

Введение

Лимфатическая система играет важную роль в гомеостазе жидкостей тела, абсорбции жиров, иммунной функции и процессах метастазирования. Она является ключевым фактором поддержания нормального объема интерстициальной жидкости и концентрации в ней белков. Транспорт жидкости и белков против гидростатического давления и против концентрационного давления белков осуществляется благодаря деятельности активных и пассивных лимфатических насосов. Термин «пассивный», или «внешний», лимфатический насос объединяет все силы, действующие снаружи лимфатических сосудов и которые не зависят от активных сокращений стенки лимфатических сосудов. Эти «пассивные» силы включают влияние образования лимфы, вазомоторики прилегающих кровеносных сосудов, моторику желудочно-кишечного тракта, дыхание и колебания центрального венозного давления.

Лимфатическая система обладает огромным числом активных собственных насосов, так называемых лимфангионов. Лимфангион — участок лимфатического сосуда между входными и выходными клапанами, содержащий в своей стенке гладкомышечные клетки, способные к спонтанной активности. Энергия сокращений лимфангионов исключительно важна для лимфотока во многих областях тела. Поскольку движущая сила одного такого маленького насоса недостаточна для продвижения лимфы до центрального конца лимфатической системы, лимфатические сосуды организованы в цепочки из этих насосов. Таким образом, лимфатический ток является результатом сложной комбинации активных и пассивных сил, продвигающих лимфу. Поскольку активные и пассивные лимфатические насосы чаще всего в своей работе не синхронизированы, потоки движения лимфы в лимфатических сетях очень вариабельны. Гладкомышечные клетки в лимфатической системе находятся на уровне собирательных сосудов у большинства животных и в большинстве тканей. Исключением являются летучие мыши, у которых гладкие мышцы содержатся уже в капиллярах. Гладкомышечные клетки в начальных отделах лимфатической сети представлены в виде малоорганизованных отдельных пучков, но они становятся более ориентированными и организованными в мышечные пласты в более крупных коллекторах. Стенка лимфатических сосудов иннервирована адренергическими и холинергическими нервами, которые оказывают различное влияние на гладкие мышцы лимфатических сосудов. Гладкомышечные клетки лимфатических сосудов реагируют на различные нейромодуляторы и биологически активные молекулы.

Биология развития гладких мышц лимфатических сосудов

Современные представления о генезе мышц лимфатических сосудов основываются на данных, полученных о развитии гладких мышц кровеносных сосудов. Гладкомышечные клетки сосудов происходят из мезодермы. Однако имеются данные о том, что гладкомышечные клетки крупных артерий и артерий сердца образуются из клеток кардиального нейронального гребешка. Эти эктодермальные клетки способны дифференцироваться в мезенхимальные клетки, которые затем дифференцируются в гладкомышечные клетки. Гладкомышечные клетки коронарных сосудов возникают из проэпикардиальных клеток. Гладкомышечные клетки коронарных вен также происходят из предсердных миоцитов. Быстрые фазные сокращения, наблюдаемые в лимфатических сосудах, более сопоставимы с мышечными сокращениями сердца, чем с сокращениями в сосудистой системе. Поэтому наиболее вероятной представляется гипотеза о том, что собственный внутренний механизм насосной функции, представленный быстрыми фазными сокращениями, является более сопоставимым с мышечными сокращениями сердца, чем с сокращениями кровеносных сосудов. Нельзя исключить также и возможность, что собственный внутренний насос лимфатических сосудов является одной из ветвей эволюции лимфатических сердец, имеющих у примитивных животных. Лимфатический эндотелий также играет важную роль в дифференциации лимфатических гладкомышечных клеток. Эмбриональные лимфатические сосуды встречаются как изолированные лимфатические клеточные мешочки, из которых произрастают лимфатические эндотелиальные трубки.

Сократительный механизм лимфангиона

Лимфангионы выполняют функцию внутренних лимфатических насосов, продвигая лимфу внутри лимфатического древа, за счет координированных сокращений гладкомышечных клеток лимфатических сосудов. Синхронное сокращение этих клеток приводит к быстрому уменьшению диаметра лимфангиона или группы лимфангионов, локальному повышению давления лимфы, закрытию дистальных клапанов, открытию проксимальных и выбросу порции лимфы внутри лимфатического сосуда. Пусковым моментом координированных сокращений гладкомышечных клеток лимфангиона является автоматическая пейсмекерная активность, возникающая внутри стенки лимфангионов. Деполаризация и возникающий потенциал действия распространяются от клетки к клетке, увеличивают содержание внутриклеточного кальция и приводят к сокращению гладкомышечных клеток. Активный насос, создаваемый координированными сокращениями гладкомышечных клеток лимфангиона, действует подобно сердцу. Так, сократительный цикл лимфатических сосудов (лимфангионов) может быть подразделен на периоды систолы и диастолы. Такие показатели, как частота сокращений, фракция выброса, ударный объем, используются при расчетах лимфатической насосной функции.

Сокращения лимфангионов могут, подобно сердцу, изменяться инотропным и/или хронотропным образом под воздействием трансмурального давления, скорости потока лимфы, нейрональных и гуморальных влияний. Острые или хронические изменения многих из этих факторов могут влиять на достаточность лимфатического насоса и нарушать его производительную функцию. Многие воспалительные медиаторы могут ингибировать лимфатический насос, вызывая появление больших тканевых отеков. Различные гуморальные агенты такие как альфа-адренергетики, бета-адренергетики, простагландины, брадикинин, субстанция Р и другие, могут как влиять на тонус лимфатических сосудов, так и нарушать деятельность активного лимфатического насоса. Растяжение стенки лимфангиона, вызванное повышением внутрисосудистого давления или действием внешних факторов, может приводить к значительному увеличению частоты и силы сокращений лимфатического насоса. Высокая чувствительность пейсмекеров к растяжению связана с наличием в мембране пейсмекерных гладкомышечных клеток специфических механорецепторов. Внешний «пассивный» лимфатический насос облегчает продвижение лимфы, за счет компрессии и расширения лимфатических сосудов, создаваемых окружающими тканями. Сюда относятся сокращения скелетной мускулатуры, изменения дыхательных движений, перистальтика желудочно-кишечного тракта, сокращения сердца и другие силы, необходимые для создания градиента гидростатического давления, необходимого для тока лимфы. Несмотря на то, что ток лимфы под влиянием внешнего лимфатического насоса не осуществляется циклами фазных сокращений-расслаблений как в лимфангионе, он может за счет цикла «тоническое сокращение-расслабление» влиять на лимфоток в лимфатическом русле. Уменьшение диаметра лимфатических сосудов в результате их тонического сужения изменяет сопротивление лимфотоку и таким образом модулирует ток лимфы в тканях. Как правило, одновременное сокращение лимфангионов по всей длине лимфатических сосудов не происходит. Прилежащие к друг другу лимфангионы работают в противофазе: во время сокращения лимфангиона или группы лимфангионов следующие за ними лимфангионы находятся в диастолическом расслаблении. Таким образом, каждый лимфангион может рассматриваться как насос, работающий на короткой дистанции. Его задачей является перебрасывание порции лимфы к следующему одному или нескольким лимфангионам. Но, работая вместе, цепочка таких насосов способна обеспечивать эффективный транспорт лимфы на большие расстояния. Во время активного накачивания лимфы лимфангионами координированные сокращения лимфатических гладкомышечных клеток создают увеличение внутрилимфатического давления и формируют локальный положительный градиент давления, который создает короткий возвратный ток, закрывающий клапаны.



Внутренние регуляторные механизмы фазной сократительной функции лимфатических сосудов

Спонтанные ритмические сокращения лимфангионов, возникающие с частотой от 1 до 15 сокращений в минуту, не зависят от эндотелия. Существуют специализированные группы клеток, подобные интерстициальным клеткам Кахаля, обнаруженным в желудочно-кишечном тракте. Лимфатические пейсмекерные клетки по своей структуре похожи на прилежащие лимфатические гладкомышечные клетки, что позволяет думать об их общем происхождении. Важным гидродинамическим фактором, влияющим на силу и частоту лимфатических сокращений, является трансмуральное давление. Растяжение стенки лимфатического сосуда активирует сокращение и продвигает порцию лимфы вдоль сосуда. Увеличение трансмурального давления вызывает положительный хронотропный и инотропный эффекты в лимфатических сосудах. Лимфатические сосуды в различных тканях и у различных видов имеют различный уровень трансмурального давления, при котором достигается их максимальный уровень насосной функции. Увеличение давления лимфы выше этих уровней ведет к снижению насосной функции. Однако растяжение не является абсолютно необходимым фактором для возникновения пейсмекерных потенциалов и генерации сокращений лимфатических сосудов. Согласно данным, полученным на лимфатических сосудах и изолированных мышечных колечках, сокращения могут возникать без применения растягивающих стимулов и при нулевом трансмуральном давлении. В опытах на различных лимфатических сосудах и различных видах животных показано, что волны сокращений могут распространяться в ретроградном направлении вдоль сосуда. Однако в этих случаях наличие высококомпетентных клапанов предотвращает движение лимфы в ретроградном направлении, и в лимфангионе распространяется ретроградно только электрическое возбуждение. Таким образом, сократительная волна может распространяться в ретроградном направлении через несколько лимфангионов, и это проведение не связано с увеличением локального трансмурального давления. Имеются сведения, что существует очень слабая корреляция между сокращениями брыжеечных сосудов и растягивающими-стрессорирующими стимулами. Изолированные лимфатические сосуды крупного рогатого скота и крысы показывают стабильную спонтанную активность даже в тех условиях, когда давление внутри сосудов равно 0 см вод. ст.

Приведенные данные позволяют заключить, что растяжение стенок лимфатических сосудов внутрисосудистым давлением является фактором, модулирующим электрическую и механическую активность лимфатических сосудов, но не является фактором, определяющим возникновение спонтанного возбуждения.

Регуляция активного лимфатического насоса движущимся потоком лимфы

Поток лимфы является результатом воздействия нескольких движущих сил. Скорость образования лимфы является важным фактором, создающим ток лимфы. Во время движения лимфы возникают не только изменения величины работы насоса, но и происходят проходящие изменения в направленности насосной функции. Следовательно, сократительная работа лимфатического насоса чувствительна к феномену шир-стресса, оказываемому движением лимфы по лимфатическим сосудам. Лимфатический поток не только генерируется работой лимфатического насоса, но может также по механизму обратной связи влиять на насосную функцию. Так, эксперименты, проведенные на изолированных брыжеечных сосудах показали, что увеличение потока лимфы ингибирует амплитуду и частоту сокращений лимфангионов. Подавление амплитуды сокращений в изолированных микролимфатических сосудах крысы наблюдалось в результате увеличения скорости тока лимфы. Усиление лимфотока в выведенных лимфатических сосудах крысы вызывало торможение работы лимфатического насоса в брыжеечных сосудах и грудном протоке. В этих условиях активный насос грудного протока был более чувствителен к влияниям, оказываемым движением лимфы, чем брыжеечные сосуды.

Торможение работы активного лимфатического насоса включает два компонента. Один представляет собой быстрое развитие торможения частоты сокращений, которое продолжается в течении действия повышенного тока лимфы. Этот эффект зависит от величины повышения тока лимфы и не зависит от его направления. Второй компонент представляет собой медленное развитие торможения амплитуды сокращений лимфатических сосудов, которое возрастает по мере увеличения времени действия повышенного тока лимфы. Торможение работы активных лимфатических насосов, вызываемое усилением лимфотока, связано с вовлечением в этот процесс оксида азота. Установлено, что фармакологические агонисты NO вызывают высвобождение NO в лимфатических сосудах, а оксид азота индуцирует гиперполяризацию в гладкомышечных клетках лимфатических сосудов, активируя АТФ-чувствительные калиевые каналы посредством циклического ГМФ. Кроме того, NO уменьшает частоту спонтанной активности гладкомышечных клеток лимфатических сосудов путем активации протеинкиназы, используя циклический ГМФ. Донор NO нитропруссид вызывает выраженное торможение силы и частоты сокращений, уменьшение величины выброса лимфатического насоса в брыжеечных лимфатических сосудах крысы. Эти результаты показывают, что эффект торможения работы лимфатического насоса донором NO подобен реакциям, возникающим под влиянием усиления тока лимфы. Однако нитропруссид уменьшает частоту сокращений лимфатического насоса примерно на 50 % от тормозящего влияния усиления тока лимфы. По-видимому, NO только частично отвечает за торможение лимфатического насоса, вызываемое усилением лимфотока.

Молекулярные механизмы сокращения гладких мышц лимфатических сосудов

Лимфатические сосуды для транспорта лимфы используют как фазные, так и тонические сокращения. Какие же клеточные и молекулярные сократительные механизмы выполняют эту двойную роль? В соответствии с современными представлениями, все мышечные сокращения реально потребляют энергию, используют кальций для контроля и регуляции взаимодействия актиновых (тонких филаментов) и миозиновых (толстых филаментов) молекул. Тонические сокращения, как правило, являются более медленными, более продолжительными, имеющими более низкую амплитуду с достаточным количеством энергии, которые модулируют клеточное напряжение и таким образом изменяют диаметр и сопротивление току лимфы. Такие два типа сокращения изменяют сосудистый тонус, регулируют кровоток и давление. Эти сокращения первично регулируются при участии миозинсвязанных цепей киназы и миозинсвязанных цепей фосфатазы. Модуляция тонуса кровеносных сосудов осуществляется как через внутреннее (давление и кровоток), так и через внешние (нервные и гуморальные) факторы. Фазные сокращения резкие и быстрые, но достаточные по силе, чтобы открывать и закрывать клапаны и придать энергию движению для лимфотока. Этот тип сокращений аналогичен для миоцитов миокарда. Сократимость миокарда первично регулируется через воздействие тропонина и тропомиозина на тонкие филаменты. Сравнимые виды сокращений имеют много различных функций и механизмов, посредством которых они работают, а лимфатические сосуды обнаруживают сходство с обоими.

Так, фазные сокращения лимфатических сосудов являются результатом потенциалов действия, запускаемых пейсмекерами, и которые распространяются вдоль сосуда, координируя насосную функцию. Потенциалы действия в лимфатических гладкомышечных клетках изменяют содержание кальция внутри клеток таким же образом, как в миоцитах миокарда. Сокращения лимфатического насоса являются более короткими по сравнению со скоростью сокращения типичной гладкой мускулатуры сосудов, составляющей в среднем около 2 клеточных длин в секунду. Однако те же самые лимфатические сосуды способны к долговременным тоническим изменениям диаметра, контролирующим сопротивление току лимфы. Таким образом, сокращения лимфатических сосудов имеют общие черты и с сокращениями миоцитов сердца, и с сокращениями гладкомышечных клеток кровеносных сосудов.

Разнообразие сократительных белков, особенно миозина и актина, подробно изучено на скелетной и гладкой мускулатуре. Функция этих мышц хорошо коррелирует с содержанием отдельных изоформ актина и миозина. Изучение отдельных изоформ миозина в гладкомышечных клетках лимфатических сосудов различных тканей показало наличие корреляции изоформ сократительных белков с функцией лимфатических сосудов. Так, в частности, гладкомышечные клетки брыжеечных сосудов и грудного протока экспрессируют различные изоформы как поперечно-полосатых, так и гладких мышц, что коррелирует с природой активности этих лимфатических сосудов, имеющих функциональное сходство с гладкими мышцами кровеносных сосудов и клетками сердечной мышцы.

К настоящему времени мало прямых доказательств того, какие регуляторные белки отвечают за сиюминутный контроль возникновения фазной или тонической сократительной активности лимфатических сосудов. Установлено, что аденилатциклазная активность связана с G-белками и что различные субъединицы G-белка обнаружены в мембранной фракции миоцитов сосудов брыжейки.