

SLOVENSKÁ POĽNOHOSPODÁRSKA UNIVERZITA V NITRE  
FAKULTA AGROBIOLÓGIE A POTRAVINOVÝCH ZDROJOV

**2120486**

**MORFOLÓGIA VEMENA A MLIEČNEJ ŽLAZY  
V RÔZNYCH ŠTÁDIÁCH ICH ČINNOSTI**

**2010**

**Bc. Arpád VARGA**

SLOVENSKÁ POĽNOHOSPODÁRSKA UNIVERZITA V NITRE  
FAKULTA AGROBIOLÓGIE A POTRAVINOVÝCH ZDROJOV

**MORFOLÓGIA VEMENA A MLIEČNEJ ŽĽAZY  
V RÔZNYCH ŠTÁDIÁCH ICH ČINNOSTI**

**DIPLOMOVÁ PRÁCA**

Študijný program:	Produkcia potravinových zdrojov
Študijný odbor::	6.1.1. všeobecné poľnohospodárstvo
Školiace pracovisko:	Katedra veterinárnych disciplín
Vedúci diplomovej práce	prof. Ing. Svätoslav HLUCHÝ, CSc.

Nitra 2010

**Bc. Arpád VARGA**

## Čestné vyhlásenie

Podpísaný Bc. Arpád Varga vyhlasujem, že som záverečnú prácu na tému: „Morfológia vemená a mliečnej žľazy v rôznych štádiách ich činnosti“ vypracoval samostatne s použitím uvedenej literatúry.

Som si vedomý zákonných dôsledkov v prípade, že horeuvedené údaje sú nepravdivé.

V Nitre 22. marca 2010

Bc. Arpád Varga

## Pod'akovanie

Dovoľujem si touto cestou poďakovať vedúcemu diplomovej práce prof. Ing. Svätoslavovi Hluchému, CSc. za všestrannú metodickú a odbornú pomoc, cenné rady a pedagogické vedenie, ktoré mi poskytol pri vypracovaní práce.

### **Abstrakt v štátnom jazyku**

Diplomová práca sa zaoberá morfológiou mliečnej žľazy a jej rastom a vývojom v rôznych štádiách – embryonálne, pohlavná dospelosť, gravidita, laktácia, regresia a involúcia.. Popisuje anatomickú stavbu vemena a mliečnych žliaz rôznych druhov zvierat a histologickú štruktúru mliečnych žliaz.

Mliečna žľaza (mamma glandula lactifera) je jednou z najdôležitejších žliaz kože. Je charakteristickým znakom triedy cicavcov. Mliečna žľaza je typický reprezentant epitelovo - mezenchymálnych orgánov. Od ostatných porovnateľných orgánov sa líši tým, že zatiaľčo vývoj väčšiny epitelovo - mezenchymálnych orgánov je viac alebo menej ukončený počas embryonálneho alebo fetálneho obdobia, mliečna žľaza dospelých zvierat cyklicky podlieha hlavným vývojovým zmenám až po starobu pričom rast a morfogénéza mliečnej žľazy je regulovaná hormónmi .

Kľúčové slová: mliečna žľaza , štruktúra, rast a vývoj

### **Abstrakt v cudzom jazyku**

Diploma work deals with morphology of mammary glands, their growth and development in various stages of life – embryonal, sexually mature, gravidity, lactation, regression and involution. Diploma work also consist of anatomy and histological structure of udders and mammary glands in various species of animals.

Mammary gland is the most important skin gland of mammalians. Mammary gland is a typical representantof epithelial – mesenchymal organs. While development of other epithelial – mesenchymal organs is finished during embryonal or foetal stage, development of mammary glands cyclically continues until senility stage of life. Growth and morphogenesis of mammary glands are regulated by hormones.

Key words... mammary gland, structure, growth and development

## OBSAH

1. ÚVOD.....	7
2. CIEĽPRÁČE.....	8
3. MATERIÁL A METODIKA .....	9
4. VÝSLEDKY PRÁČE - PREHĽAD O SÚČASNOM STAVE RIEŠENEJ PROBLEMATIKY.....	111
4.1. Štruktúra a lokalizácia vemena rôznych druhov zvierat .....	<b>Chyba! Záložka nie je definovaná.1</b>
4.2. Anatomická stavba vemienok a mliečnych žliaz kráľika .....	<b>Chyba! Záložka nie je definovaná.4</b>
4.3. Mikroskopická stavba mliečnej žľazy .....	<b>Chyba! Záložka nie je definovaná.7</b>
4.3.1. Mikroskopická stavba alveol.....	17
4.3.2. Mikroskopická stavba vývodov .....	19
4.3.3. Mikroskopická stavba väziva .....	20
4.3.3.1. Kolagénové väzivo - husté fibrózne neusporiadané .....	<b>Chyba! Záložka nie je definovaná.1</b>
4.3.3.2. Riedke väzivo .....	22
4.3.3.3. Tukové väzivo .....	22
4.3.3.3.1 Interakcie tukového väziva a epitelových buniek .....	23
4.4. Rast a vývoj mliečnej žľazy v rôznych fyziologických štádiách ...	<b>Chyba! Záložka nie je definovaná.5</b>
5. ZÁVER A NÁVRH NA VYUŽITIE POZNATKOV.....	<b>Chyba! Záložka nie je definovaná.8</b>
6. ZOZNAM POUŽITEJ LITERATÚRY .....	<b>Chyba! Záložka nie je definovaná.9</b>



# 1. Ú V O D

## 1.1 Význam a funkcia mliečnej žľazy

Mliečna žľaza (mamma glandula lactifera) je jednou z najdôležitejších žliaz kože. Je charakteristickým znakom triedy cicavcov (Mammalia), do ktorej patrí 3500 rôznych druhov od fylogeneticky najprimitívnejších až po človeka.

Je to najväčšia žľaza s vonkajšou sekréciou. Funkčne patrí k sekundárnym pohlavným orgánom a má úzky vzťah k pohlavnému cyklu, v ktorého fázach prichádza k výrazným zmenám v jej štruktúre. Sekrét mliečnej žľazy - mlieko (lac) slúži určité obdobie k výžive novonarodených mláďat a je pre ne jediným zdrojom živín potrebných pre riadny vývoj jedinca. Rast mláďat jednotlivých druhov zvierat závisí na zložení mlieka a na obsahu energie v mlieku. Mledzivo a mlieko sú tiež pre mláďatá jediným zdrojom imunoglobulínov, čím mliečna žľaza zabezpečuje pasívnu imunizáciu novonarodených mláďat. Svojou funkciou mliečna žľaza zabezpečuje poslednú fázu reprodukcie a prežitie druhu. Pôvodná funkcia mliečnej žľazy t.j. produkcia mledziva a mlieka pre zabezpečenie života cicajúcich mláďat v prvých mesiacoch života, sa vplyvom zlepšenia podmienok chovu, výživy, chovateľskej starostlivosti a dlhodobou uplatňovanej selekcie zmenila tak, že samice niektorých druhov hospodárskych zvierat sú schopné produkovať viac mlieka než spotrebujú mláďatá a preto väčšina produkcie mlieka slúži na výživu ľudí.



## **2. CIEĽ PRÁCE**

Cieľom tejto práce je preštudovať a popísať makroskopickú a mikroskopickú stavbu mliečnej žľazy a jej rast a vývoj v rôznych štádiách . Získané poznatky o stavbe mliečnej žľazy a jej zmenách budú slúžiť pre vyhodnotenie rastu a vývoja mliečnych žliaz králikov kontrolných a transgénnych.

### 3. METODIKA

Pre štúdiu o súčasnom stave riešenej problematiky sme použili zdroje z domácej a zahraničnej literatúry získané prostredníctvom rešeršov Slovenskej poľnohospodárskej knižnice pri SPU v Nitre. Časť zdrojov sme získali prostredníctvom internetu na stránkach Web.of Science, Scopus (Elsevier) a služby National Library of Medicine a National Institutes of Health.

Získané poznatky boli roztriedené do príslušných kapitol a subkapitol.

Vzorky mliečnych žliaz boli odobraté a spracované v spolupráci s Centrom výskumu živočíšnej výroby (CVŽV) v Nitre – Ústav malých hospodárskych zvierat. Histologické preparáty mliečnych žliaz v rôznych fyziologických štádiách ich činnosti boli urobené v histologickom laboratóriu katedry. Fotografie boli urobené na Katedre veterinárskych disciplín FAPZ SPU v Nitre.

Diplomová práca je súčasťou Grantu VEGA 2/0001/09: Identifikácia a funkčná analýza CD molekúl (antigénov) na somatických a pohlavných bunkách hovädzieho dobytku. Vedúci projektu: Ing. Michal Simon, DrSc. ( SAV ), zástupca ved. projektu: prof. Ing. Hluchý Svätoslav, CSc. Doba riešenia: 2009 – 2011 Ústav biochémie a genetiky živočíchov SAV a FAPZ SPU Nitra.

#### 3.1 Histologické spracovanie a hodnotenie vzoriek

Vzorky v procese histologického spracovania boli narezané na zmrazovacom mikrotóme MINICRYOSTAT- MTC pri teplote  $-20^{\circ}\text{C}$  na rezy hrubé 10-15  $\mu\text{m}$ . Rezy boli následne prenesené na podložné sklíčka označené číslom vzorky a podrobené histochemickému spracovaniu. Preparáty boli farbené prehľadným farbením hematoxylín – eozínom (HE) podľa metodiky, ktorú uvádza VACEK (1974).

Metodický postup farbenia

a) Postup farbenia hematoxylín – eozínom:

- |                                     |       |
|-------------------------------------|-------|
| - postfixácia v 10% formalíne       | 5 min |
| - farbenie Harrisovým hematoxylínom | 1 min |

- pranie v tečúcej vode 10 min
- farbenie eozínom 1 - 3 min
- opláchnutie v destilovanej vode
- zamontovanie rezov do glycerín – želatíny

Výsledok farbenia: Jadrá buniek sa zafarbia na modro, cytoplazma na ružovo, väzivo na ružovo až fialovo.

Samotné hodnotenie histologických preparátov sa uskutočnilo pomocou mikroskopického systému skladajúceho sa z mikroskopu Nikon Eclipse E 600 a kamery Pixelink PL-A642 pri zväčšení objektívu 10 – 40. Mikroskopický systém bol prepojený s počítačom s inštalovaným softwarom Lucia 4.8 od spoločnosti Laboratory Imaging s.r.o.,

## 4. VÝSLEDKY PRÁCE - ŠTÚDIA O SÚČASNOM STAVE RIEŠENEJ PROBLEMATIKY

### 4.1 Štruktúra a lokalizácia vemena rôznych druhov zvierat

Mliečna žľaza (*mamma glandula lactifera*) je špecifickou kožnou žľazou cicavcov (Mammalia) (ŠKARDA, 1989; MARETTA, 1990).

U vtákov (vajíčkorodé) je mlieko vylučované zo 100-150 veľmi primitívnych žliaz, tvorených mierne stočeným vývodom. Mliečne žľazy nemajú vyvinutý cecok. U vačkovcov (živorodé) sa mláďatá vyvíjajú vo vaku semipermanentne pripojené k cecku mliečnej žľazy, ktorá je komplexnejšie vyvinutá než u vajcorodých. Placentovce (živorodé) majú mliečne žľazy vysoko vyvinuté a u všetkých druhov sú cecky (ŠKARDA, 1989). Mliečna žľaza sa zakladá u oboch pohlaví, ale iba u samíc sa v plnom rozsahu vyvinie, zatiaľ čo pri samcoch zanikne alebo zostane zakrpatená (MARETTA, 1990).

HAMPL a SOVA (1971), HAMPL (1978), PODANÝ (1981) uvádzajú, že u vyšších cicavcov tvoria mliečne žľazy veľké samostatné orgány s jedným alebo niekoľkými vývodmi, ktoré sa u hospodárskych zvierat označujú ako vemeno. NAJBRT (1982) charakterizuje vemeno (uber) ako mohutný žľaznatý útvar, ktorý vznikol ako súbor zmohutnených kožných žliaz. Vemeno je približne polguľovitého tvaru a mliečne žľazy splývajú tvarovo do jediného telesa vemena. Podľa MARETTU (1990) popisujeme na ňom telo a cecok.

Tvar, veľkosť a umiestnenie vemien a takisto počet mliečnych žliaz v nich je pre každý druh zvierat špecifický (ŠKARDA, 1989). Krava, ovca, koza a kobyľa majú jedno vemeno, ktoré sa nachádza na ventrálnej brušnej stene v lonovej oblasti (NAJBRT, 1982; MARETTA, 1990).

Vemeno kravy zasahuje kraniálne takmer až k pupku, kaudálne sa vsúva pod lonovú kosť. V mediálnej rovine delí ventrálnu plochu vemena plytká stredná brázda - sulcus intermammarius na pravú a ľavú polovicu, z ktorých každá je ďalej rozdelená priečnymi brázdami na prednú a zadnú štvrtku, z ktorých každá je zakončená ceckom (HAMPL, 1978; NAJBRT, 1982). Vo vemene HD sú uložené štyri funkčne samostatné mliečne žľazy, t.j.

každá štvrtka je tvorená jednou mliečnou žľazou ( NAJBRT, 1982), ktorá je zakončená ceckom dlhým 5 - 10 cm (HAMPL a SOVA, 1971), pričom na vrchole každého cecka ústi jeden otvor.



Obr. 1 Vemeno kravy (<http://mammary.nih.gov/> , 2008)

Vemeno ovce a kozy je rozdelené na dve polovice, z ktorých každá je zakončená



jedným ceckom dlhým 2 - 4 cm a obsahuje po jednej mliečnej žľaze, ktoré vyúsťujú na zodpovedajúcom cecku jedným ceckovým otvorom (NAJBRT, 1982). Vemeno kozy je ventrálne pretiahnuté a bez zreteľnejších hraníc prechádza do kužeľovitých ceckov, smerujúcich kranioventrálne a na strany (HAMPL, 1978). Vemeno ovce má viac guľovitý tvar a jeho malé kužeľovité cecky vybiehajú šikmo ventrolaterálnym smerom.

Obr. 2 Vemeno ovce (<http://mammary.nih.gov/> , 2008)

Vemeno kobyly je malé, pologuľovité, prilahlé k brušnej stene. Dobre viditeľná medzivemenná brázda rozdeľuje vemeno na dve polovice. Z každej polovice vystupuje jeden cecek. V každej polovici vemena kobyly sú dve mliečne žľazy, pričom kranálna mliečna žľaza je väčšia než kaudálna mliečna žľaza. Zatiaľ čo obidve žľazy makroskopicky splyvajú

do jediného žľaznatého telesa vemena, funkčne sú obidve úplne oddelené. Každá má svoje samostatné vývodné cesty (NAJBRT, 1982) ústiace na vrchole cecka dvomi ceckovými otvormi (HAMPL a SOVA, 1971).



Obr. 3 Vemeno kobyly (<http://mammary.nih.gov/>, 2008)

Vemená ošípanej, suky a kráľičice sa rozprestierajú na ventrálnej strane trupu v oblasti hrudníka, brucha a lona symetricky bilaterálne pozdĺž mediálnej roviny. Počet vemienok ošípanej je 4 - 9 párov, pričom v každom vemienku sa nachádzajú 2 - 3 mliečne žľazy a každá ústí na vrchole cecka vlastným otvorom.



Obr. 4 Vemeno prasnice (<http://mammary.nih.gov/>, 2008)

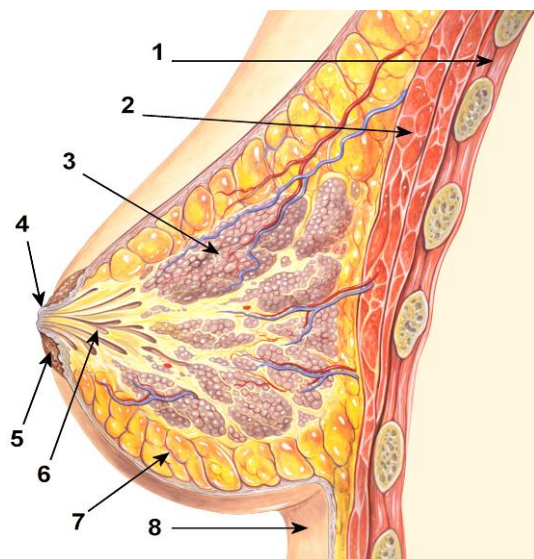


Počet vemienok kráľika je 3 - 5 párov, pričom v každom vemienku sa nachádza 5-8 mliečnych žliaz ( HLUCHÝ, 1993; [GREZINA](#) a [ZINOV'eva](#), 2005 ).

Obr. 5 Vemienka kráľičice (Hluchý, 1993)

U suky sa nachádza 4 - 6 párov vemienok rozložených od kaudálnej časti hrudnej steny až do lonovej oblasti, pričom vemienka v hrudnej časti a v kraniálnej časti brušnej steny tvoria oválne vyvýšeniny, v kaudálnej časti brušnej steny a v lonovej oblasti vemienka splývajú do plochého kožného valu (NAJBRT, 1982). Z vrcholu každého vemienka vystupuje cecek dlhý 0,5 - 1,5 cm. V každom vemienku sa nachádza 8 - 20 mliečnych žliaz Každá mliečna žľaza má svoje samostatné vývodné cesty ústiace na vrchole cecka 10 - 20 ceckovými otvormi. Vyšší počet ceckových otvorov je zapríčinený vetvením sa niektorých kanálikov.

U človeka, opíc, netopiera a slona sa vemienka nachádzajú v hrudníkovej oblasti (MARETTA, 1990) a každé obsahuje 15 - 20 mliečnych žliaz (PATRICK, 2004; GEDDES, 2007).



Obr. 6 Prsník ženy (<http://mammary.nih.gov/>, 2008)

## 4.2 Anatomická stavba vemienok a mliečnych žliaz kráľika.

Vemienka kráľičice sa nachádzajú na ventrálnej ploche trupu v pazuchovej, hrudníkovej, brušnej a lonovej oblasti.

Povrch ventrálnej plochy trupu kráľičice pokrýva husto ochlpená koža, ktorá sa pri báze ceckov stráca. Podkožie je slabo vyvinuté alebo úplne chýba. Avšak z brušnej steny prechádza k parenchýmu vemienok povrchová fascia trupu (fascia superficialis), ktorá sa na laterálnej ploche vemienok pri báze ceckov stráca. Spolu s ňou zo steny brucha prechádza hlboká fascia trupu (fascia profunda), ktorá sa v blízkosti žľaznatého parenchýmu vemienok každej polovice tela rozdeľuje na dva listy. Mediálny list prechádza na dorzálnu a následne mediálnu plochu parenchýmu vemienok a laterálny list prechádza na laterálnu plochu vemienok pod povrchovou fasciou. Od nich odstupujú sekundárne väzivové listy, ktoré vstupujú do vnútra žľaznatého parenchýmu, kde tvoria intersticiálne tkanivo mliečnych žliaz. Zároveň rozdeľujú žľaznatý parenchým na veľké množstvo lalokov a lalôčikov o veľkosti 2 - 6 mm a menších a plnia funkciu závesného aprátu. Laterálne a dorzálne je ešte žľaznatý parenchým vemienok pokrytý silným kožným svalom trupu (m. cutaneus trunci), ktorý v mediálnej oblasti prechádza do aponeurózy a ktorý oddeľuje vemienka od fascií svalov trupu. Žľaznatý parenchým mliečnych žliaz laktujúcich kráľičíc je vyvinutý symetricky obojstranne, pozdĺž mediálnej roviny ventrálnej plochy trupu. Vemienka každej polovice tela buď splývajú počas laktácie bez viditeľných hraníc do plochých valov alebo sú navzájom oddelené. Stredová brázda (sulcus intermammarius) v mediálnej rovine zreteľne oddeľuje pravý a ľavý val. Slabými, v niektorých prípadoch až nezreteľnými priečnymi brázdami sú valy ďalej rozdelené na vemienka pazuchové, hrudníkové, brušné a lonové. Aj v tých prípadoch, keď makroskopicky splývajú, sú úplne funkčne i stavebne samostatné, pričom navzájom nekomunikujú cestou žľaznatého parenchýmu. Vzájomne sú spojené len prostredníctvom ciev. Pazuchové vemienka zasahujú kraniálne až do podpazuchových jamiek na úroveň krčných svalov po úpon hrudného dvíhača hlavy (m. sternocephalicus). Hrudníkové vemienka prebiehajú v podobe širokého valu po ventrálnej a laterálnej strane hrudníka až po rebrový oblúk. Brušné vemienka ležia na ventrálnej a laterálnej stene brucha. Lonové vemienka zasahujú až do medzinožia k ohanbovej spine na úroveň mediálneho širokého svaly (m. vastus medialis), kde obojstranné vemienka sa môžu navzájom dotýkať. V



pazuchoých vemienkach sa nachádza po päť mliečnych žliaz, v hrudníkových po šesť až sedem, v brušných po sedem až osem a v lonových po šesť až osem mliečnych žliaz. Mliečne žľazy sú tubuloalveolárne a pozostávajú zo žľaznatého parenchýmu, ktorého súčasťou sú alveoly a vývodný systém. Vývodné cesty žľaznatého parenchýmu jednej mliečnej žľazy sú tvorené alveolárnymi vnútroalveolárnymi, medzilalôčikovými a lalokovými vývodmi. Približne tri až päť lalokových vývodov ústi do žľazovej mliečnej cisterny. Mliečne cisterny žľaznatého parenchýmu majú tvar nepravidelných dutiniek o veľkosti 1 - 2 mm a ležia spravidla vo ventrálnej časti žľaznatého parenchýmu nad základňou cecku. Ich počet zodpovedá počtu mliečnych žliaz vo vemienku. Vývodné cesty pokračujú ceckovými mliečnymi cisternami, ktoré majú tvar nepravidelných valcovitých dutín, prechádzajúcich pozdĺžne takmer celým ceckom. Cisterny navzájom medzi sebou nekomunikujú. Vývodné cesty pokračujú veľmi krátkymi ceckovými kanálkami, ktoré vyúsťujú ceckovými otvorčekmi. Spravidla sa nachádza jeden na vrchole cecku a ostatné po stranách hrotu cecku. Ceckové kanáliky sa vo svojom priebehu nevetvia ( HLUCHÝ, 1995 ).

Cecok (papilla mammae). Cecky pazuchových, hrudníkových a brušných vemienok ležia bližšie k mediálnemu okraju tkaniva vemienok, zatiaľ čo cecky lonových vemienok ležia v strede tkaniva vemienok. Cecky laktujúcej králičice majú kužeľovitý tvar a jeho dĺžka vyčnievajúca nad kožu, ktorá ho obklopuje dosahuje 0,7 - 1,0 cm. Cecky sú pokryté bezchlpu kožou, ktorá vytvára na povrchu cecku rôzne hlboké záhyby. Bezchlupá koža pri základni cecku prechádza do ochlpenej kože. V tomto mieste môžeme pozorovať, že v škáre sa vyskytuje veľké množstvo veľkých mazových žliaz, ktorých vývody nekomunikujú s chlpuými váčikmi. V spojovacom (kolagénovom) väzive cecku sa nachádzajú okrem krvných ciev aj hladkosvalové bunky prebiehajúce v niekoľkých smeroch a tiež vrstvách vytvárajúce kruhový zvierač v mieste prechodu ceckovej cisterny do ceckového kanálika.

Po skončení laktácie prichádza k regresii (involúcii) žľaznatého parenchýmu. Parenchým vemienok sa mení zo širokých valov alebo lalokov do podoby malých ostrovčekov v bezprostrednej blízkosti ceckov. Leží medzi kožou pri základni cecku a tukovou vrstvou do ktorej je viac menej vrastený a ktorá v podobe tukového telesa (corpus adiposum mammae) pokrýva laterálnu a ventrálnu plochu trupu. Počas laktácie táto vrstva chýba. Laterálne a ventrálne sú vemienka ešte pokryté pomerne silným kožným svalom trupu ( m. cutaneus trunci), ktorý v mediálnej rovine prechádza do aponeurózy ( HLUCHÝ et al., 1996).

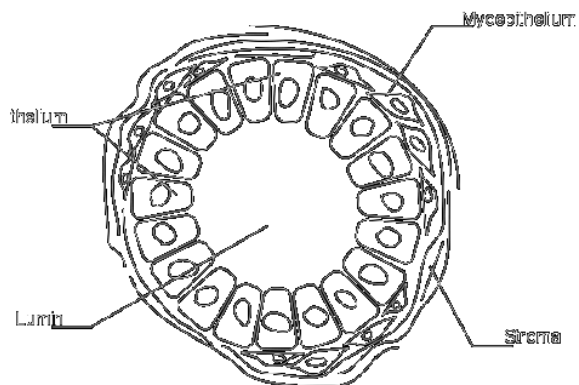
V tkanive vemienok nie sú prítomné lalôčky žľaznatého parenchýmu, zostávajú však zachované lalokové vývody a nad základňou cecku úzke žľaznaté cisterny v porovnaní so šírkou cisterien v laktácii. Ceckové mliečne cisterny sú tiež zúžené. Vývodné cesty pokračujú ceckovými kanálíkmi a vyúsťujú ceckovými otvorčekmi na vrchole a po stranách ceckov. Ceckové cisterny a kanáliky sa vo svojom priebehu nevetvia. Dĺžka cecku je po skončení laktácie menšia a dosahuje asi 0,5 cm. ( HLUCHÝ, 1993 )

### **4.3 Mikroskopická stavba mliečnej žľazy**

#### **4.3.1 Mikroskopická stavba alveol**

Žľaznatý parenchým reprezentuje sekrečnú zložku mliečnych žliaz (MARETTA, 1990). Skladá sa z tubuloalveolárnych štruktúr, ktoré sú sekrečnou zložkou a zo spojovacieho väziva (kolagénového a tukového), ktoré ho rozdeľuje na veľké množstvo malých lalôčkov ( FLEMING et al., 1986; KAPPELLER, 1988; ŠKARDA, 1989). Každý lalôčik pozostáva z množstva menších, primárnych lalôčkov o veľkosti 0,5 - 1 mm, ktoré sú znovu vzájomne rozdelené intersticiálnym väzivom (HAMPL, 1978). Stredom každého primárneho lalôčika prebieha vnútroalveolárny mliečny vývod (ductulus lactiferus intralobular, do ktorého ústia alveolárnymi mliečnymi kanálíkmi (ductuli lactiferi alveolares) sekrečné váčky - alveoly (HAMPL, 1978) a to tak na konci vnútroalveolárneho vývodu, tak do jeho bočných stien . Počet alveol uvádza HAMPL (1978) na 100 - 200 .

Mliečna alveola (alveolus glandulae mammae) má tvar malého guľovitého alebo mierne elipsovitého mechúrka . Tvar a veľkosť alveol sa značne mení v závislosti na stave sekrečnej činnosti a štádiu laktácie (UHRÍN, 1981b; JIMENEZ et al., 1984; METTLER et al., 1984). UHRÍN (1981b; 1982b) zistil, že v mliečnych žľazách kravy počas laktácie sa popri veľkých alveolách s tenkou stenou a veľkým lumenom nachádzali i malé, hrubostenné alveoly, ktoré mali nepatrný lúmen. Medzi nimi sa nachádzali rôzne prechodné formy.



Obr. 7 Alveola (<http://mammary.nih.gov/>, 2008)

Stenu alveol tvorí viac vrstiev. Každá vrstva je tvorená iným druhom buniek (UHRÍN, 1981b). Sekrečná alveola laktujúcej cicavčej mliečnej žľazy sa

skladá z bazálnej membrány, na ňu priliehajúcej neúplnej vrstvy myoepitelových buniek, vnútornej vrstvy sekrečných epitelových buniek, ktoré vystieľajú lúmen a svetlých buniek. Stavbu sekrečnej alveoly laktujúcej mliečnej žľazy myši popísali REID a CHANDLER (1973), potkana HELMINEN a ERICSSON (1968a), netopiera JIMENEZ et al. (1984), kravy SUCHÁNEK a KLÍČNIK (1973), UHRÍN (1981b), kozy METTLER et al., (1984), ovce a jalovice SCHAMS et al., 1984; suky PULLEY (1973), kráľičice HLUCHÝ (1993), kengury STEWART (1984) a ženy KAPPELLER (1988).

Bazálne membrány ohraničujú alveoly, medzi ktorými sa nachádza viac alebo menej hrubá vrstva väziva (REID a CHANDLER, 1973; JIMENEZ et al., 1984). Je dôležitým faktorom udržiavania architektúry tkaniva (WARBURTON et al., 1984).

Myoepitelové bunky ležia na bazálnej membráne alveoly a tvoria nesúvislú vrstvu (sieť) medzi bazálnou membránou a na ňu nasadajúcou vrstvou sekrečných epitelových buniek (SCHAMS et al., 1984; METTLER et al., 1984; BANI et al., 1985; KAPPELLER, 1988). Myoepitelové bunky v bazálnej oblasti sekrečných epitelových buniek mliečnych žliaz kráv počas involúcie pozorovali tiež HOLST et al. (1987). BANI et al. (1985) popisuje myoepitelové bunky ako hladkosvalové bunky, vretenovitého tvaru s natiahnutými cytoplazmatickými výbežkami. Sú schopné sa kontrahovať (SONNENBERG et al., 1986) a svojim zmrštením, vplyvom hormónu oxytocínu a ADH stláčajú mliečne alveoly a tubuly a tak napomáhajú vypudzovaniu sekrétu zo sekrečných epitelových buniek a tiež už vylúčené mlieko z lúmenu celých alveol (JAHN et al., 1987; KAPPELLER, 1988, TANČIN et al., 2000, 2001).

Medzi vrstvou epitelových a myoepitelových buniek býva veľmi zriedkavo rozptýlených niekoľko okrúhlych svetlých buniek (BANI et al., 1985; STINGL et al., 2006).

Zvnútra je lúmen alveol vystlaný epitelovými sekréčnými bunkami, ktoré tvoria jednovrstvový sekréčny epitel. Tvar a veľkosť buniek nie je konštantná ale sa synchronne mení podľa štádia laktácie, stupňa sekrécie a podľa napätia steny alveoly, ktorému sú vystavené akumuláciou sekréčného materiálu v lúmene alveol (JIMENEZ et al., 1984). UHRÍN (1981b) uvádzajú, že epitelové bunky menia tvar od plochých, cez kubické až po cylindrické aj v závislosti na type alveoly. Okrem alveol, ktoré sú sekréčne aktívne, nachádzajú sa v mliečnej žľaze aj okrsky alveol, ktoré sú neaktívne (UHRÍN, 1981b). REID a CHANDLER (1973) zistili v mliečnej žľaze 15 - 20 % neaktívnych alveol, ktoré mali malý lúmen a ich epitelové bunky vykazovali niektoré odlišné črty.

Epitelové bunky si vyberajú z tkanivého moku materiál (BÓZNER, 1986), ktorý doň neustále privádzajú krvné cievy (UHRÍN, 1981c; BANI et al., 1988) a tento transportujú a spracovávajú za účasti bunkových organel (MATHER et al., 1984a; BAUMRUCKER, 1985; WHETSTONE et al., 1986; SCHWEIGERT a ZUCKER, 1988), pričom sa syntetizujú mliečne proteíny (DURBAN et al., 1985; SHAPPEL et al., 1986; ROCHA et al., 1987), mliečne lipidy (VALIVULLAH et al., 1986; SAFFORD et al., 1987; RUDOLPH et al., 2007; PURDIE et al., 2008) a laktóza (SANO et al., 1985). Potom sekret plynule alebo etapovite vylučujú do lúmenu alveol (MATHER et al., 1984b; KEENAN a DYLEWSKI, 1985; EGERBACHER et al., 2006). Mlieko je komplexný sekret, ktorý pochádza z molekúl syntetizovaných epitelovými bunkami mliečnej žľazy a molekúl, ktoré sú transportované cez epitel z väziva do lúmenu alveol (RICHARDS, 1984).

#### **4.3.2 Mikroskopická stavba vývodov**

Mlieko je odvádzané z alveol žľaznatých lalôčikov rozvetveným systémom vzájomne anastomozujúcich mliečnych kanálikov tzv. mliekovodov (ductuli lactiferi), ktoré začínajú v kónicky tvarovaných koncových púčikoch alebo alveolách v závislosti na reprodukčnom štádiu zvierat (LASCELLES a LEE, 1978).

Každá mliečna alveola prechádza do krátkeho alveolárneho vývodu (ductulus lactiferus alveolare), ktorý má rovnakú stavbu a funkciu ako mliečna alveola (MARETTA,

1990). Stena najmenších vývodov sa skladá z bazálnej membrány (MARETTA, 1990), ktorá je pokračovaním bazálnej membrány mliečnych alveol (BÖHM, 1966), myoepitelových buniek vretenovitého tvaru a jednej vrstvy epitelových buniek kubického tvaru (HAMPL, 1978; MARETTA, 1990). DULBECCO et al. (1986) zistili takéto zloženie vývodov len u mladých panenských zvierat. U dospelých zvierat sú v koncových púčikoch vývodov a v myoepitelovej vrstve vývodov aj kmeňové bunky, ktoré zostávajú počas celého vývoja mliečnej žľazy (DULBECCO et al, 1984, 1986; STINGL et al., 2006). Epitelové bunky najmenších vývodov majú nielen kryciu ale i sekrečnú funkciu a počas laktácie sa podieľajú na tvorbe mlieka. Alveolárne vývody ústia do vnútroralôčikového vývodu (ductulus lactiferus intralobulare), ktorý leží vo vnútri primárneho lalôčika. Vnútroralôčikové vývody sa po výstupe z jednotlivých primárnych lalôčikov spájajú a vytvárajú silnejšie medzilalôčikové vývody (ductuli lactiferi interlobulares) (HAMPL, 1978) ležiace v intersticiálnom tkanive medzi lalôčikmi (MARETTA, 1990). Medzilalôčikové vývody sa ďalej spájajú do väčších lalokových vývodov (ductuli lactiferi lobares), ktoré ústia do mliečnej cisterny (HAMPL, 1978; MARETTA, 1990). MARETTA (1990) uvádza, že v spojivovej vrstve steny mliečnej cisterny sú tiež hladkosvalové bunky, ktoré vytvárajú prstencovú riasu (plica anularis mucosae). Epitelové bunky mliečnej cisterny sú morfológicky podobné epitelovým bunkám vývodov. Epitel je dvojvrstvový. V stene žľazovej cisterny sa nachádzajú sekrečné alveoly a lalôčiky sekrečných buniek ústiace priamo do nej. V epiteli ceckovej cisterny sa sekrečné bunky vyskytujú zriedkavo, u niektorých zvierat ústi veľa sekrečných alveol priamo do cisterny (BROOKER, 1984). Ovce majú v mieste prechodu žľazovej časti do ceckovej časti pás viacvrstvomého dlaždicovitého epitelu (MARETTA, 1990).

Stenu cecka (papilla mammae) tvorí spojivová slizničná väzivová vrstva pokrytá dvojvrstvomým cylindrickým epitelom (HAMPL, 1978), ktorý je typický pre silnejšie vývody mliečnej žľazy. Ceckový kanálik (ductus papillaris) je vystlaný viacvrstvomým dlaždicovým epitelom (MARETTA, 1990), ktorý nasadá na spojivovú slizničnú vrstvu, pod ktorou sa nachádzajú hladkosvalové bunky usporiadané do vnútornej pozdĺžnej a vonkajšej kruhovej vrstvy. U kráv, kôz a súk sa cirkulárne usporiadaná vrstva svaloviny zahusťuje a vytvára zvierač cecka (musculus sphincter papillae), u niektorých druhov je tento zvierač nahradený elastickými vláknami (MARETTA, 1990). Ceckový kanálik má funkciu fyzickej a chemickej

obrannej bariéry proti prenikaniu mikróbov do mlieka a sekrečných tkanív (COLLINS et al., 1988).

### **4.3.3 Mikroskopická stavba väziva**

Spojivovú väzivovú strómu mliečnej žľazy (stroma glandulae mammariae) tvorí kolagénové, riedke a tukové väzivo, označené súhrnne ako intersticiálne tkanivo (UHRÍN, 1981a; NAJBRT, 1982). Pochádza z obalového puzdra (fascií) mliečnej žľazy a prechádza do žľaznatého parenchýmu v podobe väzivových priehradok, ktoré rozdeľujú parenchým na laloky a lalôčky (MARETTA, 1990). Priestory medzi lalokmi a lalôčkami mliečnej žľazy vyplňajú rôzne široké pruhy kolagénového väziva (interlobulárne väzivo) (EYDEN et al., 1986). Priestory vo vnútri lalôčiek medzi alveolami a vývodmi vyplňa riedke väzivo fibrilárne (intralobulárne) (EYDEN et al., 1986). Ostrovčeky tukových buniek sa vyskytujú hlavne na rozhraní niekoľkých sekundárnych či terciárnych lalokov ale disseminované tukové bunky sa nachádzajú v celej väzivovej stróme. Ak riedke väzivo miestami chýba, tak tukové bunky nasadajú bezprostredne na alveoly (UHRÍN, 1981a). V intersticiálnom väzive prebiehajú krvné cievy, lymfatické cievy, pričom krvné kapiláry obopínajú mliečne alveoly. BANI et al. (1988) zmerali priemer arteriol, kapilár a postkapilárnych žiliek v spojovacom väzive mliečnej žľazy.

#### **4.3.3.1 Kolagénové väzivo - husté fibrózne neusporiadané**

Husté fibrózne neusporiadané väzivo (textus conjunctivus fibrosus compactus irregularis) sa skladá prevažne z kolagénových vlákien, ktoré sú zoskupené do väčších zväzkov, ktorých priebeh je v dôsledku rozličných ťahových a tlakových pomerov v tkanive nepravidelný. Prebiehajú v jednom alebo v niekoľko málo rovnobežných smeroch alebo sa medzi sebou prepletajú. Každé kolagénové vlákno (fibra) predstavuje snopec niekoľkých jemnejších kolagénových vláknienok (fibríl), uložených tesne vedľa seba a navzájom spojených interfibrilárnym bielkovinovým tmelom. Medzi kolagénovými vláknami sa v menšom množstve nachádzajú elastické a retikulárne vlákna usporiadané sieťovite



Obr. 8 Mliečna žľaza králičice po skončení laktácie ( HE, orig. Hluchý a Varga, 2009)

1- kolagénové väzivo, 2 – lalokový vývod, 3 – riedke väzivo

(MARETTA, 1990). Nachádza sa tu málo základnej amorfnej medzibunkovej hmoty a málo väzivových buniek, ktoré sú uložené medzi vláknami. Z buniek sú najviac zastúpené fibrocyty a makrofágy. Ojedinelé histiocyty a mezenchýmové bunky sú v blízkosti málo početných ciev medzi snopcami vlákien. Kolagénové väzivo sa nachádza na miestach, kde sú mechanické nároky na ťah a tlak, má aj nutritívnu funkciu (UHRÍN, 1981). ENAMI et al. (1983) sa domnievajú, že fibroblasty strómy mliečnej žľazy produkujú cicavčí rastový faktor epitelových buniek, odlišný od epidermálneho rastového faktora.

#### 4.3.3.2 Riedke väzivo

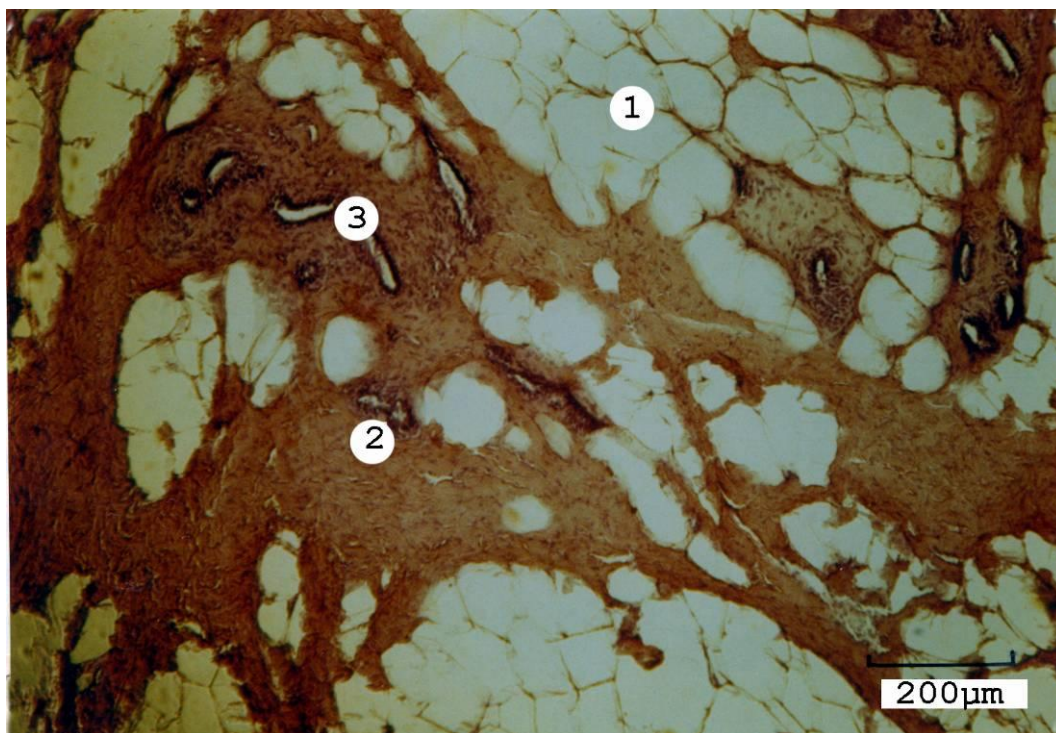
Riedke väzivo (*textus conjunctivus fibrosus laxus*) sa skladá z medzibunkovej hmoty a z buniek. Medzibunková hmota prevláda nad bunkami a je rôsolovitej konzistencie. Medzibunková hmota sa skladá z amorfnej hmoty, ktorá je homogénna a mäkkej konzistencie a splete kolagénových, elastických a retikulárnych vlákien, ktoré prebiehajú v rôznych smeroch. Kolagénové vlákna sú usporiadané do snopcov s nepravidelným priebehom, retikulárne vlákna vytvárajú jemnú sieť a elastické vlákna sú tenké, rozvetvené a spájajú sa do sietí. Z fixných buniek sú najviac zastúpené fibrocyty, pigmentové bunky a

tukové bunky. Z voľných buniek sa v riedkom väzive nachádzajú histiocyty, žírne bunky, mononukleárne bunky, plazmatické bunky, fagocyty, granulocyty, lymfocyty a monocyty (EYDEN et al., 1986; BANI - SACCHI et al., 1987; HOLST et al., 1987). Žírne bunky vo vnútroľalôčikovom spojovacom väzive popísal NIELSEN (1975) a v r. 1984 NICKERSON et al. popísali jednotlivé plazmatické bunky v interalveolárnej stróme, v tesnej blízkosti ale nie priamo spojené s alveolárnym epitelom. Riedke väzivo má funkciu oporno - mechanickú, izolačnú, plastickú, endokrinnú, transformačnú, adipóznú, trofickú a regeneračnú. Tvorí fyzickú bariéru medzi kapilármi a epitelom (EYDEN et al., 1986). Zúčastňuje sa hospodárenia s vodou, obojstrannej látkovej výmeny medzi kapilármi a tkanivami orgánov.

#### **4.3.3.3 Tukové väzivo**

Charakteristickým znakom tukového väziva je úplná prevaha tukových buniek nad vláknami a amorfnou medzibunkovou hmotou. Tukové bunky sú uložené buď samostatne alebo v skupinách, keď sa k sebe prikladajú a vytvárajú lalôčiky. Samostatne sú tukové bunky uložené v okách retikulárneho väziva a kolagénových a elastických vlákien spolu s inými bunkami a tiež s krvnými kapilármi a nervami. Na povrchu je lalôčik obalený vrstvičkou riedkeho väziva, ktoré tiež spája susedné lalôčiky do lalôčikov vyšších rádo. Tak vznikajú rôzne veľké ložiská tukového tkaniva na rôznych miestach. Tuková bunka je okrúhleho alebo oválneho tvaru a jej veľkosť závisí na výživnom stave, fyziologickom cykle vyprázdnenia a stave laktácie (MARETTA, 1990). Tukové kvapky vytlačujú mierne zrnitú cytoplazmu a jadro na okraj k bunkovej membráne. Bunkové telo je vyplnené jednou veľkou tukovou kvapkou (univakuolárny typ bunky) najčastejšie počas gravidity a u negravidných žliaz. Aktívne vyprázdnenie tuku z buniek počas laktácie sa prejaví prítomnosťou menších tukových buniek s viacerými tukovými kvapkami (multivakuolárny typ). Výskyt spočiatku malých, neskôr väčších tukových kvapôčok, ktoré sa spájajú a vytvárajú veľkú tukovú kvapku možno tiež pozorovať v tukových bunkách mladých zvierat.





Obr. 9 Mliečna žľaza kráľičice po skončení laktácie ( HE, orig. Hluchý a Varga, 2009)  
 1- tukové väzivo 2 - kolagénové väzivo, 3 – lalokový vývod

Funkcia tukového tkaniva je tepelno - izolačná a ochranná, pretože tvorí tukové obaly a dočasne môže vyplňať miesto pre vyvíjajúci sa parenchým alebo ho pri involúcii nahradzovať (UHRÍN, 1981a, 1982a). Tukové bunky aktívne syntetizujú tuk z glycidov. Tuková stróma je potrebná pre normálny rast mliečnej žľazy a morfogenézu ( COULDREY et al., 2002), hrá významnú úlohu v kontrole rastu parenchýmu (BIANCHI et al., 1986) a tiež môže regulovať utváranie vývodného systému mliečnej žľazy (SONNENBERG et al., 1986; WIENS et al., 1987). Lipidy tukových buniek sú zdrojom triglyceridov pre syntézu mliečneho tuku v sekrčných bunkách alveol ( UHRÍN, 1982a).

#### 4.3.3.1 Interakcie tukového väziva a epitelových buniek

Epitelo - mezenchymálne interakcie hrajú dôležitú úlohu v diferenciácii ľudskej mliečnej žľazy (KELLOKUMPU - LEHTINEN et al., 1987). Diferenciácia epitelových buniek sa často objavuje v spojení s podporným mezenchýmom alebo spojovacím tkanivom

vrátane tukovej vrstvy. V embryonálnom vývoji je podporný mezenchým dôležitý pre cytodiferenciáciu a morfogézu ( WIENS et al., 1987). KELLOKUMPU - LEHTINEN et al. (1987; MIKKOLA et al., 2006) zistili, že epitelové ostrovčeky mliečnej žľazy ľudského plodu obsahovali primitívne bunky. Obklopujúce mezenchymálne bunky sa nachádzali okolo bazálnej membrány a boli diferencované na fibroblasty a kolagénové vlákna blízko púčikov mliečnej žľazy. Vzťah medzi epitelom a mezenchýmom sa nadviaže medzi 10 až 12 dňom veku embrya. INAGUMA et al. (1987) zistili, že počas embryogenézy myši sa na vývoji epitelu mliečnej žľazy podieľajú dve stromálne tkanivá: fibroblastický mezenchým a prekursorový tukového tkaniva. KIMATA et al. (1985) zistil, že po 16. dni gravidity myši, keď sa tukové substancie po prvýkrát objavujú v prekursorových bunkách tukovej vrstvy, epitelové rudimenty sa začínajú predlžovať a rozvetvovať. U neonatálneho embrya akumulujú prekursorové bunky tukovej vrstvy veľké množstvo tukových substancií a stávajú sa typickým tukovým tkanivom. BANI - SACCHI et al. (1987) uvádzajú, že množstvo autorov považuje za prekursorov adipocytov endotelové bunky alebo pericyty, perivaskulárne retikulárne bunky, makrofágy, perivaskulárne mezenchymálne bunky a fibroblastom podobné perivaskulárne bunky. Rastúce vývody mliečnej žľazy a krvné cievy a nervy, ktoré slúžia vývodom, môžu prichádzať do kontaktu s bunkami spojovacieho väziva, výsledkom čoho je populácia nediferencovaných buniek z ktorých môžu pochádzať aj tukové bunky. Túto skutočnosť si všimli aj BANI - SACCHI et al. (1987), ktorí uvádzajú, že mezenchymálne bunky sú prevládajúcim typom okolo krvných kapilár obklopujúcich rastúce vývody. Vyvíjajúce sa adipocyty syntetizujú lipoproteínovú lipázu, ktorá prechádza do lúmenu krvných kapilár a z kapilárneho lúmenu prechádzajú voľné mastné kyseliny k rozvíjajúcim sa adipocytom. Tento vzťah medzi formovaním adipocytov a rastom krvných ciev popísali BANI - SACCHI et al. (1987).

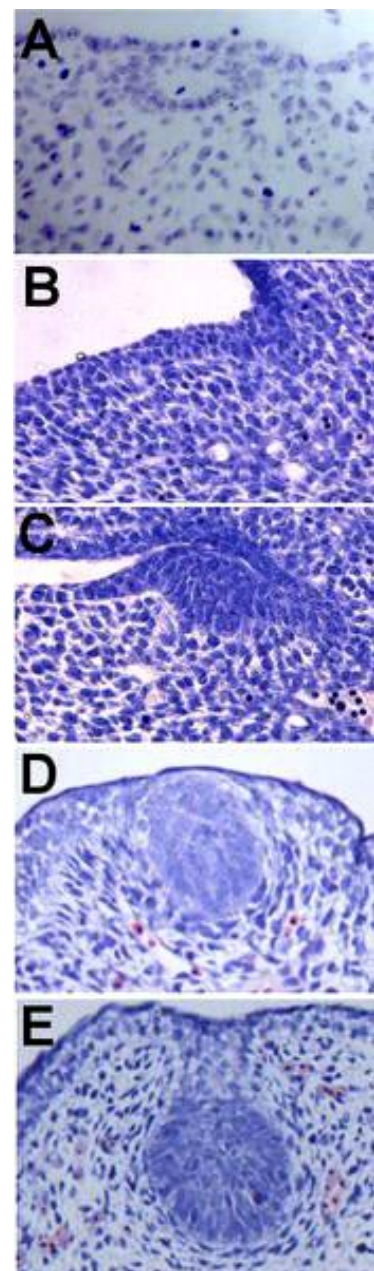
Epitelové bunky mliečnej žľazy sa diferencujú v tukovom tkanive strómy (WIENS et al., 1987), kde začnú proliferovať a rásť (INAGUMA et al., 1987), penetrovať do tukovej vrstvy (DULBECCO et al., 1986) a formovať sa do systému vetvených vývodov (KIMATA et al., 1985; BANI et al., 1986; DULBECCO et al., 1986; SONNENBERG et al., 1986; WIENS et al., 1987) s koncovými púčikmi (INAGUMA et al., 1987). Interakcia epitelu mliečnej žľazy s adipocytmi vedie k markantnému zvýšeniu proliferácie epitelu (LEVINE a STOCKDALE, 1984). Tukové tkanivo hrá významnú úlohu v kontrole rastu parenchýmu mliečnej žľazy (BIANCHI et al., 1986). Morfogéza vývodov nie je závislá na laktogénnych

hormónoch ale cytodiferenciácia epitelových buniek a produkcia mliečného proteínu závislá je (WIENS et al., 1987). Pod vplyvom tukového a spojovacieho tkaniva prebieha estrogénna regulácia rastu epitelu mliečnej žľazy. Tukové bunky môžu regulovať rast epitelu vývodov mliečnej žľazy pohlavne dospeljej samice. Počas gravidity sa rast alveolobulárnych štruktúr uskutočňuje na úkor tukového a intersticiálneho väziva (UHRÍN, 1981a). Väčšina tukových buniek laktujúcej žľazy bola v kontakte s aktívnymi sekrečnými alveolami. Príjem materiálov sekrečnými alveolami bol tak aktívny a extenzívny, že prišlo k zníženiu obsahu tuku v tukových bunkách, ktoré boli s nimi v kontakte. Tukové bunky distálne od parenchýmu boli oveľa menej vyprázdnené, pretože neboli v kontakte s alveolami. Zmenšujúce sa tukové bunky urobili priestor pre zväčšujúce sa epitelové štruktúry počas gravidity a laktácie.

#### **4.4 Rast a vývoj mliečnej žľazy v rôznych fyziologických štádiách**

Mliečna žľaza je typický reprezentant epitelovo - mezenchymálnych orgánov. Od ostatných porovnateľných orgánov sa líši tým, že zatiaľčo vývoj väčšiny epitelovo - mezenchymálnych orgánov je viac alebo menej ukončený počas embryonálneho alebo fetálneho obdobia, mliečna žľaza dospelých zvierat podlieha hlavným vývojovým zmenám a rast a morfogénéza mliečnej žľazy je regulovaná hormónmi .

Epitelové rudimenty mliečnej žľazy sú vytvárané pokožkou vo veľmi ranom štádiu embryonálneho vývoja (PODANÝ, 1981) ale pred vývojom ostatných kožných štruktúr. Vývoj mliečnej žľazy kráľika začína v mezenchýme embrya na 13 deň gravidity . Najprv sa vyvíja mliečna čiara - pás zhrubnutej pokožky od axilárnej až po inguinálnu oblasť tela (PODANÝ, 1981), ktoré sa po zosilnení menia na mliečne lišty ( PODANÝ, 1981), ktoré sa postupne priečne rozdelia na individuálne žľazové púčiky (mliečne hrbolčky) (KRATOCHWIL, 1986), ktorých počet je druhovo špecifický a zodpovedá počtu mliečnych súborov v dospelosti ( PODANÝ, 1981). Ektodermové bunky púčikov bujnia a vrastajú vo forme pruhov a čapov do hĺbky mezenchýmu, pričom sa vetvia a luminizujú ( DULBECCO et al., 1986; PARSA et al., 2008) a vytvárajú základy žľazového parenchýmu. KELLOKUMPU - LEHTINEN et al., (1987) nezistili žiadne rozdiely medzi epitelom a mezenchýmom plodov samcov a samiciek aj keď sekrécia androgénov už začala. KIMATA et al. (1985) , WIENS et al. (1987) a MAILLEUX et al. (2008) zistili, že na morfogénéze epitelu mliečnej žľazy embrya myši sa podieľajú prekurzorové bunky tukovej vrstvy a fibroblastické bunky. Súčasne začína bunieť i mezenchýmový základ a premieňa sa na väzivovú strómu. U neonatálneho embrya akumulujú prekurzorové bunky tukovej vrstvy (preadipocyty) veľké množstvo tukových substancií vplyvom relaxínu (BANI - SACCHI et al., 1987) a stávajú sa typickým tukovým tkanivom (KIMATA et al., 1985). Preadipocyty tiež vylučujú rastový faktor, ktorý špecificky stimuluje zmnoženie epitelových buniek. Ostatné rastové faktory indukované estrogénmi alebo prolaktínom sú známe ale nie ich úloha.

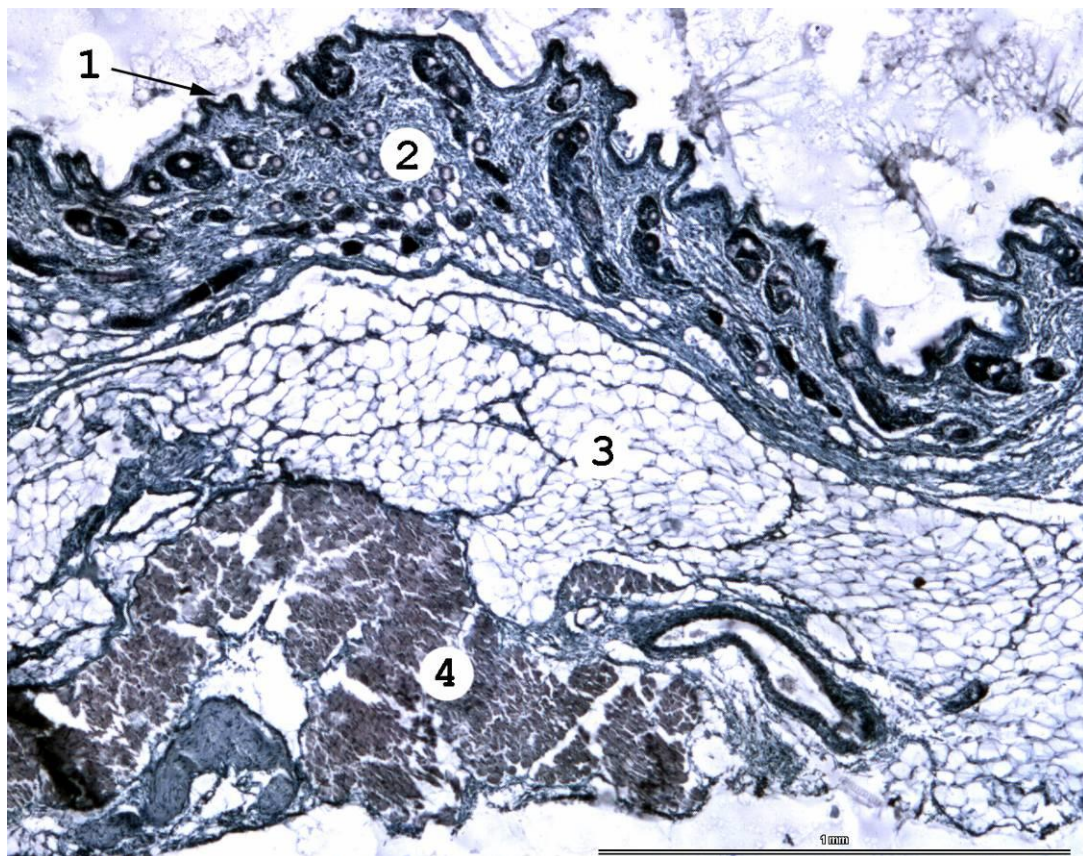


Obr.10 Mammogénéza (<http://mammary.nih.gov/> , 2008)

- A. Ektodermové čiary
- B. lišty ( 4 mm - 1 cm)
- C. mliečne hrbolčky

- D. pupene (20 mm – 2cm)
- E. formovanie cecku ( 8 cm)
- formovanie vývodného systému ( 19 cm )

Mliečna žľaza potom podlieha dlhému obdobiu morfogetickej neaktivity (KRATOCHWIL, 1986), ktorá trvá až do obdobia pohlavného dospievania. V dobe narodenia mláďaťa až po dobu pohlavného dospievania má mliečna žľaza jednoduchú stavbu. V prevládajúcom tukovom a riedkom väzive sú rozložené ostrovčeky základov žľazového parenchýmu a vývodov bez lúmenu ( HAUSMAN, 1982).

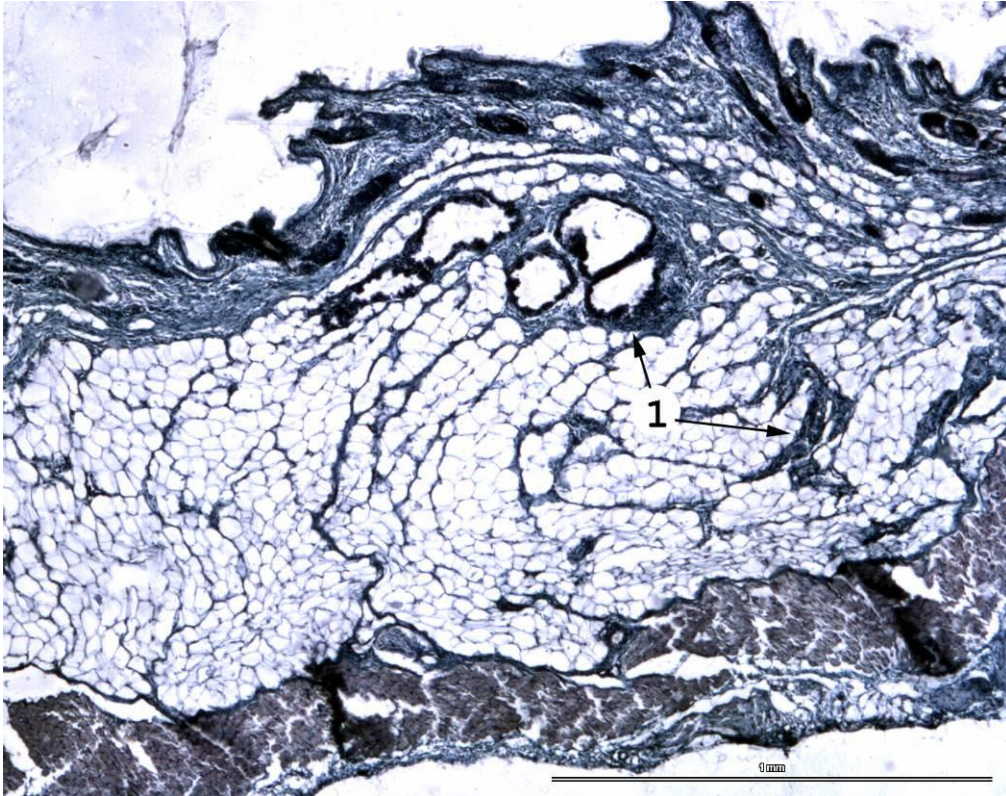


Obr.11 Mliečna žľaza kráľika pohlavne nedospelého vo veku 2 mesiace

( HE, orig. Hluchý a Varga, 2009)

1- viacvrstvový plochý epitel rohovatejúci ( pokožka), 2 – škára kože (kolagénové väzivo neusporiadané ) s kožnými žľazami , 3 – tukové a retikulárne väzivo

( podkožie), 4 – priečne pruhovaná kostrová svalovina



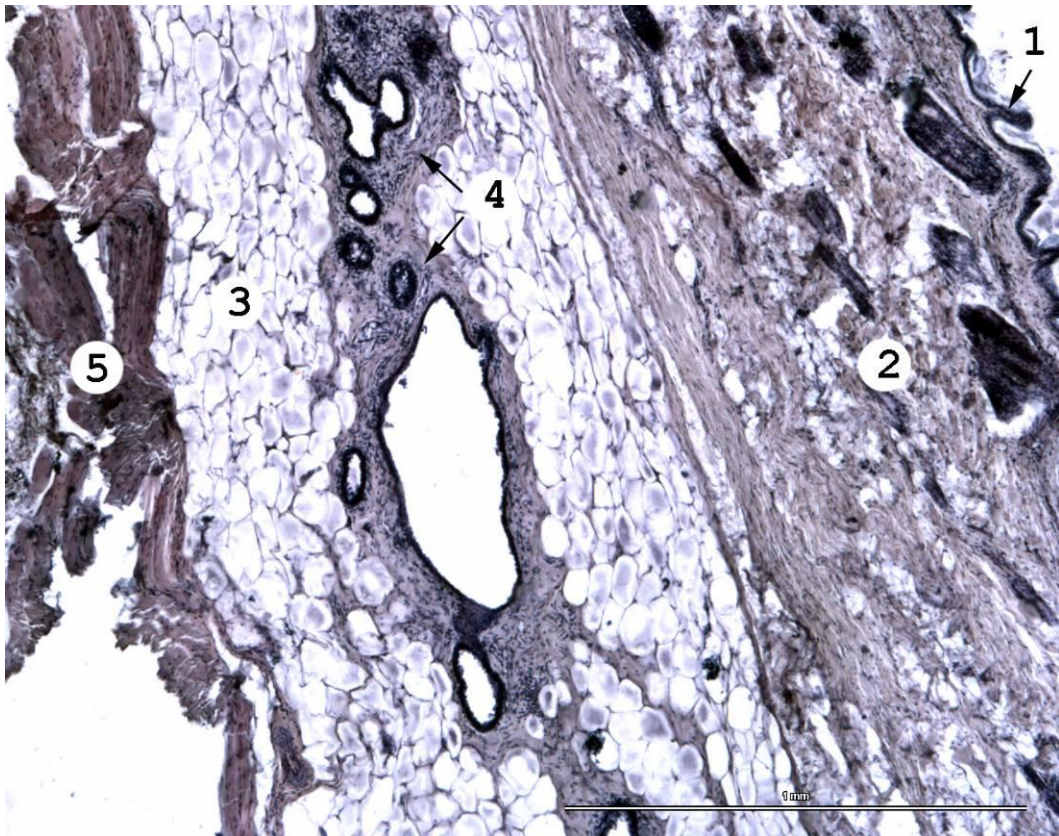
Obr.12 Mliečna žľaza pohlavne nedospelého králika vo veku 2 mesiace

( HE, orig. Hluchý a Varga, 2009)

1 – vyvíjajúce sa ostrovčeky základov žľaznatého parenchýmu medzi lalôčkami tukového, retikulárneho a riedkeho väziva

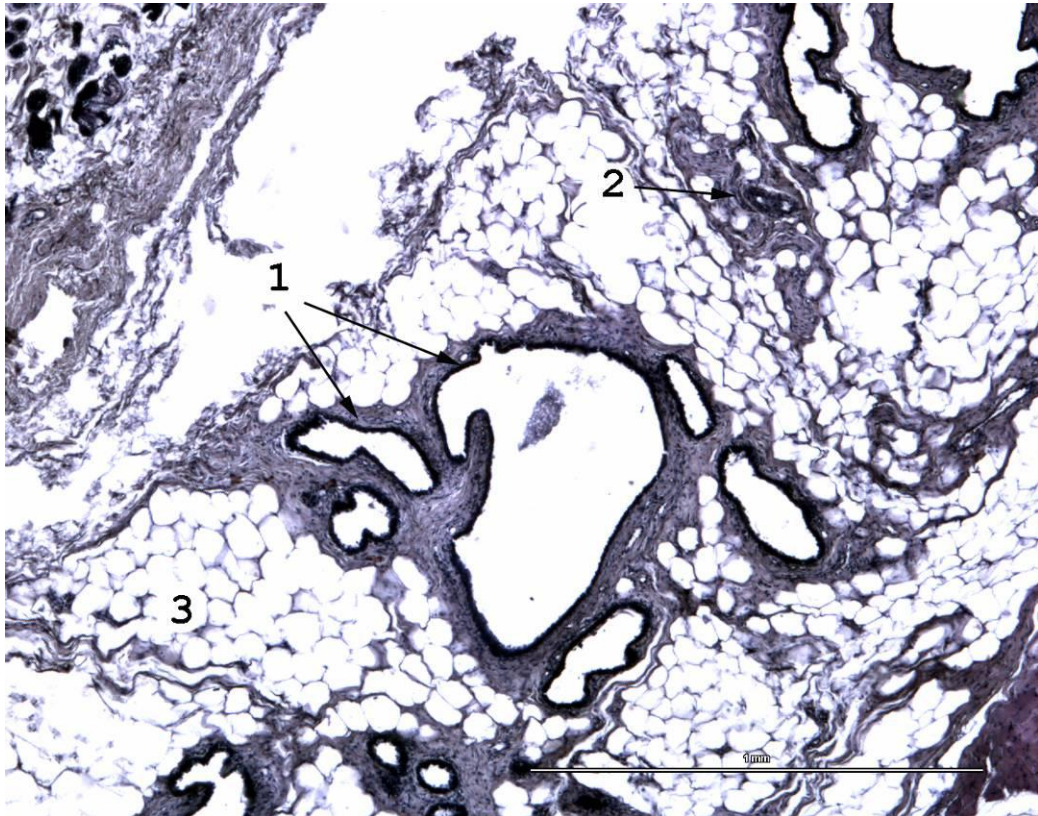
V období pohlavného dospievania v súvislosti so zahájením činnosti pohlavných žliaz dochádza k rastu a vetveniu najjemnejších vývodov, na konci ktorých sa vytvárajú u starších jalovic ostrovčeky mliečnych alveol oddelené tukovým väzivom. U pohlavne dospelých negravidných samíc králika prevláda väzivo v ktorom sa nachádzajú malé a málo diferencované lobuly. V nich pozorovali vývodné kanáliky, alveoly sa nevyskytovali.

STEWART (1984) zistil, že neaktívne žľazy kengury obsahovali malé oblasti žľazového tkaniva obklopené veľkým množstvom spojovacieho tkaniva. Alveoly boli malé a bez sekréčnej aktivity.. UHRÍN (1981a) zistil, že žľazový parenchým 10 mesačnej jalovice tvorí 15 % objemu ale prevažne je tvorený vývodmi okolo ktorých sa ojedinele vyskytujú alveoly s nepatrným lúmenom. Vo veku 15 mesiacov pozoroval intenzívnejší vývoj parenchýmu, hlavne alveol, čo potvrdzuje, že v dobe pohlavného dospievania sa vyvíjajú aj alveoly. Myoepitelové bunky vystielajú u panenských zvierat okrem vývodov aj koncové púčiky (EMERMAN a VOGL, 1986).



Obr.13 Mliečna žľaza pohlavne dospievajúceho kráľika vo veku 3 mesiace  
( HE, orig. Hluchý a Varga, 2009)

1 -viacvrstvový plochý epitel rohovatejúci ( pokožka), 2 – škára kože (kolagénové väzivo neusporiadané ) s kožnými žľazami a koreňmi chlupov , 3 – tukové a retikulárne väzivo( podkožie), 4 – riedke väzivo zo základmi budúceho žľaznatého parenchýmu ( alveoly a vývody), 5 – priečne pruhovaná kostrová svalovina



Obr.14 Mliečna žľaza pohlavne dospelávajúceho kráľika vo veku 4 mesiace

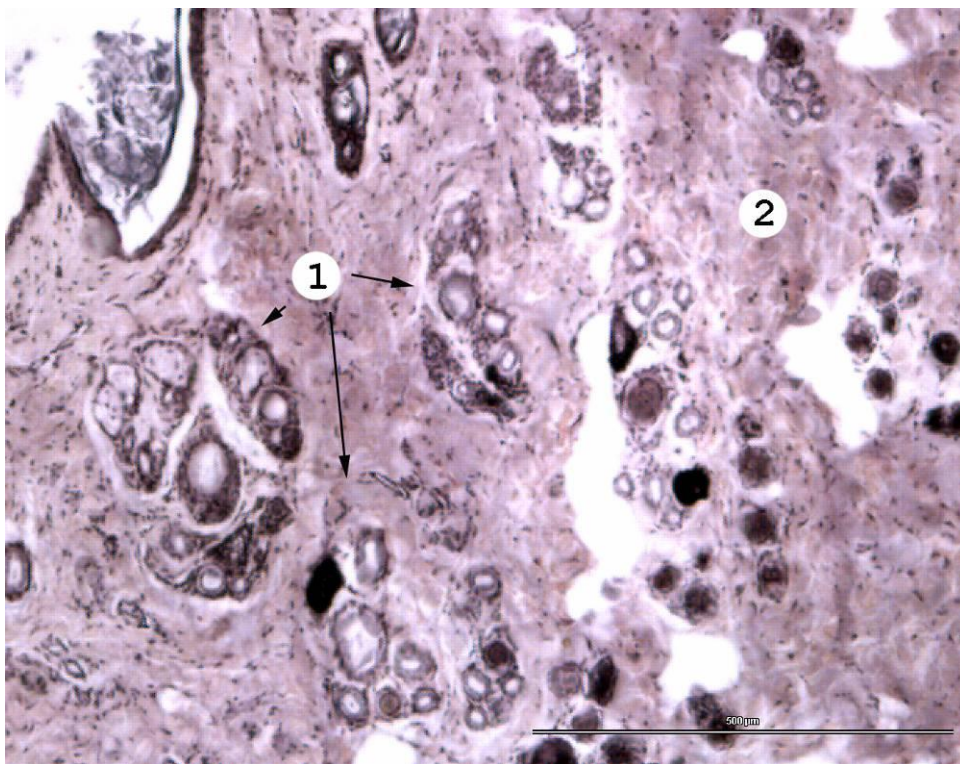
( HE, orig. Hluchý a Varga, 2009)

- 1 - riedke väzivo zo základmi budúceho žľaznatého parenchýmu ( vývody),
- 2 – riedke väzivo zo základmi budúceho žľaznatého parenchýmu ( alveoly),
- 3 – tukové a retikulárne väzivo( podkožie

Najvýraznejšie zmeny sa dostávajú až počas gravidity , keď sa najskôr pozvoľne a neskôr rýchlo vybuduje úplný systém vývodných kanálikov a alveol, vrátane ich vaskularizácie a inervácie (PODANÝ, 1981). Objem alveol a vývodov sa počas gravidity zdvojnásobí (UHRÍN, 1981a). Vývoj žľaznatej časti sa uskutočňuje na úkor tukového tkaniva



(UHRÍN, 1981a; PUJOL et al., 2006). V skorom štádiu gravidity jalovic (SUCHÁNEK a KLÍČNIK, 1973), králikov a potkana (SHAH et al., 1986) prevláda v mliečnej žľaze tukové väzivo podobne ako u negravidných zvierat. Alveoly neboli prítomné. V tomto období sa laterálne od vývodov objavujú púčiky z ktorých vyrastajú alveolárne púčiky. Tieto reprezentujú prekursorové štádium funkčných alveol (SONNENBERG et al., 1986). EMERMAN a VOGL (1986) zistili okolo sekrčných jednotiek malé hviezdicovité bunky. SCHAMS et al. (1983) zistili u jalovic v ranej gravidite, že spojovacie väzivo tvorilo 36, 1 %, tukové väzivo 48 %, vývody 15,9 % a alveoly 0 %. V polovici gravidity prichádza u jalovic k zmnoženiu sekrčného parenchýmu, začínajú sa rozširovať mliečne alveoly, pričom dochádza k redukcii tukového tkaniva (SUCHÁNEK a KLÍČNIK, 1973). U dvojročnej jalovice v polovici gravidity zaberá parenchým 27 %, z čoho steny alveol 21 % a dutiny 6 % objemu (UHRÍN, 1981a).



Obr.15 Mliečna žľaza králika počas gravidity ( HE, orig. Hluchý a Varga, 2010)

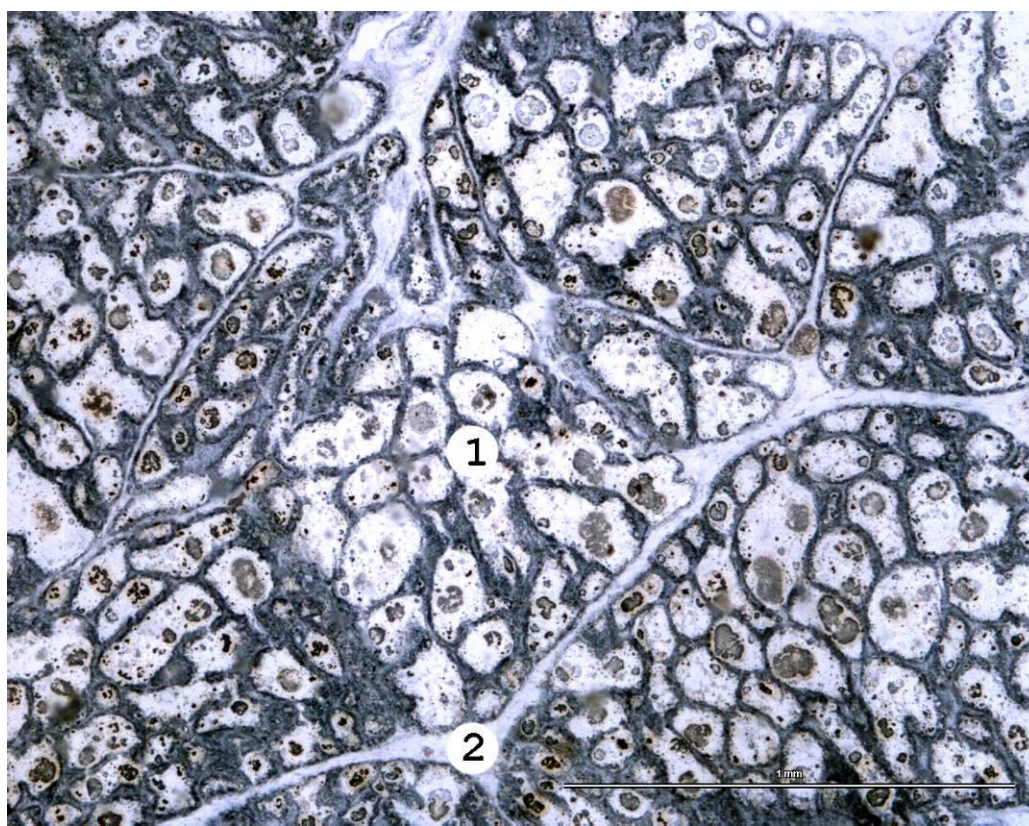
1 – vyvíjajúce sa lalôčky žľaznatého parenchýmu s alveolami a vývodmi obklopené riedkym väzivom 2 – kolagénové väzivo

U kráľíka a potkana sa zväčšujú lobuly a zároveň prebieha počiatková proliferácia alveol. Interlobulárne väzivo je menej zastúpené ( SHAH et al., 1986; KAPPELLER, 1988) v množstve asi 21 až 39 % (UHRÍN, 1981a). V neskorej gravidite ďalej pokračuje rast žľaznatého parenchýmu (JI, et al., 2006) . Sekrečné jednotky vytvárajú strapce alveol (EMERMAN a VOGL, 1986). Alveoly sa zväčšujú a takisto i epiteliálne bunky a tiež ich počet (STEWART, 1984). Na báze alveol sa nachádzajú myoepitelové bunky v tvare väčšej hviezdice (EMERMAN a VOGL, 1986; SONNENBERG et al., 1986). Diferenciácia sekrečných a myoepitelových buniek je ukončená u kôz 4 dni pred pôrodom (AUGSBURGER, 1987). UHRÍN (1981a) zistil, že podobnú tendenciu ako zvyšovanie objemu alveol má aj zvyšovanie ich počtu. Pred laktáciou sa v 1 cm<sup>3</sup> parenchýmu nachádza 300 - 400 tisíc alveol a vývodov. Úspešná laktácia vyžaduje aby mliečna žľaza vyprodukovala počas gravidity veľké množstvo sekrečných buniek. Tieto bunky sa počas periódy okolo pôrodu diferencujú tak, aby epitel rozvinul biochemický a cytologický mechanizmus k syntéze a sekrécii mlieka (SCHAMS et al., 1983; SHAH et al., 1986). V období neskorej gravidity sa v alveolách začínajú prejavovať známky sekrečnej aktivity (STEWART, 1984). Lobuly sú oddelené len úzkymi pruhmi interlobulárneho väziva. SCHAMS et al. (1983) zistili u jalovic v tomto období, že spojovacie väzivo tvorí 26 %, tukové väzivo 0,8 %, vývody 3,9 % a alveoly 69,3 %. U gravidných oviec spojovacie väzivo tvorilo 18 %, tukové väzivo 7,9 %, vývody 3,5 % a alveoly 70,6 %. UHRÍN (1981a) zistil, že podiel väziva sa u kravy vekom až do začiatku laktácie výrazne znižuje. Pred laktáciou tvorí 72 až 85 % z celkového objemu, z toho na kolagénové a riedke väzivo pripadá 35 až 45 %, tukové väzivo sa nachádza v množstve 21 až 39 % objemu.

Na dĺžku vývodov a na plný lobulo - alveolárny rozvoj mliečnej žľazy má tiež vplyv relaxín (BANI et al., 1983, 1984, 1985). Rast alveol sa uskutočňuje aj vplyvom progesterónu. Na rast alveol a lobulov majú tiež vplyv hormóny adenohipofýzy, zvlášť prolaktín (LTH) a STH (OAKES et al., 2008) aj za neprítomnosti ováriálnych hormónov. SCHAMS et al. (1983) uvádzajú, že k rastu lobulo - alveolárnej štruktúry mliečnej žľazy oviec je tiež potrebná interakcia medzi steroidnými hormónmi a prolaktínom

Po pôrode alebo v čase okolo pôrodu začína obdobie laktácie sprevádzané znížením koncentrácie progesterónu v krvi (COWIE et al., 1980b). Žľaznatý parenchým je mohutne vyvinutý a skladá sa z lobuloalveolárnych štruktúr zreteľne ohraničených malým množstvom väzivovej strómy (FLEMING et al., 1986). Počas skorej laktácie prichádza k zreteľnej

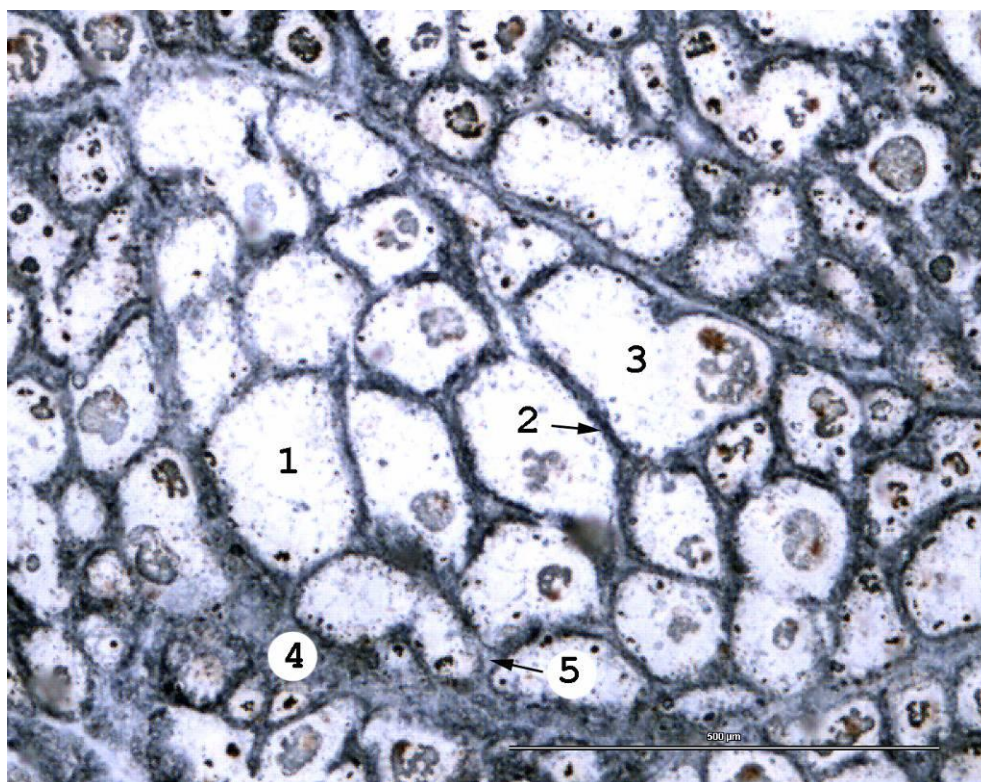
alveolárnej diferenciácii (EMERMAN a VOGL, 1986; BRISKEN a RAJARAM, 2006), ktorú podrobne popísal UHRÍN (1981b) a tiež zistil, že veľkosť alveol počas laktácie kolíše podľa typu a u malých je 54  $\mu\text{m}$ , prechodných 67  $\mu\text{m}$  a veľkých 117  $\mu\text{m}$ . Ďalej prichádza k zväčšovaniu počtu alveol a sekrečných buniek (UHRÍN, 1981a; STEWART, 1984) a taktiež k zmene ich veľkosti. Diferenciácia je tiež spôsobená cicaním alebo dojením (AKERS, 1985). Podľa UHRÍNA (1981a) sa v období prvej gravidity a počas laktácie zastúpenie sekrečných buniek výraznejšie nemení ale počas laktácie prichádza k akumulácii intracelulárnych sekkrétov a ich sekrécii do lúmenu alveol (FLEMING et al., 1986). Intraluminálny sekrét obsahuje rôzne množstvo bunkových fragmentov, jadier, prípadne i celých buniek (UHRÍN, 1981b). V súvislosti s jeho hromadením v lúmene alveol prichádza k roztlačeniu alveol, k zväčšeniu lúmenu a splošteniu epitelu pred dojením alebo cicaním a následnému zmenšeniu alveol so zmenou tvaru sekrečných buniek na pseudocylindrické po dojení (METTLER et al., 1984). Maximálny vývoj alveol je až vo veku 4 rokov, keď alveoly zaberajú až 57 % objemu žľazového parenchýmu, pričom epitel tvorí 22 % a dutiny 35 %, teda vo veku od 2 rokov kravy sa objem parenchýmu zvyšuje výlučne v dôsledku zvyšovania sa objemu dutín alveol (24 - 38 %), kým vlastné sekrečné bunky tvoria len 20 - 24 % (UHRÍN, 1981a). U oviec v laktácii zaberá epitel 32,6 %, lúmen 51,5 % (AKERS a THOMPSON, 1987). U kráv je po indukovanej laktácii množstvo epitelu od 8,5 do 32,3 % a množstvo vývodov sa pohybuje v rozsahu od 0,8 až 9,9 % (FLEMING et al., 1986). AKERS (1985) zistil, že žľaznatý parenchým zaberá maximálne 50 % tkaniva laktujúcich mliečnych žliaz oviec. Počas laktácie sa v 1  $\text{cm}^3$  mliečnej žľazy kravy nachádza až 800 tisíc alveol. U jedenásť ročných kráv bolo zistených viac ako milión alveol (UHRÍN, 1981a).



Obr.16 Mliečna žľaza kráľika počas laktácie ( HE, orig. Hluchý a Varga, 2010)

1 –lalôčky žľaznatého parenchýmu s alveolami a vývodmi, 2 – interlobulárne väzivo

Pomer medzi sekrečným tkanivom a väzivom je vplyvom rôznych činiteľov veľmi variabilný a kolíše s periodicitou sekrečnej činnosti a pohlavným cyklom.. S pokračujúcou laktáciou sa alveoly zmenšujú, zatiaľčo podiel väziva sa zväčšuje . Počas laktácie kravy (od 3 rokov veku) zaberá väzivo 37 - 54 % z celkového objemu mliečnej žľazy. Z toho na kolagénové a riedke väzivo pripadá počas laktácie 36 - 48 % (UHRÍN, 1981a). FLEMING et al. (1986) zistil u kráv 23,7 - 65,6 %. AKERS a THOMPSON (1987) zistili u oviec v laktácii 15,9 % zastúpenie strómy. Vaskulárne elementy sa nachádzajú v rozsahu 0,8 - 3,9 % (FLEMING et al., 1986). Množstvo tukového väziva klesá počas laktácie podľa UHRÍNA (1981a) zo 6 % až na 0,3 %, podľa FLEMINGA et al. (1986) z 20 % na 7. deň laktácie až na 8,4 % v 130. dni laktácie. UHRÍN (1982a) uvádza, že tukové bunky väziva sa v priebehu laktácie zmenšujú, pričom sa zachovávajú len jednotlivé bunky alebo skupiny buniek. Ak tukové tkanivo nebolo v kontakte s alveolami, prípadne aktívnym sekrečným epitelom, tak strata tuku bola len čiastočná. Túto skutočnosť označujú ako systémový efekt. Ak tukové tkanivo bolo v bezprostrednom kontakte s alveolami a sekrečným epitelom, tak strata tuku bola oveľa väčšia (systémový a lokálny efekt). Rozsah vyprázdňovania tuku je závislý na množstve cicajúcich mláďat a trvaní laktácie a na intenzite tvorby mlieka (UHRÍN, 1982a).



Obr.17 Mliečna žľaza kráľika počas laktácie ( HE, orig. Hluchý a Varga, 2010)  
 1 –alveola, 2 – sekrečný epitel alveoly, 3 – lúmen alveoly zo sekretom  
 (mlieko), 4 – interlobulárne väzivo, 5 – intralobulárne väzivo

Cicaním alebo dojením sa involučný proces oddaľuje. Laktácia končí odstavom (keď mláďatá prestanú cicat') a obdobie po skončení laktácie je obdobím regresie (involúcie) mliečnej žľazy (JIMENEZ et al., 1984). Množstvo žľazového parenchýmu sa znižuje a je nahradzané väzivom hlavne tukovým (UHRÍN, 1981b), progresívne sa znižuje sekrečná aktivita mliečnej žľazy (PROSSER et al., 1984) a mliečna žľaza nadobúda vzhľad ako mliečna žľaza pohlavne dospeljej samice (REID a CHANDLER, 1973; UHRÍN, 1981a). V involujúcej žľaze sa nachádzajú neaktívne alveoly a veľké oblasti väzivovej strómy (NICKERSON a SORDILLO, 1985). Množstvo a veľkosť alveol v jednotlivých lalôčkoch sa znižuje (UHRÍN, 1981b; EMERMAN a VOGL, 1986), alveoly tvoria väčšie či menšie ostrovčeky a pokiaľ perzistujú, sú malé (asi 41 μm), nemajú lúmen a väčšina z nich atrofuje (UHRÍN, 1981a). Sekrečné bunky alveol sú preukazne menšie ako bunky alveol v laktácii (UHRÍN, 1981b), klesá ich celkový počet a ich sekrečná činnosť sa stráca (MONKS et al.

2008). Myoepitelové bunky zostávajú aj počas involúcie ale ich cytoplazmatické výbežky sú skrátené (LASCELLES a LEE, 1978).



Obr.18 Mliečna žľaza kráľika počas regresie ( HE, orig. Hluchý a Varga, 2010)  
1 –zbytky lalôčika s alveolami a vývodmi., 2 – medzilalokové vývody, 3 –  
kolagénové väzivo

Zatiaľ čo sa alveolárna luminálna časť vystlaná nesekrečným epitelom znižuje, zvyšuje sa množstvo medzialveolárneho spojovacieho väziva ( HOLST et al., 1987). Aj napriek tomu, vývody zostávajú zachované a to tak interlobulárne ako aj intralobulárne. Intralobulárne vývody sa menia len nepatrne, zostáva zachované usporiadanie buniek, ktoré sú nižšie. V ich cytoplazme sa nenachádzali kvapky lipidov. Zúžený lúmen vývodov niekedy obsahuje hustý materiál (REID a CHANDLER, 1973; KAPPELLER, 1988).

Involúcia mliečnej žľazy prasnice nastáva veľmi rýchlo (BAXTER et al., 2007). Začína akumuláciou mlieka v alveolách v prvých 2 - 3 dňoch po odstave u prasnice (RAHM et al., 1984) a u myši 24 - 48 hodín po odstave. V tomto čase sa väčšina alveol naplnila mliekom, objavili sa niektoré znaky degenerácie a u niektorých alveol nastal kolaps. Podobné zmeny pozorovali HOLST et al. (1987) u kráv. Na 3. - 9. deň zistili deštrukciu alveol a následne rekonštrukčné zmeny (MOTYL et al.,2006). Sedemdesiatdva hodín po

odstave bola väčšina alveol zmenšená alebo roztrhnutá . V prvých dvoch fázach sa v alveolách a v intralobulárnom spojovacom tkanive nachádzalo veľa granulocytov a mononukleárných leukocytov (GEYER et al., 1986), pričom ich infiltrácia do involujúceho tkaniva je spojená s heterofagocytózou degenerujúcich buniek (HELMINEN a ERICSSON, 1968b). Počas involúcie sú prevládajúcim typom buniek v mliečnej žľaze makrofágy a lymfocyty ( HOLST et al., 1987; NICKERSON a SORDILLO, 1985) a tiež sa vo veľkom množstve objavujú mnohojadrové obrie bunky, ktoré hrajú úlohu v rezorpcii nerozpustných zložiek mlieka a premiestňovaní amyloidu (NICKERSON a SORDILLO, 1987). AKERS a KEYS (1985) tvrdia, že vynechanie cicania na 5 dní má malý vplyv na sekrečné bunky alveol mliečnych žliaz oviec. Po 15 dňoch necicania zistili, že sekrečné bunky sú preplnené tukmi, žľaznatý parenchým sa zredukoval a väzivová stróma sa zväčšila v porovnaní s laktujúcimi žľazami. U prasníc kleslo množstvo epitelu zo 40, 6 % v nultý deň involúcie na 17 % v 14. dni a lúmen alveol z 22,8 % na 0 %, pričom množstvo intersticiálneho väziva sa zvýšilo zo 14,2 % na 47,6 % . U kráv zistili HOLST et al. (1987) medzi 21. až 30. dňom involúcie, že väčšina alveol kolapsovala na masu buniek bez lúmenu. U prasníc na 28. deň involúcie epitel tvoril len 13 % a intersticiálne väzivo až 62,2 % . Počas involúcie mliečnych žliaz kôz sa pomer žľazového tkaniva k spojovaciemu menil veľmi rýchlo z 2: 1 v laktujúcej žľaze na 1:5 v zasušenej žľaze (GEYER et al., 1986). Rozsah intersticiálneho väziva a počet mononukleárných buniek sa veľmi zvyšuje po 50. dni od začiatku involúcie mliečnej žľazy kôz (AUGSBURGER, 1985). Po laktácii sa v mliečnej žľaze zvyšuje množstvo tuku. Štyridsaťosem hodín po odstave prebieha obnova tuku, objavuje sa veľký počet malých multivakuolárnych buniek. Sedemdesiatdva hodín po odstave sa v mliečnej žľaze nachádzal veľký počet veľkých univakuolárnych buniek. Mliečna žľaza sa vracia do pokojového štádia ale nie do takého ako pred graviditou. Po skončení laktácie zostáva v žľaze oveľa menej parenchýmu v porovnaní s laktáciou ale viac v porovnaní s graviditou (KAPELLER, 1988; STEIN et al., 2008)).

U starých jedincov nastupujú zmeny, ktoré prebiehajú podobne ako regresia, sú však ireverzibilné a označujú sa ako involúcia . U starých zvierat chýbajú alveoly (EMERMAN a VOGL, 1986; KAPELLER, 1988) a zostáva zachovaná len časť vývodov (KAPELLER , 1988).

## **5. ZÁVER A NÁVRH NA VYUŽITIE POZNATKOV**

V práci sme popísali anatomickú a mikroskopickú stavbu vemien a mliečnych žliaz rôznych druhov zvierat. Tiež sme sa zaoberali rastom a vývojom v rôznych vývojových a funkčných štádiách.

Výsledky práce majú teoretický charakter. Sú súčasťou porovnávacej štúdie štruktúry a vývoja mliečnej žľazy rôznych druhov zvierat. Rast a morfogenéza mliečnej žľazy dospelých zvierat podlieha hlavným vývojovým zmenám a cyklicky sa opakuje počas celého života. Epitelové rudimenty mliečnej žľazy sú vytvárané pokožkou vo veľmi ranom štádiu embryonálneho vývoja. Na morfogenéze epitelu mliečnej žľazy embrya myši sa podieľajú prekursorové bunky tukovej vrstvy a fibroblastické bunky. Súčasne začína bunieť i mezenchýmový základ a premieňa sa na väzivovú strómu. V dobe narodenia mláďaťa až po dobu pohlavného dospievania pozostáva mliečna žľaza hlavne z tukového a riedkeho väziva.



V období pohlavného dospievania dochádza k rastu a vetveniu najjemnejších vývodov, na konci ktorých sa vytvárajú ostrovčeky mliečnych alveol oddelené riedkym a tukovým väzivom. Počas gravidity príde k najväčšiemu rozvoju mliečnych žliaz, keď sa vybuduje úplný systém vývodných kanálikov a alveol. Obdobie laktácie je charakteristické plným vývojom lobuloalveolárnych štruktúr a alveolárnou diferenciáciou. Sekrečný cyklus má rovnaké znaky bez ohľadu na druh zvierat'a. V každej sekrečnej epitelovej bunke alveoly sa súčasne tvoria všetky zložky mlieka a postupne sa vylučujú prevažne ekrinným a apokrinným typom sekrécie do lúmenu alveol. Následne sa sekret postupne hromadí vo vývodnom systéme. Alveoly sú v rôznom štádiu tvorby mlieka, takže vývodný systém sa naplňa kontinuálne. Po jeho naplnení sa naplnia aj alveoly, ktoré sa po určitú hranicu môžu zväčšiť. Zväčšenie lúmenu sa deje na úkor epitelových sekrečných buniek, ktorých veľkosť sa zmenší. Sekrečný cyklus sa v takejto konkrétnej alveole zastavuje a z toho vyplýva, že mliečne žľazy sa musia vyprázdniť.

Po skončení laktácie nastáva regresia žľaznatého parenchýmu, čo sa prejavuje aj celkovým úbytkom množstva epitelu a lúmenu a riedkeho väziva. Zvyšuje sa množstvo kolagénového a tukového väziva. Zostáva však zachovaný vývodný systém, čo je obdobou embryonálneho vývoja. V striedaní obdobia laktácie a regresie môžeme vidieť analógiu embryonálneho vývoja a vývoja mliečnych žliaz v období gravidity.

## 6. ZOZNAM POUŽITEJ LITERATÚRY

1. AKERS, R.M. 1985: Lactogenic Hormones: Binding sites, Mammary growth, secretory cell differentiation, and Milk biosynthesis in ruminants. *Journal of Dairy Science* 68,1985, s. 501 - 519.
2. AUGSBURGER, H. 1987: Elektronenmikroskopische untersuchung der differenzierung des milchdrüsen parenchym bei ziegen während der trächtigkeit und frühlaktation. *J.Vet.Med. A*, 34, 1987, s. 529 - 544.
3. BANI, G.- BIGAZZI, M. - BANI, D. 1985: Effects of relaxin on the mouse mammary gland. I. The myoepithelial cells. *J. Endocrinol. Invest.* 8, 1985, s. 207 - 215.

4. BANI, G.- BANI-SACCHI, Tatiana - BIGAZZI, M.- BIANCHI, S. 1988: Effects of relaxin on the microvasculature of mouse mammary gland. *Histology and Histopathology*, 3, 1988, s. 337 - 343.
5. BAUMRUCKER, C. R. 1985: Nutrient uptake across the mammary gland. *Amino Acid Transport Systems in Bovine Mammary Tissue. Journal of Dairy Science* 68, 1985, s. 2436 - 2451.
6. BAXTER, F.O.- NEOH, K.- TEVENDALE, M.C. 2007.: The beginning of the end: death signaling in early involution. *J. Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2007 Mar;12(1):s. 3-13.
7. BIANCHI, S. - BANI, G. - BIGAZZI, M. 1986: Effects of relaxin on the mouse mammary gland.III. The fat pad. *J. Endocrinol. Invest.* 9, 1986, s. 153 - 160.
8. BÓZNER, A. 1986: Bunkové organely. In: Ed. BÓZNER, A. - BOBÁK, M.- DAVID, H. - SMETANA, K.: *Cytológia*. Vyd. Osveta Martin, 1986, s. 76 - 110.
9. BRISKEN, C.- RAJARAM, R.D. 2006: Alveolar and lactogenic differentiation. *J. Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2006 ,3-4, s.239-48.
10. BROOKER, B. E. 1984: An ultrastructural study of the sinus epithelium in the mammary gland of the lactating ewe. *Journal of Anatomy* 138, 2, 1984, s. 287 - 296.
11. COLLINS, R.A. - PARSONS, K.R.- FIELD, T.R.- BRAMLEY, A.J. 1988 :Histochemical locatization and possible antibacterial role of xanthine oxidase in the bovine mammary gland. *Journal of Dairy Research* 55, 1988, s. 25 - 32.
12. COULDREY, C.- MOITRA, J.- VINSON, C.- ANVER, M.- NAGASHIMA, K.- GREEN, J. 2002: Adipose tissue: a vital in vivo role in mammary gland development but not differentiation. *Dev Dyn.* 2002 Apr;223(4):s. 459-68.
13. COWIE, A.T. - FORSYTH, I. - HART, I.C. 1980 :Growth and development of the mammary gland. In: Eds. COWIE, A.T. et al.: *Hormonal control of lactation*. New York, Springer - Verlag, 1980a, s. 58 - 145.
14. DULBECCO, R.- ALLEN, W.R.- BOWMAN, Marianne 1984: Lumen formation and redistribution of intramembranous proteins during differentiation of ducts in the rat mammary gland. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 81, 1984, s. 5763 - 5766.

15. DULBECCO,R.- ALLEN,W.R. - BOLOGNA, M. - BOWMAN,Marianne 1986 :Marker evolution during the development of the rat mammary gland: Stem cells identified by markers and role of myoepithelial cells. *Cancer Research* 46, 1986, s. 2449 - 2456.
16. DURBAN, Elisa, M. - MEDINA, D. - BUTEL, Janet,S. 1985.: Comparative Analysis of Casein Synthesis during mammary cell differentiation in collagen and mammary gland development in vivo.*Developmental Biology* 109,1985,s.288 - 298.
17. EGERBACHER, M.- MOUSSA, E.A.- HELMREICH, M.- BÖCK, P.- SCHUH, M. 2006: Mammary gland secretory concretions contain non-collagenous bone matrix proteins. *Anat Histol Embryol.* 2006 Oct;35(5):s.343-348.
18. EMERMAN, Joanne T. - VOGL, A.W. 1986: Cell size and shape changes in the myoepithelium of the mammary gland during differentiation. *The Anatomical Record* 216,1986, s.405 - 415.
19. ENAMI,J. - ENAMI,S. -KOGA, M. 1983: Growth of normal and neo- plastic mouse mammary epithelial cells in primary culture: Stimulation by conditioned medium from mouse mammary fibroblasts. *Gann* 74, 1983, s. 845 - 853.
20. EYDEN, B.P. - WATSON, R.J. - HARRIS, M. - HOWELL, A. 1986: Intralobular stroma fibroblasts in the resting human mammary gland: Ultrastructural properties and intercellular relationship.*J.Submicrosc.Cytol.*18,2,1986,s.397-408.
21. FLEMING, J.R. - HEAD, H.H. - BACHMAN, K.C. - BECKER,H.N. - WILCOX,C.J. 1986: Induction of lactation: Histological and biochemical development of mammary tissue and milk yields of cows injected with estradiol - 17 $\beta$  and progesterone for 21 days. *Journal of Dairy Science* 69, 12,1986, s. 3008 - 3021.
22. GEDDES, D.T. 2007: Inside the lactating breast: the latest anatomy research *J Midwifery Womens Health.* 2007 ;52,6,s. 556-563
23. GEYER,H.- OETTLI RAHM,S.- AUGSBURGER, H. 1986: Zur involution der milchdrüse bei ziegen. Histologische und histochemische untersuchungen zu verschiedenen zeiten nach dem trockenstellen. *J. Vet. Med. A,* 33, 1986, s. 451 - 473.
24. GREZINA, N.M. - ZINOV'EVA, N.A. 2005: Development of the mammary gland of rabbits. *Tsitologija.* 2005;47(1) s. 49-56.

25. HAMPL,A.- SOVA,Z.: Mléčná žláza. In: Ed. KOMÁREK,V. - SOVA, Z. - BUKVAJ,J. - HAMPL,A. - KRÁL,A. - KRESAN,J. 1971: Anatomie a fyziologie hospodářských zvířat. vyd.2. SZN Praha, 1971, s. 384 - 408.
26. HAMPL,A. 1978: Mléčná žláza. In: Ed. ČOLLÁK,D. -HAMPL, A. - KLEIN, Z. KLESNEROVÁ, Ružena: Morfologie hospodářských zvířat. Část II. Splanchnologie, náuka o kůži a smyslové ústrojí. SPN Praha, 1978, s. 106 - 124.
27. HAUSMAN,G.J. 1982: Adipocyte development in subcutaneous tissues of the young rat. Acta anat.112, 1982,s. 185 - 196.
28. HELMINEN,H.J.- ERICSSON,J.L.E. 1968a: Studies on mammary gland involution.I.On the ultrastructure of the lactating mammary gland. J.Ultrastr. Research, 25, 1968a,s.193 - 213.
29. HELMINEN,H.J.- ERICSSON,J.L.E. 1968b.: Studies on mammary gland involution. II. Ultrastructural evidence for autoand heterophagocytosis.J.Ultrastruct.Res.25,1968b,s.214-227.
30. HLUCHÝ, S. 1993 : Stavba mliečnej žľazy kráľíka a ošípanej v rôznych štádiách jej činnosti. Kandidátska dizertačná práca, VŠP Nitra, 1993, 158s.,34 tab.,24 graf.,37 fareb. fotogr.
31. HLUCHÝ,S. 1995: Stavba mliečnej žľazy kráľičice.Acta zootechnika 50, 1995, s. 121-126.
32. HLUCHÝ, S. - UHRÍN, V. - ČUPKA, P. 1996 :Histologická stavba nelaktujúcich mliečnych žliaz kráľičice v závislosti od ich lokalizácie. Poľnohospodárstvo 42,5, 1996, s.364 - 369..
33. HOLST, B.D. - HURLEY, W.L. - NELSON, D.R. 1987: Involution of the bovine mammary gland: Histological and Ultrastructural Changes. Journal of Dairy Science 70, 5, 1987,s. 935 - 944.
34. <http://mammary.nih.gov/> , 2008
35. INAGUMA, Y.- NISHI, Y. - SAKAKURA, T.- KUSAKABE, M. - HOSICK, H.L 1987.: Analysis in vitro of capacity of fetal fat pad to support mammary gland embryogenesis. Development,Growth and Differentiation 29, 4, 1987, s. 351 - 362.

- 36.** JAHN,G.A.- MOGUILEWSKY,M. - HOUDEBINE,L.M. - DJIANE, J. 1987.:Binding and action of glucocorticoids and mineralocorticoids in rabbit mammary gland. Exclusive participation of glucocorticoid type II receptors for stimulation of casein synthesis. *Molecular and Cellular Endocrinology* 52, 1987, s. 205 - 212.
- 37.** JI, F.- HURLEY, W.L.- KIM, S.W. 2006: Characterization of mammary gland development in pregnant gilts. *J Anim Sci.* 2006 ;84(3)s. 579-587
- 38.** JIMENEZ, L. - RUA, C. - MUÑIZ, E. - GARCIA, P. 1984.: Alveolar epithelial cells of the mammary gland of lactating *Myotis myotis*: An Ultrastructural Study.*Z.mikrosk.-anat. Forsch., Leipzig* 98, 3, 1984, s. 465 - 477.
- 39.** KAPELLER, K. 1988: Kožné žľazy. In: Ed. KLIKA, E. - DVOŘÁK,M. - KAPELLER, K.- VACEK, Z.: *Histológia (Učebnica pre lekárske fakulty)*. Vyd.Osveta Martin , 1988, s. 412 - 418.
- 40.** KEENAN, T.W. - DYLEWSKI,D.P. 1985: Aspects of intracellular transit of serum and lipid phases of milk. *Journal of Dairy Science* 68, 1985, s. 1025 - 1040.
- 41.** KELLOKUMPU-LEHTINEN,P.-JOHANSSON,R.M.-PELLINIEMI,L.J. 1987:Ultrastructure of human fetal mammary gland.*The Anatomical Record* 218, 1987, s. 66 - 72.
- 42.** KIMATA, K. - SAKAKURA, T. - INAGUMA, Y - KATO,M. - NISHIZUKA, Y. 1985 :Participation of two different mesenchymes in the developing mouse mammary gland: synthesis of basement membrane components by fat pad precursor cells.*J. Embryol. exp. Morph.* 89, 1985, s. 243 - 257.
- 43.** KRATOCHWIL, K. 1986: Tissue combination and organ culture studies in the development of the embryonic mammarygland.In: Ed.GWATKIN,R.B.L et al.:*Developmental Biology*,Vol. 4, Chapt. 11, Plenum Publishing Corporation, 1986,s. 315 - 333.
- 44.** LASCELLES, A.K. - LEE, C.S. 1978: Involution of the mammary gland.In: Ed. LARSON, B.L. - SMITH, V.R.: *Lactation - A Comprehensive Treatise* Vol. 2, Academic Press, NewYork, 1978, s. 115 - 177.

45. MARETTA, M. 1990: Mliečna žľaza. In: Eds. BELÁK, M. - MARETTA, M. - ZIBRÍN, M. - CIGÁNKOVÁ, V. - HORÁKOVÁ, A.: Veterinárna histológia. Príroda Bratislava, 1990, s. 452 - 458.
46. MAILLEUX, A.A. - OVERHOLTZER, M. - BRUGGE, J.S. 2008: Lumen formation during mammary epithelial morphogenesis: insights from in vitro and in vivo models. *Cell Cycle*. 2008 ;7(1) s. 57-62.
47. MATHER, I.H. - JARASCH, E.D. - BRUDER, Gerda - HEID, H. W. - MEPHAM, T.B. 1984a : Protein synthesis in lactating guinea pig mammary tissue perfused in vitro. I. Radiolabelling of membrane and secretory proteins. *Experimental Cell Research* 151, 1984a, s. 208 - 223.
48. MATHER, I.H. - BRUDER, Gerda - JARASCH, E.D. - HEID, H. W. - JOHNSON, Virginia G. 1984b: Protein synthesis in lactating guinea - pig mammary tissue perfused in vitro. II. Biogenesis of milk - fat globule membrane proteins. *Exp. Cell Res.* 151, 1984b, s. 277 - 282.
49. METTLER, F. - WILD, P. - GEYER, H. - AUGSBURGER, H. - MANSER, E. 1984: Ultrastructural studies on lactating mammary glands of goats before and after milking. *Zbl. Vet. Med. A*, 31, 1984, s. 213 - 219.
50. MIKKOLA, M.L. - MILLAR, S.E. 2006: The mammary bud as a skin appendage: unique and shared aspects of development. *J. Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2006 ;11(3-4):s. 187-203.
51. MOTYL, T. - GAJKOWSKA, B. - ZARZYŃSKA, J. - GAJEWSKA, M. - LAMPARSKA-PRZYBYSZ, M. 2006: Apoptosis and autophagy in mammary gland remodeling and breast cancer chemotherapy. *J Physiol Pharmacol*. 2006 ;57 Suppl 7 s. 17-32.
52. MONKS, J. - SMITH-STEINHART, C. - KRUK, E.R. - FADOK, V.A. - HENSON, P.M. 2008: Epithelial cells remove apoptotic epithelial cells during post-lactation involution of the mouse mammary gland. *Biol Reprod*. 2008 Apr;78(4) s. 586-94.
53. NAJBRT, R.: Uber. In: Ed. NAJBRT, R. - BEDNÁŘ, K. - ČERVENÝ, Č. - KAMAN, J. - MIKYSKA, E. - ŠTARHA, O. 1982 : Veterinární anatomie 2. Státní zemědělské nakladatelství Praha, 1982, s. 542 - 557.

- 54.** NICKERSON, S. C. - PANKEY, J. W. - BODDIE, Nancy T. 1984: Distribution, location, and ultrastructure of plasma cells in the uninfected, lactating bovine mammary gland. *Journal of Dairy Research* 51, 1984, s. 209 - 217.
- 55.** NIELSEN, E. H. 1975: The fine structure of mast cells in the normal bovine mammary gland. *Zbl.Vet. Med. C*, 4, 1975, s. 360 - 367.
- 56.** OAKES, S.R.- ROGERS, R.L.- NAYLOR, M.J.- ORMANDY, C.J. 2008 : Prolactin regulation of mammary gland development. *J. Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2008 Mar;13(1) s. 13-28.
- 57.** PARSA, S. - RAMASAMY, S.K,- DE LANGHE, S.- GUPTE, V.V.- HAIGH, J.J.- MEDINA, D. – BELLUSCI, S. 2008: Terminal end bud maintenance in mammary gland is dependent upon FGFR2b signaling. *Dev Biol*. 2008, 1;317(1) s. 121-31.
- 58.** PATRICK, C.W. 2004: Breast tissue engineering. *Annu Rev Biomed Eng*. 2004;6 s. 109-30.
- 59.** PODANÝ, J. 1981: Laktace. In: Ed. SOVA, Z. - BUKVAJ, J. - KOUDELA,K. - KROUPOVÁ, Vlasta - PJEŠČAK, M. - PODANÝ,J.: *Fyziologie hospodářských zvířat*. SZN Praha, 1981,s. 407 - 420.
- 60.** PROSSER,C.G.- SAINT, L. - HARTMANN, P. E. 1981: Mammary gland function during gradual weaning and early gestation in women. *The Australian Journal of Experimental Biology and Medical Science*, 62, 2, 1984, s. 215 - 228.
- 61.** PUJOL, E.- PROENZA, A.M.- ROCA, P.- LLADÓ, I. 2006: Changes in mammary fat pad composition and lipolytic capacity throughout pregnancy. *Cell Tissue Res*.,2006 ;323(3) s. 505-511.
- 62.** PULLEY, L.T. 1973: Ultrastructural and Histochemical demonstration of myoepithelium in the normal canine mammary gland. *Am. J. Vet. Res*. 34, 12, 1973, s. 1505 - 1512.
- 63.** PURDIE, N.G.- TROUT, D.R.- POPPI, D.P.- CANT, J.P. 2008: Milk synthetic response of the bovine mammary gland to an increase in the local concentration of amino acids and acetate.. *J Dairy Sci*. 2008;91(1):s. 218-28.
- 64.** REID,I.M.- CHANDLER,R.L. 1973: Ultrastructural studies on the bovine mammary gland with particular reference to glycogen distribution. *Vet. Sci.*, 14, 1973, s.334 - 340.

- 65. RICHARDS, R.C.** 1984: The use of trypsin to improve the localization of immunoglobulins in semi - thin frozen sections of the mammary gland. *Histochemical Journal* 16, 1984, s. 565 - 572.
- 66. ROCHA, V. - HWANG, SOO IN. - ORTIZ, L.** 1987: Casein secretion by mammary gland epithelia from collagen gel cultures and lactating glands. *Journal of Cellular Physiology* 132, 1987, s. 343 - 348.
- 67. RUDOLPH, M.C. - NEVILLE, M.C. - ANDERSON, S.M.** 2007: Lipid synthesis in lactation: diet and the fatty acid switch. *J. Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2007 ;12(4):s. 269-281.
- 68. SAFFORD, R. - DE SILVA, J. - LUCAS, C. - WINDUST, J.H. C. - SHEDDEN, J. - JAMES, CH. M. - SIDEBOTTOM, CH. M. - SLABAS, A. R. - TOMBS, M. P. HUGHES, S. G.** 1987: Molecular cloning and sequence analysis of complementary DNA encoding rat mammary gland medium - chain S - Acyl fatty acid synthetase thio ester hydrolase. *Biochemistry* 26, 1987, s. 1358 - 1364.
- 69. SANO, H. - AMBO, K. - TSUDA, T.** 1985: Blood Glucose Kinetics in Whole Body and Mammary Gland of Lactating Goats Exposed to Heat. *Journal of Dairy Science* Vol. 68, 10, 1985, s. 2557 - 2564.
- 70. SCHAMS, D. - RÜSSE, I. - SCHALLENBERGER, E. - PROKOPP, S. - CHAN, J.S.D.** 1984: The role of steroid hormones, prolactin and placental lactogen on mammary gland development in ewes and heifers. *Journal of Endocrinology* 102, 1984, s. 121 - 130.
- 71. SHAPPELL, N.W. - DYLEWSKI, D.P. - KEENAN, T.W.** 1986,: Colocalization of  $\beta$  lactalbumin and a major casein in secretory vesicles of rat mammary epithelial cells. *Protoplasma* 135, 1986, s. 112 - 118.
- 72. SCHWEIGERT, F.J. - ZUCKER, H.** 1988 : Transfer of  $\beta$  - Carotene into colostrum in the cow. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research* 58, 1988, s. 246 - 247.
- 73. SONNENBERG, A. - DAAMS, H. - VAN DER VALK, M.A. - HILKENS, J. - HILGERS, J.** 1986: Development of mouse mammary gland: Identification of stages in differentiation of luminal and myoepithelial cells using monoclonal antibodies and polyvalent antiserum against keratin. *The Journal of Histochemistry and Cytochemistry* 34, 8, 1986, s. 1037 - 1046.



74. STEIN T, SALOMONIS N, GUSTERSON BA. 2007: Mammary gland involution as a multi-step process. *J. Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2007;12(1):s. 25-35.
75. STEWART, Francesca 1984: Mammogenesis and changing prolactin receptor concentrations in the mammary glands of the tammar wallaby (*Macropus eugenii*). *Journal of Reproduction and Fertility* 71, 1984, s. 141 - 148.
76. STINGL, J.- EIREW, P.- RICKETSON, I.- SHACKLETON, M.- VAILLANT, F.- CHOI, D.- LI, H.I.- EAVES, C.J. 2006 : Purification and unique properties of mammary epithelial stem cells. *Nature*. 2006 ;23;439(7079):s. 993-997.
77. SUCHÁNEK, B. - KLÍČNÍK, V. 1973: Mléčná žláza, tvorba a složení mléka. In: Ed. SUCHÁNEK, B. et al.: Zvyšování produkce mléka. SZN Praha, 1973, s. 20 - 67.
78. ŠKARDA, J. 1989: Hormonální řízení mamogeneze, laktogeneze a laktace u přežvýkavců. *Živočišná fyziologie. Sborník přednášek z kursu 16.- 19.října 1989, ÚFGHZ, VÚŽV Praha*, s.76 - 94.
79. TANCIN, V.- KRAETZL, W.D.- SCHAMS, D. 2000: Effects of morphine and naloxone on the release oxytocin and on milk ejection in dairy cows. *J. Dairy Res*. 2000;67(1) s.13-20.
80. TANCIN, V.- KRAETZL, W.- SCHAMS, D.- BRUCKMAIER, R.M. 2001: The effects of conditioning to suckling, milking and of calf presence on the release of oxytocin in dairy cows. *Appl Anim Behav Sci*. 2001 May 2;72(3) s. 235-246.
81. UHRÍN, V. 1981a: Morfometrické hodnoty parenchýmu mliečnej žľazy kravy v postnatálnom období. *Živočišna výroba*, 26, 1981a, 7, s. 481 - 489.
82. UHRÍN, V. 1981b: Morfometrické zmeny počas sekrečného cyklu mliečnej žľazy kravy. *Živočišna výroba*, 26, 1981b, 10,s. 743 - 750.
83. UHRÍN, V. - KLIMENT, J. 1982: Submikroskopická stavba mliečnej žľazy kravy počas laktácie. *Živoč. výroba*, 27,1982, 7, s. 503 - 513.
84. VALIVULLAH, H.M. - DYLEWSKI, D.P. - KEENAN, T.W. 1986 :Distribution of terminal transferases of acylglycerol synthesis in cell fractions from lactating mammary gland. *Int. J. Biochem*. 18, 9, 1986, s. 799 - 806.
85. WARBURTON, M.J. - MONAGHAN, P. - FERNS, Sharon A. - RUDLAND, P.S.- PERUSINGHE, Nina - CHUNG, A.E. 1984: Distribution of Entactin in the basement

membrane of the rat mammary gland. Evidence for a non - epithelial origin. *Experimental Cell Research* 152, 1984, s. 240 - 254.

- 86.** WHETSTONE, H.D. - HURLEY, W.L. - DAVIS, C.L. 1986: Identification and characterization of a fatty acid binding protein in bovine mammary gland. *Comp.Biochem.Physiol.* 85B, 3, 1986, s. 687 - 692.
- 87.** WIENS, D. - PARK, CH. S. - STOCKDALE, F.E. 1987: Milk protein expression and ductal morphogenesis in the mammary gland in vitro: Hormone-dependent and - independent phases of adipocyte - mammary epithelial cell interaction. *Developmental Biology* 120, 1987, s. 245 - 258.