

DOI 10.31718/2077-1096.23.2.2.135

УДК 616.382-092

Ксьонз І. В.¹, Костиленко Ю. П.¹, Ляховський В. І.¹, Коноплицький В. С.², Максимовський В. Є.³**МОЛОЧНІ ПЛЯМИ ВЕЛИКОГО ЧЕПЦЯ**¹Полтавський державний медичний університет²Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова³Одеський національний медичний університет

В статті представлений огляд даних зарубіжної та вітчизняної літератури про різні аспекти морфофункціональної організації молочних плям великого чепця в нормі і патологічному процесі в черевній порожнині. Проаналізовані дані морфології клітинного складу молочної плями великого чепця в нормі і патологічних процесах в черевній порожнині. Молочні плями великого чепця не мають капсули, клітинний склад в нормі представлений в більшості макрофагами і лімфоцитами. При патологічних процесах в черевній порожнині в молочній плямі виявляються додаткові клітини: фібробласти, плазмоцити, дендритні (антигенпрезентуючі) і тучні клітини. В нормі в структурі молочної плями наявні жирові клітини (адипоцити), недиференційовані мезенхімальні клітини, еластичні, ретикулярні та нервові волокна. Аналіз даних літератури дозволяє виявити подвійну роль молочних плям - як захисну, так і імунну. Перша характеризується екстремним виходом резидентних макрофагів з молочної плями в черевну порожнину при наявності в ній патогена. На початку запальної відповіді, мезотеліальні клітини після активації патогеном утворюють хемокіни, що посилюють запалення та генерують сигнали через створення градієнта хемотаксичних цитокінів для проникнення лейкоцитів із фенестрованих посткапілярних венул через стігмати в черевну порожнину. Друга роль характеризується секрецією цитокінів зрілими дендритними (антигенпрезентуючими) клітинами і їх взаємодією з Т-клітинами молочної плями для досягнення імунної відповіді. Макрофаги молочної плями секретують хемокінові ліганди, які сприяють міграції і колонізації великого чепця клітинами рака яєчників.

Ключові слова: великий чепець, молочні плями, макрофаги, лімфоцити, дендритні клітини, капіляри.

Вступ

Запальний процес в різних органах черевної порожнини супроводжується певними патоморфологічними змінами в великому чепці, ступінь вираженості яких відповідає важкості основного процесу [1]. При торсійній патології великого чепця в жировій тканині наявні вогнищеві крововиливи та ділянки поліморфно-клітинної запальної інфільтрації [2]. Антигенна стимуляція викликає гіперфункцію імунних структур великого чепця [3]. Великий чепець займає друге місце по метастазуванню при раку яєчників [4, 5].

Матеріали та методи дослідження

Було виконано огляд досліджень, які були взяті із баз даних Pub Med, Thomas Reuters, Web of Science та фахових наукових вітчизняних та зарубіжних видань. Пошукові терміни включали лімфоїдну тканину, молочні плями, лімфоїдні вузлики великого чепця людини та тварин. Були включені лише повнотекстові дослідження щодо розвитку і складу молочних плям та їх результати в нормі, запаленні та раку в черевній порожнині. У дослідженні використано аналітичний та бібліосемантичний методи.

Основна частина

Молочні плями вперше виявлені в 1863 році Реклінгхаузенем на великому чепці кролика як щільні тільця схожі на вату. У 1874 році Ранвіє підтвердив їх відкриття і вперше дав їм назву taches laiteuses – молочна пляма. Молочні плями – це непрозорі білі структури, розташовані навколо кінцевих розгалужень судин великого

чепця. Сам великий чепець Ранвіє розглядав як гігантський лімфатичний вузол, лімфатична пазуха якого представлена очеревинною порожниною [6]. Незабаром було виявлено, що ці крихітні скупчення лімфоїдної тканини великого чепця забезпечують захисну роль при абдомінальній інфекції і британський хірург Резерфорд Морісон в своїй публікації "Введення в хірургію" в 1910 році назвав великий чепець «поліцейським черевної порожнини», тому що його молочні плями грають роль смітників черевної порожнини. У 1920 році вперше були описані відмінності в будові молочної плями в порівнянні з лімфатичним вузликом, які характеризуються відсутністю в молочній плямі сполучнотканинної капсули, пазух і росткового центру [7].

Молочні плями ідентифіковані у різних видів: миш [8], щурів [3], морських свинок [9], кроликів [10], вівці [11] і кішок [12]. Не дивлячись на те, що в людей молочні плями були описані більше 100 років тому [13], але на теперішній час в літературі наявна мала кількість досліджень щодо морфології та функції молочних плям великого чепця в нормі та при патології в людини. У дорослих людей молочні плями нерівномірно розташовані в товщі великого чепця та вбудовані в його жирову тканину і важко візуалізуються при дослідженнях [14]. А. В. Борисов [15] виявив, що у плодів і новонароджених людей молочні плями гарно виявляються через відсутність жирової тканини. У 6-7 місячних плодів загальна кількість молочних плям варіює від 30 до 40. У новонароджених кількість їх значно збільшується.

Молочні плями у великому чепці утворюють-

ся між 20 і 35 тижнями розвитку плоду людини. На 20 тижні молочні плями представлені великим скупченням клітин, серед яких 50% моноцитів і 50% макрофагів. Із збільшенням терміну кількість клітин і їх розмір збільшуються. Починаючи з 29 тижня між кластерами клітин з'являються судини. Значно збільшується відсоток зрілих макрофагів, тоді як активовані макрофаги не виявляються. Відсоток В-лімфоцитів і Т-лімфоцитів, виявлених в скупченнях клітин і молочних плямах, значно збільшується, але не перевищує 10% від загального числа клітин [16, 17]. У людей зберігаються статеві відмінності в щільності розташування і розмірах молочних плям у великому чепці. Ці дані дозволяють з позиції імунних особливостей великого чепця чоловіків і жінок пояснити давно відомі в клініці факти. Статистика показує, що при однакових операціях в черевній порожнині летальність у чоловіків вища, ніж у жінок, а летальність при радикальних операціях раку товстої кишки у чоловіків в 2-3 рази вища, ніж у жінок [18].

Молочні плями великого чепця людини більші ($0,5-3,0 \text{ мм}^2$), ніж у лабораторних тварин ($0,1-3 \text{ мм}^2$) [19]. Діаметр молочної плями коливається від 349 до 756 мкм, а щільність їх у великому чепці зменшується від 50 до 40 на см^2 у новонароджених, а в людей віком 70 років їх менш 10 на см^2 [16, 20]. Молочні плями великого чепця людини мають еліпсоподібну, неправильну та кулясту форми [16, 20, 21, 22].

В. Schurink та інші [23] по відношенню до інших структур великого чепця виділяє три типи молочних плям: 1) прилягаючі до сітчастих волокон, які межують з частками жирової тканини, 2) оточуючі кровоносні судини і 3) поверхневі в частках жирової тканини. Перші два типи молочних плям виявляються в півпрозорих ділянках великого чепця з найменшою кількістю жирової тканини. Останній тип частіше спостерігається в чепці з найбільшою кількістю жирової тканини.

Е. Seifert [13] залежно від клітинного складу виділяє: 1) первинні молочні плями, які присутні у великому чепці плодів, новонароджених та в дітей молодшої вікової групи і містять велику кількість недиференційованих мезенхімальних клітин та зовсім не містять жирових клітин; 2) пасивні молочні плями містять численні адипоцити, малу кількість імунокомпетентних клітин та недиференційованих мезенхімальних клітин; 3) активні молочні плями містять численні лімфоцити, недиференційовані мезенхімальні клітини, фібробласти, макрофаги, плазмоцити і кілька жирових клітин.

Молочні плями – це маленькі органи великого чепця, які не мають капсули і складаються з макрофагів, лімфоцитів, кількох плазматичних клітин та кровоносних і лімфатичних судин [24, 25]. Додатковими структурними елементами молочної плями є тучні клітини, адипоцити, фібробласти, недиференційовані мезенхімальні клітини, еластичні та ретикулярні волокна. Під електро-

ним мікроскопом на ультратонких зрізах великого чепця людини молочні плями мають шорстку поверхню з гребенями, які розділялись глибокими борознами. Мезотеліальний покрив їх був тонкий та містив кілька щілин між двома межуючими мезотеліальними клітинами. В більшості випадків субмезотеліальна базальна пластинка в молочній плямі була відсутня. Поодинокі чи групові жирові клітини (адипоцити) розташовані біля мікросудин або розкидані між іншими клітинами молочної плями [10].

На мікроскопічному рівні середня кількість клітин в одній молочній плямі великого чепця людини в нормі становить 570 ± 33 . Ця популяція клітин складається з 47,5% макрофагів, 29,1% В-лімфоцитів, 11,7% Т-лімфоцитів і 6,1% тучних клітин [20]. L.G. Krist та інші [16] досліджували молочні плями великого чепця чоловіків і надають дані, що ця ж популяція клітин складається з 67,9% макрофагів, 10,1% В-лімфоцитів і 10,2% Т-лімфоцитів. Діаметр макрофагів коливається від 15 до 20 мкм. Діаметр як В-лімфоцитів, так і Т-лімфоцитів варіює від 7 до 10 мкм [20]. Вищезазначені клітини в молочній плямі розташовуються навколо капілярних клубочків безпосередньо під перервним прошарком мезотелія [16, 19], якому характерна наявність щілин (стігмат), які забезпечують пряме сполучення з черевною порожниною [10, 26] та відсутність базальної пластинки в субмезотеліальній сполучній тканині [27]. За допомогою скануючого електронного мікроскопа було зафіксовано, що макрофаги активованої молочної плями значно змінюють свою мембранну активність і мігрують через мезотеліальні міжклітинні щілини в черевну порожнину [28, 29, 30]. К. Michailova та інші [10] підтверджує, що при запальних процесах в черевній порожнині макрофаги взаємодіють з циркулюючими антигенами і сторонніми тілами в черевній порожнині, далі передають інформацію лімфоцитам молочної плями. V. Krishnan та інші [29] надає дані, що резидентні диференційовані макрофаги розташовуються по периферії, а лімфоцити в центрі молочної плями. Макрофаги молочної плями секретують хемокінові ліганди CCL23, які сприяють міграції і колонізації великого чепця клітинами рака яєчників. На ранніх стадіях рака яєчників мікроскопічні метастази обмежувались молочними плямами і не спостерігались в жировій тканині великого чепця. Л. В. Халикова [3] виявила, що з перебігом часу при раку яєчників лімфоїдна тканина (молочні плями, лімфоїдні вузлики) у великому чепці майже не візуалізується і замінюється жировою тканиною. При цьому щільність молочних плям на 1 см^2 дорівнює $2,6 \pm 1,1$ (в нормі $5,7 \pm 1,0$).

Л. Havrlentova та інші [31] при гістологічному дослідженні зрізів великого чепця, забарвлених гематоксиліном і еозином, отриманих від людей з раком товстої кишки, виявила в молочній плямі 454 (209-694) імунних клітин: в 44,7% Т-лімфоцити, в 26,8% В-лімфоцити, в 18,3% мак-

рофаги і в 10,2% інші імунні клітини. Величина молочних плям великих чепців збільшується (313-1075 мкм) при раку товстої кишки в порівнянні з їх розмірами в нормі (293-421 мкм). Неактивні молочні плями трансформуються в активні плями з великим вмістом Т-лімфоцитів. При перитоніті в одній молочній плямі середня кількість імунокомпетентних клітин дорівнювала 436 (196-620), а в нормі – 54 (40-112). У молочних плям відсутня сполучнотканнна капсула [32]. При просоченні сріблом зрізу великого чепця візуалізується тонка сітка ретикулінових волокон, які утворюють каркас молочної плями [33]. Кількість цих волокон збільшується при перитоніті [34].

У залежності від часу перебігу запалення очеревини в активованих молочних плямах великого чепця виявлялись дендритні (антигенпрезентуючі) клітини. Наявні дані, що дендритні клітини походять з моноцитів і контролюють місцеві інфекції та відображають місцеву запальну активність. Дендритні клітини ідентифікуються за допомогою електронної мікроскопії. Вони містять ядро з малою електронною щільністю, вакуолі та численні короткі псевдоподії [10, 35]. Функціональною ознакою дендритних клітин є їх ефективність у стимулюванні первинної алогенної проліферації Т-клітин [36] та активна підтримка їх руху, що підсилює концептуальну основу функції стимуляції місцевого адаптивного імунітету [37]. О.Є. Абатуров та інші [38], J.K Hooper та інші [39] надають дані, що дендритні (антигенпрезентуючі) клітини функціонально пов'язують вроджений та адаптивний імунітет і є спеціалізованими клітинами які прогресують і презентують антигени. Попередники дендритних клітин після вивільнення з кісткового мозку, мігруючи по кров'яному руслу, потрапляють в тканини і до активації в даних тканинах перебувають в незрілому стані. Дендритні клітини використовують С-тип (Ca^{2+} -залежні) лектиноподібні рецептори для ідентифікації та інтерналізації патогенів або сигналів небезпеки. Лектиноподібні рецептори розрізняють ліганди різного розміру на поверхні патогенів. Як монітори дисбалансу навколишнього середовища, лектиноподібні рецептори особливо важливі для функціонування дендритних клітин. Активація імунної системи вимагає послідовного представлення антигену Т-клітинному рецептору дендритної клітини, взаємодії коstimулюючих факторів, таких як CD40/80/86 на дендритних клітинах, з CD40L і CD28 на Т-клітинах, а також виробництва IL-12 та/або IFN- α/β для посилення диференціації та експансії Т-клітин. Без цієї послідовності подій у запальному середовищі антиген-специфічні Т-клітини перестають реагувати, видаляються або стають регуляторними Т-клітинами. Таким чином, спосіб залучення лектиноподібних рецепторів на дендритних клітинах може викликати активацію Т-клітин для досягнення імунної відповіді. Активація Т-клітин індукується зрілими дендритними клітинами че-

рез секрецію дендритними клітинами цитокинів. Основною характеристикою незрілих дендритних клітин є їхня здатність як сторожових сканувати середовище очеревинної порожнини, виконувати рецептор-опосередкований ендоцитоз і фагоцитоз з подальшим дозріванням в зрілу дендритну клітину. Дендритна клітина має більшу площу поверхні ніж макрофаг і лімфоцит, що забезпечує більший об'єм сканування площі. Більша площа поверхні дозволяє контактувати з приблизно 5000 Т-клітинами на годину із середньою тривалістю контакту близько 3 хвилин.

N. Topley та інші [40] вказують, що мезотеліальні клітини є основними продуцентами хемокинів (IL-1 бета, TNF-альфа) у черевній порожнині, які сприяють ініціації, посиленню та вирішенню запалення очеревини. Сторонні тіла можуть безпосередньо активувати синтез хемотаксичних цитокинів мезотеліальними клітинами, які покривають молочну пляму. Як тільки починається запальна відповідь, мезотеліальні клітини утворюють хемотаксичні цитокини, здатні посилювати запалення та генерувати сигнали (через створення градієнта хемотаксичних цитокинів IL-8, MCP-1 та RANTES) для рекрутування лейкоцитів у очеревину. Цьому процесу також сприяє стимульована цитокинами регуляція експресії молекули адгезії (ICAM-1 і VCAM-1) на мезотеліоцитах. С. E Visser [41] дослідив, що хемокини є важливими медіаторами в регуляції надходження лейкоцитів у зону запалення при бактеріальному перитоніті в пацієнтів, яким проводять безперервний амбулаторний перитонеальний діаліз, і можуть індукувати приплив адекватних популяцій запальних клітин для подолання інфекції.

K. Michailova [10], A. В Борисов [15], M. Shimotsuma [42] вказують, що з черевної порожнини всмоктування сторонніх речовин (бактерії, віруси) відбувається через лімфатичні капіляри молочних плям великого чепця. Лімфокапіляри сліпо починаються з товщі молочної плями. В крупних молочних плямах наявні 3–4 лімфокапіляра, а в менших за розміром молочних плямах зустрічається від 1 до 2 лімфокапіляра. Їм характерний нерівномірний діаметр, який варіює від 0,15 до 0,20 мм. В крупних молочних плямах крім лімфокапілярів рідко виявляється лімфатична сітка і лімфатичні лакуни 1,5 мм в діаметрі. Лімфокапіляри розташовуються по периферії і в центрі молочної плями. Із середини стінка лімфатичних капілярів покрита ендотелієм, а зовні до неї прилягають гістоцити. Інколи в товщі молочної плями спостерігається перехід лімфокапіляра в відповідні лімфатичні судини великого чепця. E. C. Tsilibary [43] стверджує, що лімфокапіляри частіш розташовуються поверхнево під тонким прошарком мезотеліоцитів, які покривають молочну пляму. Мезотеліальні клітини вступають в безпосередній контакт з ендотеліоцитами лімфокапілярів і формують звивистий, неперервний трансмезотеліальний канал («стомата»), який з'єднує черевну порожнину з просвітом лі-

мфатичного капіляра молочної плями. Гирло трансмезотеліального каналу має овальну або циліндричну форму, а діаметр коливається від 4 до 12 мкм. Ці канали наявні в молочній плямі в нормі [44].

G. J. Bellingan [45] надає дані, що мезотеліальні клітини експресують молекули міжклітинної адгезії. Перитонеальні макрофаги при гострому перитоніті емігрують в дренажні лімфатичні шляхи. Модуляція адгезійних взаємодій між макрофагами та клітинами, що вистилають лімфатичні шляхи, регулює швидкість кліренсу макрофагів. Еміграція макрофагів із запаленого місця контролюється, і це відбувається через регуляцію специфічною молекулою адгезії взаємодії між макрофагами та мезотелієм. Це підкреслює важливість молекул адгезії, які регулюють надходження клітин у лімфатичну циркуляцію, таким чином відкриваючи новий шлях для маніпулювання вирішення запалення. Кінетичні дослідження макрофагів у очеревині означають, що резидентні та запальні макрофаги мають різко різні періоди напіврозпаду, що свідчить про те, що кліренс макрофагів може регулюватися. Концепція розуміння процесу еміграції макрофагів із запаленої ділянки є важливою, оскільки це може безпосередньо впливати на швидкість розв'язання запалення та пошкодження тканин. Швидке та ефективне очищення макрофагів може визначити тривалість запалення та бути ключовою подією, що визначає розвиток хронічного запалення. Це може слугувати теоретичним підґрунтям для потенційно нових терапевтичних підходів у сприянні ефективного вирішення запалення.

M. Shimotsuma [42] досліджував мікросудину сітку молочної плями і вказує, що вона складається з класичної послідовності, а саме: артерії, капіляри, посткапілярної венули і венули. Капіляри в молочній плямі мають звивистий хід і тому їх називають капілярними клубочками [46]. В капілярних клубочках молочної плями рух крові сповільнюється та збільшується бічний тиск [47], а посткапілярні дренажні венули містять фенестрований ендотелій [21], через який мігрують лейкоцити в інтерстиційний простір молочної плями, а далі через мезотеліальні щілини в черевну порожнину [10].

На теперішній час наявні дані кількох досліджень щодо інервації великого чепця людини, а саме його молочних плям [21, 31, 48].

S.G. Cleurool та інші [48] при світловій мікроскопії, застосовуючи маркер симпатичного нерва (TH) і парасимпатичного нерва (DBH), в 50% (9 випадків із 18) виявили симпатичні нервові волокна на кількох ділянках в одній молочній плямі великого чепця людини. Безмієлінові нервові закінчення у вигляді крапки або подовжених перервних структур розташовувались біля мікросудин та в безпосередній близькості від імунних клітин молочної плями великого чепця людини. Відсутність симпатичних нервових волокон в по-

ловині молочних плям, пов'язана з віком людей (середній вік 84 роки), є правдивим поясненням, оскільки відомо, що симпатична нервова тканина периферійних лімфоїдних структур зменшується з віком [49]. Припущення, що ця нервова тканина може модифікувати функцію імунних клітин, є цікавою, тому що відкриває нові можливості для протизапальної терапії. Визнано, що симпатична нервова система відіграє важливу роль в регуляції системної запальної відповіді через селезінку [50]. Активація симпатичних нервів селезінки приводить до виділення нейромедіатора (норепінефрина) [51], який активує адренергічні рецептори на CD4 - позитивних Т-клітинах [52], що призводить до утворення та секреції ацетилхоліна і в кінцевому підсумку інгібує визволення прозапальних цитокінів із активованих макрофагів [53]. Це приведе до послаблення системної запальної відповіді. Оскільки відомо, що молочні плями великого чепця містять макрофаги [5], Т-клітини та симпатичні нервові волокна, то, відповідно, активація їх симпатичних волокон може привести до послаблення перитонеальної імунної відповіді, що можна використати при перитоніальному сепсисі.

Молочні плями – це дрібні структури великого чепця, які беруть участь в специфічних імунних реакціях при запаленні в черевній порожнині. Клітини, які містяться в молочній плямі, здійснюють фагоцитоз сторонніх речовин і утворюють антитіла. На перебіг запального процесу в черевній порожнині впливає стан симпатичних нервів молочної плями, які при активації збільшують виділення нейромедіатора. Капілярні судини молочної плями забезпечують процеси трансудації і резорбції серозної рідини. При запаленні в черевній порожнині розмір і кількість молочних плям збільшується. Молочні плями великого чепця є першою мішенню для внутрішньочеревних метастазів при раку яєчників.

References

1. Valerio Di Nicola. Omentum a powerful biological source in regenerative surgery. *Regenerative Therapy*. 2019;8(11):182 - 91.
2. Konoplyts'kyy VS, Pohorilyy VV, Fomin OO, et al. Torsiyana patolohiya velykoho cheptsya u ditey: ohlyad literatury ta vlasni klinichni sposterezheniya. [Torsion pathology of the great omentum in children: literature review and own clinical observations]. *Khirurgiya dytyachoho viku*. 2019; 63(2):84 – 91. (Ukrainian)
3. Shimotsuma M, Simpson-Morgan MW, Takahashi T, Hagiwara A. Activation of omental milky spots and milky spot macrophages by intraperitoneal administration of a streptococcal preparation, OK-432. *Cancer Res*. 1992 Oct 1;52(19):5400-2.
4. Khalikova LV. Bol'shoy sal'nik u bol'nykh rakom yaichnikov [Great omentum in patients with ovarian cancer]. *Kreativnaya khirurgiya i onkologiya*. 2013; 5(4): 80 - 83. (Russian)
5. Liu JY, Yuan JP, Geng XF, et al. Morphological study and comprehensive cellular constituents of milky spots in the human omentum. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015 Oct 1;8(10):12877-84.
6. Ranvier L. Du developpement et de l'accroissement des vaisseaux sanguins. *Arch Physiol Norm Pathol* 1874; 6: 429-449.
7. Seirfert E. Studien am Omentum majus des Menschen. *Langenbecks Arch. Klin. Chir.* 1923;123:608-83.
8. Wilkoz S, Mutsaers SE. Structure and function of mesothelial cells. *Cancer Treat Res*. 2007;134: 1 – 19.
9. Watanabe K, Masubuchi S, Kageyama K. Ultrastructural localization of peroxidase in mononuclear phagocytes from the peritoneal cavity, blood, bone marrow and omentum, with a

- special reference to the origin of peritoneal macrophages. *Recent Adv RES Res* 1973; 11: 120-44.
10. Michailova K, Usunoff K. The milky spots of the peritoneum and pleura: structure, development and pathology. *Biomedical Reviews*. 2004; 15: 47-66.
 11. Brandt A, Schnorr B. The vascular supply of the greater omentum in sheep and goat. *Z Mikrosk-Anat Forsch* 1983; 97: 427-40.
 12. Zweifach BW, Lipovsky HH. Quantitative studies of macrocirculatory structure and function. III. Microvascular hemodynamics of cat mesentery and rabbit omentum. *Circ Res* 1977; 41: 380-90.
 13. Seifert E. Zur Biologie des menschlichen grossen Netzes. *Arch Clin Chir* 1921; 116: 510-17.
 14. Garosi G, Di Paolo N. Recent advances in peritoneal morphology: the milky spots in peritoneal dialysis. *Adv Perit Dial*. 2001;17:25-8.
 15. Borisov AV. Limfaticheskiye kapilyari i sosudy mlechnykh pyaten bol'shogo sal'nika cheloveka [Lymphatic capillaries and vessels of milk spots of human greater omentum]. *Arkhiv anatomii, gistologii i embriologii*. 1963;3:(KHLIV):115 - 21. (Russian)
 16. Krist LF, Eestermans IL, Steenberg JJ, et al. Cellular composition of milky spots in the human greater omentum: an immunohistochemical and ultrastructural study. *Anat Rec*. 1995;241:163-74.
 17. Litbarg NO, Gudehithlu KP, Sethupathi P, et al. Activated omentum becomes rich in factors that promote healing and tissue regeneration. *Cell Tissue Res*. 2007 Jun;328(3):487-97.
 18. 18.Berezovskaya SE. Strukturnaya organizatsiya bol'shogo sal'nika kak immunokompetentnogo organa [avtoreferat]. [Structural organization of the greater omentum as an immunocompetent organ]. Yaroslavl:Yaroslavl. gos. med. in-tut;1990. 21p. (Russian)
 19. D. Libermann – Meffert., KH. Uayt. Bol'shoy sal'nik: per. s angl. B. L. Shilova.[Great omental]. Moskva: Meditsina; 1989. 336p. (Russian)
 20. Shimotsuma M, Toshio T, Mitsuhiro Kawata, Kazimierz Dux. Cellular subsets of the milky spots in the human greater omentum. *Cell and Tissue Research*. 1991; 264 (3): 599-601.
 21. Yildirim A, Aktas A, Nergiz Y, Akkuş M. Analysis of human omentum-associated lymphoid tissue components with S-100: an immunohistochemical study. *Rom J Morphol Embryol*. 2010;51(4):759-64.
 22. Stepanchuk AP, Fedorchenko IL, Tarasenko YA, et al. Histostruktura velykoho cheptsya lyudyny v normi i perytoniti [Histostructure of the human omentum in normal and peritonitis]. *Ukrayins'kyi zhurnal medytsyny, biolohiyi ta sportu*. 2021;6 (5 (33)):127-33. (Ukrainian)
 23. Schurink B, Cleypool CGJ, Bleys RLAW. A rapid and simple method for visualizing milky spots in large fixed tissue samples of the human greater omentum. *Biotech Histochem*. 2019 Aug;94(6):429-34.
 24. Sacchi G, Di Paolo N, Venezia F, et al. Possible role of milky spots in mesothelial transplantation. *Int J Artif Organs*. 2007;30(6):520 – 6.
 25. Liu J, Geng X, Li Y. Milky spots: omental functional units and hotbeds for peritoneal cancer metastasis. *Tumour biology: the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine*. 2016 Jan; 37(5):5715-26.
 26. Cui L, Johkura K, Liang Y, et al. Biodefense function of omental milky spots through cell adhesion molecules and leukocyte proliferation. *Cell Tissue Res*. 2002 Dec;310(3):321-30.
 27. Mironov VA, Gusev SA, Baradi AF. Mesothelial stomata overlying omental milky spots scanning electron microscopic study. *Cell tissue res*. 1979; 201 (2): 327 – 30.
 28. Shimotsuma M, Simpson-Morgan MW, Takahashi T, Hagiwara A. Activation of omental milky spots and milky spot macrophages by intraperitoneal administration of a streptococcal preparation, OK-432. *Cancer Res*. 1992 Oct 1;52(19):5400-2.
 29. Krishnan V, Stadick N, Clark R, et al. Using MKK4's metastasis suppressor function to identify and dissect cancer cell-microenvironment interactions during metastatic colonization. *Cancer Metastasis Rev*. 2012 Dec;31(3-4):605-13.
 30. Okamura A, Yazawa S, Nishimura T, et al. A new method for assaying adhesion of cancer cells to the greater omentum and its application for evaluating anti-adhesion activities of chemically synthesized oligosaccharides. *Clin Exp Metastasis*. 2000;18(1):37-43.
 31. Havrentova L, Faistova H, Mazur M, et al. Comparative analysis of human omental milky spots between the patients with colon cancer and the control group. *Bratisl Lek Listy*. 2017;118(10):580 – 4.
 32. Havrentová L, Faistová H, Mazur M, et al. Omentum majus and milky spots as an important part of the immune system. *Rozhl Chir*. 2017 Fall;96(9):383-6.
 33. Shimotsuma M, Kawata M, Hagiwara A, Takahashi T. Milky spots in the human greater omentum. Macroscopic and histological identification. *Acta anatomica*.198; 136(3): 211–16.
 34. Van Vugt E, Van Rijthoven EA, Kamperdijk EW, Beelen RH. Omental milky spots in the local immune response in the peritoneal cavity of rats. *Anat Rec*. 1996 Feb;244(2):235-45.
 35. Van Vugt E, Verdaasdonk MA, Beelen RH, Kamperdijk EW. Induction of an increased number of dendritic cells in the peritoneal cavity of rats by intraperitoneal administration of Bacillus Calmette-Guerin. *Immunobiology* 1992; 186: 230-40.
 36. Bedford PA, Todorovic V, Westcott ED, et al. Adipose tissue of human omentum is a major source of dendritic cells, which lose MHC Class II and stimulatory function in Crohn's disease. *J Leukoc Biol*. 2006 Sep;80(3):546-54.
 37. Carlow DA, Gold MR, Ziltener HJ. Lymphocytes in the peritoneum home to the omentum and are activated by resident dendritic cells. *J Immunol*. 2009 Jul 15;183(2):1155-65.
 38. Abaturov OY, Nikulina AO. Rol' dendrynykh ta B-klityu u rozvytku metazapalennya zhyrovoyi tkanyny pry ozhyrinni [The role of dendritic and B-cells in the development of meta-inflammation adipose tissue in obesity]. *Zdorov'ya dytyny*. 2020; 15 (8): 546-58. (Ukrainian)
 39. 39 Hooper JK, Eggink LL, Cote R. Stories From the Dendritic Cell Guardhouse. *Front Immunol*. 2019 Dec 11;10:2880.
 40. Topley N, Mackenzie RK, Williams JD. Macrophages and mesothelial cells in bacterial peritonitis. *Immunobiology*. 1996 Oct;195(4-5):563-73.
 41. Visser CE, Tekstra J, Brouwer-Steenbergen JJ, et al. Chemokines produced by mesothelial cells: huGRO-alpha, IP-10, MCP-1 and RANTES. *Clin Exp Immunol*. 1998 May;112(2):270-5.
 42. Shimotsuma M, Shields JW, Simpson-Morgan M, et al. Morphophysiological function and role of omental milky spots as omentum associated lymphoid tissue (OALT) in the peritoneal cavity. *Lymphology*. 1993;26 (2):90-101.
 43. Tsilibary EC, Wissing SL. Lymphatic absorption from the peritoneal cavity: Regulation of patency of mesothelial stomata. *Microvasc. Res*. 1983;25(1):22-39.
 44. Karaganov YAL, Mironov VA, Guchev SA. O fiziologicheskom znachenii mekhanizmkh obrazovaniya "stomat" v mezotelii bryushiny [On the physiological significance of the mechanisms of formation of "stomat" in the mesothelium of the peritoneum]. *Arkhiv anatomii, gistologii i embriologii*. 1981;80(4):85 - 92. (Russian)
 45. Bellingan GJ, Xu P, Cooksley H, et al. Adhesion molecule-dependent mechanisms regulate the rate of macrophage clearance during the resolution of peritoneal inflammation. *J Exp Med*. 2002 Dec 2;196(11):1515-21.
 46. Dux K. Anatomy of the greater omentum and lesser omentum in the mouse with some physiological implications. In: Goldsmith H, editor. *The Omentum. Research and Clinical Applications*. Springer-Verlag, Berlin; 1990. P. 19-43.
 47. Kanazawa K. Exchanges through the pleura. *Cells and particles*. In: Chretien J et al, editors. *The Pleura in Health and Disease*. Dekker, New York; 1985. P.195-231.
 48. Cleypool CGJ, Schurink B, van der Horst DEM, Bleys RLAW. Sympathetic nerve tissue in milky spots of the human greater omentum. *J Anat*. 2020 Jan;236(1):156-64.
 49. Bellinger DL, Ackerman KD, Felten SY, Felten DL. A longitudinal study of age-related loss of noradrenergic nerves and lymphoid cells in the rat spleen. *Exp Neurol*. 1992 Jun;116(3):295-311.
 50. Komegae EN, Farmer DGS, Brooks VL, et al. Vagal afferent activation suppresses systemic inflammation via the splanchnic anti-inflammatory pathway. *Brain, behavior, and immunity*, 2018; 73: 441-49.
 51. Kees MG, Pongratz G, Kees F, et al. Via beta-adrenoceptors, stimulation of extrasplenic sympathetic nerve fibers inhibits lipopolysaccharide-induced TNF secretion in perfused rat spleen. *Journal of neuroimmunology*. 2003; 145(1-2): 77-85.
 52. Vida G, Pena G, Deitch EA, Ulloa L. α 7-cholinergic receptor mediates vagal induction of splenic norepinephrine. *Journal of immunology*. 1950;186(7): 4340-6.
 53. Lu B, Kwan K, Levine YA, et al. α 7 nicotinic acetylcholine receptor signaling inhibits inflammasome activation by preventing mitochondrial DNA release. *Molecular medicine (Cambridge, Mass.)*. 2014; 20(1): 350-8.

Summary

MILKY SPOTS IN THE GREATER OMENTUM

Ksyonz I. V., Kostylenko Y.P., Liakhovskiy V. I., Konoplitskiy V. S., Maksimovskiy V. Ye.

Key words: greater omentum, milk spots, macrophages, lymphocytes, dendritic cells, capillarie.

The article presents a review of data from foreign and domestic literature focusing on various aspects of the morphology and functions of the milky spots of the greater omentum in the health and in the pathological process in the abdominal cavity. The milk spots of the greater omentum do not have a capsule; the cellular composition is normally represented in the majority by macrophages and lymphocytes. However, in pathological conditions within the abdominal cavity, additional cells such as fibroblasts, plasmocytes, dendritic (antigen-presenting) cells, and mast cells are detected in the milky spot.

Normally, in the structure of the milky spot there are fat cells (adipocytes), undifferentiated mesenchymal cells, elastic, reticular and nerve fibres. A thorough analysis of existing literature has revealed the dual role of milky spots, encompassing both protective and immune functions.

The protective role involves the mobilization of resident macrophages from the milky spot into the abdominal cavity in response to the presence of pathogens. During the initial stages of the inflammatory response, mesothelial cells, when activated by pathogens, release chemokines that intensify inflammation. This process creates a gradient of chemotactic cytokines, enabling the migration of leukocytes from fenestrated postcapillary venules through the stigmata and into the abdominal cavity. The immune role is characterized by the secretion of cytokines by mature dendritic (antigen-presenting) cells and their interaction with milky spot T cells to achieve an immune response. Milky spot macrophages secrete chemokine ligands that promote the migration and colonization of ovarian cancer cells within the greater omentum.

DOI 10.31718/2077–1096.23.2.2.140

УДК 616.311-091.10.02-616.314-07+616.33/340-001

Лабуш Ю.З., Марков А.В.

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК МІЖ ЗАХВОРЮВАННЯМИ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПОРОЖНИНИ РОТА ТА ПАТОЛОГІЄЮ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

*Захворюванням слизової оболонки порожнини рота присвячена численна кількість наукових публікацій. Це пов'язано з їх значною різноманітністю, розповсюдженістю, складністю діагностики і лікування, та медико-соціальним значенням, як детермінант передракових захворювань з подальшим злякисним переродженням. Дані фахових досліджень свідчать, що більшість уражень слизової оболонки рота є мультифакторними та виникають на тлі патології різних органів і систем, зокрема, імунної, серцево-судинної, нервової, ендокринної, і дуже часто, при захворюваннях шлунково-кишкового тракту. Метою дослідження став ретроспективний аналіз фахових літературних джерел, присвячених медично- та соціально значущій темі – захворюванням слизової оболонки порожнини рота на тлі соматичної патології, зокрема, шлунково-кишкового тракту. У роботі використано бібліосемантичний та аналітичний методи. Аналіз даних фахової літератури свідчить про розмаїття захворювань слизової оболонки порожнини рота та їх тісний взаємозв'язок із загальносоматичною патологією. Клінічні спостереження свідчать, що при таких хронічних захворюваннях, як гастрит, виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки, хронічний коліт та ентероколіт виникають численні ураження слизової оболонки ротової порожнини, ступінь тяжкості яких залежить від форми та тривалості перебігу основного захворювання. Науковці вважають, що це зумовлене подібністю їх морфологічної будови, єдністю функцій, спільністю кровопостачання та іннервації. У фахових джерелах доведено роль *Helicobacter pylori* та дисбіозу у виникненні та розвитку уражень слизової оболонки порожнини рота. При лікуванні захворювань слизової оболонки порожнини рота важливе місце займає етіотропна терапія, у разі неможливості її призначення застосовують патогенетичне чи симптоматичне лікування.*

Ключові слова: слизова оболонка порожнини рота, загальносоматична патологія, захворювання шлунково-кишкового тракту, *Helicobacter pylori*, стоматит, дисбіоз.

Вступ

Захворюванням слизової оболонки порожнини рота присвячена численна кількість наукових публікацій. Це пов'язано з їх значною різноманітністю, розповсюдженістю, складністю діагностики і лікування, та медико-соціальним значенням, як детермінант передракових захворювань з подальшим злякисним переродженням

[4,6,40]. Дані фахових досліджень свідчать, що більшість уражень слизової оболонки рота (СОПР) є мультифакторними та виникають на тлі патології різних органів і систем, зокрема, імунної, серцево-судинної, нервової, ендокринної, і дуже часто, при захворюваннях травного тракту [7,11,34].

Ураження слизової оболонки порожнини ро-