabbit ovary and its relationship to ovulation, *Anat. Rec.*, 111, 273-297

Carey R., Judge S., 2000, Longevity records: life span of mammals, birds, amphibians, reptiles and fish, Odense, Odense University Press

Carter M.A., 2001, Evolution of the placenta and Fetal Membranes seen in the light of Molecular Phylogenetic, Placenta, 22, 800-807

Carruba G., D' Agostino P., Miele M., Colabro M., Barbera C., Bella G.D., Milano S., Feriazzo V., Caruso R., Rosa M.L., Cocciadiffero L., Campisil I., Castanetta L., Cillari E., 2003, Estrogen regulates cytokine production and apoptosis in PMA-differentiated macrophage-like U937 cells, J. Cell Biochem., 90, 187-196

Cespedes R., Pradere J., Bermudez V., Diaz T., Perozo E., Riera M., 2006, Arterial and Venous Supply of the Uterus and Ovaries in the Bitch (*Canis familiaris*) and its Relationship with Ovarian activity, Revista Cientifica, FCV-LUZ/vol. XVI, No 4, 353/363

Cevik-Demirkan A., Ozdemir V., Turkmenoglu I., Demirkan I., 2007, Anatomy of the Hind limb Skeleton of the Chinchilla, Acta Vet. Brno, 76, 501-507

Cevik-Demirkan A., Ozdemir V., Demirkan I., 2010, The ovarian and uterine arteries in the chinchilla (*Chinchilla lanigera*), Tydskr. Afr. Vet. Ver., 81 (1), 54-57

Cohen, J., Tyler K.R., 1980, Sperm populations in the female genital tract of the rabbit, J. Reprod. Fert., 60, 213-218

Cooper G.W., Overstreet J.W., Katz D.F., 1979, The motility of rabbit spermatozoa recovered from the female reproductive tract, Gamete Res., 2, 35-42

Cotchin E., Marchant June, 2012, Animal Tumors of Female reproductive Tract: Spontaneous and Experimental, 2-3, Springer-Verlang, New York

David A., Czernobilsky B., 1968, A comparative histologic study of the uterotubal junction in the rabbit, Rhesus monkey and human female, Amer. J. Obstet. Ginecol., 101, 417-421

Davies J., Hoffman L.H., 1975, Studies on the progesterational endometrium of the rabbit, Electron microscopy, day 0 to 13 of gonadotropin-induced pseudopregnancy, *Am. J. Anat.*, 142, 335-366

Del Campo H., Ginter J., 1972, Vascular anatomy of the uterus and ovaries and the unilateral luteolytic effect of the uterus: guinea pigs, rats, hamsters and rabbits, *Am. J. Vet. Res.*, 53, 2561-2578

Dickson W.M., Waldhalm S.J., Amend N., 1974, Blood flow to the oviduct of the nonpregnant rabbit, *Biology of Reproduction*, 10, 335-345

Dorit R., Walker W., Barnes R., 1991, *Zoology, Mammals*, Saunders College Publishing, 909-955

Drobniz E.Z., Overstreet J.W., 1992, Natural history of mammalian spermatozoa in the female reproductive tract, S.R Mulligan (ed.) *Oxford Reviews of Reproductive Biology*, 14 Oxford Univ. Press, Oxford, 1-45

Dyce K.M., Sack W.O., Wensing C.J.G., 1990, *Tretado de anatomia veterinaria*, Rio de Janeiro, Guanabara Koogan., 296-297

Ellenberger Baum, 1943, *Hanbuch der vergleichenden Anatomie der Haustier*, 16, Auflage, Springer Verlag, Berlin

Ellington J.E., Ball B.A., Blue B.J., Wilker C.E., 1993, Capatitation-like membrane changes and prolonged viability in vitro in equine spermatozoa cultured with uterine tube epithelial cells, *Am. J. Vet. Res.*, 54, 1505-1510

Ellinwood E., Nelt M., Niswender D., 1978, Ovarian vasculature: Structure and function, Jones R.E. (ed.) *The Vertebrate Ovary: Comparative biology and Evolution*, Plenum Press, New York, 583-614

Eppig J., 2001, Oocyte control of ovarian follicles development and function in mammals, *Reproduction*, 122, 829-838

Eren U., Sandikci M., Kum S., Eren V., 2008, MHC Class II+ (HLA-DP-like) Cells in the Cow Reproductive Tract: I. Immunolocalisation and Distribution of MHC

Class II+ Cells in Uterus at Different Phases on the Estrus Cycle, Asian-Aust. J. Anim. Sci., vol. 21, No 1, 35-41

Erikson T., Terkelsen O., Hyttel P., Greve T., 1994, Ultrastructural features of secretory cells in the bovine oviductal epithelium, *Anatomy and Embriology*, 190, 583-590

Espey L., 1967, Ultrastructure of the apex of the rabbit graafian follicle during the ovulatory process, *Endocrinology*, 81, 267-276

EU report 2010 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/genome/guide/rabbit>

Faurschou M., Sorensen O.E., Johnsen A.H., Askaa J., Borregaard N., 2002, Defensin-rich granules of human neutrophils. Characterization of secretory properties, *Biochim. Biophys Acta*, 1591 (1-3), 29-35

Fichorova R.N., Bajpai M., Chandra N., Hsiu J.G., Spangler M., Ratnam V., Doncel G.F., 2004, Interleukin (IL) -1, IL-6, and IL-8 predict mucosal toxicity of vaginal microbicial contraceptives, *Biology of Reproduction*, 7, 761-769

Fischer B., Chavatte-Palmer P., Vielbahn C., Navarrete Santos Anne, Duranthon Veronique, 2012, Rabbit as a reproductive model for human health, *Reproduction*, 144, 1-10

Fleming W., Rhodes C., Daileery A., 1984, Compesatory responses after unilateral ovariectomy in rabbits, *Biol. Reprod.*, 30, 82-86

Freitas P.M.C., Santos A.L.Q., Ferreira F.A., Mota F.C.D., 2002, Comportamento das arteras extramurais do utero de caes sem raca definida (*Canis familiaris*-Linnaeus, 1758), *Braz. J. Vet. Res. Anim. Sci.*, Sao Paulo, vol. 39, No 2, 81-86

Fox R.R., 1994, Taxonomy and Genetics, In: Manning P.J., Ringler D.H., Newcomer E., *The Biology of the laboratory rabbit*, II ed., Academic Press, London, 1-26

Getty R., Sisson S., Grossman J.D., 1981, *Anatomia dos animais domesticos*, V ed., Rio de Janeiro, Interamericano, vol. 2, 1536-1537

Germana A., Cassata R., Cristarella S., Scripo A., Muglia U., 2002, Three-dimensional architecture of the myosalpinx in the mare as revealed by scanning electron microscopy, *Anat. Rec*, 267, 235-241

Gillett S., 1994, Selected drug dosages and clinical reference data, *The Biology of the laboratory rabbit*, 2nd edition, Manning J., Ringler H. and Newcomer E., Eds, Academic Press, San Diego, Appendix

Ginther O.J., 1974, Internal regulation of Physiological Process through local Venoarterial pathways: A Review, *Journal of Animal Science*, vol. 39, No 3, 550-564

Givan Alice, White Hillary, Stem Judy, Colby Esther, Guyre P., Wira C., Gosselin E., 1997, Flow Cytometric Analysis of Leukocytes in the Human Female Reproductive Tract: Comparison of Fallopian Tube, Uterus, Cervix and Vagina, *American Journal of Reproductive Immunology*, vol. 38, 5, 350-359

Gledić D., 2012, *Veterinarska histologija*, Veterinarska komora Srbije, Beograd

Gott A.L., Gray S.M., James A.F., Leese H. J., 1988, The mechanism and control of rabbit oviduct fluid formation, *Biology and reproduction*, 39, 758-763

Gomez V.R., Vinner L., Grevstad B., Hansen J.J., Wegmann F., Spetz A., Fomsgaard A., 2010, Development of standard operating procedures to obtain longitudinal vaginal specimens from nulliparous rabbits as part of HIV vaccine mucosal, *J. Immunol. Meth.*, 363, 29-41

Gomori G. 1937, Silver impregnation of Reticulin in Paraffin Sections, *Am. J. Pathol.*, 13 (6), 903-1002

Gondos B., 1969, Ultrastructure of the germinal epithelium during oogenesis in the rabbit, *J. Exp. Zool.*, 172, 465-480

Gordon H., Sweet H. H., 1936, A simple method for Silver impregnation of Reticulin, *Am. Jour. Pathology*, 12 (5), 545

Graur D., Duret L., Goury M., 1996, Phylogenetic position of the order Lagomorpha (rabbits, hares and allies), *Nature*, 379, 333-335

Grootenhuis J., Philpsen A., De Breet-Grijsbach M., van Duin M., 1996, Immunocytochemical localisation of ZP3 in primordial follicles in rabbit, marmoset, rhesus monkey and human ovaries using antibodies against human ZP3, *J. Reprod. Fertil. Suppl.*, 50, 43-54

Gu W., Holland M., Janssens P., Kerr P., 2003, Antibody response in the female rabbit reproductive tract to influenza haemagglutinin (HA) encoded by a recombinant myxoma virus, *Virology*, 313, 285-295

Gu W., Janssens P., Holland M., Seamark R., Kerr P., 2005, Lymphocytes and MHC class II positive cells in the female rabbit reproductive tract before and after ovulation, *Immunology and Cell Biology*, 83, 596-606

Hafez E.S.E., 1970, *Reproduction in farm animals*, IV ed. Philadelphia Toronto, Lea & Febiger

Hafez E.S.E., 1970, *Reproduction and Breeding Techniques for Laboratory Animals*, Detroit, Michigan, Lea & Febiger

Hafez E.S.E., El-Banna A.A., Yamashita T., 1971, Histochemical characteristic of cervical epithelium in rabbits and cattle, *Acta Histochem.*, 39, 195-205

Hafez E.S.E., 1972, Scanning electron microscopy of rabbit and monkey female reproductive tract epithelium, *J. Repr. Fert.*, 30, 293-296

Hafez E.S.E., Kanagawa H., 1972, Ciliated epithelium in the uterine cervix of the marmoset and rabbit, *J. Reprod. Fert.*, 28, 94-91

Hafner L.M., Cunningham K., Beagley K.W., 2013, Ovarian steroid hormones: effect on immune responses and *Chlamydia trachomatis* infections of the female genital tract, *Mucosal Immunology*, vol. 6, No 5, 859-875

Hansen P., 2010, Medawar Redux- An Overview on the Use of Farm Animal Models to Elucidate Principles of Reproductive Immunology, *American Journal of Reproductive Immunology*, 64, 225-230

Harkness E., Wagner E., 1995, *The Biology and Medicine of Rabbits and Rodents*, Williams & Wilkins, Baltimore

Herler A., von Wolff M., Beier M., 2002, Proteins in the extra embryonic matrix of preimplantation rabbits embryos, *Anat. Embryolog.*, 206, 49-55

Herve Jouana, 1980, Radiografic anatomy of Lagomorphs, rodents and ferrets: making of a data bank on digital support, PhD thesis, La Faculte de Medecine de Creteil, Val de Marne, Paris, 11

Hernandez J., Sanchez J., Perz-Martinez M., 2010, Morphometric characteristics of female reproductive organs of New Zealand rabbits with different body weight in peripuberal period of transition, *Vet. Mex.*, 41 (3), 211-218

Hickey DK., Patel MV., Fahey JV., Wira CR., 2011, Innate and adaptive immunity at Mucosal Surfaces of the Female Reproductive Tract: Stratification and Integration of Immune Protection against the Transmission of Sexually Transmitted Infections, *J. Reprod. Immunol.*, 88(2), 185-194

Hickman C., Roberts L., Larson A., l'Anson Helen, 2004, *Integrated principles of Zoology, Mammals*, Twelfth Edition, McGraw-Hill Companies, New York, 582-609

Hoffman K.L., Gonzales-Mariscal G., 2007, Relevance of ovarian signaling for the early behavioral transition from estrus to pregnancy in the female rabbit, *Hormones and behavior*, vol. 52, (4), 531-539

Hossain M., O'Shea D., 1983, The vascular anatomy of the ovary and the relative contribution of the ovarian and uterine arteries to the blood supply of the ovary in the guinea pig, *J. Anat.*, 137, 457-466

Hristov H., Kostov D., Vladova V., 2006, Topographical anatomy of some abdominal organs in rabbits, *Trakia Journal of Science*, vol. 4, 3, 7-10

Hunter R.H.F., 2005, The Fallopian tube in domestic mammals: how vital is their physiological activity? *Reprod. Nutr. Dev.*, 45. 281-290

Hutt J., McLaughlin A., Holland K., 2006, Primordial follicle activation and follicular development in the juvenile rabbit ovary, *Cell Tissue Res.*, 326, 809-822

IRRG, 2005, Recommendations and guidelines for applied reproduction trials for rabbit does, *World Rabbit Science*, 13, 147-164

Jabbour H.N., Sales K.J., Catalano R.D., Norman J.E., 2009, Inflammatory pathways in female reproductive health and disease, *Reproduction*, vol. 138, 6, 903-919

Janković Ž., Popović S., 1988, Anatomija domaćih životinja, Osteologija i miologija, II izdanje, Veterinarski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Beograd

Janković Ž., Stanojević Dragojla, Miladinović Živka, 2001, Anatomija domaćih životinja sisara, Angiologija, Veterinarski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Beograd

Jilge B., 1991, The rabbit: a diurnal or nocturnal animal? *J. Exp. Anim. Sci.* 34, 170

Johansson E.L., Rudin A., Wassen L., Holingren J., 1999, Distribution of lymphocytes and adhesion molecules in human cervix and vagina, *Immunology*, 96, 272-277

Johansson Marina, Lycke N., 2003, A Unique Population of Extrathymically Derived $\alpha\beta$ TCR⁺CD4⁻CD8⁻ T Cells with Regulatory Functions Dominated the Mouse Female Genital Tract, *The Journal of Immunology*, 170, 1695-1666

Jones C., Hunt D., 1983, *Veterinary Pathology*, 5th edition, Lea & Febiger, Philadelphia

Ju J.C., Chang Y.C., Huang W.T., Tang P.C., Cheng S.P., 2001, Superovulation and Transplantation of Demi- and Aggregated Embryos in Rabbits, *Asian- Aust. J. Anim. Sci.*, vol. 14, No 4, 455-461

Kapitan T., 2006, *Kuničarstvo i standard kunića*, Nova knjiga Rast, Zagreb

Kanagawa H., Hafez E.S.E., Pitchford W.C., Baechler C.A., Barnhart M.I., 1972, Surface patterns in reproductive tracts of the rabbit observed by scanning electron microscopy, *Anat. Rec.*, 174, 205-226

Kanayama K., Sankai T., Narial K., Endo T., Sakuma Y., 1992, Implantation in both uterine horns after the unilateral intrauterine insemination in rabbits, *J. Vet. Med. Sci.*, 54 (6), 1199-1200

Kaul R., Hirbod T., 2010, Genital epithelial cells: foot soldiers or fashion leaders?, *Journal of Leukocyte Biology*, vol. 88, 427-429

Kermabon Y., Belair L., Theau-Clement M., Salesse R., Djiane J., 1994, Effects of anoestrus and bromocryptine treatment on the expression of prolactin and LH receptors in the rabbit ovary during lactation, *Reprod Fertil.*, 102, 131-138

Killian G.J., Chapman D.A., Kavanaugh J.F., Deaver D.R., 1987, Changes in the composition of oviductal fluid during the cow estrus cycle, *Biol. Reprod.*, 36, suppl. 1, 84

Killian G.J., Chapman D.A., Kavanaugh J.F., Deaver D.R., Wiggin H.B., 1989, Changes in phospholipids, cholesterol and protein content of oviduct fluid of cows during the estrus cycle, *J. Reprod. Fertil.*, 86, 419-426

Kim H.S., Thouse V.R., Judson K., Vang R., 2007, Utero-ovarian anastomotic histopathologic correlation after uterine artery embolization with or without ovarian artery embolization, *J. Vet. Interv. Radiol.*, 18, 9-31

Kim, N.N., Min K., Pessina M., Munarriz, R., Goldstein I., Traish A.M., 2004, Effects of ovariectomy and steroid hormones on vaginal smooth muscle contractility, *Int. J. Impot. Res.* 6: 43-50

King A.E., Critchley H.O., 2010, Oestrogen and progesterone regulation of inflammatory processes in the human endometrium, *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, vol. 120, No 2-3, 116-126

Koning H.E., Liebich H.G., 2009, Anatomija domaćih sisavaca, III edicija, Naklada Slap, Republika Hrvatska

Koziorowski M., Seremak Beata, Gizejewski Z., Gilun P., Koziol Katarzina, Kowal Ewelina, Jagusztyn B., Sulik Malgorzata, Szeleszezuk Olga, Olech Wanda, Soderquist L., Glogowski J., 2006, Season Controlled reproduction of undomesticated animals, *Reproductive Biology*, vol. 6, suppl. 1, 137-149

Kraus V., Gombos A., Dusek M., 1991, Cholinergic innervation of the oviduct in rabbits, *Vet. Med.*, 36 (5), 297-302

Kulaga Henrietta, Kindt T., Sogn J., 1986, Phagocytic Rabbit Cell Lines Expressing Class II MHC Products: Establishment of Cell Lines by Viral Transformation, *Journal of Leukocyte Biology*, 46, 169-181

Kunel W., Busch L., 1992, Blood Vascular Beds of Rabbit Uterus and Oviduct: A Study of Corrosion Casts by Scanning Electron Microscopy; Scanning Electron Microscopy of Vascular Casts, *Methods and Application*, vol. 10, 231-243

Kuscu E., Duran E., Zeyneloglu B., Demirhan B., Bagis T., Saygilli E., 2002, The effect of surgical sterilization on ovarian function a rat model, *Eur. J. Obstr. Gynecol. Reprod. Biol.*, 100, 204-207

Kushiya I., 1968, An electron microscope study of the muscular coats in the ampulla of rabbit oviduct, with special reference to the neuromuscular relationship, *J. Electron. Microsc.*, 17, 127-138

Lam X., Gieseke C., Knoll M., Talbot P., 2000, Assay and importance of adhesive interaction between hamster (*Mesocricetus auratus*) oocyte-cumulus complexes and the oviductal epithelium, *Biol. Reprod.*, 62, 579-588

Land A. Jolande, 1985, Embrionic development in the Fallopian tube: a microsurgical study in the rabbit, PhD thesis, Rijksuniversiteit Limburg, Maastricht, Finland

Lee H., Britt H., Dunbar S., 1996, Localization of lamin proteins during early follicular development in pig and rabbit ovaries, *J. Reprod. Dev.*, 108, 115-122

Lee H., Dunbar S., 1993, Development expression of the rabbit 55-kDa zona pellucida protein and messenger RNA in ovarian follicles, *Dev. Biol.*, 155, 371-382

Leese H.J., 1988, The formation and function of oviductal fluid, *J. Reprod. Fertil.*, 82, 843-856

Lijima N., Thompson J.M., Iwasaki A., 2008, Dendritic cells and macrophages in the genitourinary tract, *Mucosal IMMun.*, 1, 451-459

Lopez Maria, Stanley Margaret, 2005, Cytokine profile of mouse vaginal and uterus lymphocytes at estrus and diestrus, *Clinical & Developmental Immunology*, 12 (2), 159-164

Lorenzo I., Illera C., Silvian G., Munro J., Illera J., Illera M., 1997, Steroid-level response to insulin-like growth factor-I in oocytes matured in vitro, *J. Reprod. Immun.*, 35, 11-29

Macchiarelli G., Nottola A., Piccuci R., Stallone Y., Motta P.M., 1998, The microvasculature of pregnant rabbit, A scanning electron microscopy study of corrosion casts, *It. J. Embryol.*, 103, suppl. 1, 191-201

Macchiarelli G., Nottola A., Vizza E., Correr S., Motta P.M., 1995, Changes of ovarian microvasculature in hCG stimulated rabbits, A scanning electron mikroskopisc study of corrosion casts, *Ital. J. Anat. Embryol.*, 100 Suppl 1, 469-477

Macchiarelli G., 2000, The Microvasculature of the Ovary: A Review by SEM of Vascular Corrosion Casts, *J. Reprod. Dev.*, 46, 207-225

Machado R. Julijana, Silva M.V., Cavellani L. Camila, Reis a. Marlene, Monteiro G. Maria Luiza, Terxeira V.R.A., Correa R.M. Rosana, 2014, Mucosal Immunity in the Female Genital Tract, HIV/AIDS, BioMed Research International, <http://dx.doi.org/10.1155/2014/350195>

Mahnke K., Schmitt E., Bonifaz L. Enk A.H., Jonulet H., 2002, Immature, but not inactive: the tolerogenic function of immature dendritic cells. *Immunol., Cell Biol.*, 80, 477-483

Manning P.J., Ringler D.H., Newcomer E., 1994, *The Biology of Laboratory Rabbit*, II ed., Academic Press, London, 47-62

Masson G.P., Bianchi P.C., Felipe E.A., 2009, Histological observation of the cervix of coypu (*Myocastor Coypus Bonariensis*), *Scientifur*, vol. 33, No 2, 55-58

Melvin J., Lindsey R., Quintal-Franco J., Zanella E., Fike E., Van Tassell P., 1999, Estradiol, luteinizing hormone, and follicle stimulating hormone during waves of ovarian follicular development in prepubertal cattle, *Biol. Reprod.*, 60, 405-412

Miglino Maria Angelica, Silva Rosana Marques, Machado Marcia Rita Fernandes, 2001, Arterias destinadas ao utero e tuba uterine em gatas (*Felis catus*), *Braz. J. Vet. Res. Anim. Sci.*, Sao Paulo, vol. 38, No 2, 55-61

Miladinović Živka, 1965, Morfologija i vaskularizacija ženskih polnih organa Kanadske lasice- *Mustela vison*, doktorska disertacija, Veterinarski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Beograd

Morrisay K.J., 2008, Reproductive surgery of small exotic mammals, *Proceedings of the North American Veterinary Conference, Exotics-Small Mammals*, 1861-1862

Motta P.M., Andrews P.M., 1976, Scanning electron microscopy of the endometrium during secretory phase, *J. Anat.*, 122, 2, 315-322

Motta P.M., J. Van Blerkom and G. Familiari, 1977, Changes occurring in the head of rabbit spermatozoa after coitus in the uterus as observed by scanning and transmission electron microscopy, Fourth Europ. Anat. Congr. Basel. Acta Anat. 99, 344

Motta P.M., 1990, Microscopic Anatomy, An Atlas of light and electron Microscopy, Piccin Nuova Libreria, S.p.A, Padua

Mor G., Cardenas Ingrid, 2010, The immune System in Pregnancy: A Unique Complexity, Am. J. Reprod. Immunol., 63(6), 423-433

Mrvić Verica, 2006, Atlas komparativne anatomije domaćih životinja, Beograd

Mrvić Verica, Avdić R., Matarugić D., 2010, Pelvimetrijske karakteristike i bursa ovarii činčile (*Chinchilla lanigera*), Zbornik radova, I naučni skup agronoma sa međunarodnim učešćem "Agrosym", Jahorina, 151-154

Muglia U., Vizza E., Correr S., Germana G., Motta P.M., 1991, The tree-dimensional architecture of the myosalpinx in the rabbit as reveal by scanning electron microscopy, J. Submicroc. Cytol. Pathol., 23, 525-532

Muglia U., Vizza E., Macchiarelli G., Germana G., Motta P.M., 1992, The Three-dimensional Architecture of the Myosalpinx in Mammals: An Anatomical model for a Functional Hypothesis, Arc. Histol. Cytol., vol. 55, 171-181

Muglia U., Motta P.M., 2001, A new morpho-functional classification of the Fallopian tube based on its three-dimensional myoarchitecture, Histology and Histopathology, 16, 227-237

Muller I., Munder M., Kroft P., Hansch G.M., 2009, Polymorphonuclear neutrophils and T lymphocytes: strange bedfellows or brothers in arms? Trends in Immunology, vol. 30, No 11, 522-530

Murray M., 2006, Spays and Neuters in small mammals, Proceedings of the North American Veterinary Conference, Exotics-Small Mammals, Florida, vol. 20, 1757-1759

Nagamatsu T., Schust D.J., 2010, The contribution of macrophages to normal and pathological pregnancies, *Am. J. Repr. Immunol.*, 63, 460-471

Najafpour A., Akhtari K., Razi M., Abdi K., 2011, Mast Cell distribution and micro-anatomical location after bilateral uterine artery ligation in mature rabbits, *Int. J. Vet. Res.* 5, 1, 37-41

Nesheim B., 1974, Comparison of alpha and beta receptor stimulation in the circular and longitudinal muscle of the estrogen and progesterone dominated rabbit uterus, *Acta Pharmacol. Toxicol.*, 34, 295-304

Nguyen V.P., Kafka K. Jessica, Ferreira V.H., Roth Kristy, Kaushic C., 2014, Innate and adaptive immune response in male and female reproductive tracts in homeostasis and following HIV infection, *Cellular&Molecular Immunology*, 11, 410-427

Nickel R., Shummer A, Seiferle E., 1981, *The Anatomy of the Domestic Animals, The Circulatory system, the Skin and the Cutaneous Organs of the Domestic Mammals*, vol. 3, Verlag Paul Parey, Berlin-Hamburg

Nikolaitchouk Natalia, 2009, The female genital tract microbiota: Composition, relation to innate immune factors, and effects of contraceptives, PhD thesis, Institute of Biomedicine at Sahlgrenska Academy, University of Gothenburg, Sweden

Nilsson O., Reinius S., 1969, Light and electron microscopic structure of the oviduct; Hafez E.S.E., Blandau R.J., *The mammalian oviduct*, Chicago press, Chicago, 57-83

Niswender D., Juengel L., Silva. J., Rollyson. K., McIntush W., 2000, Mechanisms controlling the function and life span of the corpus luteum, *Physiological Review*, 80, 1-29

Nomina Anatomica Veterinaria, 2012, V ed., revised version, prepared by the International Committee on Veterinary Gross Anatomical Nomenclature, Knoxville, USA, World Association of Veterinary Anatomists

Nottola A., Macchiarelli G., Motta M., 1997, The angioarchitecture of estrous, pseudopregnant and pregnant rabbit ovary as seen by scanning electron microscopy of vascular corrosion casts, *Cell Tissue Res.*, 288, 353-363

Noyes R.W., Adam C.E., Walton A., 1958, Transport of spermatozoa into the uterus of the rabbit, *Fertil. Steril.*, 9, 288-299

O'Malley B., 2005, *Clinical Anatomy and Physiology of Exotic Species*, Elsevier Saunders, 173-196

Oakley O.R., Kim H., El-Amouri I., Lin P.C., Cho J., Bani-Ahmad M., Ko C., 2012, Periovarial leukocyte infiltration in the rat ovary, *Endocrinology*, vol. 151, 9, 4551-4559

Odor D.L., Blandau R.J., 1973, Egg transport over the fimbrial surface of the rabbit oviduct under experimental conditions, *Fert. Steril.*, 24, 292-300

Odor D.L., Horacek M.J., Blandau R.J., 1989, Light and electron microscopic observations on the cervical epithelium of the rabbit: II. *Amer. J. Anat.*, 185, 343-366

Ochiel D.O., Fahey J.V., Ghosh M., Haddad S.N., Wira C.R., 2008, Innate immunity in the Female Reproductive Tract: Role of Sex Hormones in Regulating Uterine Epithelial Cell Protection Against Pathogens, *Curr. Womens Health Rev.*, 4 (2), 102-117

Oh S.J., Hong S.K., Kim S.W., Paick J.S., 2003, Histological and functional aspects of different regions of the rabbit vagina, *International J. Impotence Research*, 15, 142-150

Oliphant G., 1986, *Biochemistry and immunology of oviductal fluid; The Fallopian tube: basic studies and clinical contributions*, Siegier A.M., Futura, Mount Kisco, New York, 129-145

Osada H., Fuji T.K., Tsunoda I., Takagi K., Satoh K., Kanayama K., Endo T., 1999, Fimbrial capture of the ovum and tubal transport of the ovum in the rabbit,

with emphasis on the effects of beta 2-adrenoreceptor stimulant and prostaglandin F2 alpha on the intraluminal pressures of the tubal ampullae, *J. Assist. Reprod. Genet.*, 16, 373-379

Otsuki Y., Magari S., Sugimoto O., 1986, Lymphatic capillaries in rabbit ovaries during ovulation: an ultrastructural study, *Lymphology*, 19 (2), 55-64

Otsuki Y., Magari S., Sugimoto O., 1987, Fine structure and morphometric analysis of lymphatic capillaries in the developing corpus luteum of the rabbit, *Lymphology*, 20 (2), 64-72

Otsuki Y., Maesa Y., Magari S., Kubo H., Sugimoto O., 1990, Lymphatics, intraepithelial lymphocytes and endometrial lymphoid tissues in the rabbit uterus: an electron and immunohistological study, *Lymphology*, 23, 124-134

Overstreet W. J., Cooper G.W., 1978, Sperm transport, *Biol. Reproductive tract of the female rabbit; The rapid transit phase of transport*, *Biology of Reproduction*, 19, 101-114

Overstreet W. J., Katz F.D., Johnson L.L., 1980, Motility of rabbit spermatozoa in the secretions in the oviduct, *Biology of Reproduction*, 22, 1083-1088

Pandya I.J., Cohen J., 1985, The leukocytic reaction of the human uterine cervix to spermatozoa, *Fertility and Sterility*, 43, 417-421

Pantić V., 1987, *Embriologija*, četvrto izdanje, Naučna knjiga, Beograd

Pantić V., 1990, *Histologija*, treće izdanje, Naučna knjiga, Beograd

Parr M., Parr E.L., 1985, Immunohistochemical localization of immunoglobulins A, G and M in the mouse female genital tract, *J. Reprod. Fertil.*, 74, 351-370

Patton M., 1994, *Colony husbandry; The Biology of the laboratory rabbit*, 2nd edition, Manning J., Ringler H. and Newcomer E., Eds, Academic Press, San Diego, 47-91

Paul T.R., Knight S.T., Raulston J.E., Wyrick P.B., 1997, Delivery of azithromycin to Chlamidia trechomatis-infected polarized human endometrial epithelial cells by polymorhonuclear leucocytes, J. Antimicrob. Chemother., 39, 623-630

Peacock E., Sinclair G., 2009, Longevity record for wild European rabbit (*Oryctolagus cuniculus*) from South Australia, Aust. Mammal, 31, 65-66

Plaks V., Bimberg T., Berkutziki Tamara, Sela S., Ben Yashar A., Kalchenko V., Mor G., Keshet Eli, 2008, Uterine DCs are crucial for decidua formation during embryo implantation in mice, J. Clin. Invest., 118, 3954-3965

Polak T., Gašperlin L., Rajar A., Žlender B., 2006, Influence of genotype Lines, Age at Slaughter and Sexes on the Composition of Rabbit Meat, Food Technology and Biotechnology, 44 (1), 65-73

Pose S.V., Cibils L.A., Zuspan F.P., 1962, Effect of l-noerpinephrine on uterine contractility and cardiovascular system, Am. J. Obstet. Gynecol., 84, 297-306

Pospisil R., Kabat J., Mage G. Rose, 2009, Characterization of Rabbit CD5 Isoforms, Mol. Immunol., 46, (13), 2456-2464

Prasad V., Skinner M., Carino C., Wang N., Cartwright J., Dunbar S., 2000, Structure and function of the proteins in mammalian Zona pellucida, Cells Tissue Organs, 166, 148-164

Preuss F., 1959, Die A.vaginalis der Haussagatiere, Tierarztl. Wochensh., No 20, Berlin und Munich

Pudney J., Quayle A., Anderson D., 2005, Immunological Microenvironments in the Human Vagina and Cervix: Mediators of Cellular Immunity Are Concentrated in the Cervical Transformation Zone, Biology of Reproduction, 73, 1253-1263

Razi M., Akhtari K., Najafpour A.R., Abdi K., Shahrooz R., Shahmohamadlo S., Feyzi S., Cheragi H., 2010, Effect of bilateral uterine artery ligation on follicular

atresia in ovaries of mature female rabbits; histomorphometric and histochemical study, *I. J. Reprod. Med.*, vol. 8, 3, 101-110

Rebesko B., Rigler L., Zobundzija M., Janković Ž., 1986, *Anatomiae animalium domesticorum, manuale graphicum*, Državna založba Slovenije, Ljubljana-Zagreb-Beograd

Rebollar G., Ubilla E., Alvarino R., Illera C., Silvan G., 1992, Effect of degree of sexual receptivity on post partum plasma oestradiol and ovulatory response in rabbits, *Revista Espanola de Fisiologia*, 48, 13-18

Rebollar P.G., 2011, Factors affecting efficacy of intravaginal administration of GnRH analogues for ovulation induction in rabbit does, *Giornale di Coniglicoltura, ASIC*, 35-45

Reynolds M., 1947, Adaptation of the spiral artery in the rabbit ovary to change in organ size after stimulation by gonadotrophins: effect of ovulation and luteinization, *Endocrinology*, 40, 381-367

Richardson L.L., Oliphant G., 1981, Steroid concentrations in rabbit oviductal fluid during oestrus and pseudopregnancy, *Journal of Reproduction and Fertility*, 62, 427-431

Richardson L.L., Illum L., 2002, Routes of drug delivery: case studies (8), The vaginal route of peptide and protein drug delivery, *Adv. Drug Deli. Rev.*, 8, 341-366

Riches W.G., Rumery R.E., Eddy E.M., 1975, Scanning electron microscopy of the rabbit cervix epithelium, *Biol. Reprod.*, 12, 573-583

Robertson A. Sarah, 2000, Control of the immunological environment of the uterus, *Reviews of Reproduction*, 5, 164-174

Robertson A. Sarah, Ingman W.V., O'Leary S., Sharkey D.J., Tremellen K.P., 2002, Transforming growth factor β - a mediator of immune deviation in seminal plasma, *J. Reprod. Immunol.*, 57 (1-2), 109-128

Robertson A. Sarah, Bromfield J.J., Tremellen P.K., 2003, Seminal 'priming' for protection from pre-eclampsia-a unifying hypothesis, *J. Reprod. Immunol.*, 59, 253-265

Robertson A. Sarah, 2007, Seminal fluid signaling in Female Reproductive Tract, Lessons from rodents and pigs, *J. Anim. Sci.*, 85, (13), 36-44

Rommers M., Meijerhof R., Noordhuijzen P., Kemp B., 2002, Relationship between body weight at first mating and subsequent body development, feed intake, and reproductive performances in rabbit does, *J. Anim. Sci.*, 80, 2036-2042

Rodriguez M., Ubilla E., 1988, Effect of sexual receptivity on ovulation response in rabbit does induced with GnRH, *Proceedings of IV World Rabbit Congress, Hungary*, 594-509

Rodriguez- Garcia Marta, Patel V.M., Wira R.C., 2013, Innate and Adaptive Anti- HIV Immune Responses in the Female Reproductive Tract, *J. Reprod. Immunol.*, 97 (1), 74-84

Safwat El-Din M.D., Habib F.A., Oweiss N.Y., 2008, Distribution of macrophages in the human fallopian tubes: an immunohistochemical and electron microscopic study, *Folia Morphol.*, vol. 67, 1, 43-52

Schams D., Berisha B., 2004, Regulation of Corpus Luteum Function in Cattle - an Overview, *Reprod. Dom. Anim*, 39, 241-251

Schmidt G., Owman C., Sjoberg O., Walles B., 1985, Influence of adrenoreceptor agonist and antagonists on ovulation in the rabbit ovary perfused in vitro, *J. Auton. Pharmacol.*, 5, 241-250

Sharkey D. J., Macpherson A.M., Tremellen K.P., Mothershead D.G., Gilchrist R.B., Robertson A. Sarah, 2012, TGF β mediated proinflammatory seminal fluid signaling in human epithelial cells, *J. Immunol.*, 189 (2), 1024-1035

Silverman S., Lisa Tell, 2005, Radiology of Rodents, Rabbits and Ferrets, An Atlas of Normal Anatomy and Positioning, Elsevier, Saunders

Simić V., Janković Ž., 1986, Anatomija domaćih životinja sisara, Splanhologija, Veterinarski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Beograd

Simić V., Janković Ž., 1987, Anatomski atlas domaćih životinja sisara, Splanhologija, Veterinarski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Beograd

Simić V., 1988, Nervni sistem i čula domaćih sisara, Veterinarski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Beograd

Sisson S., Grossman D., 1953, The Anatomy of the Domestic Animals, prevod IV izdanja, Poljoprivredni nakladni zavod, Zagreb, 1962

Smith J., Walter W., Spong J., 1968, Effect of Pregnancy On Diameter of the Uterine Arteries in the Rabbit, Obstetrics and Gynecology, vol. 31, No 6, 788-794

Sohn Joane, Couto A.M., 2012, Anatomy, Physiology and Behavior, In: Suckow M.A., Stevens A. Karla, Wilson R.P., The laboratory Rabbit, Guinea Pig, Hamster and other Rodents, 1st ed, Elsevier Inc. Academic Press 195-213

Soldevila Gloria, Raman C., Lozano F., 2011, The immunomodulatory properties of the CD5 lymphocyte receptor in health and disease, Curr. Opin. Immunol., 23 (3), 310-318

Spotomo E.A., Zuleta A.C., Valladares J.P., Deane J.A., Jimenez E.J., 2004, Chincilla laniger, Mammalian Species, 758, 1-9

Statistica, 2003, version 6, Statsoft. Inc., www.statsoft.com

Stevanović Jevrosima. Stanimirović Z., Djelić N., 2013, Zoologija, Morfologija i Sistematika životinja, Fakultet veterinarske medicine, Centar za izdavačku delatnost, Beograd, 151-169

Stefenson A., Owman C., Sjoberg O., Sporong B., Walles B., 1981, Comparative study of the autonomic innervation of the mammalian ovary, with particular regard to the follicular system, *Cell Tissue Res.*, 215, 1, 47-62

Stoufflet I., Caillol M., 1988, Relation between circulating sex steroid concentrations and sexual behaviour during pregnancy and post partum in the domestic rabbit, *J. Reprod. Fertil.*, 82, 209-218

Straub R.H., 2007, The complex role of estrogen in inflammation, *Endocrine Reviews*, vol. 28, No. 5, 521-574

Suzuki H., Tsutsumi Y., 1981, Intraluminal Pressure Changes in the Oviduct, Uterus and Cervix of the mated rabbit, *Biology of Reproduction*, 24, 723-733

Suzuki H., Tsutsumi Y., 1981a, Cervical epithelium of the rabbit following ovariectomy, *Fac. Agr. Hakkaido Univ.*, vol. 60, 3, 159-165

Suzuki H., Tsutsumi Y., 1981b, Morphological studies of uterine and cervical epithelium in pseudopregnant rabbit, *Fac. Agr. Hakkaido Univ.*, vol. 60, 2, 124-132

Suzuki H., Tsutsumi Y., 1982, Edematous changes in mucosal folds of the internal os of the rabbit cervix, *Fac. Agr. Hakkaido Univ.*, vol. 60, 4, 284-287

Šiljački N., Jablan- Pantić Olivera, Pantić V., 1987, *Morfologija domaćih životinja*, III izdanje, Naučna knjiga, Beograd

Tadakuma H., Okamura H., Kiotaka M., Iyama K., Usuku G., 1993, Association of immunolocalization of matrix metalloproteinase 1 with ovulation in hCG treated rabbit ovary, *Journal of Reproduction and Fertility*, 98, 503-508

Talbot Prudence, Shur D. B., Myles G. Diana, 2003, Cell Adhesion and Fertilization: Steps in Oocyte transport, Sperm-Zona Pellucida Interactions, and Sperm-Egg Fusion, *Biology of Reproduction*, 68, 1-9

Takada S., Shimada T., Nakamura M., Mori H., Kigawa T., 1987, Vascular pattern of the mammalian ovary with special reference to the three-dimensional architecture of the spiral artery, *Arch. Histol. Jpn.*, 50, 407-418

Takeuchi T., Yoshida M., Shimizu T., Asano A., Shimokawa T., Nabeta M., Usui T., 2013, Differential Expressions of Toll-Like Receptor Genes in the Vagina of Pregnant Mice, *J. Vet. Med. Sci.*, 75(5), 561-565

Theau-Clement M., Roustan A., 1992, A study on relationships between receptivity and lactation in the doe, and their influence on reproductive performance, *J. Appl. Rabbit Res.*, 15, 412-421

Theau-Clement M., Boiti C., Mercier P., Falieres J., 2000, Description of the ovarian status and fertilising ability of primiparous rabbit does at different lactation stage, *Proc. VII World Rabbit Congress, Spain, vol. A*, 259-266

Trifonova T. Radiana, Bajpai M., Pasiznvik J.M., Chandra N., Doncel G.F., Fichorova R.N., 2007, Biomarkers of leukocyte traffic and activation in the vaginal mucosa, *Biomarkers*, 12, 6, 608-622

Trifonova T. Radiana, Judy Lieberman, Debbie van Baarle, 2014, Distribution of Immune Cells in the Human Cervix and Implications for HIV Transmission, *American Journal of Reproductive Immunology*, 71, 252-264

Tsutsumi Y., 1965, Cyclic changes in the female genital mucosa of the normal estrous rabbit, *Fac. Agr. Hakkaido Univ.*, vol. 54, 2, 161-170

Tunon A.M., Rodrigez-Martinez H., Nummijarvi A., Magnusson U., 1999, Influence on age and parity on the distribution cells expressing major histocompatibility complex class II, CD4, or CD8 molecules in the endometrium of mares during estrus, *Am. J. Vet. Res.*, 60, 1531-1535

Van den Hurk R., Zhao J., 2005, Formation of mammalian oocytes and their growth, differentiation and maturation within ovarian follicles, *Theriogenology*, 63, 1717-1751

Vasquez G., Winston R.M.L., Boeckx W.D., Brosens I.A., 1980, Tubal lesions subsequent to sterilisation and their relation to fertility after attempts at reversal, *Am. J. Obstret. Gynecol.*, 138, 86-92

Verco J.C., 1991, Mammalian oviduct vasculature and blood flow, *Arch. Biol. Med. Exp.*, 24, 229-239

Walter J., Fraga Linda, Orin J. Melanie, Decker D.W., Gipps Theresa, Stek Alice, Aldrovandi M. Grace, 2011, Immunomodulatory factors in cervicovaginal secretions from pregnant and non-pregnant women: A cross-sectional study, *BMC Infectious Diseases*, 11:263

Webb R., Woad J., Armstrong G., 2002, Corpus luteum (CL) function: local control mechanism, *Domest. Anim. Endocrinology*, 23, 277-285

White H.D., Yeaman G.R., Givan A.L., Wira C.R., 1997, Mucosal immunity in the human female reproductive tract: cytotoxic T lymphocyte function in the cervix and vagina of premenopausal and postmenopausal women, *Am. J. Repr. Immunol.*, 37 (1), 30-38

William L.T., Lefkowitz R.J., 1977, Regulation of Rabbit Myometrial Alpha Adrenergic Receptors by Estrogen and Progesterone, *J. Clin. Investig.*, 80, 815-818

Wingred B. D., 1984, Human anatomy and rabbit dissection, Baltimore M.D Johns Hopkins University press, 121-123

Wira C.R., Rossoll R.M., 1995, Antigen-presenting cells in the female reproductive tract: influence of the estrous cycle on antigen presentation by uterine epithelial and stromal cells, *Endocrinology*, 136, 4526-4534

Wira C.R., Rossoll R.M., 1995, Antigen-presenting cells in the female reproductive tract: influence of sex hormones on antigen presentation in the vagina, *Immunology*, 84, 505-508

Wira C.R., Fahey J.V., Ghosh M., Patel V., Hickey D.K., Ochiel D.O., 2010, Sex hormone regulation of innate immunity in the female reproductive tract: the role of epithelial cells in balancing reproductive potential with protection against sexually transmitted pathogens, *Am. J. Reprod. Immunol.*, 63, 544-565

Wira C.R., Rodriguez-Garcia M., Patel V.M., 2015, The role of sex hormones in immune protection of the female reproductive tract, *Nat. Rev. Immunol.*, 15 (4), 217-230

Yaniz J.L., Lopez-Gatius F., Santolaria P., Mullins K.J., 2000, Study of the functional anatomy of bovine oviductal mucosa, *Anat. Rec.*, 260, 268-278

Yeaman G.R., Guyre P.M., Fanger M.W., Collins E.J., White H.D., Rathbun W., Orndorff K.A., Gonzalez J., Stern J., Wira C.R., 1997, Unique CD8+ T cells-rich lymphoid aggregates in human uterine endometrium, *Journal of Leukocyte Biology*, vol. 61, 427-435

Yeaman G.R., Collins E.J., Fanger M.W., Wira C.R., 2001, CD8+ T cells in human endometrial lymphoid aggregates: evidence for accumulation of cells by trafficking, *Immunology*, 102, 434-440

Zaretsky M., Alexander J., McIntire D., Hatab M., Twickler Diane, Leveno K., 2005, Magnetic Resonance Imaging Pelvimetry and the Prediction of Labour Distocia, *Obstetrics & Gynecology*, vol. 106, 1, 919-925

Zhang Li., Chang Kai-Kai, Qing Li Ming, Jin LI Da, Yao Xiao-Ying, 2014, Mouse endometrial stromal cells and progesterone inhibit the activation and regulate the differentiation and antibody secretion of mouse B cells, *Int. J. Clin. Exp. Pathol.*, 7 (1), 123-133

10. BIOGRAFIJA

Mr Valentina Milanović, dev. Ilić, rođena je 06.12.1969. god., u Knjaževcu. Osnovnu i srednju školu završila je kao nosioc Vukove diplome, a potom upisuje Fakultet veterinarske medicine, Univerzitet u Beogradu, smer veterinarska medicina, koji završava prosečnom ocenom 8,40.

Po završetku studija obavlja pripravnički staž, polaže stručni ispit i zasniva radni odnos u Veterinarskoj stanici u Knjaževcu, a zatim u klanici AD „Mesokombinat“, u Leskovcu. Od 2004. god., radi na Poljoprivrednom fakultetu, Univerzitet u Prištini, sa privremenim sedistem u Kosovskoj Mitrovici, na radnom mestu asistenta u užoj naučnoj oblasti Veterinarstvo.

Poslediplomske studije, koje je upisala na Poljoprivrednom fakultetu, Univerzitet u Prištini, sa privremenim sedistem u Kosovskoj Mitrovici, smer Fiziologija i ishrana domaćih životinja, završava sa prosečnom ocenom 9,83 i odbranom magistarskog rada pod nazivom „Uticaj probiotika na zdravstveno stanje i proizvodne karakteristike krmača i njihovih legala“. Autor je nekoliko i koautor više naučnih radova.

Прилог 1.

Изјава о ауторству

Потписани-а: Валентина С. Милановић

број уписа: (кандидат има магистратуру)

Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

**Топографија женских репродуктивних органа Калифорнијског кунића
(*Oryzolagus cuniculus domesticus*)**

- резултат сопственог истраживачког рада,
- да предложена дисертација у целини ни у деловима није била предложена за добијање било које дипломе према студијским програмима других високошколских установа,
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио интелектуалну својину других лица.

Потпис докторанда

У Београду, 03.12.2015. год.

Valentina Milanovic

Прилог 2.

Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора: Валентина С. Милановић

Број уписа: (кандидат има магистратуру)

Студијски програм: (кандидат има магистратуру)

Наслов рада: **Топографија женских репродуктивних органа Калифорнијског кунића (*Oryctolagus cuniculus domesticus*)**

Ментор: Др Верица Мрвић, редовни професор

Потписани: Валентина С. Милановић

изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла за објављивање на порталу **Дигиталног репозиторијума Универзитета у Београду**.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

Потпис докторанда

У Београду, 03.12.2015.



Прилог 3.

Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

**Топографија женских репродуктивних органа Калифорнијског кунића
(*Oryctolagus cuniculus domesticus*)**

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство
2. Ауторство - некомерцијално
3. Ауторство – некомерцијално – без прераде
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима
5. Ауторство – без прераде
6. Ауторство – делити под истим условима

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци, кратак опис лиценци дат је на полеђини листа).

Потпис докторанда

У Београду, 03.12.2015. год.



1. Ауторство - Дозвољавање умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце, чак и у комерцијалне сврхе. Ово је најслободнија од свих лиценци.

2. Ауторство – некомерцијално. Дозвољавање умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела.

3. Ауторство - некомерцијално – без прераде. Дозвољавање умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела. У односу на све остале лиценце, овом лиценцом се ограничава највећи обим права коришћења дела.

4. Ауторство - некомерцијално – делити под истим условима. Дозвољавање умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада.

5. Ауторство – без прераде. Дозвољавање умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела.

6. Ауторство - делити под истим условима. Дозвољавање умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада. Слична је софтверским лиценцама, односно лиценцама отвореног кода.