

Despre glanda mamară la vacă: Aspecte morfologice și histologice

About the mammary gland in cow: Morphological and histological aspects

Stoichescu Caius, Brezovan Diana Cristina T. Romeo

Facultatea de Medicina Veterinara Timisoara

dragosstoichescu@yahoo.com

Cuvinte cheie: glanda mamară, vacă, morfologie, histologie, citologie

Keywords: mammary gland, cow, morphology, histology, cytology

Rezumat

Glandele mamare sunt locul principal al sintezei și secreției laptelui, iar afecțiunile sale precum mastita este cauza comună a scăderii producției de lapte. Din acest considerent, cunoașterea anatomiei glandei mamare în diferite stadii ale sale este de dorit, pentru a înțelege elementele necesare ale fiziologiei, patologiei și managementului diferitelor boli ale mamelei. În prezentul referat bibliografic sunt prezentate principalele elemente de anatomie (structura internă și externă), morfologia, histologia și citologia glandei mamare precum și elementele celulare ale sintezei și secreției laptelui.

Abstract

The mammary glands are the main site of milk synthesis and secretion, and its conditions such as mastitis are the common cause of decreased milk production. For this reason, knowledge of the anatomy of the mammary gland in its various stages is desirable, in order to understand the necessary elements of the physiology, pathology and management of various mammary diseases. In this bibliographic report, the main elements of anatomy (internal and external structure), morphology, histology and cytology of the mammary gland are presented, as well as the cellular elements of milk synthesis and secretion.

Introducere

Deoarece glandele mamare sunt foarte predispuse la leziuni traumatice, infecții și alte boli, cunoașterea anatomiei acestora este esențială în înțelegerea patologiei și abordarea celei mai corecte căi în tratarea și restabilirea stării normale a ugerului.

Mamiferele au apărut pe pământ în urmă cu peste 100 de milioane de ani și se crede că au evoluat dintr-un tip avansat de reptilian.

Una dintre cele mai importante caracteristici comune tuturor mamiferelor este capacitatea lor de a secreta lapte.

Dintre acestea, glanda mamară a vacii este cea mai avansată formă din un punct de vedere evolutiv.

Glanda mamară a diferitelor specii diferă ca număr, locație, dimensiune și forma deși histologia și citologia tesutului secretor este foarte asemănătoare (Tabelul 1) (9).

Tabelul 1. Glanda mamară la diferite specii (1)

Specia	Mameloane prezente în regiunea		
	toracică	abdominală	inghinală
Bovine	-	-	4
Bubaline	-	-	4
Oaie,	-	-	2
Capra	-	-	2
Cabaline	-	-	2
Elefant	2	-	-
Suine	6	6	4
Câine	4	4	2
Șobolan	6	2	4
Șoarece	6	-	4
Hamster	-	-	2
Om	2	-	-

Cu toate acestea, exemple de tip foarte primitiv de mamară glandele există și în natură.

De exemplu, porumbeii produc în gușă o substanță albă fluidă, denumită lapte de porumbel, pe care îl regurgitează în ciocul puiilor.

Ornitorincul cu cioc de rață posedă glande mamare foarte asemănătoare din punct de

vedere morfologic cu cele ale vacii, dar nu are mameloane. Aici laptele este secretat din 100-150 de tuburi separate ale glandelor mamare care se deschid la baza „părului mamar” (1).

Structura anatomică a glandei mamare

Dintre formațiunile anexe de origine ectodermică ale aparatului genital femel, o poziție deosebită o ocupă glanda mamară, datorită rolului pe care îl are asupra dezvoltării postnatale a nou-născutului – prin asigurarea celui mai adecvat și echilibrat aliment (laptele) și prin înzestrarea produsului de concepție cu primul „echipament defensiv” imun (15).

Structura externă a glandei mamare la vacă

La bovine, glanda mamară poartă numele de *uger* și este format din patru glande separate sau *sferturi*, fiind localizat ventral, în regiunea inghinală a corpului (Fig. 1).

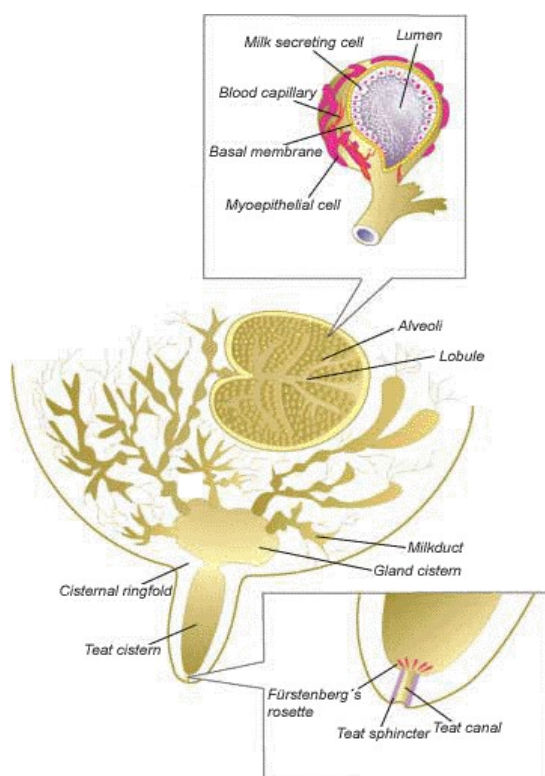


Figura 1. Reprezentarea schematică a anatomiei ugerului (21).

Fiecare sfert prezintă câte un mamelon, care la rândul lui este prevăzut cu un singur

orificiu. Ugerul este acoperit cu păr, cu excepția zonei papilare.

Cele patru sferturi sunt grupate în două jumătăți distincte – stângă și dreaptă (separarea este observabilă macroscopic prin prezența șanțului intermamar, situat în porțiunea ventrală a ugerului).

Sferturile caudale pot depozita 55–60% din laptele produs și cântăresc 55–60% din greutatea totală a ugerului. De obicei, mameloanele caudale sunt mai scurte decât cele craniale (9).

Papilele mamare (*papilla mammae*) sau mameloanele funcționează atât ca singurul orificiu pentru eliberarea secreției de lapte cât și ca singurul mod prin care nou-născuții sunt hrăniți. La bovine, zona papilară nu prezintă glande sudoripare, sebacee și fire de păr.

Dimensiunea și forma mameloanelor diferă foarte mult, independent de dimensiunea, forma și producția de lapte a ugerului.

Dimensiunea medie a mameloanelor craniale este de 6,6 cm lungime, cu un diametru de 2,9 cm și 5,2 cm lungime, cu 2,6 cm în diametru pentru cele caudale.

Un procent de aproximativ 50% din vacile de lapte prezintă mameloane supranumerare.

Unele dintre aceste papile extramamelonare se pot deschide în glanda mamară, dar majoritatea nu comunică cu sinusul galactifer. În general, aceste mameloane supranumerare se îndepărtează chirurgical înainte ca femelele să atingă vârsta de un an. Un pseudo-mamelon nu prezintă canal papilar și prin urmare nu comunică cu structurile interne ale glandei mamare (9, 19).

Canalul papilar (*ductus papillaris*) funcționează ca singurul canal care face legătura între sistemul secretor intern și mediul exterior.

Ductul papilar constituie principala barieră împotriva agenților infecțioși agresivi, este captușit cu un epiteliu asemănător pielii și este menținut închis de către fibrele musculare care se organizează formând sfincterul canalului. Lungimea acestui canal crește direct proporțional cu creșterea numărului de lactații (9).

Rozeta lui Furstenburg este reprezentată de 6-10 falduri sau pliuri longitudinale ale mucoasei. Faldurile rozetei pot suprapla deschiderea canalului papilar atunci când crește presiunea în ugerul plin. De asemenea, rozeta lui Furstenburg poate constitui locul major de intrare pentru leucocitele care părăsesc epiteliul papilar și pătrund în cisterna papilară, implicându-se astfel în apărarea locală împotriva instalării mamitelor (19, 22).

Inelele cricoide sau faldurile anulare marchează regiunea din porțiunea terminală proximală a cisternei papilare, delimitând această zonă de cisterna glandulară. Aceste inele nu sunt întotdeauna vizibile la disecția glandei mamare (11).

Cisterna papilară (sinus papillaris) reprezintă cavitatea existentă în structura papilei mamare (mamelonului) care se continuă cu cisterna glandulară și care prezintă în interior numeroase falduri longitudinale și circulare ale mucoasei.

Cisterna glandulară (sinus lactiferus) denumită și cisterna ugerului se deschide direct în cisterna papilară.

Ocazional, se poate forma un sept conjunctiv între cele două cisterne ducând la apariția unui sfert așa-zis „orb” deoarece nu poate elibera laptele (anomalie care se corectează ușor chirurgical) (10, 12).

Cisterna glandulară funcționează ca loc de stocare a laptelui și variază foarte mult ca formă și dimensiune. Frecvent, se pot forma buzunărașe în mucoasa cisternei, cel mai adesea în porțiunea terminală a canalelor lactifere mari (10, 11).

Pentru a menține glanda mamară atașată în regiunea ingvinală, în mod corespunzător este necesară existența unui **sistem suspensor** puternic (de exemplu, ugerul unei vaci din rasa Holstein cu producție ridicată cântărește aproximativ 55 kg: 25 kg când este gol, plus 30 kg în lactație).

Sistemul de ligamente și alte țesuturi implicate în atașarea ugerului constituie un element extrem de sensibil și critic, de care depinde o lactație eficientă (Fig. 2).

În suportul ugerului sunt implicate șapte elemente:

- **Pielea** – este considerată un suport minor.
- **Fascia superficială** – țesutul subcutanat areolar – este situată imediat sub piele.
- **Țesutul conjunctiv dens neorientat** – realizează o legătură între suprafața dorsală a sferturilor anterioare și peretele abdominal. Slăbirea acestei legături cauzează desprinderea ugerului de peretele abdominal.
- **Tendonul subpelvian** – nu face parte, în mod direct, din aparatul suspensor al ugerului, dar stă la originea ligamentului suspensor lateral superficial și a celui profund. Nu formează un strat tisular continuu dar se atașează de pelvis în mai multe puncte.
- **Ligamentul suspensor lateral superficial** – derivă din tendonul subpelvian și este format din țesut conjunctiv fibros (poate conține și fibre elastice în număr mic). Acest ligament se extinde anterior și ventral până ajunge la uger, pe care îl înconjoară.
- **Ligamentul suspensor lateral profund** – este mai mic în grosime decât stratul superficial și este alcătuit din țesut fibros. De asemenea, are originea în ligamentul subpelvian și se extinde ventral, alături de ligamentul suspensor lateral superficial. Acest ligament se atașează de suprafața convexă laterală a ugerului prin numeroase lamele, care pătrund în țesutul secretor, formând septurile conjunctive (6, 9, 22). Atât ligamentul suspensor lateral superficial cât și cel profund conferă un suport substanțial al ugerului.

Ligamentele suspensoare laterale stâng și drept nu se unesc în regiunea ventrală a ugerului, iar structura lor fibroasă nu le permite întinderea pe măsură ce glanda mamară secretă laptele. Astfel, în perioada de lactație, numai zona centrală a ugerului tinde să se distanțeze de corp (Fig. 3).

Canalele lactifere ale celor patru sferturi (glande mamare) nu se intersectează. Astfel, dacă se injectează o substanță colorată (indicator) într-un sfert, aceasta nu va difuza și în celelalte sferturi.

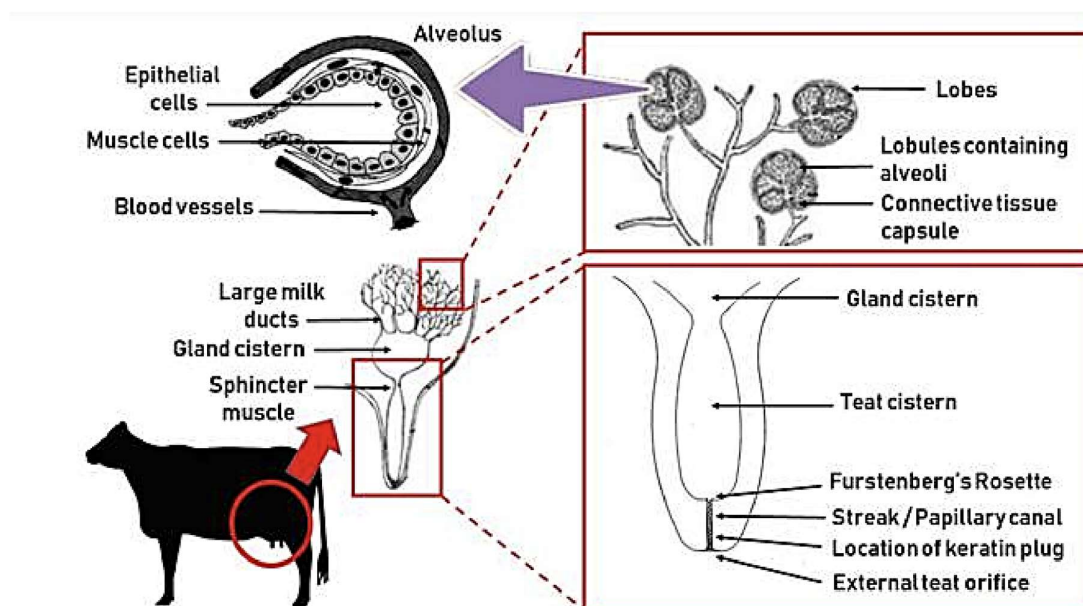


Figura 2. Anatomia glandei mamare (16).

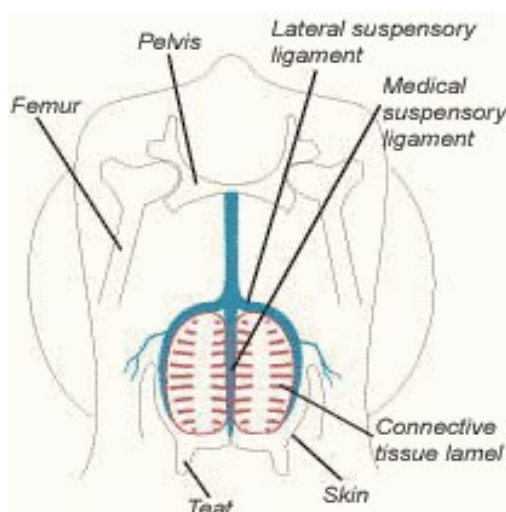


Figura 3. Reprezentarea schematică a sistemului suspensor al ugerului. Schematic picture of the suspensory structure of the udder (22).

Deoarece fiecare sfert este separat, nu are loc un transfer de lapte dintr-un sfert în celălalt, dar antibioticele pot difuza în uger, datorită rețelei vasculare foarte bogate din structură (3, 10).

Ligamentul suspensor median –

reprezintă elementul cel mai important din sistemul suspensor al ugerului la vacile de lapte. Este alcătuit din două straturi de țesut elastic care provin din fascia peretelui

abdominal și care se atașează de suprafețele mediane late ale celor două jumătăți ale ugerului. Ligamentul suspensor median este foarte rezistent la întindere.

Este capabil de extensie, pe măsură ce laptele se secretă și permite creșterea în greutate a ugerului.

Este localizat în centrul de greutate al ugerului, conferind o suspensie echilibrată și simetrică, astfel încât, chiar dacă restul de ligamente ar fi distruse, glanda mamară poate rămâne atașată în regiunea ingvinală a corpului (10).

Structura internă a glandei mamare la vacă

Structura internă a glandei conține:

- **Țesut conjunctiv** – reprezentat de țesutul fibros (colagen) și de țesutul adipos (adipocite);
- **Țesut secretor** – reprezentat de celulele epiteliale secretoare specializate în secreția laptelui (10).

Raportul țesut conjunctiv / țesut secretor variază în funcție de individ și de gradul de dezvoltare a glandei mamare, fiind optim pentru o activitate secretorie eficientă, în cazul în care țesutul glandular este reprezentat în proporție de 75 - 80% (19).

Țesutul secretor al ugerului este organizat în lobi, fiecare lob fiind alcătuit din mai mulți lobuli. Fiecare lobul conține un număr variabil de alveole secretoare.

Alveolele (acinii)

Sunt structuri asemănătoare unor săculeți unde se sintetizează și se secretă laptele.

Alveola este considerată unitatea discretă de secreție a laptelui. Lumenul alveolar este căptușit de un singur strat de celule epiteliale secretoare (11, 16).

Diametrul fiecărei alveole este cuprins între 50 și 250 nm. Epiteliul glandular este înconjurat de celule mioepiteliale contractile care se contractă ca răspuns al acțiunii ocitocinei, conducând la eliberarea laptelui din lumenul alveolar în canale lactifere mai mici.

Alveola este căptușită, peste celulele mioepiteliale, de țesut conjunctiv. Rețeaua capilară care vascularizează alveolele secretoare este componenta țesutului conjunctiv stromal interlobular (11, 17).

Lobulii sunt grămezi de 150-220 alveole încapsulate într-un strat de conjunctiv ($\approx$ 7-8 mm diametru).

Lobii sunt formați din numeroși lobuli delimitați de țesut conjunctiv.

Sistemul de canale lactifere

Canalele sau ductele lactifere sunt tubi prin care laptele este transportat din alveole până în cisterna glandulară.

Canalele interlobare sau principale care drenează laptele din mai mulți lobuli sunt căptușite de un epiteliu bistratificat cu celule nesecretoare asociate cu numeroase celule mioepiteliale (11, 18).

Canalele intralobare se găsesc plasate în interiorul lobului și drenează laptele din mai multe regiuni ale lobului respectiv. Canalele intralobulare sunt canale mici existente în lobuli.

Canalele interlobulare sau secundare, care drenează laptele din mai mulți lobuli, prezintă un epiteliu monostratificat alcătuit din celule secretoare, înconjurat de celule mioepiteliale foarte sensibile la acțiunea ocitocinei.

Canalele intercalare sau terțiare părăsesc alveolele și au dimensiunile cele mai mici (2, 4, 6, 11, 19).

Sistemul vascular

Sistemul sanguin asigură alimentarea continuă cu substraturi pentru sinteza laptelui.

Se știe că toți precursorii laptelui provin din sânge, majoritatea autorilor considerând că pentru fiecare unitate de lapte sintetizat prin ufer trec 400 - 500 de unități de sânge prin uger ($\sim$ 280 ml pe sec).

Creșterea de 2-6 ori a fluxului sanguin în glanda mamară, începând cu 2-3 zile de pregătire crește eficiența extragerii componentelor din sânge.

Scăderea producției de lapte, odată cu înaintarea lactației nu este datorită scăderii fluxului sanguin, ci mai degrabă pierderii celulelor epiteliale secretoare prin fenomenul de apoptoză (22).

Vascularizația glandei mamare este extrem de importantă pentru funcționarea eficientă a acesteia deoarece toți precursorii laptelui provin din sânge (Fig. 4).

În urma unui experiment, s-a constatat că administrarea glucozei intravenos în artera iliacă externă conduce la creșterea sintezei de lactoză în lapte, dar are ca efect negativ scăderea sintezei de lipide și proteine precum și reducerea circulației sangvine în glanda mamară (2, 4, 11).

Un procent de 8% din volumul total de sânge este cuprins în volumul total al ugerului unei vaci lactante.

Pentru a produce 20 de litri de lapte/zi, prin glanda mamară a unei vaci în lactație trebuie să circule 10000 l de sânge, revenind 500 l pentru fiecare litru de lapte. Aceeași cantitate de lapte este produsă, secretată, stocată și eliberată zilnic succesiv dintr-un țesut secretor cu o greutate de 25 kg.

Aceste corelații au în vedere existența unui țesut secretor extins, un aport sangvin adecvat și un țesut conjunctiv de susținere.

Debitul circulației sangvine poate fi determinat pe minut și are o valoare aproximativă de 20-30% din debitul sangvin total (1, 2, 18).

Vasele sangvine care asigură suportul nutritiv celor două jumătăți ale ugerului nu se intersectează, deși câteodată pot exista unele excepții minore (11, 15).

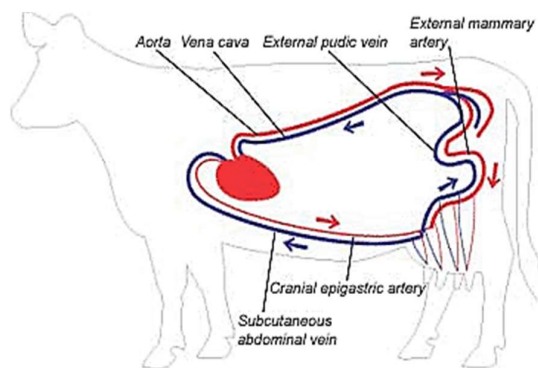


Figura 4. Reprezentare schematică a sistemului vascular al ugerului la vacă, ilustrând suportul arterial și venos (21).

Sistemul arterial

Din cord, sângele oxigenat ajunge în uger prin artera aortă. În zona pubisului, artera aortă se ramifică în arterele iliace comune.

Acestea se vor ramifica, la rândul lor, în artera iliacă internă și externă.

- **Artera iliacă externă** devine artera femurală (care vascularizează membrele posterioare), din care se va desprinde o ramură ce formează artera pudendă externă și artera abdominală posterioară.
- **Artera pudendă externă** trece prin canalul ingvinal, părăsind cavitatea abdominală, și devine artera mamară (≈ 21 cm).

Odată pătrunsă în uger, artera mamară se ramifică în artera mamară cranială (anterioară) și artera mamară caudală (posterioară), care vor da mai departe ramificații colaterale.

O cantitate mai mică de sânge ajunge în glanda mamară prin artera perineală (ramură a arterei iliace interne), care vascularizează numai sferturile posterioare.

Imediat sub inelul ingvinal, artera pudendă formează o curbă în forma literei S – flexura sigmoidă, care permite distensia descendentă a ugerului pe măsură ce se secretă laptele, fără a afecta vasele sangvine (10).

Sistemul venos

Venele care părăsesc glanda mamară au un traiect antiparalel cu arterele. Există trei vene importante în fiecare jumătate a ugerului care transportă sângele neoxigenat:

- **Vena pudendă externă** care părăsește ugerul pe un traiect antiparalel cu artera pudendă externă (2-3 cm diametru).
- **Vena abdominală subcutanată** se găsește în porțiunea terminală cranială a sferturilor anterioare și străbate peretele abdominal (1 – 2,5 cm diametru). Este o venă cu un diametru larg, vizibilă sub pielea zonei ventrale a abdomenului, care va pătrunde în cavitatea abdominală la nivelul procesului xifoid și se unește cu vena cavă.
- **Vena perineală** părăsește sferturile caudale antiparalel cu artera perineală (0,5 cm diametru). Această venă transportă mai puțin de 10 % din sângele care părăsește ugerul.

Anastomozele care se realizează între venele mamare anterioare și posterioare dau naștere unui „cerc venos” care, la rândul lui, previne blocarea circulației sangvine în uger, în timpul decubitului (10, 15).

Sistemul nervos

În ceea ce privește sistemul nervos al glandei mamare, există câteva aspecte importante.

- Inervația ugerului este difuză comparativ cu alte țesuturi.
- În glanda mamară, nervii simpatici sunt asociați arterelor și nu inervează alveolele secretorii.
- Nervii senzitivi sunt localizați în papile și în piele și sunt implicați în transmiterea ascendentă a reflexului de ejecție a laptelui.
- Sistemul secretor și respectiv celulele mioepiteliale nu prezintă inervație, acestea contractându-se numai ca răspuns al acțiunii mesagerilor endocrini (ocitocina).
- Puține terminații nervoase pătrund în profunzimea glandei mamare și, din acest motiv, biopsia sau intervențiile chirurgicale pot fi efectuate utilizând numai anestezie locală.

Sistemul limfatic

Sistemul limfatic asigură mijloacele de echilibrare a dinamicii fluidelor în țesut.

Moleculele mari, proteinele, metabolizii, produșii de secreție, nu revin la drenaj venos, dar sunt identificați în spațiile interstițiale, perturbând echilibrul normal al presiunii osmotice din țesuturi, această dereglare a schimbului de lichide, va antrena trans-capilar excesul de lichid care se acumulează în spațiile interstițiale. Lichidele extracelulare drenate din țesut înapoi în sânge prin rețeaua limfatică conțin limfocite și macrofage în limfă noduri, un răspuns imun la bacterii și străine transport vitamina K, lipide (1, 16).

Multe molecule de dimensiuni diferite, în special proteinele, părăsesc capilarele, dar nu toate se reîntorc în circulația sangvină. Acestea, împreună cu metabolizii celulari și anumiți produși de secreție se găsesc în spațiul extracelular (interstițial).

Dacă aceste molecule rămân în spațiul interstițial, în țesut apare un dezechilibru al presiunii osmotice, care va îngreuna schimbul transcapilar de fluide. În acest fel, excesul de fluid se va acumula în spațiul interstițial conducând la apariția edemului tisular (16).

Funcțiile sistemului limfatic în general și în glanda mamară, în special, sunt următoarele:

- Prin sistemul limfatic, fluidele extracelulare sunt drenate din țesut și reintră în circulația sangvină.
- Sistemul limfatic conține un număr mare de leucocite, în principal limfocite și macrofage, concentrate în limfonoduri. Leucocitele se mobilizează și inițiază răspunsuri imune împotriva bacteriilor și a structurilor „non-self”.
- Rețeaua limfatică are rol în transportul unor componente absorbite la nivel intestinal, cum sunt lipidele (10, 19).

Rețeaua limfatică își are originea în spațiul interstițial unde se formează capilarele limfatice. Acestea sunt asemănătoare capilarelor sangvine, dar sunt mult mai permeabile și cu o rezistență scăzută la pasajul fluidelor.

Capilarele limfatice nu prezintă membrane bazale și converg în vase limfatice mai mari. Circulația limfatică este unidirecțională, de la țesuturi, prin vasele limfatice, până în vena cavă. Limfa este un fluid clar, incolor, cu o compoziție similară plasmei sangvine.

Modificările care apar în plasma sangvină se răsfrâng și asupra plasmei limfatice. Concentrația proteică plasmatică a limfei este mult mai scăzută comparativ cu cea sangvină (1,5% pentru limfă și 6% pentru sânge).

Proteinele specifice diferă, de exemplu, albumina are o greutate moleculară mai mică decât globulinele și părăsesc capilarele mult mai rapid, astfel că raportul albumine/globuline este 1:8 pentru plasmă și 2:5 pentru limfă.

Concentrația proteică limfatică variază invers proporțional cu rata de formare a limfei iar rata de filtrare variază în funcție de țesut. În ficat și intestin, limfa conține 5% proteine comparativ cu extremitățile, unde concentrația proteică ajunge la 0,5%.

Circulația limfatică este, de obicei, lentă, fiind influențată în primul rând de rata de formare a limfei. În uger, aproape toate vasele limfatice trec prin limfonodurile supramamare.

De obicei, există unul sau două limfonoduri în fiecare jumătate a ugerului (Fig. 5).

Uneori pot exista chiar 7 limfonoduri / jumătate. Frecvent, există limfonoduri accesorii situate în profunzimea glandei și limfonoduri superficiale situate imediat sub piele.

Vasele limfatice părăsesc glanda mamară prin inelul ingvinal (similar circulației sangvine).

În cazul apariției mamitei, în limfonoduri crește rata de proliferare și eliberare a limfocitelor în vasele limfatice, care ajung în circulația sangvină a ugerului pentru a iniția un răspuns imun adecvat (5, 10, 13).

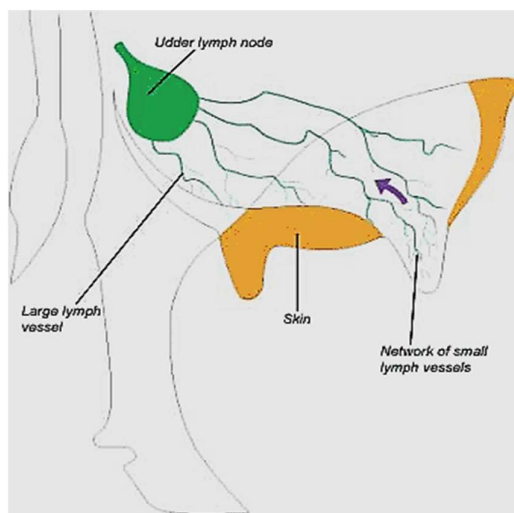


Figura 5. Sistemul limfatic al ugerului la vacă (17,21).

Histologia și citologia glandei mamare

Glandele mamare sunt glande tubulo-alveolare care provin din transformarea glandelor sudoripare. Alveolele secretorii prezintă un epiteliu monostratificat columnar al cărui celule variază marcant din punct de vedere al înălțimii în timpul diferitelor stadii de activitate secretorie (Fig. 6).

La scurt timp după producerea laptelui, alveolele încep o nouă fază secretorie. În acest moment, lumenul este parțial închis iar epiteliul prezintă o suprafață neregulată (6, 19).

Privite în ansamblu, celulele epiteliale columnare (*lactocitele*) prezintă, în porțiunea bazală, un reticul endoplasmatic rugos foarte bine dezvoltat iar în porțiunea apicală, picături de lipide aflate în strânsă legătură cu mitocondriile și veziculele secretate, încărcate cu micelii proteice lactoformatoare (2, 18).

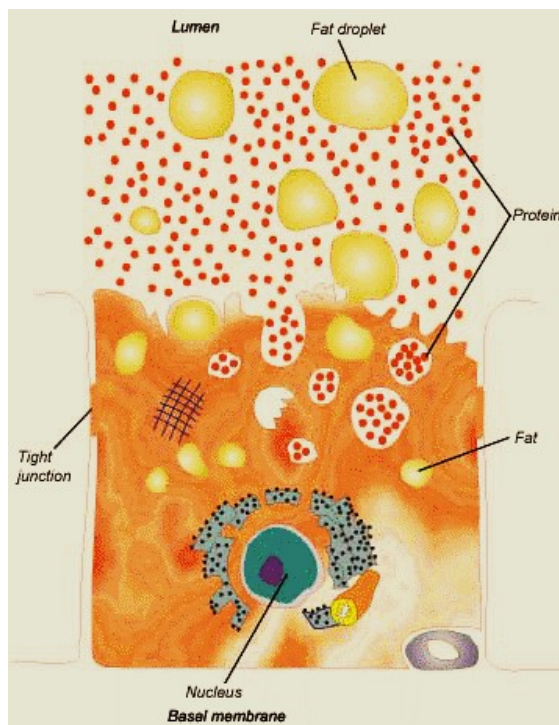


Figura 6. Reprezentarea schematică a celulei epiteliale alveolare (21).

Deoarece ciclul secretor este continuu, picăturile de lipide se deplasează spre polul apical al celulei, traversează membrana celulară și ajung în lumenul alveolar, fapt ce explică o secreție de tip *apocrin*.

Aceste picături de lipide eliberate sunt înconjurate de o cantitate variabilă de citoplasmă și de plasmalemă desprinsă din membrana celulară (14, 17, 18).

Acumularea picăturilor de lipide se exprimă prin aspectul franjurat al suprafeței apicale al celulelor. Frecvent, picături mici de lipide pot conflua și forma o picătură de grăsime unică de dimensiuni mari. Membranele laterale ale celulelor sunt, de obicei, neobservabile (14, 17, 18).

Veziculele încărcate cu micelii proteice se deplasează și ele spre suprafața celulei și sunt eliberate prin exocitoză. Prin urmare, laptele este produs atât prin secreție apocrină cât și prin secreție *merocrină*. În timpul procesului de secreție, nucleul poate fi plasat bazal sau apical. Uneori, nucleul poate fi eliberat în lumen și devine parte componentă a produsului secretat (3, 6, 14, 18).

Celulele epiteliale sunt supuse unor mari variații de structură și arhitectonică și cu toate acestea, sunt strâns legate una de alta, prin numeroase dispozitive speciale de legătură intercelulară. Prezența și numărul acestor structuri de legătură exprimă gradul de solicitare mecanică la care este supus un epiteliu (19).

Celulele epiteliale prezintă un turnover rapid, fapt care implică o regenerare celulară sincronă în scopul reglării diviziunii, diferențierii și autoconservării.

În epiteliile glandulare mamare este necesar ca spațiile intercelulare să fie complet închise pentru a evita pierderile de lichid interstițial din țesutul conjunctiv subadiacent și pentru a evita pătrunderea în organism a bacteriilor (7, 16, 19).

Joncțiunile intercelulare care asigură etanșeitatea structurilor epiteliale se formează și evoluează odată cu celulele epitelului mamar și suferă fenomene de degenerare odată cu desprinderea celulelor îmbătrânite.

Aceste structuri de legătură sunt împărțite în trei categorii funcționale, după cum urmează:

- *joncțiuni de adezivitate* – care asigură aderarea mecanică a celulelor,
- *joncțiuni impermeabile* – care asigură etanșeitatea epitelului și
- *joncțiuni de comunicare* – care mediază trecerea unor molecule de dimensiuni mici

(ioni, glucide aminoacizi, nucleotide, hormoni, vitamine etc.) de la o celulă la alta (14, 17, 18).

Celulele epiteliale glandulare funcționează ca o barieră selectivă, care separă fluidele din diferite compartimente ale țesutului mamar, menține diferențele chimice dintre acestea și nu permite trecerea directă a substanțelor aflate la polul vascular al celulelor în lumenul alveolelor mamare secretorii (14, 17, 18).

Funcția de barieră selectivă este îndeplinită de joncțiunile impermeabile, plasate la polul apical al celulelor, care realizează transportul transepitelial, limitând difuzarea substanțelor prin spațiul intercelular.

Joncțiunile de comunicare (gap) asigură cooperarea metabolică a celulelor secretorii epiteliale cu importanță deosebită în embriogeneză și implicit în mamogeneză (are loc o distribuie a substanțelor trofice, înainte ca sistemul circulator să se formeze), constituind, de asemenea, o cale de transmitere a semnalelor chimice la distanță (7, 18; 19).

În cursul lactogenezei, celulele secretorii trec printr-un însemnat proces de diferențiere, volumul lor crescând considerabil, iar în citoplasmă se evidențiază complexul Golgi și reticulul endoplasmatic foarte bine reprezentat, alături de numeroase mitocondrii (sinteza laptelui este un proces care se realizează cu un consum mare de energie), celula devenind aptă încă dinaintea inițierii acestui proces.

Începând din acest stadiu, lactocitele nu se mai multiplică și evoluează inevitabil spre epuizare și dispariție.

Producerea continuă a laptelui determină mărirea lumenului alveolar și fuzionarea parțială a alveolelor adiacente.

La sfârșitul ciclului secretor, celulele epiteliale prezintă o formă cubică și chiar pavimentoasă. În lumenul alveolar al glandei mamare pot să apară mai multe tipuri celulare cum ar fi: celule epiteliale descumate, leucocite și macrofage, toate fiind componente ale laptelui, pe perioada lactației.

Oricum, macrofagele și leucocitele, în special în timpul lactației timpurii, sunt predominante, fiind considerate componente ale colostrului (7, 18, 19).

Rata și dinamica activității alveolelor mamare este corelată cu nivelul producției de lapte și cu durata lactației.

Celulele mioepiteliale prezente în structura lobulului sunt foarte sensibile și se contractă ca răspuns la acțiunea ocitocinei (eliberată de către neurohipofiză), forțând, în acest fel, laptele să pătrundă din unitățile secretorii în sistemul canalicular (Fig. 7).

Înainte de muls, aproximativ 20-30% din cantitatea de lapte este repartizată în sinusul lactifer și aproximativ 55-65% în țesutul lobulo-alveolar, contracția celulelor mioepiteliale constituind factorul principal responsabil de ejecția laptelui (18).

Țesutul interstițial la glandei mamare asigură un important suport structural pentru unitățile secretorii și conține vase sangvine, vase limfatice și nervi.

Fiecare unitate secretorie este înconjurată de țesut conjunctiv lax, care prezintă un plex extins de capilare sangvine și limfatice. În structura stromei, plasmocitele și limfocitele se găsesc alături de fibroblaste, numărul lor crescând la parturiție, atunci când începe secreția colostrului (Banks, 1981).

Grupuri de unități secretorii tubuloalveolare formează *lobuli*, care sunt separați prin septuri de țesut conjunctiv (Fig. 8).

Lobulii glandulari nu se găsesc, în același timp, în aceeași fază secretorie. Astfel, unii lobuli se pot găsi în faza terminală a ciclului lor secretor, fiind saturați cu lapte, în timp ce alți lobuli își încep activitatea secretorie.

Prin urmare, o singură secțiune histologică poate prezenta lobuli în diferite stadii de activitate secretorie. În mod normal, toate alveolele dintr-un lobul se găsesc aproximativ în aceeași fază de secreție (6, 19).

Țesutul conjunctiv interlobular este subțire și conține canalele lobulare, vasele sangvine și limfatice mai mari.

Sistemul glandular de canale începe cu *canalul intralobular*, care prezintă un epiteliu monostratificat cubic, cu excepția porțiunii proximale, care este căptușită cu un epiteliu monostratificat columnar secretor.

Grupul de unități secretorii (acini) drenate de același canal excretor intralobular, formează o unitate numită *adenomer* (6, 19).

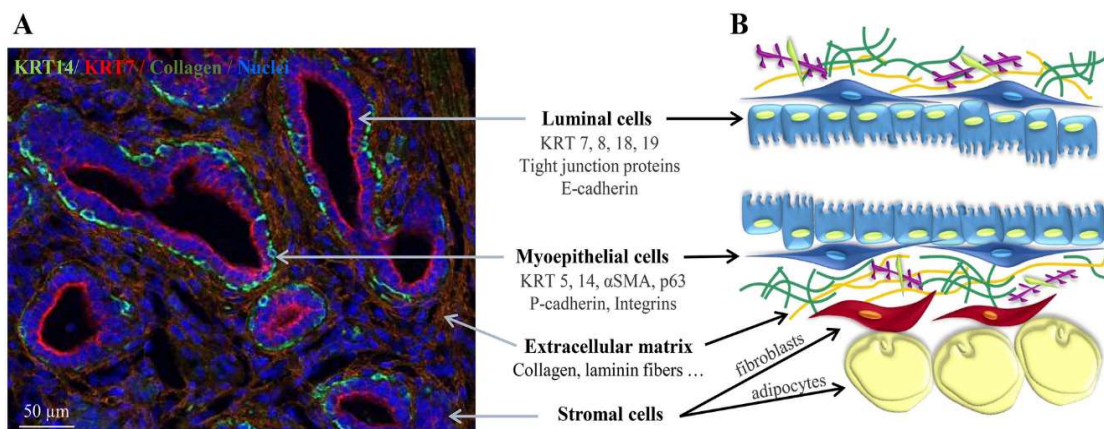


Figura 7. Organizarea epiteliului în glanda mamară a vacilor care alăptează (8).

Secțiune de țesut mamar analizată prin imunofluorescență indirectă și marcată pentru keratinele KRT14 și KRT7 și collagen de tip I pentru matricea extracelulară. Nucleii au fost contracolorați cu DAPI. B Reprezentare schematică a stratului dublu epitelial cu celule luminales și mioepiteliale, toate separate de celulele stromale prin lamina bazală constituită din proteine de matrice extracelulară. Proteinele prezente în fiecare tip de celulă sunt indicate la mijloc. αSMA mușchi neted actină alfa, cheratina KRT. Bară de scară = 50 μM (.....).

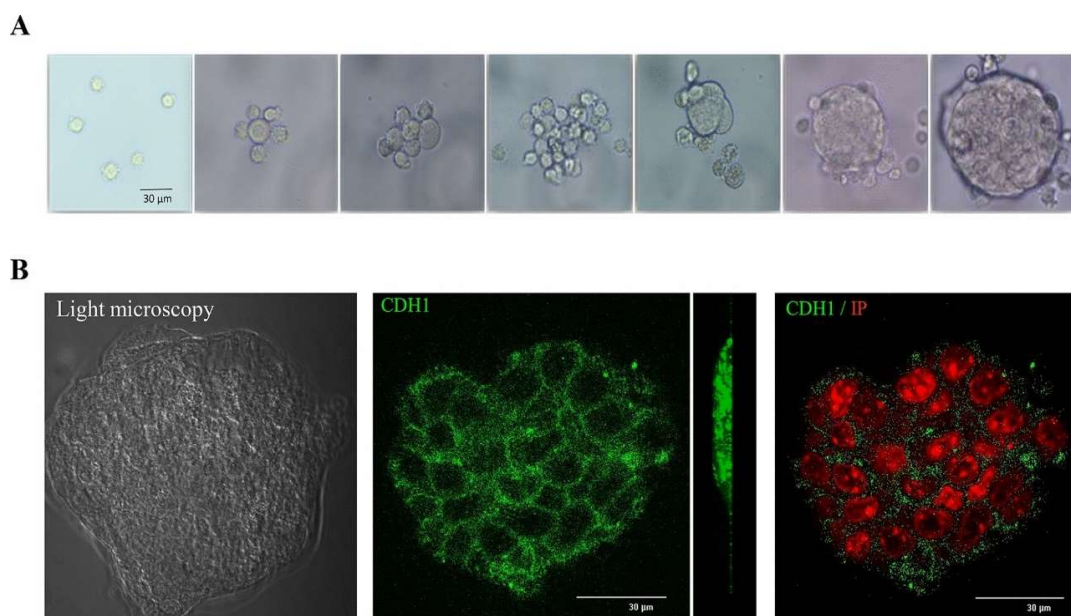


Figura 7. Cultură celulară tridimensională a celulelor epiteliale mamare cu gel Matrigel® (8).

A. Imagini de microscopie luminoasă ale formării mammosferei prin auto-asamblare celulară (linie celulară BME-UV1, mărire ×10) din ziua însămânțării până în ziua 9 a culturii.

B. Imagini de microscopie confocală ale unei secțiuni de mammosferă în lumină vizibilă (stânga) și în urma imunofluorescenței indirecte cu anticorpi anti-E-cadherină (CDH1, vedere ortogonală în panoul din dreapta) și co-etichetare cu iodură de propidiu (colorarea nucleelor, CDH1/IP).

Bară de scară = 30 μM.

Canalele intralobulare confluează și formează *canalele lobulare*, care prezintă un epiteliu monostratificat cubic sau columnar nesecretor. Canalul lobular este considerat canalul excretor principal pentru un lobul.

Numeroase canale lobulare se unesc și formează *canalul lobar*. Acesta este canalul excretor pentru un lob și prezintă un epiteliu bistratificat cubic sau columnar.

Pe lângă funcția de excreție a laptelui, canalele lobare se pot dilata și pot servi la stocarea laptelui (Banks, 1981; Șincai, 2000).

Numeroase canale lobare drenează laptele în sinusul glandular (cisterna glandulară), care prezintă același tip de epiteliu. Acest sinus este un compartiment comun pentru fiecare sfert mamar, și este situat la baza lor.

Volumul cisternei este foarte variabil. O ușoară constricție sau faldul anular separă sinusul glandular de sinusul papilar, cel din urmă prezentând un epiteliu bistratificat columnar (2, 19).

Faldul inelar care separă cele două sinusuri nu este întotdeauna vizibil. Cele două cisterne formează împreună sinusul lactifer.

Sinusul papilar se continuă cu canalul papilar, care prezintă un orificiu intern marcat de schimbarea bruscă a tipului de epiteliu, și anume devine multistratificat pavimentos cheratinizat. Tunica mucoasă din această zonă este organizată în falduri longitudinale, numită rozeta lui Furstenburg (6, 7, 9, 19).

Epiteliul canalului are o structură asemănătoare epidermei și se continuă cu orificiul extern (2, 19).

Țesutul conjunctiv al glandei mamare variază în funcție de poziția lui în organ.

Țesutul conjunctiv intralobular prezintă o distribuție difuză, este format din țesut conjunctiv areolar (lax) și conține o rețea capilară foarte extinsă. Numeroase celule mioepiteliale sunt asociate intim alveolelor și canaliculilor secretori.

Țesutul conjunctiv interlobular (intralobar) și interlobar este, de asemenea, lax, cu numeroase fibre elastice și de colagen, vase sangvine, limfatice și nervi.

Canalele excretorii mai mari au asociate benzi de celule musculare netede și fibre elastice dispuse helicoidal (2, 6, 19).

Capsula glandei mamare este formată din țesut conjunctiv fibroelastic, cu un conținut mai mare în fibre elastice, împărțind glanda mamară în cele patru sferturi.

Membrana externă a capsulei este formată din țesut conjunctiv fibros dens alb (orientat), care cuprinde ligamentul suspensor lateral. Ligamentul suspensor median este bogat, în special, în fibre elastice (2).

Tunica mucoasă și țesutul conjunctiv asociat (lamina propria și submucoasa) din sinusul și canalul papilar se găsesc în strânsă legătură și se continuă cu derma și epiderma pielii, care acoperă papila mamară.

Epiteliul este bistratificat columnar, și se continuă cu lamina propria a țesutului conjunctiv areolar, bogat în fibre elastice. Nu există o submucoasă distinctivă (Fig. 9).

Tunica musculară este reprezentată de benzi de țesut muscular neted (2, 6, 10).

Fibrele musculare netede formează un sfincter atât în zona orificiului intern al canalului papilar, cât și la joncțiunea dintre sinusul papilar și sinusul glandular. Vasele sangvine și limfatice asociate straturilor musculare netede prezintă un perete subțire și se dispun longitudinal.

Țesutul conjunctiv periferic mușchilor netezi este reprezentat de derma pielii (țesut conjunctiv dens neorientat), care prezintă o structură tipică cu excepția faptului că, în cazul glandei mamare, este bogată în fibre elastice (2, 6, 19).

Involuția glandei mamare începe imediat după încetarea lactației sau după întreruperea bruscă a suptului sau mulsului, când apare distensia alveolelor secretorii determinată de acumularea laptelui în lumen.

Dacă produsul de secreție nu va fi eliberat din alveole, timp de câteva zile, în celulele epiteliale începe un proces degenerativ și laptele va fi absorbit treptat.

Caracteristică pentru glanda mamară în involuție este prezența țesutului conjunctiv în proporție mai mare în detrimentul elementelor glandulare (Fig. 10).

În parenchimul glandular involutiv, se găsesc doar câteva alveole secretorii dispuse izolat și puține ramificații ale sistemului canicular. Cele două elemente structurale glandulare prezintă un epiteliu monostratificat cubic, cu predominarea celulelor mioepiteliale subiacente.

Septurile de țesut conjunctiv sunt subțiri și pot apare adipocite dispuse izolat sau în cuiburi. În structura alveolelor, a canalelor lactifere sau în țesutul interstițial sunt prezente, în cantități semnificative, limfocitele și limfoplasmocitele. De asemenea, în lumenul alveolar se observă

prezența unor corpi refringenți de cazeină, numiți *corpora amylacea* (2).

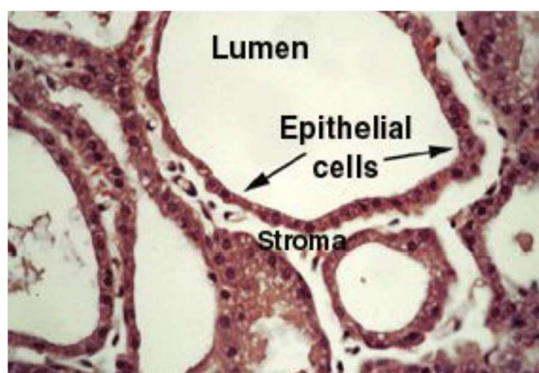


Figura 9. Structura alveolelor (acinilor) la vacă (11)

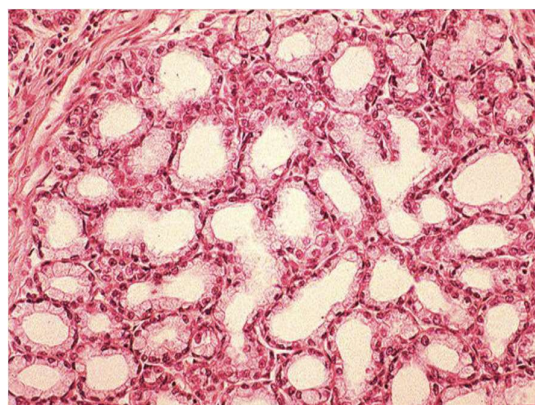


Figura 10. Aspectul glandei mamare și la vacă: a, b - repaus mamar; c,d - lactație (11, 21)

Mecanismul celular al sintezei și secreției laptelui

Laptele este produsul de secreție al glandei mamare, elaborat pe baza unor procese de sinteză și filtrare selectivă, cu sediul în structurile lactifere.

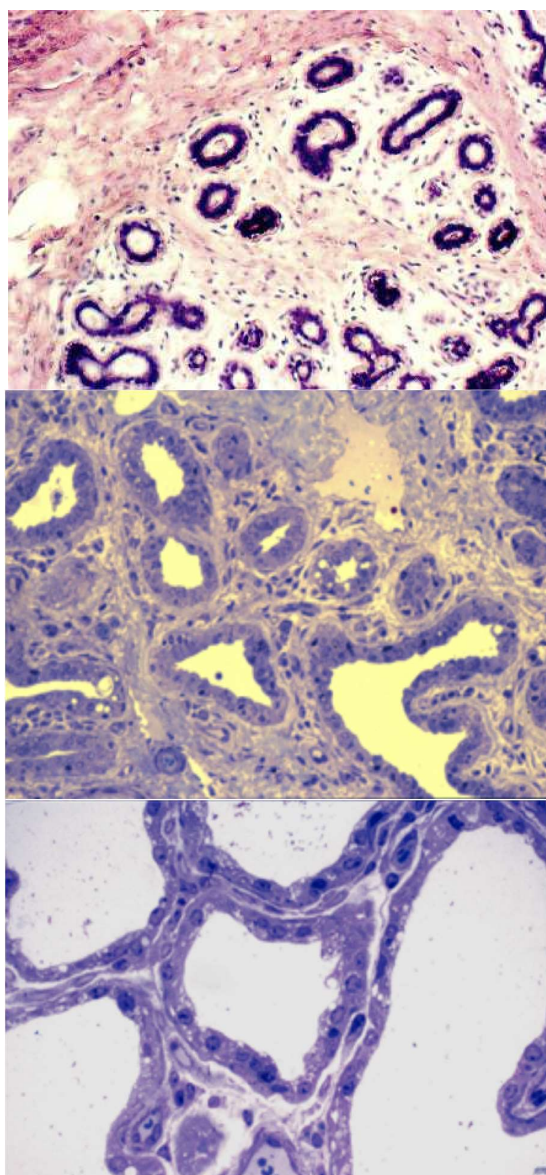
Sinteza laptelui se realizează cu participarea unui material biologic preformat și vehiculat prin intermediul circulației sanguine generale.

Majoritatea constituenților din lapte – grăsimile, lactoza și aproape toate proteinele – sunt produși în celulele epiteliale alveolare mamare pe seama substanțelor precursorare din sânge, în timp ce alți constituenți – apa, imunoglobulinele, vitaminele și sărurile minerale – se integrează în produsul final, prin transport direct (2, 5, 18).

În stadiul de lactație, în celulele epiteliale din glanda mamară se sincronizează patru procese secretorii: exocitoza, sinteza și secreția lipidelor, secreția transmembranară a ionilor și apei și transcitoza din spațiul interstițial a unor proteine extraalveolare, cum ar fi imunoglobulinele, hormonii și albuminele. Al V-lea proces, *secreția paracelulară*, permite transferul direct de componente din spațiul interstițial în lapte.

Această cale este accesibilă în glanda mamară numai pe perioada de gestație, permițând transferul de molecule cel puțin la fel de mari, ca și greutatea moleculară, și de intacte, cum sunt imunoglobulinele (Fig. 11).

Calea paracelulară este inaccesibilă când glanda mamară se află în perioada de lactație



intensă, când se formează o barieră impermeabilă între lapte și spațiul interstițial.

Această barieră se poate deschide în perioada de involuție a glandei mamare sau în cazul apariției mamitelor (14, 18).

Existența unei selecții active la nivelul epiteliului glandular, determină uneori pentru același constituent concentrații sanguine și lactice foarte diferite (18).

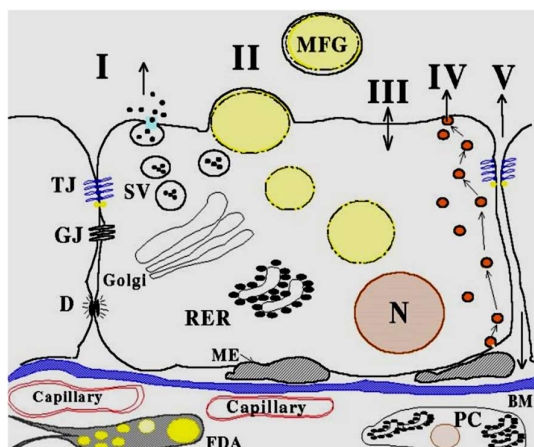


Figura 11. Reprezentarea schematică a celulei alveolare în faza de secreție (13):

N – nucleu;
TJ – joncțiuni impermeabile;
GJ – joncțiuni gap;
D – desmozom;
SV – veziculă secretorie;
FDA – adipocit;
PC – limfoplasmocit;
BM – membrane bazală;
ME – celulă mioepitelială;
RER – reticul endoplasmatic rugos;
I – exocitoză; II – secreția apocrină; III – transportul apical; IV – transcitoză și V – calea paracelulară.

Exocitoza

Este procesul prin care vezicule din citoplasmă, care conțin diverse substanțe, fuzionează cu plasmalema și sunt eliminate în afara celulei. Toate celulele sintetizează în mod continuu cantități mici de proteine în scop plastic sau funcțional.

Majoritatea componentelor hidrosolubile din lapte sunt eliberate din celulă prin exocitoză. Pe măsura diferențierii lor, celulele secretorii alveolare mamare sintetizează însă, cantități excesiv de mari de protein (3, 5, 10, 11, 14).

Aminoacizii care pătrund în citoplasma celulelor epiteliale secretorii, prin polul bazal al membranei celulare, trecere care este accelerată de sistem simport de transport activ,

sunt legați de ARN-ul de transport. Sinteza proteinelor se realizează utilizând aminoacizii legați de ARN-ul de transport pentru a descifra mesajul codificat de ARN-ul mesager.

Ribozomii se atașează de membrana reticulului endoplasmatic prin subunitățile lor mari. Proteinele sintetizate și transferate în lumenul reticulului endoplasmatic rugos suferă fenomene de clivaj a secvențelor de aminoacizi de inițiere, de formare a punților disulfidice, de glicozilare și de modificare a unor radicali ai aminoacizilor (3, 5, 10, 11).

Prin aceste modificări multiple, proteinele de secreție își creează structura lor terțiară finală.

Moleculele proteice vor fi apoi transferate în sacii golgieni, cu ajutorul veziculelor formate din membranele reticulului endoplasmatic rugos. În sacii golgieni, polipeptidele suferă mai departe procese de adiție a carbohidraților, fosfaților sau a altor grupări prostetice și vor fi înglobate în veziculele secretorii. În plus, în cursul procesării proteinelor din lapte, veziculele golgiene din celulele alveolare ale glandei mamare în lactație, sintetizează lactoza din precursori: galactoză și glucoza.

Monozaharidele sunt foarte active din punct de vedere osmotic și pătrund din citoplasmă în sacii golgieni (10, 11).

Membrana complexului Golgi este impermeabilă pentru lactoză și din acest motiv, secreția acestora se realizează împreună cu proteinele, veziculele de exocitoză cuprinzând ambele componente (3, 5, 10, 11, 14).

Formarea miceliilor cazeinice începe pe fața „cis” a sacilor golgieni cu condensarea moleculelor de cazeină. Adiția calciului și a fosforului în veziculele secretorii golgiene conduc la maturarea miceliilor de cazeină și la formarea unor particule suficient de dense pentru a fi observabile prin microscopie electronică. Veziculele secretorii reprezintă sursa pentru majoritatea constituenților hidrosolubili ai laptelui, inclusiv citrații, nucleotidele, calciul, fosfații, și probabil ionii monovalenți și glucoza (3, 5, 11).

Oricum, membrana apicală a celulelor alveolare mamare prezintă transportori pentru ionii monovalenți și glucoză, iar concentrația celulară a acestor două substanțe poate fi

ajustată printr-un transport membranal direct (6, 11, 18).

Veziculele secretorii se deplasează spre membrana celulară cu care fuzionează și eliberează conținutul lor în spațiul luminal alveolar. Modalitatea de secreție a laptelui care implică exocitoza este constitutivă în procent ridicat. Acest lucru se traduce prin faptul că, odată începută secreția lactată după parturiție, exocitoza este continuă, produșii secretați nefiind stocați în celulele epiteliale. Apa pătrunde în veziculele golgiene terminale (6).

Sinteza și secreția lipidelor.

Trigliceridele, sintetizate din precursori – acizi grași și glicerol, în reticulul endoplasmatic neted al celulelor alveolare mamare, fuzionează în picături de lipide, care se vor deplasa spre polul apical al celulei.

Precursorii lipidelor din lapte sunt preluați de către celulele epiteliale, în zona laterobazală, prin joncțiuni gap. La bovine, acizii grași cu catena de până la 14 atomi de carbon și aproximativ jumătate din cei cu catena de 16 atomi de carbon sunt sintetizați în celulele epiteliale alveolare mamare, în special din conversia acidului acetic și în mai mică măsură a acidului β -hidroxi-butaric.

Glicerolul provine fie din trigliceridele preluate din sânge (chilomicromi), fie din conversia ad-hoc a glucozei în epiteliul secretor mamar (3, 5, 14).

Picăturile de lipide devin proeminente și vor fi acoperite treptat de plasmalema apicală, separându-se în final de celulă ca globule de grăsime specifice laptelui. Includerea ocazională a unei cantități crescute de citoplasmă în interiorul globulelor permite pătrunderea în lapte și a altor componente citoplasmice (3, 5, 10, 11, 14).

Plasmalema care înconjoară globulele de grăsime îndeplinește două funcții: reprezintă sursa principală de fosfolipide și colesterol pentru nou-născuți și previne fuzionarea globulelor de grăsime în particule mai mari, fapt ce ar îngreuna excreția lor (11, 14).

De asemenea, membrana celulară care înconjoară picăturile de lipide le asigură stabilitatea acestora în suspensie și protejează conținutul față de acțiunea lipazei din lapte.

La bovine, celulele alveolare glandulare prezintă o capacitate remarcabilă de *desaturare* a acizilor grași utilizați în sinteza trigliceridelor, proces deosebit de important, întrucât flora microbiană din prestomacuri saturează acizii grași din furaje, glanda mamară primind astfel pe cale sangvină o cantitate mică de acizi grași nesaturați (3, 5, 10, 11, 14).

Recuperarea de către celula secretorie mamară a membranei pierdute prin acest proces de exocitoză se realizează prin încorporarea membranelor veziculelor secretorii proteice provenite din structurile complexului Golgi (5, 18).

Transportul prin membrana apicală.

În contrast cu alte căi de secreție a laptelui, modalitatea de transport direct a substanțelor prin membrana apicală a celulelor alveolare mamare este mai puțin înțeleasă și cercetată (5, 10, 11).

Anumiți cercetători au conceput o tehnică pentru determinarea moleculelor care pot utiliza această cale, prin infuzarea ascendentă de izotopi ai unor molecule mici, prin canalul papilar la ovine și calcularea cantității de substanțe care a părăsit laptele și a pătruns în circulația sangvină (3, 5, 10, 11, 14)..

În urma acestui experiment, s-a constatat că sodiul, potasiul, clorul, anumite monozaharide și apa sunt permeabile și traversează direct membrana apicală a celulelor secretorii, dar nu și calciul, fosfații și citrații.

Studiile asupra secreției de bicarbonat de sodiu au arătat prezența în membrana apicală a unui canal antiport clor – bicarbonat de sodiu. De asemenea, studiile efectuate cu izotopi stabili au confirmat existența transportului direct al glucozei prin membrana apicală a celulelor secretorii din glanda mamară (3, 11).

Modul cum funcționează secreția directă prin polul apical al celulelor nu este pe deplin cunoscută, din moment ce componentele hidrosolubile ale laptelui se formează cu participarea complexului Golgi și a veziculelor secretorii (3, 5, 10, 11, 14)..

Ceea ce se cunoaște cu siguranță este faptul că acest mecanism de transport și secreție este limitat la un număr modest de molecule mici, deși frecvent multe substanțe

medicamentoase pătrund în lapte prin transferul direct atât prin membrana latero-bazală cât și prin porțiunea apicală a celulelor alveolare mamare. Din acest motiv, multe substanțe terapeutice sunt transferate rapid și eficient în lapte (11, 14).

Transcitoza moleculelor din spațiul interstițial.

Este un fenomen de transport prin vezicule care se deplasează de la o suprafață celulară la alta.

Transcitoza este o formă de transport a macromoleculelor când se formează vezicule care se deplasează în celulă dinspre fața luminală spre fața interstițială sau invers, realizându-se schimbul de substanțe. Uneori, când viteza de formare și de circulație este mare, veziculele pot fuziona și forma canale care străbat celulele de pe o față pe alta (7, 14, 19).

Prin transcitoză are loc secreția albuminei serice și a δ -globulinelor. Dintre cele două tipuri de proteine, δ -globulinele se remarcă prin importanța lor imunologică.

În timpul lactației rămâne disponibilă numai transcitoza. Imunoglobulinele (aparțin în special claselor Ig G și Ig A) care pătrund în lapte prin acest mecanism sunt sintetizate fie de către celulele alveolare și eliberate în spațiul interstițial al glandei mamare, fie de către limfoplasmocitele plasate adiacent laminei propria a membranei bazale sau în alte țesuturi (20).

Imunoglobulinele G prezintă origine sangvină, iar imunoglobulinele A sunt sintetizate de limfoplasmocitele localizate în vecinătatea alveolei mamare (20).

Apariția imunoglobulinelor în lapte este asigurată de prezența receptorilor specifici pentru acestea, care recunosc și rețin moleculele respective, care urmează a fi eliminate prin transcitoză (7, 14, 19, 20).

Multe proteine, hormoni și factori de creștere care apar în lapte din plasma sangvină sunt, de asemenea, secretați prin mecanisme similare, dar mai puțin studiate (14).

Substanțele minerale din lapte au origine sangvină și ajung în secreția lactată tot prin transcitoză, străbătând celula secretoare alături

de proteinele plasmatice (albuminele serice și imunoglobulinele) sau prin exocitoză, fiind înglobate în veziculele proteice, concentrațiile lor fiind reglate prin intermediul presiunii osmotice.

Cu toate că structurile lactifere de la nivel alveolar și canalicular sunt permeabile pentru apă, laptele rămâne izosmotic cu plasma sangvină (5, 18).

Proteinele intacte pot străbate epiteliul glandei mamare din fluidul interstițial în lumenul alveolar, fie prin transcitoză, fie prin mecanism paracelular.

Mecanismul paracelular de secreție permite pasajul substanțelor printre celulele epiteliale. În timpul perioadei de lactație maximă, chiar și pasajul printre celulele epiteliale a unor substanțe cu greutate moleculară foarte mică este împiedicat de structuri asemănătoare manșoanelor, numite joncțiuni impermeabile care mențin celulele foarte strâns legate unele de celelalte (3, 9, 14).

Deși celulele sistemului imun pot ajunge în lapte printre celulele epiteliale, prin diapedeză, joncțiunile se închid etanș, nu formează canale de comunicare și nu permit trecerea de particule (mai mari de 5 nm în diametru) prin locul de migrare a celulei fagocitare (14, 20).

Leucocitele sunt capabile să pătrundă și să traverseze orice epiteliu secretor sau nesecretor, numărul celulelor fagocitare în migrare fiind corelat liniar cu numărul și integritatea joncțiunilor impermeabile și de asemenea, cu intensitatea procesului inflamator acut (dacă există) (10, 14, 20).

În timpul perioadei de gestație, în cazul apariției mamitelor sau după involuția glandei mamare, aceste joncțiuni se slăbesc și permit componentelor din spațiul interstițial să treacă în lapte fără nici o barieră, în același timp putând să pătrundă retrograd componente ale laptelui în citoplasma celulelor secretorii (10, 14).

Această slăbire a joncțiunilor impermeabile este utilă încă din momentul eliberării produșilor de secreție ai laptelui, permițând pătrunderea celulelor inflamatorii și moleculelor cu rol protector în spațiul lactifer iar în perioada involuției fiziologice, substanțele rezultate în urma dezintegrării celulelor glandulare pot fi îndepărtate prin fagocitoză (10, 14).

În cazul în care aceste joncțiuni devin permeabile, în secreția de lapte crește concentrația ionilor de sodiu și clor, fapt deosebit de important în diagnosticarea tulburărilor ce afectează glanda mamară (14).

Bibliografie

1. **Banerjee GC.** (1998). Textbook of Animal Husbandry. 8th Ed., IBH Publishing Co. Pvt. Ltd. New Delhi, pp. 340-380.
2. **Banks W.J.** (1981). *Applied Veterinary Histology*, Williams & William, London.
3. **Bray R.R., Shearer J.K.** (2002). *Milking management I – the udder*, University of Florida, Cooperative Extension Service, Institute of Food and Agricultural Science. 272
4. **Cant J.P.** (2002). *Milk synthetic response of bovine mammary gland to an increase in the local concentration of arterial glucose*, *J. Dairy Sci.* 85:494-503.
5. **Constantin N., Cotruș M., Șonea A.** (1998). *Fiziologia animalelor domestice – Fiziologia glandei mamare*; Ed. Coral Sanivet, București, p. 395-418.
6. **Dellman D.H.** (1993). *Textbook of Veterinary Histology*, 4th Edition, Lea & Febiger, Philadelphia.
7. **Diculescu I., Onicescu D.** (1987). *Histologie medicală*, Ed. Medicală, București.
8. **Finot L, Chanat E, Dessauge F.** Mammary gland 3D cell culture systems in farm animals. *Vet. Res.*, 2021, 52, Article number: 78.
9. **Hurley W.L.** (2002). *Mammary gland Anatomy of cattle*, Lactation Biology, ANSCI 308, Dept. of Animal Sciences, Univ. of Illinois, Urbana-Champaign.
10. **Hurley W.L.** (2002). *Mammary gland involution and the dry period*, Lactation Biology, ANSCI 308, Dept. of Animal Sciences, Univ. of Illinois, Urbana-Champaign.
11. **Hurley W.L.** (2002). *Mammogenesis of cow mammary gland*, Lactation Biology, ANSCI 308, Dept. of Animal Sciences, Univ. of Illinois, Urbana-Champaign
12. **Khan S., Manjusha K.M., Banu S.A., Haritha C.V, Kumar R., Pawde A.M.** (2020). Surgical Affections of Udder and Teats in Large Ruminants. *Raksa Tech. Rev.* (ISSN:2250-1134), , 9(2): 16-21.
13. **Morin D.E., Hurley W.L.** (2002): *Mastitis is lesson B*, Dept. of Clinical. Veterinary Medicine, Univ. of Illinois, Urbana-Champaign, 278.
14. **Neville C.M.** (2002). *Milk secretion: an overview*, Dept. of Physiology, Denver, CO 80262.
15. **Paștea E., Coțofan V., Chițescu Șt., Miclea M., Cornilă N., Nicolescu V., Radu C., Popovici I., Palicica R.** (1985). *Anatomia comparată a animalelor domestice*, Vol. I, Ed. Didactică și Pedagogică, București.
16. **Pandey Y., Taluja JS, Vaish R., Pandey A., Nidhi Gupta N., Kumar D.** Gross anatomical structure of the mammary gland in cow. *J. Entomol. Zool. Stud.* (ISSN: 2349-6800), 2018, 6(4): 728-733.
17. **Riservati D.T.** *The Mammary Gland. Dairy Knowledge.* 2009, 6:22-24.
18. **Rotaru O., Ognean L.** (1998). *Morfologia și fiziologia populației celulare din lapte*, Ed. Casa Cărții de Știință, Cluj-Napoca.
19. **Șincai M.** (2000). *Histologie Veterinară vol. II*, Ed. Mirton, Timișoara
20. **Târziu E.** (2004). *Imunologie*, Ed. Brumar, Timișoara.
21. www.delaval.com/Dairy_Knowledge/EfficientMilking/The_Mammary_Gland.htm
22. https://www.groupe-esa.com/ladmec/bricks_modules/brick01/co/ZBO_Brick01_4.html