

Регуляторные механизмы транспорта лимфы

*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН,
Санкт-Петербург
e-mail: sergey-petunov@mail.ru*

Реферат

Лимфатическая система играет ключевую роль в обеспечении абсорбции макромолекул и жидкости из интерстициального пространства и возврата их в системный кровоток, принимает непосредственное участие в иммунной функции, вовлекается во все патологические процессы. Транспортная функция лимфатической системы является важнейшей составляющей поддержания тканевого гомеостаза. Интенсивность лимфообразования, а следовательно, и транспорт лимфы зависят от конкретных условий в разных участках организма. Обеспечение эффективного лимфооттока становится возможным лишь при условии сохранения адекватной сократительной активности миоцитов лимфатических сосудов, которая имеет многоуровневый механизм регуляции. В данном обзоре рассматриваются современные представления об образовании и транспорте лимфы, а также механизмах нервной, гуморальной и эндотелийзависимой регуляции сократительной активности лимфатических сосудов.

Ключевые слова: лимфатические сосуды, сократительная активность, автоматия, лимфангион, эндотелий, нервная регуляция, гуморальная регуляция.

Petunov S. G., Orlov R. S. Krivchenko A. I.

Regulatory mechanisms of the lymph transport

*Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of the Russian Academy of
Sciences, Saint-Petersburg
e-mail: sergey-petunov@mail.ru*

Abstract

The lymphatic system plays a key role in macromolecule and liquid absorption from interstitial spaces and return them in a system blood-groove, takes direct part in immune function, is involved in all pathological processes. Transport function of lymphatic system is the major component of tissue homeostasis. Maintenance of effective lymph transport is possible under condition of preservation adequate contractile activity of smooth muscle cells of lymphatic vessels. In the given review modern knowledge about formation and lymph transport are considered, and also mechanisms nervous, humoral and endothelium-dependent regulation of lymphatic vessels constriction.

Keywords: lymph vessels, contractile activity, automaticity, lymphangion, endothelium, nervous regulation, humoral regulation.

Морфологические основы транспорта лимфы

Формирование лимфы происходит в лимфатических капиллярах, стенка которых представлена одиночным нефенестрированным слоем эндотелиальных клеток [66]. Эндотелиальные клетки посредством коллагеновых фибриллярных нитей соединены с окружающими тканями, что препятствует спаданию лимфатических капилляров и способствует преимущественному поступлению интерстициальной жидкости в просвет капилляра («первичные клапаны») под действием переменных градиентов онкотического и гидростатического давления [17, 67, 88, 103, 119, 138, 146, 150, 168, 169]. Повышение давления в лимфатических капиллярах при их заполнении вызывает закрытие «первичных клапанов» и продвижение лимфы в посткапилляры. В стенке посткапилляров

определяются гладкомышечные клетки, а также разрастания эндотелия с образованием клапанов, способствующих однонаправленному току лимфы [4, 15, 18, 36, 47, 57, 89, 90, 108, 109, 118, 126, 141–143]. В клапанах, согласно данным А. В. Борисова (1984, 1989) и В. М. Петренко (2007), имеются отдельные гладкомышечные клетки.

В стенке лимфатических сосудов определяются хорошо развитые пучки гладкомышечных клеток, количество и ориентация которых определяется калибром и локализацией сосуда, а также видом животного [3–5, 10, 15, 17, 36, 151, 153, 167]. Наличие гладкомышечных клеток создает возможность активного перемещения лимфы по сосудам. Наружный слой сосудистой стенки — адвентиция

— представлен фибробластами и соединительнотканными элементами, переходящими в окружающую соединительную ткань [3, 36, 160].

Наличие клапанов служит ориентиром для выделения функциональных единиц лимфатических сосудов — лимфангионов, которые обеспечивают ступенчатое продвижение лимфы в условиях низкого переменного эндолимфатического давления [139, 141].

Исследования морфологических особенностей сократительного аппарата лимфатических сосудов крайне немногочисленны. К настоящему времени известно, что миоциты лимфатических сосудов содержат как гладкомышечные, так и поперечнополосатые сократительные и регуляторные филаменты.

К числу последних относятся тропонин С и тропонин Т. Биохимический и молекулярный анализ показал, что в гладкомышечных клетках имеются четыре мышечноспецифические и две неспецифические тяжелые цепи миозина и четыре типа легких цепей миозина, которые различаются аминокислотными окончаниями и АТФ-азной активностью. Тип гладкомышечных элементов модифицируется при росте и развитии гладкой мышцы, а также при различных заболеваниях [60, 148].

Характеристика сократительной активности ЛС. Природа спонтанной сократительной активности

В отличие от кровеносной системы, где основной движущей силой, обеспечивающей перемещение крови по кровеносным сосудам, являются сокращения сердца, в лимфатической системе единого насоса нет. Эффективность транспорта лимфы обеспечивается рядом механизмов, которые, в зависимости от источника используемой энергии, можно разделить на внешние и внутренние.

Внутренний механизм представляет собой координированные сокращения отдельных сегментов лимфатических сосудов — лимфангионов, которые вызываются пейсмекерной активностью клеток, локализованных в их стенке. Вопрос о природе спонтанной активности лимфатических сосудов до сих пор является открытым. В настоящее время доминирует представление о миогенной природе автоматии [36, 167]. Исследованиями Орлова и Лобова (1983, 1984) установлено, что автоматия является ауторегуляторным миогенным механизмом, который реализуется за счет активации растяжением механочувствительных ионных каналов на мембране миоцитов лимфангионов. В последние годы высказано предположение о том, что роль пейсмекеров выполняют интерстициальные клетки, расположенные между эндотелием и гладкомышечными клетками [128, 137]. В. М. Петренко (2007) предположил, что пейсмекеры дифференцируются из фибробластов в составе мышечных пучков адекватно локальным особенностям лимфодинамики и особенностям строения мышечной системы лимфангиона.

Сокращение лимфангиона создает локальный положительный градиент давления, приводящий к перемещению его содержимого в проксимальном

направлении. Соседние лимфангионы обычно работают в противофазе, создавая прерывистый поток лимфы [12, 53]. В экспериментах с разделением последовательных лимфангионов установлено, что каждый из них имеет собственный водитель ритма, определяющий параметры сократительной активности [25].

Параметры сократительной активности лимфангионов зависят от их локализации и вида животного и определяются объемом лимфангиона и скоростью его заполнения [36, 84, 85]. Авторы отмечают, что активная сократительная деятельность цепочки лимфангионов происходит против градиента давления или при осевом градиенте не более 3–5 см вод. ст., дальнейшее повышение градиента и потока лимфы полностью угнетает фазную активность [11, 83, 84, 75].

Внешние механизмы объединяют влияние ряда факторов, находящихся вне лимфатического русла и оказывающих влияние на транспорт лимфы. К их числу относятся сокращения скелетных мышц, сдавливающих сосуды снаружи, колебания центрального венозного давления, перистальтика органов желудочно-кишечного тракта, пульсация кровеносных сосудов, присасывающее действие грудной клетки, влияние гравитации, а также скорость лимфообразования (*vis a tergo*) [8, 15, 17, 36, 43, 64, 154, 193]. Внешние факторы лимфотока имеют преимущественно локальный характер, и их интенсивность может быть сравнима с эффектом собственной сократительной активности миоцитов лимфатических сосудов [94, 150].

Роль внешнего и внутреннего механизмов в продвижении лимфы различна в разных участках лимфатического русла. Установлено, что в грудном протоке транспорт лимфы осуществляется преимущественно за счет пассивных механизмов, в брыжеечных лимфатических сосудах преобладают активные сокращения миоцитов [82, 84].

Сократительная активность лимфатических сосудов

Лимфатическим сосудам свойственны две формы сократительной активности: фазные ритмические сокращения и тоническое напряжение. Фазные сокращения являются основой пропульсивной функции лимфангиона и представляют собой регулярные, быстрые сокращения гладкомышечных клеток с последующим быстрым расслаблением [32, 36, 94, 142]. Частота фазной активности варьирует от 3 до 25 сокращений в минуту в зависимости от калибра сосудов, вида животных и экспериментальных условий, амплитуда — от 0,1 до 20 мН [1, 30, 31, 7, 125, 129, 139, 152, 154, 175, 196]. Существует предположение, что такой вид сокращений лимфангиона обусловлен синхронным возбуждением части гладкомышечных клеток, относящихся к фазному пулу [36]. Фазные активности соседних лимфангионов хорошо скоординированы, и обычно волна сокращения распространяется от дистального лимфангиона к проксимальному [12, 95, 136], хотя в ряде случаев отмечено ее ретроградное движение [62, 71, 140].

ОБЗОРЫ

Тонические сокращения миоцитов лимфангионов представляют собой значительно более медленные движения сосудистой стенки, посредством которых может изменяться гидродинамическое сопротивление, емкостная функция лимфатических сосудов [32, 36, 149] и, в конечном счете, лимфоток в данном участке лимфатического русла. Тонус лимфатических сосудов модулируется действием внутрисосудистого давления и скоростью потока лимфы, а также влиянием нервных и гуморальных факторов. По данным А. А. Gashev et al. (2002), увеличение тонуса лимфатических сосудов, в частности, грудного протока крыс, может составлять от 6 до 14 % по сравнению с полностью расслабленным. Установлено, что в сегментах грудного протока, обладающих фазной активностью, тонус в состоянии покоя в 2–2,6 раза меньше, чем в сегментах, не обладающих фазной активностью [86].

Электрофизиологические свойства гладких мышц

Мембранный потенциал миоцитов лимфатических сосудов формируется при участии кальций-зависимых и АТФ-чувствительных калиевых каналов, кальцийактивируемых хлорных каналов, а также натрий-калиевой АТФ-азы. Величина мембранного потенциала покоя, измеренная в различных лимфатических сосудах с использованием внутриклеточных электродов и внеклеточного отведения («сахарозного мостика»), составляет от –25 до –66 мВ [27, 28, 70, 156, 180, 189].

Электрическая активность гладких мышц лимфангиона проявляется в виде медленных волн деполяризации и периодически генерируемых одиночных потенциалов действия, предшествующих фазным сокращениям. Медленные волны деполяризации, не приводящие к развитию фазного сокращения, были зарегистрированы при небольшом (1–2 мм вод. ст.) повышении трансмурального давления в брыжеечных лимфатических сосудах быка [38]. Амплитуда потенциалов действия, зарегистрированных с помощью внеклеточного отведения, в различных исследованиях составляет от 4 до 18 мВ, длительность — до нескольких секунд [32, 58, 116, 153, 184].

В основе генерации потенциалов действия лежат два механизма. В миоцитах крупных лимфатических сосудов быка потенциалы действия генерируются вследствие развития медленной деполяризации, сходной с медленной диастолической деполяризацией в клетках синоатриального узла [25, 116, 127, 184]. Второй механизм — спонтанная преходящая деполяризация (STD) гладких миоцитов в виде небольших по амплитуде (менее 10 мВ) волн электрической активности, которые в результате суммации приводили к генерации потенциала действия и последующему фазному сокращению [79, 99]. Обе формы электрической активности стимулировались при растяжении сосуда и действии вазоактивных веществ, регистрировались в миоцитах вне зависимости от иннервации и наличия эндотелия, что вызвало предположение о ее миогенной природе [68, 79, 99, 100, 170, 190, 191].

Регуляция сократительной активности лимфатических сосудов

В физиологических условиях ведущим фактором, вызывающим сокращение лимфангионов, является увеличение трансмурального давления, главным образом, при растяжении стенки лимфангиона при его заполнении. Максимальные параметры сократительной активности лимфангионов отмечены при трансмуральном давлении от 3 до 15 см вод. ст. [11, 35, 38, 62, 129, 130, 154]. В мелких лимфатических сосудах у животных одного вида зависимость сократимости от величины трансмурального давления больше, чем в крупных протоках [75, 84]. Обнаружено, что трансмуральное давление в большей степени, чем растяжение, активирует моторику лимфангиона, поскольку при нулевом внутрисосудистом давлении продольное растяжение не вызывало появления фазной активности [38]. Изучение механизма стимулирующего влияния механического воздействия показало, что растяжение сосуда вызывает инактивацию калиевых каналов и преобладание входящего кальциевого тока, что вызывает возбуждение клеток [147]. Этот механизм является ауторегуляторным, поскольку спонтанная сократительная активность проявляется в деэндоотелизированных лимфангионах, а также при перфузии лимфангиона тетродотоксином — блокатором быстрых натриевых каналов нервных волокон.

Роль ионов кальция в регуляции сокращения лимфатических сосудов

Растяжение брыжеечных лимфатических сосудов быка приводит к увеличению содержания кальция в клетке вследствие его поступления из интерстиция и стимуляции выделения из внутриклеточных депо, что приводит к повышению амплитуды фазной активности лимфангионов [38, 55, 56]. Вклад внеклеточного и внутриклеточного кальция в формирование фазной активности разными авторами оценивается по-разному. Ряд авторов считают, что наиболее важная роль для развития фазной активности принадлежит внеклеточному кальцию, поступающему через потенциалзависимые каналы (L-типа) [25, 55, 107, 133, 153]. Отмечено участие кальциевых каналов T-типа и кальцийзависимых хлорных каналов в фазных сократительных реакциях [70, 107, 127, 180]. Другие исследователи придерживаются мнения, что фазная активность лимфатических сосудов в большей степени определяется ионами кальция, высвобождающимися из внутриклеточных хранилищ [25, 38, 56, 77]. В то же время конкретные механизмы выделения ионов кальция из депо остаются пока не до конца выясненными. Показано, что модуляторы выделения Ca^{2+} из внутриклеточных депо (кофеин, рианодин, циклопиазоновая кислота) угнетают сократительную активность брыжеечных лимфатических сосудов быка при стабильном трансмуральном давлении [56]. В брыжеечных лимфатических сосудах морской свинки выделение кальция из инозитол-3-фосфат чувствительных депо имеет большее значение для фазной активности, чем его выделение из рианодин чувствительных депо [199].

Роль эндотелия в регуляции сократительной активности лимфатических сосудов

Эндотелийзависимые регуляторные механизмы имеют локальный характер. Эндотелиальные вазоактивные факторы могут выделяться как спонтанно, так и под влиянием различных химических (ацетилхолин, брадикинин, пептиды и др.) и физических факторов (растяжение, действие внутрисосудистого давления, напряжение сдвига) и приводить как к понижению тонуса миоцитов лимфатических сосудов, так и к констрикторному эффекту. Выраженное снижение тонуса миоцитов и уменьшение параметров фазной активности лимфатических сосудов наблюдается при увеличении активности эндотелиальной синтазы NO [83, 163, 187, 194]. В физиологических условиях эта реакция является преимущественно поток-индуцируемой и реализуется за счет активации образования циклического ГМФ [39, 83, 86, 111, 181, 185]. Выявлено снижение сократимости брыжеечных лимфатических сосудов быка и морской свинки под влиянием простагландина E2 и простаглицина эндотелиального происхождения [69, 113, 114]. Эта реакция может также являться поток зависимой [117].

Констрикторный эффект эндотелиальных простагландина H2 и тромбосана A2 выявлен в брыжеечных лимфатических сосудах морской свинки, быка [81, 115, 145, 161]. Простаглицин F2a также стимулирует сократительную активность лимфатических сосудов брыжейки быка и печени свиньи [96, 115]. Эндотелин-1 обладает дозозависимой активностью и может как стимулировать сократительную активность миоцитов лимфатических сосудов, так и приводить к вазоспазму, что продемонстрировано на трахеобронхиальных, брыжеечных и других лимфатических сосудах свиньи, собаки, крысы, быка [74, 164, 166, 199].

Нервная регуляция сократительной активности лимфатических сосудов

Несмотря на то, что лимфатические сосуды обладают автоматией, параметры их сократительной активности подвержены модуляции при выделении различных медиаторов в окончаниях эфферентных нервных волокон. В лимфатических сосудах плотность иннервации в целом меньше, чем в кровеносных сосудах, и неравномерна на протяжении лимфангиона. Максимальная степень иннервации обнаруживается в клапанном валике и в мышечной манжетке, наиболее слабо иннервирована область клапанного синуса [6, 48, 157, 179]. Эфферентная иннервация лимфатических сосудов является смешанной и осуществляется адренэргическими, холинэргическими и пуринаэргическими волокнами [2, 6, 9, 29, 33, 65, 87, 131, 155]. Исследование влияния норадреналина как медиатора симпатической передачи показало, что в низких концентрациях (менее 10^{-6} моль/л) он приводил к усилению сократительной активности лимфатических сосудов путем активации α -адренорецепторов, в более высоких — к торможению сократительной активности лимфангионов по-

средством воздействия на β -адренорецепторы быка и овцы [50, 123, 125, 134, 186]. Проведенные электрофизиологические исследования позволили выявить гиперполяризацию мембраны и ингибирование вызванных потенциалов действия при стимуляции бета-адренорецепторов, что, по мнению авторов, вызвано увеличением проницаемости АТФ-чувствительных К-каналов [188, 189].

В исследованиях Орлова и Борисовой (1980) было показано наличие в лимфатических сосудах крысы пуринаэргической тормозной иннервации. Применение АТФ может вызывать стимуляцию брыжеечных лимфатических сосудов морской свинки и овцы [81, 106]. Этот эффект может быть как связанным с выделением эндотелием простагландина H2/тромбосана A2, так и эндотелийнезависимым механизмом [198].

В некоторых работах описана пептидэргическая иннервация сосудов путем исследования иммунореактивности к субстанции P, вазоактивному интестинальному пептиду (ВИП) и соматостатину [91, 183]. Воздействие ВИП вызывало мощное расслабление предсокращенных полосок брыжеечных лимфатических сосудов быка [158], а также приводило к гиперполяризации мембраны миоцитов и торможению фазной активности брыжеечных сосудов морской свинки [191].

Субстанция P как медиатор воспаления вызывает умеренное возрастание насосной функции лимфатических сосудов, что на начальном этапе развития воспаления замедляет процесс возникновения отека [72]. Действие субстанции P является дозозависимым: в концентрации 1–100 нМ происходит увеличение частоты, снижение амплитуды фазной активности и увеличение тонуса миоцитов [80, 52], и этот эффект обусловлен стимуляцией образования тромбосана A2 эндотелиальными клетками [161]. Увеличение концентрации субстанции P до 1 мМ приводит к угнетению фазной активности лимфатических сосудов [20, 72].

Гуморальная регуляция сократительной активности лимфатических сосудов

Лимфатические сосуды обладают высокой чувствительностью к широкому спектру химических веществ. Влияние веществ, секретируемых эндотелием (оксид азота, простагландины, эндотелины), на моторику лимфатических сосудов было рассмотрено выше. Необходимо отметить, что влияние простагландинов на лимфатические сосуды изучалось еще в 80-х гг. XX столетия вне связи с функцией эндотелия. E. Mannheim (1980) отмечал возможность лимфангионов нижней конечности человека образовывать простаглицин I2 (простаглицин) в количествах, значительно больших, чем в сосудах животных. Возможно, это связано с преимущественно вертикальным положением тела человека. H. Sinzinger et al. (1984) отмечали слабое влияние простагландинов I2 и E1 на тонус изолированных колец лимфангионов нижних конечностей человека и на увеличение тонуса

са при использовании простагландина H2 (тромбоксана A2). Эти же авторы описали увеличение тонуса лимфатических сосудов под действием лейкотриена C4 и простагландина F2 α [173, 174].

Биогенные амины

Гистамин. Системное применение гистамина вызывает значительное увеличение лимфотока как посредством увеличения лимфообразования, так и путем непосредственного влияния на миоциты лимфатических сосудов [51, 92, 122, 176]. Влияние гистамина на гладкие мышцы лимфатических сосудов разных объектов является дозозависимым и часто имеет противоположную направленность. Так, в брыжеечных лимфатических сосудах быка низкие концентрации гистамина вызывают снижение частоты сокращений, в более высоких — ее увеличение [185], в брыжеечных сосудах крысы зарегистрированы противоположные эффекты [7]. В грудном протоке собаки, трахеобронхиальных лимфатических сосудах свиньи, брыжеечных лимфатических сосудах морской свинки гистамин также вызывал стимулирование сократительных реакций и расслабление. Стимулирующее влияние низких концентраций гистамина может происходить вследствие деполяризации мембраны и увеличения скорости спонтанной преходящей деполяризации [79, 99, 100]. Высокие концентрации гистамина вызывают гиперполяризацию мембраны миоцитов, уменьшение частоты и амплитуды спонтанной преходящей деполяризации посредством стимуляции H2 рецепторов и увеличения внутриклеточного содержания цАМФ [79, 121]. Авторы объясняют такое различие видовыми особенностями расположения H1 и H2 рецепторов, разной их чувствительностью и наличием эндотелийзависимых реакций [76, 79, 165, 178].

Серотонин обладает дозозависимым стимулирующим влиянием на лимфатические сосуды. Показано его стимулирующее влияние на миоциты брыжеечных лимфатических сосудов быка, крысы, грудного протока собаки, трахеобронхиальных и печеночных сосудов свиньи [7, 76, 96, 152, 178, 192]. Действие серотонина на предсокращенные сосуды быка вызывало их расслабление [144]. Эти реакции авторы объясняют наличием разных типов рецепторов на мембране миоцитов: активация 5-HT₂-рецепторов приводила к стимуляции сократительной активности, тогда как стимуляция 5-HT₄-рецепторов вызывала их расслабление [105]. В брыжеечных сосудах морской свинки серотонин вызывал дозозависимое торможение спонтанной активности, гиперполяризацию мембраны, уменьшение частоты и амплитуды спонтанной преходящей деполяризации [68]. Эта реакция связана со стимуляцией серотонином 5HT-7-рецепторов с последующей активацией АТФ-чувствительных калиевых каналов.

Регуляторные пептиды. Брадикинин обладает выраженным стимулирующим влиянием на сократительную активность лимфатических сосудов: в концентрациях 0,1–1000 нМ отмечено дозозависимое увеличение тонуса и частоты фазной активности или инициация ее появления в спонтанно неактивных

препаратах [20, 59]. Положительный хронотропный эффект брадикинина на кишечный лимфатический проток крысы опосредован стимуляцией V1-рецепторов [195]. Авторы установили, что индуцируемое брадикинином сокращение лимфатических сосудов связано с увеличением входа Ca²⁺ в клетку и высвобождением Ca²⁺ из внутриклеточных пулов, а также с увеличением проницаемости лимфатических капилляров [16, 46].

Тиролиберин — один из наиболее эффективных регуляторных пептидов, в широком диапазоне концентраций (от 10⁻¹⁸ до 10⁻⁴ М) стимулирует моторику брыжеечных лимфатических сосудов быка и крысы [19, 20, 22, 44, 120]. Авторы отмечают, что стимулирующее влияние ультрамалых доз тиролиберина (10⁻¹⁸ моль/л) на миоциты брыжейки быка реализуется посредством деполяризации мембраны, часть эффекта реализуется посредством стимуляции адренорецепторов [23]. Этой же группой авторов отмечено стимулирующее влияние при аппликации низких концентраций окситоцина и вазопрессина (10⁻⁹–10⁻⁷ Ед/мл) и тормозное — более высоких концентраций (10⁻⁶–10⁻⁴М) на спонтанные сокращения брыжеечных лимфатических сосудов крысы [21]. Т. А. Лобачевой (1983) показан дозозависимый стимулирующий эффект окситоцина (5 • 10⁻⁶– 5 • 10⁻⁴ Ед/мл) на тоническую и фазную активность лимфатических сосудов молочной железы козы. Положительный хронотропный эффект отмечен при действии пролактина на этом же объекте исследования. Т. Ohhashi et al. (1990) выявили дозозависимое торможение фазной и тонической активности лимфатических сосудов брыжейки быка при использовании атриального натрийуретического пептида (5–30 нг/мл), обусловленное активацией синтеза цГМФ по механизму, не связанному с эндотелием. Снижение насосной функции лимфатических сосудов быка при перфузии раствором этого же вещества в концентрации 0,1–100 нМ отмечено в работе Atchison и Johnston (1996).

Рекомбинантные человеческие интерлейкины ИЛ–1 (10⁻⁷–10⁻⁹ М) и ИЛ–2 (10⁻⁸ М) снижают насосную функцию брыжеечных лимфатических сосудов быка. Это, по мнению авторов, может быть результатом как прямого действия интерлейкинов на миоциты, так и опосредовано стимуляцией синтеза простагландинов [93]. Низкие концентрации ИЛ–1 (10⁻¹⁰ – 10⁻¹² М) стимулировали, более высокие (10⁻⁹–10⁻⁵ М) — тормозили моторику лимфатических сосудов брыжейки крысы [20]. В грудном протоке крысы высокие концентрации ИЛ-1 и ИЛ-2 приводили к стимуляции, низкие — к торможению сократительной активности [45].

Исследовано влияние гормонов глюкокортикоидного ряда на моторику лимфангионов быка [42]. Показано, что гидрокортизон обладает дозозависимым эффектом: физиологические концентрации (10⁻⁷ моль/л) гормона стимулируют фазную активность, вызывая увеличение входа ионов кальция и деполяризацию мембраны. В более высоких концентрациях фазная активность миоцитов снижалась на фоне деполяризации мембраны. Синтетические аналоги гидрокортизона — преднизолон и дексаметазон обла-

дают более выраженным влиянием: стимулирующий эффект проявляется в более низких концентрациях и также связан с деполяризацией мембраны.

Заключение

Подводя итог вышеизложенному, можно отметить, что изучению функций лимфатических сосудов уделяется все возрастающее внимание. Исследованные сократительные реакции миоцитов часто характеризуются противоположной направленностью, что, по мнению авторов, объясняется различием механизмов, ответственных за активацию той или иной регулирующей системы и может быть связано с видовой специфичностью и региональной гетерогенностью лимфатических сосудов.

Следует признать, что, несмотря на интенсивные исследования, проводимые в последние 2–3 десятилетия,

и резко возросший клинический интерес к функциональным возможностям лимфатической системы, наши представления о механизмах сократительной активности миоцитов, играющей ведущую роль в осуществлении транспорта лимфы, изучены далеко не полностью. Практически не исследована роль внутриклеточных сигнальных систем в механизмах регуляции сократительной активности. Вместе с тем современная медицина часто сталкивается с дисфункциями лимфатической системы и связанной с ними нарушениями лимфоциркуляции, обмена и иммунитета. В клинических сосудистых центрах разработаны и продолжают разрабатываться методики лимфотропной и эндолимфатической терапии различных состояний. Это, в свою очередь, требует знания особенностей сократительной функции миоцитов лимфангионов и регуляторных механизмов как основы управления активным транспортом лимфы.

Литература

1. Александров, П. Н. Метод прижизненной регистрации сокращения стенок и клапанов лимфатических микрососудов / П. Н. Александров, В. К. Хугаева // Патол. физиол. и экспер. терапия. — 1989. — № 4. — С. 65–67.
2. Ахметбаева, Н. А. Адренергическая иннервация грудного протока у собак в постнатальном онтогенезе / Н. А. Ахметбаева, М. Р. Рейдлер // Журн. эвол. биохим. и физиол. — 1979. — № 15 (2). — С. 207–212.
3. Борисов, А. В. Структурные основы моторной функции лимфангиона / А. В. Борисов. Проблемы функциональной лимфологии : Тезисы докл. Всесоюз. конф. — Новосибирск, 1982. — С. 24–26.
4. Борисов, А. В. Функциональная морфология лимфангиона. Лимфатический сосуд / А. В. Борисов. — Л. : ЛСГМИ, 1984. — С. 5–13.
5. Борисов, А. В. Лимфангионы грудного протока. Грудной проток и лимфатические коллекторы организма / А. В. Борисов. — Л. : ЛСГМИ, 1989. — С. 4–13.
6. Борисов, А. В. Интрамуральный нервный аппарат лимфангиона брыжейки тонкой кишки / А. В. Борисов [и др.] // Морфология. — 1996. — № 110 (4). — С. 96–101.
7. Борисова, Р. П. Тканевые факторы регуляции спонтанных сокращений лимфатических сосудов / Р. П. Борисова, З. С. Орлов // Физиол. журн. СССР. — 1981. — № 67 (1). — С. 137–141.
8. Бородин, Ю. И. Общая анатомия лимфатической системы / Ю. И. Бородин. — Новосибирск : Наука, 1990.
9. Булекбаева, Л. Э. Особенности адренергических механизмов регуляции лимфотока при артериальной гипертензии у собак / Л. Э. Булекбаева, К. Б. Нургалеева, Г. А. Демченко // Физиол. журн. СССР. — 1991. — № 77 (9). — С. 245–249.
10. Выренков, Ю. Е. Лимфатическая система человека в норме и патологии / Ю. Е. Выренков Ю. — М. : ЦИУ. 1967. — С. 18–53.
11. Гашев, А. А. Насосная функция лимфангионов в зависимости от различных гидростатических условий / А. А. Гашев // Физиол. журн. СССР. — 1989. — № 75 (12). — С. 1737–1743.
12. Гашев, А. А. Механизмы взаимодействия лимфангионов в процессе обивжения лимфы / А. А. Гашев, Р. С. Орлов, А. В. Борисов // Физиол. журн. СССР. — 1990. — № 76 (11). — С. 1489–1508.
13. Гашев, А. А. Типы сокращений лимфангионов / А. А. Гашев [и др.] // Физиол. журн. СССР. — 1996. — № 82 (1). — С. 52–58.
14. Гашев, А. А. Сокращения лимфангионов в условиях слабого заполнения и в отсутствие растягивающих стимулов : возможность присасывающего эффекта. / А. А. Гашев, З. С. Орлов, D. C. Zawieja // Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. — 2001. — № 87 (1). — С. 97–109.
15. Жданов, Д. А. Общая анатомия и физиология лимфатической системы / Д. А. Жданов. — Л. : Медгиз, 1952.
16. Игнатъева, И. Р. Сравнительная оценка влияния брадикинина, вещества Р и гистамина на проницаемость микрососудов брыжейки / И. Р. Игнатъева [и др.] // Патол. физиол. и эксперимент. терапия. — 1982. — № 2. — С. 38–42.
17. Куприянов, В. В. Микролимфология / В. В. Куприянов. — М. : Медицина, 1983.
18. Куприянов, В. В. Структура и функция лимфатических посткапилляров (механизм сопряжения процессов интерстициального транспорта и лимфатической резорбции) / В. В. Куприянов, В. В. Банин, А. П. Король // Арх. анат. гистол. эмбриол. — 1989. — № 94 (6). — С. 31–49.
19. Лелекова, Т. В. Действие фемто- и пиколярных концентраций тиролиберина и тафцина на сократительную активность лимфатических сосудов брыжейки крысы / Т. В. Лелекова [и др.] // Бюлл. эксп. биол. мед. — 1989. — № 108 (7). — С. 8–10.
20. Лелекова, Т. В. Действие некоторых пептидов-иммуномодуляторов на сократительную активность мезентериальных лимфатических сосудов крысы / Т. В. Лелекова [и др.] // Вестн. МГУ. Сер. : Биология. — 1992. — № 3. — С. 14–18.
21. Лелекова, Т. В. Участие пептидов в регуляции сократительной деятельности лимфатических сосудов / Т. В. Лелекова // Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. — 2001. — № 87 (11). — С. 1502–1510.
22. Лелекова, Т. В. Действие тиролиберина на сократительную и электрическую активность изолированных лимфангионов быка / Т. В. Лелекова [и др.] // Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. — 2002. — № 88 (4). — С. 463–467.
23. Лелекова, Т. В. Роль адренорецепторов в эффекте тиролиберина на лимфатические сосуды / Т. В. Лелекова,

ОБЗОРЫ

- Л. Ц. Санжиева // *Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова*. — 2004. — № 90 (1). — С. 32–39.
24. Лобачева, Т. А. Влияние физиологически активных веществ на моторику лимфатических сосудов / Т. А. Лобачева // *Тезисы 4-й Всесоюз. конф. «Физиология вегетативной нервной системы»*. — Ереван, 1976. — С. 186–187.
25. Лобов, Г. И. Электрическая и сократительная активность лимфангионов брыжеечных лимфатических сосудов / Г. И. Лобов, Р. С. Орлов // *Физиол. журн. СССР*. — 1983. — № 69 (12). — С. 1614–1620.
26. Лобов, Г. И. Механизмы насосной функции лимфангиона : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Г. И. Лобов. Л., 1993.
27. Лобов, Г. И. Электрофизиологические свойства мембраны гладкомышечных клеток лимфатических сосудов / Г. И. Лобов // *Доклады АН СССР*. — 1984. — № 277 (1). — С. 244–247.
28. Лобов, Г. И. Влияние ацидоза на сократительную функцию брыжеечных лимфатических сосудов быка / Г. И. Лобов, Н. А. Кубышкина // *Бюлл. экспер. биол. мед.* — 2001. — № 132 (7). — С. 16–19.
29. Малафеева, Е. Я. Строение и адренэргическая иннервация лимфангионов брыжейки тонкой кишки / Е. Я. Малафеева, И. А. Булатова // *Лимфангион (теория и практика)*. — СПб. : СПГМА, 1995. — С. 45–51.
30. Мандрыко, Е. С. Анализ спонтанных и вызванных одиночных сокращений гладкой мышцы лимфатического сосуда / Е. С. Мандрыко // *Физиол. журн. СССР*. — 1975. — № 61 (12). — С. 1840–1843.
31. Орлов, Р. С. Спонтанная и вызванная сократительная активность гладких мышц лимфатических сосудов / Р. С. Орлов, Р. П. Борисова // *Доклады АН СССР*. — 1974. — № 215 (4). — С. 1013–1015.
32. Орлов, Р. С. Сократительная и электрическая активность гладких мышц магистральных лимфатических сосудов / Р. С. Орлов, Р. П. Борисова, Е. С. Мандрыко // *Физиол. журн. СССР*. — 1975. — № 61 (7). — С. 1045–1053.
33. Орлов, Р. С. Торможение спонтанных сокращений лимфатических сосудов, вызываемое трансмуральной стимуляцией / Р. С. Орлов, Р. П. Борисова // *Физиол. журн. СССР*. — 1976. — № 62 (10). — С. 1500–1505.
34. Орлов, Р. С. Адренэргический и неадренэргический контроль спонтанного ритма сокращений лимфатических сосудов / Р. С. Орлов, Р. П. Борисова // *III нац. конгр. по физиологии*. — Пловдив, 1980. — С. 44–45.
35. Орлов, Р. С. Внутрисосудистое давление и спонтанные сокращения лимфатических сосудов / Р. С. Орлов, Т. А. Лобачева // *Бюлл. эксперим. биол. мед.* — 1977. — 86 (4). — С. 392–394.
36. Орлов, Р. С. Лимфатические сосуды / Р. С. Орлов, А. В. Борисов, Р. П. Борисова // *Структура и механизмы сократительной активности*. — Л. : Наука, 1983.
37. Орлов, Р. С. Ионные механизмы электрической активности гладкомышечных клеток лимфатических сосудов / Р. С. Орлов, Г. И. Лобов // *Физиол. журн. СССР*. — 1984. — № 70 (5). — С. 712.
38. Орлов, Р. С. Механизм действия внутрисосудистого давления на электрическую и сократительную активность лимфангионов / Р. С. Орлов, Г. И. Лобов // *Физиол. журн. СССР*. — 1984. — № 70 (12). — С. 1636–1644.
39. Панькова, М. Н. Обусловленная эндотелием регуляция тонуса лимфатических сосудов / М. Н. Панькова, Г. И. Лобов // *Новое в лимфологии : клиника, теория, эксперимент : Материалы Всерос. конф.* — М., 1993. — С. 84.
40. Петренко, В. М. Структурные основы сегментарной организации лимфооттока из органов / В. М. Петренко // *Актуальные вопр. соврем. морфол. и физиол.* — СПб. : ДЕАН, 2007. — С. 59–139.
41. Петренко, В. М. Концепция структурной организации активного лимфооттока между соседними лимфангионами / В. М. Петренко // *Морфология*. — 2007. — № 132. — С. 87–92.
42. Петунов, С. Г. Влияние глюкокортикоидов на сокращения и электрическую активность лимфатических сосудов / С. Г. Петунов, Р. С. Орлов // *Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова*. — 1997. — № 83 (3). — С. 59–66.
43. Русняк, И. Физиология и патология лимфообращения / И. Русняк, М. Фельди, Д. Сабо. — Будапешт : Изд-во АН Венгрии, 1957.
44. Санжиева, Л. Ц. Прямое и длительное действие тиролиберина в ультрамалых дозах на сократимость лимфатических сосудов белых крыс / Л. Ц. Санжиева, Т. В. Лелекова, И. П. Ашмарин // *Радиаци. биол. радиоэкол.* — 2003. — № 43 (3). — С. 334–336.
45. Фионик, О. В. Влияние цитокинов на сократительную активность лимфатических сосудов при лимфедеме нижних конечностей / О. В. Фионик [и др.] // *Сборник мат. I съезда физиол. СНГ*. — Сочи ; Дагомыс, 2005. — С. 127.
46. Adamski, S. W. Effects of captopril and propranolol on bradykinin-induced changes in vascular pressures, lymph total protein concentration, and weight in canine forelimbs / S. W. Adamski [et al] // *Microvasc. Res.* — 1983. — № 25. — P. 307–321.
47. Albertine, K. The morphology of canine lymphatics valves / K. Albertine, L. Fox, C. O'Morchoe // *Anat. Rec.* — 1982. — № 202. — P. 453–461.
48. Alessandrini, C. Cholinergic and adrenergic innervation of mesenteric lymph vessels in guinea pig / C. Alessandrini [et al] // *Lymphology*. — 1981. — № 14 (1). — P. 1–6.
49. Allen, J. M. Neuromuscular transmission in bovine mesenteric lymphatics / J. M. Allen, N. G. McHale // *Microvasc. Res.* — 1986. — № 31 (1). — P. 77–83.
50. Allen, J. M. Beta-adrenergic inhibition of bovine mesenteric lymphatics / J. M. Allen, Y. L. Iggulden, N. G. McHale // *J. Physiol.* — 1986. — № 374. — P. 401–411.
51. Amelang, E. Interactions among inflammatory mediators on edema formation in the canine forelimb / E. Amelang [et al] // *Circ. Res.* — 1981. — № 49. — P. 298–306.
52. Amerini, S. Effects of substance P on mesenteric lymphatic contractility in the rat / S. Amerini [et al] // *Lymphat. Res. Biol.* — 2004. — № 2 (1). — P. 2–10.
53. Armenio, S. Spontaneous contractility in the human lymph vessels / S. Armenio [et al] // *Lymphology*. — 1981. — № 14 (4). — P. 173–178.
54. Atchison, D. J. Atrial natriuretic peptide attenuates flow in an isolated lymph duct preparation / D. J. Atchison, M. G. Johnston // *Pflugers Arch.* — 1996. — № 431 (4). — P. 618–624.
55. Atchison, D. J. Role of extra- and intracellular Ca²⁺ in the lymphatic myogenic response / D. J. Atchison, M. G. Johnston // *Am. J. Physiol.* — 1997. — № 272. — P. R326–R333.
56. Atchison, D. J. Intracellular calcium stores modulation in lymph vessels depends on wall stretch / D. J. Atchison, H. Rodela, M. G. Johnston // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* — 1998. — № 76. — P. 367–372.
57. Aukland, K. Interstitial-lymphatic mechanisms in control of extracellular fluid volume / K. Aukland, R. K. Reed // *Physiol. Rev.* — 1993. — № 73. — P. 1–78.

58. Azuma, T. Electrical activity of lymphatic smooth muscle / T. Azuma, T. Ohhashi, M. Sakagushi // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* — 1977. — № 155. — P. 270–273.
59. Azuma, T. Bradykinin-induced contractions of bovine mesenteric lymphatics / T. Azuma [et al] // *J. Physiol.* — 1983. — № 342. — P. 217–227.
60. Babu, G. J. Smooth muscle myosin heavy chain isoforms and their role in muscle physiology / G. J. Babu, D. M. Warshaw, M. Periasamy // *Microsc. Res. Tech.* — 2000. — № 50. — P. 532–540.
61. Benoit, J. N. Effects of alpha-adrenergic stimuli on mesenteric collecting lymphatics in the rat / J. N. Benoit // *Am. J. Physiol.* — 1997. — № 273. — Pt 2. — P. R331–R336.
62. Benoit, J. N. Characterization of intact mesenteric lymphatic pump and its responsiveness to acute edemagenic stress / J. N. Benoit [et al] // *Am. J. Physiol.* — 1989. — № 257. — P. H2059–H2069.
63. Berridge, M. J. Smooth muscle cell calcium activation mechanisms / M. J. Berridge // *J. Physiol.* — 2008. — № 586 (21). — P. 5047–5061.
64. Bridenbaugh, E. A. Lymphatic muscle : a review of contractile function. *Lymphat* / E. A. Bridenbaugh, A. A. Gashev, D. C. Zawieja // *Res. Biol.* — 2003. — № 1. — P. 147–158.
65. Burnstock, G. Purinergic nerves / G. Burnstock // *Pharmacol. Rev.* — 1972. — № 24. — P. 509–581.
66. Casley-Smith, J. R. The structure of normal small lymphatics / J. R. Casley-Smith, H. J. Florey // *Exp. Physiol.* — 1961. — № 46. — P. 101–107.
67. Casley-Smith, J. R. Protein concentration in regions with fenestrated and continuous blood capillaries and in initial and collecting lymphatics / J. R. Casley-Smith, M. A. Sims // *Microvasc. Res.* — 1976. — № 12. — P. 245–257.
68. Chan, A. K. 5-HT decreases contractile and electrical activities in lymphatic vessels of the guinea-pig mesentery : role of 5-HT₇-receptors / A. K. Chan // *Br. J. Pharmacol.* — 2003. — № 139 (2). — P. 243–254.
69. Chan, A. K. Proteinase-activated receptor 2 activation modulates guinea-pig mesenteric lymphatic vessel pacemaker potential and contractile activity / A. K. Chan [et al] // *J. Physiol.* — 2004. — № 560 (2). — P. 563–576.
70. Cotton, K. D. Outward currents in smooth muscle cells isolated from sheep mesenteric lymphatics / K. D. Cotton [et al] // *J. Physiol.* — 1997. — № 503. — Pt 1. — P. 1–11.
71. Crowe, M. J. Co-ordination of contractile activity in guinea-pig mesenteric lymphatics / M. J. Crowe [et al] // *J. Physiol.* — 1997. — № 500. — P. 235–244.
72. Davis, M. J. Modulation of lymphatic muscle contractility by the neuropeptide substance P / M. J. Davis [et al] // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* — 2008. — № 295. — P. H587–H597.
73. Davis, M. J. Rate-sensitive contractile responses of lymphatic vessels to circumferential stretch / M. J. Davis [et al] // *J. Physiol.* — 2009. — № 587 (1). — P. 165–182.
74. Dobbins, D. E. Endothelin-mediated constriction of prenodal lymphatic vessels in the canine forelimb / D. E. Dobbins, J. M. Dabney // *Regul. Pept.* — 1991. — № 35 (1). — P. 81–91.
75. Eisenhoffer, J. Pressure-flow relationships in isolated sheep prenodal lymphatic vessels / J. Eisenhoffer [et al] // *Am. J. Physiol.* — 1994. — № 267. — Pt. 2. — P. H938–H943.
76. Ferguson, M. K. Heterogeneity of tracheobronchial lymphatic smooth muscle responses to histamine and 5-hydroxytryptamine / M. K. Ferguson [et al] // *Lymphology.* — 1993. — № 26. — P. 113–119.
77. Ferrusi, I. Cyclopiazonic acid decreases spontaneous transient depolarizations in guinea pig mesenteric lymphatic vessels in endothelium-dependent and -independent manners / I. Ferrusi [et al] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* — 2004. — № 286. — P. H2287–H2295.
78. Fortes, Z. B. Endothelin-1 induces potent constriction of lymphatic vessels in situ / Z. B. Fortes [et al] // *Eur. J. Pharmacol.* — 1989. — № 170 (1). — P. 69–73.
79. Fox, J. L. Effects of histamine on the contractile and electrical activity in isolated lymphatic vessels of the guinea-pig mesentery / J. L. Fox // *Br. J. Pharmacol.* — 2002. — № 136 (8). — P. 1210–1218.
80. Foy, W. Substance P and gastrin releasing peptide in bovine mesenteric lymphatic vessels : chemical characterization and action / W. Foy [et al] // *Peptides.* — 1989. — № 10 (3). — P. 533–537.
81. Gao, J. Evidence that the ATP-induced increase in vasomotion of guinea-pig mesenteric lymphatics involves an endothelium-dependent release of thromboxane A₂ / J. Gao [et al] // *Br. J. Pharmacol.* — 1999. — № 127 (7). — P. 1597–1602.
82. Gashev, A. A. Comparison of the active lymph pumps of the rat thoracic duct and mesenteric lymphatics / A. A. Gashev, D. C. Zawieja // Presented at the 7th World Congress for Microcirculation, Sidney, Australian and New Zealand Microcirculation Society. — 2001. — P. 1–19.
83. Gashev, A. A. Inhibition of the active lymph pump by flow in rat mesenteric lymphatics and thoracic duct / A. A. Gashev, M. J. Davis, D. C. Zawieja // *J. Physiol.* — 2002. — № 540 (3). — P. 1023–1037.
84. Gashev, A. A. Regional variations of contractile activity in isolated rat lymphatics / A. A. Gashev [et al] // *Microcirculation.* — 2004. — № 11 (6). — P. 477–492.
85. Gashev, A. A. Characteristics of the active lymph pump in bovine prenodal mesenteric lymphatics / A. A. Gashev [et al] // *Lymph Res. Biol.* — 2007. — № 5. — P. 71–79.
86. Gasheva, O. Y. Contraction-initiated NO-dependent lymphatic relaxation : a self-regulatory mechanism in rat thoracic duct / O. Y. Gasheva, D. C. Zawieja, A. A. Gashev // *J. Physiol.* — 2006. — № 575. — Pt 3. — P. 821–832.
87. Gerli, R. Histochemical and ultrastructural studies of the innervation of the lymph-vessels and blood-vessels wall : adrenergic innervation / R. Gerli // *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.* — 1979. — № 30. — P. 2281–2287.
88. Gerli, R. Ultrastructural cytochemistry of anchoring filaments of human lymphatic capillaries and their relation to elastic fibers / R. Gerli, L. Ibba, C. Fruschelli // *Lymphology.* — 1991. — № 24. — P. 105–112.
89. Gnepp, D. The bicuspid nature of the valves of the peripheral collecting lymphatic vessels of the dog / D. Gnepp // *Lymphology.* — 1976. — № 9. — P. 75–77.
90. Gnepp, D. Scanning electron microscopic study of canine lymphatic vessels and their valves / D. Gnepp, F. Green // *Lymphology.* — 1980. — № 13. — P. 91–99.
91. Guarna, M. Peptidergic innervation of mesenteric lymphatics in guinea pigs : an immunocytochemical and pharmacological study / M. Guarna [et al] // *Lymphology.* — 1991. — № 24 (4). — P. 161–167.
92. Haddy, F. J. Effects of histamine on lymph protein concentration and flow in the dog forelimb / F. J. Haddy, J. B. Scott, G. J. Grega // *Am. J. Physiol.* — 1972. — № 223. — P. 1172–1177.
93. Hanley, C. A. Suppression of fluid pumping in isolated bovine mesenteric lymphatics by interleukin-1 : interaction with prostaglandin E₂ / C. A. Hanley [et al] // *Microvasc. Res.* — 1989. — № 37 (2). — P. 218–229.
94. Hargens, A. R. Transport between blood and peripheral lymph in intestine / A. R. Hargens, B. W. Zweifach // *Microvascular Res.* — 1976. — № 11. — P. 89–101.
95. Hargens, A. R. Contractile stimuli in collecting lymph vessels / A. R. Hargens, B. W. Zweifach // *Am. J. Physiol.* —

1977. — № 233 (1). — P. H57–H65.

96. Hashimoto, S. Effects of vasoactive substances on the pig isolated hepatic lymph vessels / S. Hashimoto, Y. Kawai, T. J. Ohhashi // *Pharmacol. Exp. Ther.* — 1994. — № 269. — P. 482–488.

97. Helden, D. F. van. An alfa-adrenoreceptors-mediated chloride conductance in mesenteric veins of the guinea-pig / D. F. van Helden // *J. Physiol.* — 1988. — № 401. — P. 489–501.

98. Helden, D. F. van. Spontaneous and noradrenaline-induced transient depolarization in the smooth muscle of guinea-pig mesenteric vein / D. F. van Helden // *J. Physiol.* — 1991. — № 437. — P. 511–541.

99. Helden, D. F. van. Pacemaker potentials in lymphatic smooth muscle of the guinea-pig mesentery / D. F. van Helden // *J. Physiol.* — 1993. — № 471. — P. 465–479.

100. Helden, D. F. van. Intracellular Ca⁺⁺ release : a basis for electrical pacemaking in lymphatic smooth muscle / D. F. van Helden [et al] // *Smooth muscle Excitation.* — London : Academic Press, 1996. — P. 355–373.

101. Helden, D. F. van. Lymphatic vasomotion / D. F. van Helden, J. Zhao // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* — 2000. — № 27 (12). — P. 1014–1018.

102. Helden, D. F. van. Role of calcium stores and membrane voltage in the generation of slow wave action potentials in guinea-pig gastric pylorus / D. F. van Helden [et al] // *J. Physiol.* — 2000. — № 1. — P. 245–265.

103. Higuchi, M. Transport of colloidal particles in lymphatics and vasculature after subcutaneous injection / M. Higuchi [et al] // *J. Appl. Physiol.* — 1999. — № 86 (4). — P. 1381–1387.

104. Hogg, R. C. Properties of spontaneous inward currents in rabbit pulmonary artery smooth muscle cells / R. C. Hogg [et al] // *Pflugers Arch.* — 1993. — № 425. — P. 233–240.

105. Hollywood, M. A. Serotonin has both inhibitory and excitatory effects on spontaneous contractility in isolated sheep mesenteric lymphatics / M. A. Hollywood // *J. Physiol.* — 1993. — № 467. — P. 305.

106. Hollywood, M. A. Mediation of excitatory neurotransmission by the release of ATP and noradrenaline in sheep mesenteric lymphatic vessels / M. A. Hollywood, N. G. McHale // *J. Physiol.* — 1994. — № 481 (2). — P. 415–423.

107. Hollywood, M. A. Isolated sheep mesenteric lymphatic smooth muscles possess both T- and L-type calcium currents [abstract] / M. A. Hollywood [et al] // *J. Physiol.* — 1997. — № 501. — P. 109–110.

108. Horstmann, E. Uber die funktionelle Struktur der mesenterialen Lymphgefasse / E. Horstmann // *Morphologisches Jahrbuch.* — 1951. — № 91. — P. 483–510.

109. Horstmann, E. Beobachtungen zur Motorik der Lymphgefasse / E. Horstmann // *Pflugers Arch.* — 1959. — № 269. — P. 511–519.

110. Hosaka, K. Rho-rho kinase pathway is involved in the regulation of myogenic tone and pump activity in isolated lymph vessels / K. Hosaka, R. Mizuno, T. Ohhashi // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* — 2003. — № 284. — P. H2015–H2025.

111. Ignarro, L. J. The pharmacological and physiological role of cyclic GMP in vascular smooth relaxation. Annu / L. J. Ignarro, P. J. Kadowitz // *Rev. Pharmacol. Toxicol.* — 1985. — № 25 (2). — P. 171–191.

112. Janssen, L. J. Spontaneous transient inward currents and rhythmicity in canine and guinea-pig tracheal smooth muscle cells / L. J. Janssen, S. M. Sims // *Pflugers Arch.* — 1994. — № 427. — P. 473–480.

113. Johnston, M. G. Regulation of lymphatic contractility

by arachidonate metabolites / M. G. Johnston, J. L. Gordon // *Nature.* — 1981. — № 293. — P. 294–297.

114. Johnston, M. G. Suppression of lymphatic vessel contractility with inhibitors of arachidonic acid metabolism / M. G. Johnston, C. J. Feuer // *Pharmacol. Exp. Ther.* — 1983. — № 226. — P. 603–607.

115. Johnston, M. G. Effects of arachidonic acid and its cyclo-oxygenase and lipoxygenase products on lymphatic vessel contractility in vitro / M. G. Johnston, A. Kanalec, J. L. Gordon // *Prostaglandins.* — 1983. — № 25. — P. 85–98.

116. Kirkpatrick, C. T. Electrical and mechanical activity of isolated lymphatic vessels / C. T. Kirkpatrick, N. G. McHale // *J. Physiol.* — 1977. — № 272. — P. 33–34

117. Koller, A. Flow reduces the amplitude and increases the frequency of lymphatic vasomotion— : role of endothelial prostanooids / A. Koller, R. Mizuno, G. Kaley // *Am. J. Physiol.* — 1999. — № 277. — Pt 2. — P. R1683–R1689.

118. Large, W. A. Characteristics and physiological role of the Ca²⁺-activated Cl⁻ conductance in smooth muscle / W. A. Large, Q. Wang // *Am. J. Physiol.* — 1996. — № 271. — P. C435–454.

119. Leak, L. V. The structure of lymphatic capillaries in lymph formation / L. V. Leak // *Fed. Proc.* — 1976. — P. 35 (8). — P. 1863–1871.

120. Lelekova, T. V. Thyrotrophin-releasing hormone – a powerful stimulator of lymphatic vessel contraction in rat mesentery / T. V. Lelekova, L. Sanzhieva, I. P. Ashmarin // *Biomed. Sci.* — 1990. — № 1 (1). — P. 99.

121. Leurs, R. Molecular pharmacological aspects of histamine receptors / R. Leurs, M. J. Smit, H. Timmerman // *Pharmacol. Ther.* — 1995. — № 66. — P. 413–463.

122. Lewis, G. P. The action of pharmacologically active substances on the flow and composition of cat hind limb lymph / G. P. Lewis, N. J. Winsey // *Br. J. Pharmacol.* — 1970. — № 40. — P. 446–460.

123. Mahe, L. The role of alfa- and beta-adrenoceptors in the response to noradrenaline of lymphatic vessels from the bovine mesentery / L. Mahe [et al] // *Eur. J. Pharmacol.* — 1989. — № 167 (1). — P. 31–39.

124. Mannheimer, E. Prostacyclin synthesis in human lymphatics / E. Mannheimer [et al] // *Lymphology.* — 1980. — № 13. — P. 44–46.

125. Mawhinney, H. J. Spontaneous activity of isolated bovine mesenteric lymphatics / H. J. Mawhinney, I. C. Roddie // *J. Physiol.* — 1973. — № 229. — P. 339–348.

126. Mazzoni, M. C. Structure of lymphatic valves in the spinotrapezius muscle of the rat / M. C. Mazzoni, T. C. Skalak, G. W. Schmid-Schonbein // *Blood Vessels.* — 1987. — № 24. — P. 304–312.

127. McCloskey, K. D. Hyperpolarisation-activated inward current in isolated sheep mesenteric lymphatic smooth muscle / K. D. McCloskey [et al] // *J. Physiol.* — 1999. — № 521. — Pt 1. — P. 201–211.

128. McCloskey, K. D. Kit-like immunopositive cells in sheep mesenteric lymphatic vessels / K. D. McCloskey // *Cell. Tissue. Res.* — 2002. — № 310 (1). — P. 77–84.

129. McHale, N. G. Pumping activity in isolated segments of bovine mesenteric lymphatics / N. G. McHale, I. C. Roddie // *J. Physiol.* — 1975. — № 244. — P. 70–72.

130. McHale, N. G. The effect of transmural pressure on pumping activity in isolated bovine lymphatic vessels / N. G. McHale, I. C. Roddie // *J. Physiol.* — 1976. — № 261. — P. 255–269.

131. McHale, N. G. Noradrenaline as an excitatory neurotransmitter in bovine mesenteric lymphatics / N. G. McHale, I. C. Roddie, K. D. Thornbury // *J. Physiol.* — 1979. — № 295. — P. 94.

132. McHale, N. G. Nervous modulation of spontaneous

- contractions in bovine mesenteric lymphatics / N. G. McHale, I. C. Roddie, K. D. Thornbury // *J. Physiol.* — 1980. — № 309. — P. 461–472.
133. McHale, N. G. The effect of external Ca^{++} concentration on the contractility of bovine mesenteric lymphatics / N. G. McHale, J. M. Allen // *Microvasc. Res.* — 1983. — № 26. — P. 182–192.
134. McHale, N. G. The effect of intravenous adrenaline and noradrenaline infusion of peripheral lymph flow in the sheep / N. G. McHale, I. C. Roddie // *J. Physiol.* — 1983. — № 341. — P. 517–526.
135. McHale, N. G. The effects of catecholamines on pumping activity in isolated bovine mesenteric lymphatics / N. G. McHale, I. C. Roddie // *J. Physiol.* — 1983. — № 338. — P. 527–536.
136. McHale, N. G. Co-ordination of pumping in isolated bovine lymphatic vessels / N. G. McHale, M. K. Meharg // *J. Physiol.* — 1992. — № 450. — P. 503–512.
137. McHale, N. G. Origin of spontaneous rhythmicity in smooth muscle / N. G. McHale [et al] // *J. Physiol.* — 2006. — № 570. — Pt 1. — P. 23–28.
138. Mendoza, E. A model for mechanics of primary lymphatic valves / E. Mendoza, G. W. Schmid-Schonbein // *A J. Biomech. Eng.* — 2003. — № 125 (3). — P. 407–414.
139. Mislin, H. Experimenteller Nachweis der autochtonen Automatie der Lymphgefäße / H. Mislin // *Experientia.* — 1961. — № 17 (1). — P. 29–30.
140. Mislin, H. Experimentelle Untersuchungen über die Bewegungskoordination der Lymphangione / H. Mislin, D. Rathenow // *Revue Suisse de Zoologie.* — 1962. — № 69. — P. 334–344.
141. Mislin, H. Structural and functional relations of the mesenteric lymph vessels. New trends in basis lymphology / H. Mislin. — Stuttgart, 1966. — P. 87–96.
142. Mislin, H. Active contractility of the lymphangion and coordination of lymphangion chains / H. Mislin // *Experientia.* — 1976. — № 32 (7). — P. 820–822.
143. Mislin, H. The Lymphangion. *Lymphangiology* / H. Mislin. Stuttgart ; N.-Y. : Schaffnerferlag, 1983. — P. 161–166.
144. Miyahara, H. 5-Hydroxytryptamine-2 and -4 receptors located on bovine isolated mesenteric lymphatics / H. Miyahara, Y. Kawai, T. J. Ohhashi // *Pharmacol. Exp. The.* — 1994. — № 271. — P. 379–385.
145. Mizuno, R. Regulation of the vasomotor activity of lymph microvessels by nitric oxide and prostaglandins / R. Mizuno, A. Koller, G. Kaley // *Am. J. Physiol.* — 1998. — № 274. — Pt 2. — P. R790–R796.
146. Moriondo, A. Transmural pressure in rat initial subpleural lymphatics during spontaneous or mechanical ventilation / A. Moriondo, S. Mukenge, D. Negrini // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* — 2005. — № 289 (1). — P. H263–H269.
147. Morris, C. E. Stretch-inactivated ion channels coexist with stretch-activated ion channels / C. E. Morris, W. J. Sigurdson // *Science.* — 1989. — № 243 (4892). — P. 807–809.
148. Muthuchamy, M. Molecular and functional analyses of the contractile apparatus in lymphatic muscle / M. Muthuchamy [et al] // *FASEB J.* — 2003. — № 17. — P. 920–922.
149. Muthuchamy, M. Molecular regulation of lymphatic contractility / M. Muthuchamy, D. C. Zawieja // *Ann. NY Acad. Sci.* — 2008. — № 1131. — P. 89–99.
150. Negrini, D. Contribution of lymphatic myogenic activity and respiratory movements to pleural lymph flow / D. Negrini, S. T. Ballard, J. N. Benoit // *J. Appl. Physiol.* — 1994. — № 76 (6). — P. 2267–2274.
151. Ohhashi, T. Vasa vasorum within the media of bovine mesenteric lymphatics / T. Ohhashi, S. Fukushima, T. Azuma // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* — 1977. — № 154 (4). — P. 582–586.
152. Ohhashi, T. The response of lymphatic smooth muscles to vasoactive substances / T. Ohhashi, T. Kawai, T. Azuma // *Pflügers Arch.* — 1978. — № 375. — P. 183–188.
153. Ohhashi, T. Electrical activity and ultrastructure of bovine mesenteric lymphatics / T. Ohhashi, T. Azuma // *Lymphology.* — 1979. — № 12. — P. 4–6.
154. Ohhashi, T. Active and passive mechanical characteristics of bovine mesenteric lymphatics / T. Ohhashi, T. Azuma, M. Sakaguchi // *Am. J. Physiol.* — 1980. — № 239 (1). — P. H88–H95.
155. Ohhashi, T. Electrical field stimulation nerve of smooth muscle in isolated bovine mesenteric lymphatics / T. Ohhashi [et al] // *Pflügers Arch.* — 1980. — № 388. — P. 221–226.
156. Ohhashi, T. Effect of potassium on membrane potential and tension development in bovine mesenteric lymphatics / T. Ohhashi, T. Azuma // *Microvasc. Res.* — 1982. — № 23 (1). — P. 93–98.
157. Ohhashi, T. Innervation of bovine mesenteric lymphatics : from the histochemical point of view / T. Ohhashi [et al] // *Microvasc. Res.* — 1982. — № 24. — P. 377–385.
158. Ohhashi, T. Vasoactive intestinal peptide inhibitory innervation in bovine mesenteric lymphatics. A histochemical and pharmacological study / T. Ohhashi, J. A. Olschowka, D. M. Jacobowitz // *Circ. Res.* — 1983. — № 53 (4). — P. 535–538.
159. Ohhashi, T. Effects of atrial natriuretic peptide on isolated bovine mesenteric lymph vessels / T. Ohhashi, N. Watanabe, Y. Kawai // *Am. J. Physiol.* — 1990. — № 259 (1). — P. H42–H47.
160. Osaki, H. Simultaneous measurement of membrane potential, cytosolic Ca^{2+} and tension in intact smooth muscles / H. Osaki [et al] // *Am. J. Physiol.* — 1991. — № 260. — Pt. 1. — P. C917–C925.
161. Rayner, S. E. Evidence that the substance P induced enhancement of pacemaking in lymphatics of the guineapig mesentery occurs through endothelial release of thromboxane A_2 / S. E. Rayner, D. F. van Helden // *Br. J. Pharmacol.* — 1997. — № 121 (8). — P. 1589–1596.
162. Reddy, N. P. Lymph circulation : physiology, pharmacology and biomechanics // *Crit. / N. P. Reddy // Rev. Biomed. Eng.* — 1986. — № 14 (1). — P. 45–91.
163. Reeder, L. B. Modulation of lymphatic spontaneous contractions by EDRF / L. B. Reeder, L. Yang, M. K. Ferguson // *J. Surg. Res.* — 1994. — № 56 (6). — P. 620–625.
164. Reeder, L. B. Endothelin-1 synthesis and receptor-mediated activity in porcine lymph vessels / L. B. Reeder // *J. Surg. Res.* — 1996. — № 63 (1). — P. 215–219.
165. Reeder, L. B. Characterization of the effects of histamine in porcine tracheobronchial lymph vessels / L. B. Reeder, V. J. DeFilippi, M. K. Ferguson // *Am. J. Physiol.* — 1996. — № 271. — P. H2501–H2507.
166. Sakai, H. Effects of endothelin on spontaneous contractions in lymph vessels / H. Sakai, F. Ikomi, T. Ohhashi // *Am. J. Physiol.* — 1999. — № 277. — Pt 2. — P. H459–H466.
167. Schipp, R. Structure and ultrastructure of mesenteric lymphatic vessels : New Trends in Basic Lymphology / R. Schipp // *Experientia.* — 1967. — № 14. — P. 50–56.
168. Schmid-Schonbein, G. W. Microlymphatics and lymph flow / G. W. Schmid-Schonbein // *Physiol. Rev.* — 1990. — № 70 (4). — P. 987–1028.
169. Schmid-Schonbein, G. W. Fluid pump mechanisms in initial lymphatics / G. W. Schmid-Schonbein, B. Zweifach

ОБЗОРЫ

// *News Physiol. Sci.* — 1994. — № 9 (2). — P. 67.

170. Shirasawa, Y. Stretch-induced calcium sensitization of rat lymphatic smooth muscle / Y. Shirasawa, J. N. Benoit // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* — 2003. — № 285. — P. H2573–H2577.

171. Sinzinger, H. Arachnoidic acid metabolites of human lymphatics / H. Sinzinger, J. Kaliman, E. Mannheimer // *Lymphology*. — 1984. — № 17. — P. 39–42.

172. Sinzinger, H. Regulation of human lymph contractility by prostaglandins and tromboxane / H. Sinzinger, E. Mannheimer, J. Kaliman // *Lymphology*. — 1984. — № 17. — P. 43–45.

173. Sinzinger, H. Effect of leukotrienes C4 and D4 on prostaglandin I2-liberation from human lymphatics / H. Sinzinger, J. Kaliman, E. Mannheimer // *Lymphology*. — 1986. — № 19. — P. 79–81.

174. Sinzinger, H. Isoprostane 8-epi-prostaglandin F2 alpha is a potent contractor of human peripheral lymphatics / H. Sinzinger, A. Oguogho, J. Kaliman // *Lymphology*. — 1997. — № 30. — P. 155–159.

175. Sjoberg, T. Contractile properties of lymphatics from the human lower leg / T. Sjoberg, S. Steen // *Lymphology*. — 1991. — № 24 (1). — P. 16–21.

176. Svensjo, E. Quantitative physiological and morphological aspects of microvascular permeability changes induced by histamine and inhibited by terbutaline / E. Svensjo [et al] // *Physiol. Scand.* — 1982. — № 116. — P. 265–273.

177. Takada, M. The ultrastructure of lymphatic valves in rabbits and mice / M. Takada // *Am. J. Anat.* — 1971. — № 32. — P. 207–217.

178. Takahashi, N. Effects of vasoconstrictive and vasodilative agents on lymphatic smooth muscles in isolated canine thoracic ducts / N. Takahashi, Y. Kawai, T. J. Ohhashi // *Pharmacol. Exp. Ther.* — 1990. — № 254. — P. 165–170.

179. Todd, G. L. The sympathetic innervation in the cervical lymphatic duct of the dog / G. L. Todd, G. R. Bernard // *Anat. Rec.* — 1973. — № 177. — P. 303–316.

180. Toland, H. M. Ca²⁺-activated Cl⁻ current in sheep lymphatic smooth muscle. / H. M. Toland [et al] // *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* — 2000. — № 279. — P. C1327–C1335.

181. Tsunemoto, H. Flow-mediated release of nitric oxide from lymphatic endothelial cells of pressurized canine thoracic duct / H. Tsunemoto, F. Ikomi, T. Ohhashi // *Jpn. J. Physiol.* — 2003. — № 53 (3). — P. 157–163.

182. Wang, Q. Properties of spontaneous inward currents recorded in smooth muscle cells isolated from the rabbit portal vein / Q. Wang, R. C. Hogg, W. A. Large // *J. Physiol.* — 1992. — № 451. — P. 525–537.

183. Wang, X. Studies of the lymphatic vessel associated neurons in the intestine of the guinea pig / X. Wang, W. Wong, E. Ling // *J. Anat.* — 1994. — № 185. — Pt 1. — P. 65–74.

184. Ward, S. M. Spontaneous electrical activity in isolated bovine lymphatics recorded by intracellular microelectrodes / S. M. Ward [et al] // *J. Physiol.* — 1991. — № 438. — P. 168.

185. Watanabe, M. In vivo effect of methylene blue on endothelium-dependent and endothelium-independent

dilations of brain microvessels in mice / M. Watanabe, W. I. Rosenblum, G. H. Nelson // *Circ. Res.* — 1988. — № 62 (1). — P. 86–90.

186. Watanabe, N. Demonstration of both beta 1- and beta 2-adrenoceptors mediating negative chronotropic effects on spontaneous activity in isolated bovine mesenteric lymphatics / N. Watanabe, Y. Kawai, T. Ohhashi // *Microvasc. Res.* — 1990. — № 39 (1). — P. 50–59.

187. von der Weid, P.-Y. Endothelium dependent modulation of pacemaking in lymphatic vessels of the guinea-pig mesentery / von der P.-Y. Weid, M. J. Crowe, van D. F. Helden // *J. Physiol.* — 1996. — № 493. — Pt 2. — P. 563–575.

188. von der Weid, P.-Y. Beta-adrenoceptor-mediated hyperpolarization in lymphatic smooth muscle of guinea pig mesentery / von der P.-Y. Weid, van D. F. Helden // *Am. J. Physiol.* — 1996. — № 270. — Pt 2. — P. H1687–H1695.

189. von der Weid, P.-Y. ATP-sensitive K-channels in smooth muscle cells of guinea-pig mesenteric lymphatics: role in nitric oxide and beta-adrenoceptor agonist-induced hyperpolarizations / von der P.-Y. Weid // *Br. J. Pharmacol.* — 1998. — № 125 (1). — P. 17–22.

190. von der Weid, P.-Y. Nitric oxide decreases pacemaker activity in lymphatic vessels of guinea pig mesentery / von der P.-Y. Weid, J. Zhao, van D. F. Helden // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* — 2001. — № 280 (6). — P. H2707–H2716.

191. von der Weid, P.-Y. Spontaneous transient depolarization in lymphatic vessels of guinea pig mesentery: pharmacology and implication for spontaneous contractility / von der P.-Y. Weid [et al] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* — 2008. — № 295 (5). — P. H1989–H2000.

192. Williamson, I. M. Some responses of bovine mesenteric arteries, veins and lymphatics / I. M. Williamson // *J. Physiol.* — 1969. — № 202. — P. 112.

193. Yoffey, J. M. The formation of lymph in lymphatics, lymph and the lymphomyeloid complex / J. M. Yoffey, F. C. Courtice. — London: Academic Press, 1970. — P. 123–132.

194. Yokoyama, S. Effects of acetylcholine on spontaneous contractions in isolated bovine mesenteric lymphatics / S. Yokoyama, T. Ohhashi // *Am. J. Physiol.* — 1993. — № 264. — Pt 2. — P. H1460–H1464.

195. Yokoyama, S. Effect of bradykinin on lymphatic pumping in rat mesentery / S. Yokoyama, J. N. Benoit // *Am. J. Physiol.* — 1996. — № 270. — Pt 1. — P. G752–G756.

196. Zawieja, D. C. Distribution, propagation, and coordination of contractile activity in lymphatics / D. C. Zawieja [et al] // *Am. J. Physiol.* — 1993. — № 264. — Pt 2. — P. H1283–H1291.

197. Zawieja, D. C. Lymphatic microcirculation / D. C. Zawieja // *Microcirculation*. — 1996. — № 3 (2). — P. 241–243.

198. Zhao, J. ATP-induced endothelium-independent enhancement of lymphatic vasomotion in guinea-pig mesentery involves P2X and P2Y receptors / J. Zhao, D. F. van Helden // *Br. J. Pharmacol.* — 2002. — № 137 (4). — P. 477–487.

199. Zhao, J. ET-1-associated vasomotion and vasospasm in lymphatic vessels of the guinea-pig mesentery / J. Zhao, van D. F. Helden // *Br. J. Pharmacol.* — 2003. — № 140 (8). — P. 1399–1413.