

УДК 612.42

DOI: 10.24884/1682-6655-2020-19-3-5-18

Г. И. ЛОБОВ, Ж. В. НЕПИЮЩИХ

Структура и физиология лимфатической сосудистой сети

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт физиологии имени И. П. Павлова»

Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия

199034, Россия, Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 6

E-mail: gilobov@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 10.06.20; принята к печати 17.07.20

Резюме

Лимфатическая сосудистая система представляет собой высокоорганизованную сеть структурно и функционально связанных специализированных лимфатических сосудов разного калибра и лимфатических узлов, которые выполняют обменные и транспортные функции. Лимфа – это образующийся в тканях фильтрат плазмы крови, в котором содержатся антигенпрезентирующие клетки и лимфоциты. С лимфой из тканей удаляются избыток жидкости и экстравазированные белки. Лимфатическая система поддерживает гомеостаз внеклеточной жидкости, благоприятный для оптимальной функции тканей, удаляя вещества, которые возникают в результате метаболизма или гибели клеток, а также оптимизируя иммунитет против бактерий, вирусов и других антигенов. Несмотря на то, что лимфатическая сосудистая сеть формально не считается частью иммунной системы, она имеет решающее значение для трафика антигенов и иммунных клеток. Помимо этого, лимфатические эндотелиальные клетки способны представлять антигены и экспрессировать факторы, модулирующие иммунные реакции. После воспалительного стимула эндотелиальные клетки вырабатывают хемокины, которые рекрутируют иммунные клетки в лимфатические узлы. В отличие от системы кровообращения с централизованным насосом, движение лимфы через сеть лимфатических сосудов обеспечивается силами, стимулирующими первоначальное образование лимфы в тканях и способностью лимфатических сосудов и узлов ритмично сокращаться, обеспечивая повышение давления и перемещение лимфы в проксимальном направлении. Поскольку скорость метаболизма в различных органах и тканях значительно изменяется в зависимости от функционального состояния ткани, также существенно изменяется и кровоток через ткань и количество образующейся лимфы. Лимфатическая сосудистая сеть имеет несколько контуров регуляции лимфотока. В данной статье представлен всесторонний обзор важных результатов, полученных за прошедшее столетие, и обсуждается молекулярный и физиологический контроль транспортной функции лимфатических сосудов и узлов.

Ключевые слова: лимфатические сосуды, лимфатические узлы, лимфоток, гладкомышечные клетки, эндотелий, регуляция

Для цитирования: Лобов Г. И., Непиющих Ж. В. Структура и физиология лимфатической сосудистой сети. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2020;19(3):5–18. Doi: 10.24884/1682-6655-2020-19-3-5-18.

UDC 612.42

DOI: 10.24884/1682-6655-2020-19-3-5-18

G. I. LOBOV, Zh. V. NEPIYUSHCHIKH

Structure and physiology of the lymphatic vasculature

Pavlov Institute of Physiology of the Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia

6, Makarova street, Saint Petersburg, Russia, 199034

e-mail: gilobov@yandex.ru

Received 10.06.20; accepted 17.07.20

Summary

The lymphatic vascular system is a highly organized network of structurally and functionally connected specialized lymphatic vessels of various sizes and lymph nodes that perform metabolic and transport functions. Lymph is a blood plasma filtrate that comprises antigen-presenting cells and lymphocytes. Via lymph, excess fluid and extravasated proteins are removed from the tissues. The lymphatic system supports an extracellular fluid homeostasis that is favorable for optimal tissue functioning by removing substances that result from metabolism or cell death, as well as optimizing immunity against bacteria, viruses and other antigens. Although the lymphatic vasculature is not formally considered part of the immune system, it is crucial for the traffic of antigens and immune cells. In addition, lymphatic endothelial cells can supply antigens and express factors that modulate immune responses. After an inflammatory stimulus, endothelial cells produce chemokines, which recruit immune cells to the lymph nodes. Unlike the circulatory system with a centralized pump, the movement of lymph through the network of lymphatic vessels is provided by forces that stimulate the initial formation of lymph in the tissues and the ability of the lymphatic vessels and nodes to rhythmically contract, providing increased pressure and lymph movement in the proximal direction. Since the metabolic rate in various organs and tissues varies significantly depending on the functional state of the tissue, the blood flow through the tissue and the amount of lymph formed also change significantly. The lymphatic vasculature has several circuits for regulating lymph flow. This review provides a comprehensive overview of the important results obtained over the past century and discusses the molecular and physiological control of the transport function of lymphatic vessels and nodes.

Keywords: lymphatic vessels, lymph nodes, lymph flow, smooth muscle cells, endothelium, regulation

For citation: Lobov G. I., Nepiyushchikh Zh. V. Structure and physiology of the lymphatic vasculature. Regional hemodynamics and microcirculation. 2020;19(3):5–18. Doi: 10.24884/1682-6655-2020-19-3-5-18.

Введение

Несмотря на то, что первые сведения о лимфатических сосудах (ЛС) содержались в трудах Гиппократа и Аристотеля, до середины XX в. считалось, что ЛС представляют собой лишь пассивную дренажную систему. Однако данные последних 50–60 лет показывают, что ЛС – это динамические структуры, которые выполняют в организме, по меньшей мере, три важнейшие функции. Во-первых, это резорбция избытка жидкости и белков плазмы, вышедших из капилляров в интерстициальное пространство, и возврат их в кровь. Во-вторых, система ЛС обеспечивает резорбцию продуктов расщепления жиров в тонкой кишке и доставку их в общий кровоток. И, наконец, ЛС – это единственная транспортная система, обеспечивающая перенос антигенов и иммунных клеток из периферических тканей в лимфатические узлы (ЛУ) и из ЛУ в кровь. Систему ЛС называют «информационной супермагистралью», потому что в лимфе содержится большое количество информации (антигены, антигенпрезентирующие клетки, цитокины) о местных воспалительных процессах в тканях, расположенных выше по течению. Интерес к фундаментальным исследованиям лимфатической системы вызван появлением все новых доказательств участия лимфатической системы в развитии различных заболеваний и, прежде всего, таких, как лимфедема, метастазирование рака и различные иммунные и воспалительные заболевания. С момента своего первоначального описания лимфатическая система не получала такого большого внимания со стороны научного сообщества, как в течение последнего десятилетия, новые результаты в этой области публикуются в нарастающем темпе.

В этом обзоре при описании структуры и функции отдельных элементов лимфатической сети акцент сделан, в первую очередь, на их участии в образовании и транспорте лимфы. Транспортная функция лимфатической сосудистой сети является основной, без ее четкой организации и регуляции невозможно выполнение лимфатической системой множества жизненно важных функций, информация о которых также представлена в данном обзоре, но в довольно сжатом виде. Читателя, желающего подробнее ознакомиться с особенностями функционирования лимфатической системы и ее участием в различных физиологических и патологических процессах в организме, мы отсылаем к первоисточникам, сведения о которых представлены в конце данного обзора.

Система ЛС – это сложная сеть специализированных сосудов, которые так же, как и кровеносные сосуды, выполняют обменную и транспортную функции. Принципиальным отличием лимфатической системы от кровеносной является отсутствие централизованного насоса (рис. 1). Поток лимфы по ЛС обеспечивается несколькими силами: процессом лимфообразования, колебаниями тканевого давления и ритмическими сокращениями ЛС. Это медленный транспорт, обеспечивающий возврат в кровеносную систему жидкости и экстравазированных белков. Объем лимфы, транспортируемой ЛС, составляет у человека до 12 л в сутки, при этом необходимо отме-

тить, что около 50 % лимфы возвращается в кровоток через высокоэндотелиальные вены ЛУ и столько же поступает по основным лимфатическим коллекторам в крупные вены шеи [1]. ЛС найдены почти в каждой ткани. В органах, которые традиционно считались не имеющими ЛС (центральная нервная система, роговица глаза, костный мозг), в последние годы найдены доказательства лимфодренажа в физиологических условиях или лимфангиогенеза при некоторых видах патологии [2, 3].

Лимфатические капилляры

Строение

Сеть ЛС начинается с дистально расположенных многочисленных инициальных ЛС или лимфатических капилляров (ЛК), имеющих большую площадь и служащих местом образования лимфы. ЛК могут быть в виде мешочков, слепыми (закрыты с одной стороны) или образовывать сплетения. Стенка ЛК состоит из одного слоя эндотелиальных клеток с прерывистой базальной мембраной. Эндотелиальные клетки ЛК специализированы для образования лимфы и действуют как микроскопические односторонние клапаны (первичные лимфатические клапаны), пропуская интерстициальную жидкость в просвет ЛК и не позволяя ей выйти обратно [4]. Эндотелиальные клетки имеют закрепляющие нити (якорные филаменты), концы которых фиксированы в окружающих соединительнотканых структурах. Эти филаменты не позволяют ЛК спадаться и поддерживают их проходимость в условиях, когда градиенты давления быстро и часто изменяются [5].

Образование и состав лимфы

В микроциркуляторном русле (в основном в кровеносных капиллярах и посткапиллярных венах) постоянно происходит утечка жидкости за пределы сосудистого русла, которая накапливается в интерстициальном пространстве. Объем плазмы, вышедшей за пределы кровеносных сосудов, определяется проницаемостью стенки капилляров и посткапиллярных венул и суммарным дисбалансом гидростатического и осмотического давлений, известным как уравнение Старлинга [6]. В последние годы в уравнение Старлинга внесено много уточняющих дополнений и изменений, однако общие принципы остались неизменными [7]. ЛК обычно располагаются недалеко от кровеносных капилляров, и постоянная утечка плазмы через стенку капилляров и посткапиллярных венул создает градиент давления для формирования потока интерстициальной жидкости от кровеносных капилляров и венул к ЛК [8]. Помимо этого, гидростатическое давление в тканях колеблется, особенно в органах, подвергающихся периодической компрессии (сердце, легкие, органы брюшной полости), поэтому силы, которые влияют на движение межклеточной жидкости, сильно зависят от движений тканей и изменений в местном кровотоке, при этом движение интерстициальной жидкости остается односторонним: от кровеносных капилляров к лимфатическим [9]. Помимо диффузионного перемещения жидкости и растворенных веществ из интерстиция

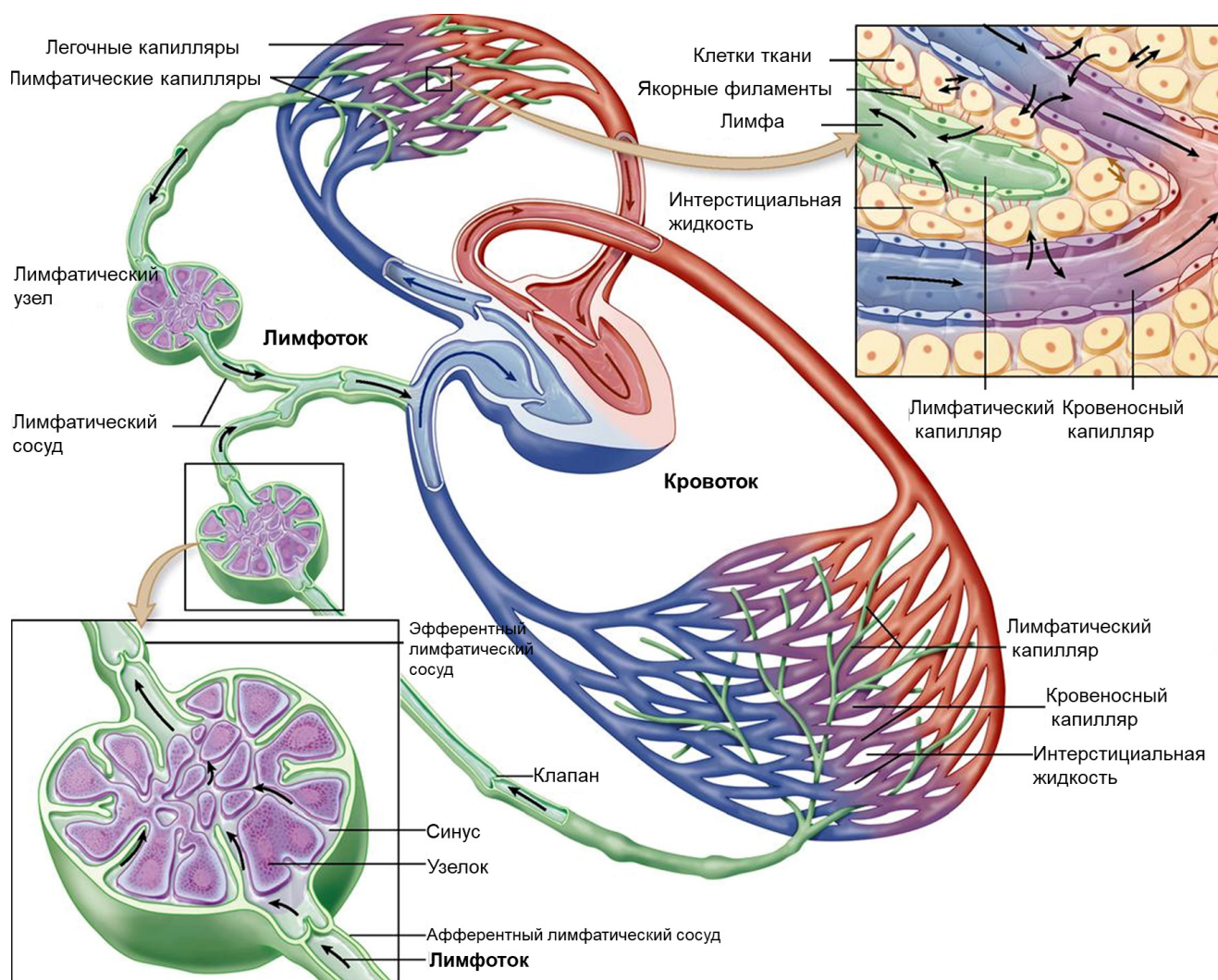


Рис. 1. Схема лимфатической системы.

Жидкость из кровеносных капилляров выходит в интерстициальное пространство и в дальнейшем поступает в лимфатический капилляр. Затем жидкость (лимфа) транспортируется лимфатическими сосудами в лимфатические узлы и в последующем поступает в лимфатические протоки. Из лимфатических протоков лимфа попадает в подключичную вену и возвращается в системный кровоток

Fig. 1. The scheme of the lymphatic system.

The fluid from the blood capillaries enters the interstitial space and then enters the lymphatic capillary. Then the fluid (lymph) is transported by the lymphatic vessels to the lymph nodes and subsequently enters the lymphatic ducts. From the lymphatic ducts, the lymph enters the subclavian vein and returns to the systemic circulation

в ЛК, которое, по-видимому, является основным в образовании лимфы, имеются данные об активном транспорте жидкости и веществ через лимфатические эндотелиальные клетки. Трансэндотелиальным транспортным механизмом служат транспортные везикулы. За счет подобного механизма в эндотелиоцитах обеспечивается базально-апикальный транспорт различных веществ, в том числе хиломикронов [10].

Ионный состав лимфы практически не отличается от ионного состава плазмы и интерстициальной жидкости, хотя концентрация Na^+ , K^+ , Ca^{2+} и Mg^{2+} немного ниже. Глюкоза, аминокислоты и другие небольшие молекулы в лимфе также имеют концентрации, близкие к концентрации в плазме [11]. Концентрация белков в лимфе всегда ниже, чем в плазме. В ЛК и пренодальных ЛС лимфа имеет ту же концентрацию белка, что и окружающая интерстициальная жидкость. В ЛУ концентрация белка в лимфе увеличивается, поскольку значительное количество воды из лимфы реабсорбируется в высокоэндотелиальные вены [12]. При воспалении в лимфе появляются комплемент,

другие различные воспалительные белки и иммуноглобулины. Хотя концентрация белка в лимфе обычно ниже, чем в плазме, лимфа является не просто ультрафильтратом плазмы. Протеомический анализ лимфы показал, что состав белков в лимфе существенно отличается от состава белков в плазме. В лимфе выявляются белки и пептиды, которых нет в плазме крови [13]. В лимфе, оттекающей от тонкой кишки, содержится значительное количество липопротеинов, образованных из абсорбированных длинноцепочечных жирных кислот и холестерина. Большая часть липидов находится в виде хиломикронов и ЛПОНП (до 90 %), а остальная часть – во фракциях ЛПВП и ЛПНП. В лимфе из периферических тканей количество ЛПВП и ЛПНП низкое и отражает их концентрации в интерстициальной жидкости.

В афферентной и эфферентной лимфе содержатся как Т-, так и В-лимфоциты, а также дендритные клетки. В физиологических условиях поток клеток в ЛУ с афферентной лимфой составляет 2–5 миллионов клеток в час, 90 % из них составляют лимфоциты и

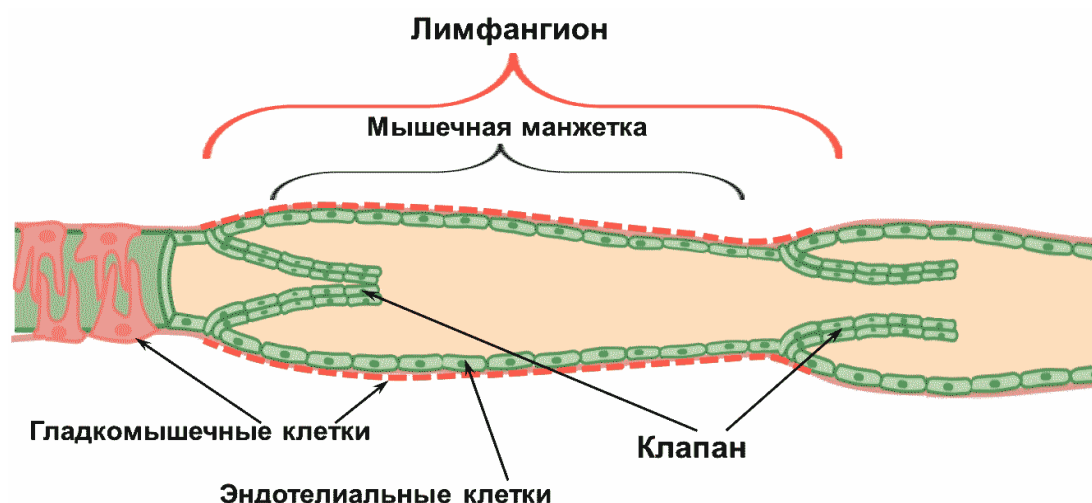


Рис. 2. Схематическое строение лимфатического сосуда. Показаны основные элементы стенки лимфатического сосуда (в том числе и его структурно-функциональная единица — лимфангион с мышечной манжеткой и клапанами: слева — закрыт, справа — открыт)

Fig. 2. The schematic structure of the lymphatic vessel. The main elements of the wall of the lymphatic vessel are shown (including its structural and functional unit — lymphangion with muscle cuff and valves: left — closed, right — open)

10 % — дендритные клетки. Эфферентная лимфа из покоящегося ЛУ содержит в 10 раз больше клеток, чем афферентная: 75 % из них составляют Т-клетки и 25 % — В-клетки. Поток клеток в эфферентной лимфе из активированного лимфатического узла достигает 100–500 млн клеток в час, в основном это Т-клетки и плазматические клетки, которые продуцируют антитела [14]. Нейтрофилы в лимфе содержатся в небольшом количестве, но выполняют важные функции. Нейтрофилы являются первыми лейкоцитами, поступающими в ткани в ответ на повреждение или инфекцию и после активации лимфатического эндотелия первыми (значительно раньше по сравнению с дендритными клетками) проходят в ЛК и первыми поступают в ЛУ.

Лимфатические посткапилляры

ЛС, следующие за ЛК, называют посткапиллярами, или предколлекторами. Они представляют собой мелкие ЛС, стенка которых состоит из эндотелиальных клеток. Первичных лимфатических клапанов в посткапиллярах нет, и они не принимают участия в лимфообразовании. При этом они имеют вторичные клапаны, препятствующие обратному оттоку лимфы в ЛК. Поскольку в стенке посткапилляров нет гладкомышечных клеток (ГМК), лимфоток по ним осуществляется в соответствии с градиентом давления.

Лимфатические сосуды

Строение

Стенка истинного ЛС имеет в своем составе, помимо эндотелия, слой ГМК. ГМК появляются в стенке первых ЛС, идущих за посткапиллярами. В самых мелких лимфатических сосудах ГМК расположены неупорядоченно, между ними расположены эластические и коллагеновые волокна. В более крупных сосудах гладкие мышцы организованы в слои и окружены адвентицией, состоящей из фибробластов и неклеточных элементов соединительной ткани. Слой гладких мышц в стенке ЛС может иногда прерываться в области прикрепления клапанов. По мере того, как

ЛС сливаются и становятся крупнее, утолщаются их медиальные слои, крупные ЛС могут иметь три слоя ГМК (во внутреннем и наружном слоях ГМК ориентированы продольно, а в среднем — циркулярно) [15].

В адвентиции стенки ЛС, помимо фибробластов, идентифицируются также дендритные клетки и макрофаги. Крупные ЛС имеют в адвентиции, или гладкомышечном слое, кровеносные сосуды, которые обеспечивают доставку кислорода и питательных веществ. В стенках ЛС проходят многочисленные нервные волокна, по своей природе являющиеся преимущественно катехоламинергическими, однако встречаются нитрергические и пептидэргические волокна [16]. Важными элементами в ЛС являются вторичные клапаны, которые разделяют сосуд на отдельные камеры — лимфангионы (рис. 2) [17]. Чаще всего клапаны бывают двустворчатые, их створки имеют в основе пластинку из коллагена и эластина, с двух сторон покрытую эндотелием [18]. Функционирование клапанов (открытие или закрытие) определяется изменяющимися градиентами давления и потока жидкости через них. Клапаны выполняют ряд важных функций: сводят к минимуму обратный отток лимфы, помогают уменьшить гравитационное влияние на давление в лимфатических сосудах, разрывая гидростатический столб лимфы на множество маленьких отсеков, и позволяют последовательно наращивать (лимфангион за лимфангионом) давление лимфы с целью преодоления любых возможных противоположных градиентов давления. По мере слияния ЛС увеличиваются в диаметре и в дальнейшем впадают в региональные ЛУ. В узел впадают несколько (до 12) пренодальных ЛС. Из узла выходят 1–2 крупных постнодальных ЛС, которые впадают в крупные лимфатические коллекторы или в следующие ЛУ.

Крупные лимфатические стволы и протоки имеют такую же структуру, как и ЛС, однако стенка их более толстая. У человека отдельные лимфангионы в лимфатических протоках достигают диаметра до 4 мм и длины до 15 мм. Лимфа от большей части тела по лимфатическим стволам поступает в грудной

проток, лимфа из правой половины грудной клетки, правой руки, правой стороны головы и шеи – в правый лимфатический проток. Оба протока впадают в подключичные вены [19]. Таким образом, лимфа, образовавшаяся из интерстициальной жидкости (которая представляет собой фильтрат плазмы крови), возвращается в систему кровообращения (рис. 1).

Особенности лимфатических сосудов в некоторых органах

Ниже представлено краткое описание строения сети ЛС в органах, подвергающихся высокой иммунной нагрузке.

Тонкая кишка

Лимфатическая система тонкой кишки играет важную роль во всасывании продуктов пищеварения и иммунитете по отношению к патогенам в тонкой и толстой кишке. Во время пищеварения при всасывании питательных веществ лимфоток из тонкой кишки увеличивается в несколько раз по сравнению с периодом покоя [20]. В каждой из миллионов ворсинок слизистой оболочки находится крупный ЛК (млечный сосуд). Млечные сосуды играют важную роль во всасывании и транспорте пищевых липидов. Жирные кислоты с длинной цепью и холестерол, абсорбированные из просвета кишки, поступают в млечные сосуды и далее в виде хиломикронов и ЛПОНП транспортируются по ЛС [21].

Второй важнейшей функцией ЛС тонкой кишки и лимфоидных тканей ее слизистой оболочки является иммунитет. Стенка кишки постоянно контактирует с микробами, находящимися в химусе. Кроме того, стенка кишки содержит высокопролиферативный, быстро обновляющийся эпителий, который необходимо постоянно контролировать на предмет появления трансформированных клеток. Расположенная в стенке кишки лимфоидная система, ассоциированная со слизистой, обеспечивает развитие иммунной реакции в ответ на проникновение патогенных агентов и обеспечивает иммунологическую толерантность по отношению к компонентам пищи и комменсальным бактериям. В основном эту функцию выполняют пейеровы бляшки, способные различать антигены и неантигенный материал [22]. Системные иммунные реакции запускаются в случае поступления фрагментов микробных клеток и целых клеток в ЛС и ЛУ (транслокация).

Кожа

Кожа является первой линией защиты внутренней среды организма от агрессивных факторов внешней среды: бактерий, вирусов или других микроорганизмов, а также от физических и химических воздействий. Кожа содержит большое количество иммунных клеток, которые служат для защиты от патогенов (дендритные клетки, резидентные Т-лимфоциты, макрофаги). Эти иммунные клетки после активации проникают в ЛК и по ЛС мигрируют в ЛУ [23]. Кожные ЛС играют важнейшую роль в реализации защитной функции кожи. Дендритные клетки после захвата антигенов мигрируют в рядом расположенные ЛК,

которые представлены в виде сетей полигональной формы, лежащих чуть ниже поверхностных кровеносных капилляров в дерме. Следующие за ЛК посткапилляры, образующие сложную трехмерную сеть, соединяются с истинными ЛС либо в более глубокой дерме, либо в подкожном слое [24]. По ЛС дендритные клетки с антигенами попадают в регионарные ЛУ, где передают информацию об антигенах наивным лимфоцитам.

Легкие

Легкие являются уникальным органом, через них проходит весь объем крови, который у человека при физической нагрузке может достигать 25–30 л/мин. Утечка жидкости в микрососудах легких происходит довольно быстро, и ЛС играют очень важную роль в балансе жидкости в тканях легких, сохраняя альвеолы «сухими» и обеспечивая оптимальный газообмен. Лимфатическая сеть легких представлена несколькими типами ЛС, заметно отличающимися друг от друга. У людей найдены обширные плевральные лимфатические сети, обеспечивающие дренаж плеврального пространства. Часть капилляров этой сети, расположенной в париетальной плевре, открыта непосредственно в плевральную полость, тем самым создается возможность беспрепятственного оттока избытка плевральной жидкости [25]. Непосредственно в ткани легких ЛК удалось обнаружить только после разработки новых маркеров, специфичных для лимфатического эндотелия (PROX-1, podoplanin и LYVE-1). ЛК были найдены в межалвеолярных перегородках в непосредственной близости от альвеол. Собственные ЛС легкого организованы в два сплетения: поверхностное – субплевральное, расположенное в висцеральной плевре и рядом с ней, и глубокое – перибронхо-сосудистое, локализованное в соединительной ткани, окружающей бронхи, бронхиолы, легочные артерии и вены [26]. Скорость лимфотока в легких хорошо коррелирует с микрососудистой фильтрацией. Таким образом, ЛС легких играют ключевую роль в клиренсе избытка жидкости, уравнивая микрососудистую утечку и обеспечивая устойчивое давление интерстициальной жидкости и защищая легкие от отеков.

Большая площадь поверхности эпителия легких ставит легкие в потенциально уязвимое положение по отношению к патогенам из внешней среды. Иммунная система дыхательных путей состоит из специализированной сети клеток, важнейшим представителем которой является альвеолярный макрофаг, обладающий мощными фагоцитарными свойствами. В паренхиме легких довольно много дендритных клеток. Находясь в слизистой оболочке дыхательных путей, дендритные клетки легких постоянно поглощают антигены из вдыхаемого воздуха и мигрируют по ЛС в дренирующие ЛУ, где представляют эти антигены наивным Т-клеткам. При воспалении наблюдается быстрое ремоделирование лимфатической сети легких, плотность мелких ЛС возрастает в несколько раз, обеспечивая эффективный отток избытка интерстициальной жидкости, вызванного воспалением, и сохраняя альвеолы «сухими» [27].

Механизмы транспорта лимфы по лимфатическим сосудам

Принципиально важным в организации лимфотока по ЛС является разделение столба лимфы на множество отсеков (лимфангионов), отделенных друг от друга вторичными клапанами (рис. 2). Подобное строение ЛС приводит к тому, что у стоящего человека в физиологических условиях в ЛС стопы среднее давление не превышает нескольких сантиметров H_2O [28]. Каждый из многих тысяч лимфангионов выполняет работу по перекачиванию лимфы только в следующий лимфангион. Для этого достаточно создания градиента давления в 0,5–1,5 см H_2O [29]. Эти данные, полученные *in vitro*, впоследствии были подтверждены при исследовании лимфотока с помощью неинвазивной визуализации ближнего инфракрасного диапазона *in vivo* и компьютерного моделирования [30].

Важным показателем, определяющим параметры насосной функции лимфангиона, является общее напряжение (сумма активного напряжения, создаваемого мышечным слоем, и пассивного напряжения стенки сосуда). Величина пассивного напряжения зависит от состава компонентов соединительной ткани (коллагена и эластина) в стенке ЛС, она различается даже в пределах одного лимфангиона, максимальная растяжимость регистрируется в области клапанного синуса. При типичных физиологических трансмуральных давлениях (1–5 см H_2O) стенка ЛС очень податлива, но выше этого диапазона она становится намного более жесткой [31].

В лимфатической системе для транспорта лимфы используются два вида насосов: 1) насосы, работающие за счет внешних сил, которые основаны на циклическом сжатии и расширении ЛС под действием окружающих тканевых сил; 2) насосы, работающие за счет внутренних сил – быстрых/фазных сокращений лимфатических гладких мышц. В органах, подвергающихся периодической компрессии (органы брюшной и грудной полости, скелетные мышцы) первый механизм выполняет важнейшую роль в обеспечении лимфотока. Этот механизм транспорта лимфы достаточно эффективен, однако он имеет один серьезный недостаток – никак не регулируется. Собственный лимфатический насос обеспечивает поток лимфы посредством быстрых координированных сокращений ГМК лимфангионов [29, 32]. ГМК лимфангиона, организованные в пучки и слои, имеют многочисленные плотные контакты, благодаря которым возбуждение передается с клетки на клетку и быстро охватывает всю мышечную массу лимфангиона, при этом развивается синхронное сокращение ГМК в пределах лимфангиона. Основная функция гладких мышц ЛС – ритмично и быстро сокращаться, чтобы обеспечить возможность эффективно удалять необходимое количество межклеточной жидкости, белков и липидов из интерстициального пространства с целью поддержания гомеостаза межклеточной жидкости. Сужение лимфангиона, создаваемое сокращением ГМК, повышает давление в просвете лимфангиона, закрывает дистальный и открывает проксимальный клапан и обеспечивает продвижение лимфы в следующий лимфангион [32, 33]. Процесс

перекачки лимфы, обеспечиваемый лимфангионами, представляет собой основной механизм продвижения лимфы по мелким и крупным лимфатическим сосудам. Вместе с тем ЛС, выполняя в лимфатической сосудистой сети функцию насосов, одновременно осуществляют и регуляцию гидродинамического сопротивления посредством изменения уровня тонуса ГМК и исходного диаметра сосудов.

ГМК ЛС имеют сложный и необычный набор сократительных и регуляторных белков. Установлено, что эти клетки экспрессируют несколько изоформ миозина и актина, которые фенотипически свойственны сосудистым и висцеральным миоцитам, а также клеткам миокарда [34]. Электромеханическое сопряжение в лимфатических гладких мышцах опосредовано, главным образом, концентрацией цитозольного $[Ca^{2+}]$. Фазные сокращения ГМК ЛС вызываются потенциалами действия (ПД) ГМК, приводящими к быстрым кратковременным увеличением концентрации $[Ca^{2+}]$ [35]. В интервалах между фазными сокращениями ГМК не полностью расслабляются, сохраняется определенный базальный тонус, формирующий гидростатическое сопротивление ЛС.

Генерация силы в лимфатических гладких мышцах демонстрирует схожесть с сокращениями как сердечной мышцы, так и гладких мышц. Скорость сокращений ГМК ЛС близка к скорости сокращения миокарда [36]. Полагают, что быстрые фазные сокращения лимфатических гладких мышц связаны с экспрессией тропонина С и I, которые обнаруживаются также в сердечной мышце [37]. Что касается сходства лимфатических гладких мышц с гладкими мышцами кровеносных сосудов, необходимо отметить реакцию на растяжение, схожую с реакциями сосудистых ГМК и эндотелийзависимую релаксацию [38]. Кроме того, подобно кровеносным сосудам, ЛС способны изменять и поддерживать тонус. Механизмы, контролируемые тонус, имеют сходство с гладкой мускулатурой кровеносных сосудов, такие как активация киназы легкой цепи миозина путем повышения уровня цитоплазматического $[Ca^{2+}]$ в интервалах между фазными сокращениями.

Важной характеристикой ГМК ЛС является величина мембранного потенциала (МП). МП лимфатических ГМК был зарегистрирован в нескольких работах и варьировал в пределах от (–80) до (–40) мВ [39]. Инициация фазных сокращений ГМК лимфангионов осуществляется посредством генерации ими ПД. ПД ГМК ЛС имеют специфические характеристики, отличные от ПД ГМК (сосудистых и висцеральных) других органов. Механизм их периодической генерации до настоящего времени точно не установлен. Из них наиболее широко изучено колебательное высвобождение Ca^{2+} из внутриклеточных хранилищ и активация Ca^{2+} -каналов. Этот механизм лежит в основе спонтанной деполяризации в гладких мышцах ЛС, которые предшествуют ПД [40]. В то же время имеются данные, свидетельствующие о том, что в мембране ГМК ЛС есть механочувствительные ионные каналы, проводимость которых определяется степенью растяжения мембраны. При низком трансмуральном давлении, приближающемся к нулю, мембрана ГМК не

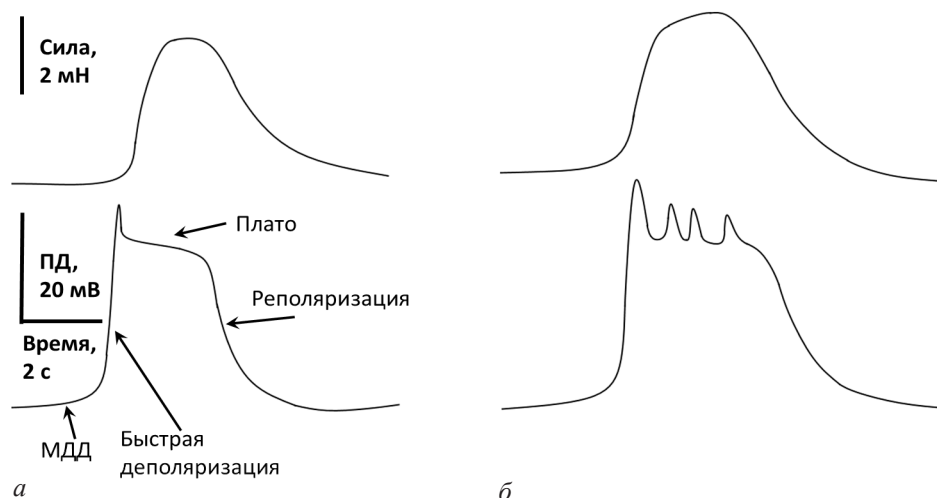


Рис. 3. Потенциалы действия (внизу) и фазные сокращения (вверху) гладкомышечных клеток лимфангиона брыжеечного лимфатического сосуда быка при трансмуральном давлении: а – 4 см H₂O; б – 10 см H₂O

Fig. 3. The action potentials (bottom) and phase contractions (top) of the smooth muscle cells of the lymphangion of the bovine mesenteric lymphatic vessel at transmural pressure: а – 4 cm H₂O, б – 10 cm H₂O

растянута, мембранный потенциал ГМК максимален и держится постоянным. Небольшое увеличение давления в просвете лимфангиона (которое растягивает мембрану ГМК) приводит к появлению медленного деполяризующего тока. В условиях, максимально приближенных к физиологическим, так же, как в клетках синоатриального сердца, МП ГМК ЛС медленно уменьшается (медленная диастолическая деполяризация). Скорость деполяризации коррелирует с величиной трансмурального давления: чем выше давление (и, соответственно, больше растяжение мембраны ГМК), тем больше скорость деполяризации. Медленная диастолическая деполяризация практически не зависит от активности нервных волокон и наличия эндотелия в стенке ЛС, т. е. этот процесс имеет миогенное происхождение [41]. Медленная диастолическая деполяризация приводит к уменьшению МП до критического уровня, при котором открываются быстрые Na⁺- и Ca²⁺-каналы и происходит быстрая деполяризация мембраны ГМК, приводящая к генерации ПД. ПД ГМК лимфатических сосудов имеют сложную структуру и включают в себя следующие фазы: 1) медленная диастолическая деполяризация (МДД), которая приводит к деполяризации мембраны до критического уровня; 2) быстрая деполяризация; 3) фаза плато; 4) быстрая реполяризация до максимальной уровня МП (рис. 3) [40]. Между ПД и фазными сокращениями ГМК лимфатических сосудов существует однозначная связь – каждый ПД запускает одиночное фазное сокращение [40].

Вопрос о локализации специализированных ГМК, выполняющих в лимфангионе функцию пейсмекеров, до конца не изучен. Имеются данные, что все ГМК потенциально способны выполнять функцию пейсмекеров [41]. В данной работе были изучены параметры сократительной активности колец ЛС шириной 2 мм, вырезанных в различных частях лимфангиона крупного брыжеечного ЛС быка. Было установлено, что при одинаковом растяжении максимальная частота фазных сокращений выявлялась в кольцах, вырезан-

ных из области клапанного синуса. Кольца, вырезанные из средней части лимфангиона, сокращались с меньшей частотой. Минимальная частота спонтанных фазных сокращений была зарегистрирована в кольцах, вырезанных из проксимальной части лимфангиона непосредственно перед следующим клапаном. Полагают, что подобный градиент автоматии обусловлен различным строением стенки лимфангиона. В области клапанного синуса стенка тонкая, в ее составе больше эластина и меньше коллагена. Как следствие, эта часть лимфангиона сильнее остальных растягивается при заполнении лимфой. Растяжение ГМК активирует механочувствительные ионные каналы в мембране ГМК, что ведет к деполяризации и генерации ПД. Возникнув в этой области, ПД быстро по мио-миоцитарным контактам распространяется по всей мышечной массе лимфангиона и вызывает синхронное сокращение ГМК. ГМК других частей лимфангиона потенциально способны генерировать ПД, однако в естественных условиях они генерируют ПД с ритмом, навязанным ГМК области клапанного синуса. Удаление клапанного синуса приводит к растормаживанию клеток, расположенных проксимальнее, и они генерируют ПД в своем, более медленном, ритме [41, 42].

Регуляция насосной функции лимфатических сосудов

При возрастании скорости метаболизма в тканях увеличивается кровоток (в тонкой кишке кровоток на пике пищеварения возрастает в 6 раз по сравнению с состоянием покоя), соответственно, повышается количество профильтрованной плазмы в интерстициальное пространство и возрастает количество лимфы. Чтобы регулировать транспорт лимфы, необходимо контролировать как тонические сокращения, которые изменяют сопротивление потоку (медленные, длительные сокращения), так и те, которые приводят к прокачиванию лимфы (быстрые и мощные сокращения). Поскольку, в сущности, ЛС должны работать как насосы и как коллекторы, они имеют характеристики как сердца,

так и кровеносных сосудов. Для регуляции этих разных функций используются различные механизмы.

Местные, нервные и гуморальные факторы (агонисты α -адренергических рецепторов, простаноиды, натрийуретические факторы, брадикинин, вещество Р и др.) модулируют тонические сокращения, тем самым изменяя гидродинамическое сопротивление ЛС [43]. Однако более важной является регуляция активной транспортной функции ЛС, т. е. изменения частоты и амплитуды фазных сокращений лимфангионов, приводящие к изменению количества прокачиваемой ими лимфы. Эволюционно сформировались несколько механизмов регуляции активной транспортной функции ЛС, среди которых важнейшим является миогенная ауторегуляция.

Миогенный механизм регуляции лимфотока

В процессе исследования брыжеечных ЛС быка было показано, что ПД не только запускают фазные сокращения ГМК, но и управляют их параметрами – амплитудой и длительностью (рис. 3) [29, 40]. По мере увеличения растяжения стенки лимфангиона (и входящих в ее состав ГМК) возрастает длительность фазы плато ПД. Поскольку фаза плато ПД обусловлена входом в ГМК Ca^{2+} , длительное плато способствует повышению концентрации цитозольного Ca^{2+} и дополнительной активации сократительного аппарата ГМК, что приводит к увеличению амплитуды и длительности фазных сокращений [29], возрастанию систолического давления и систолического объема лимфангиона. С учетом повышения частоты фазных сокращений под действием растяжения значительно возрастает минутный объем лимфангиона [43]. Помимо этого, при значительном повышении трансмурального давления на плато ПД генерируются дополнительные пиковые потенциалы, которые имеют кальциевую природу, и при генерации каждого из них в клетки поступает дополнительная порция Ca^{2+} , которая стимулирует сократительный механизм. Установлена связь между величиной трансмурального давления и количеством пиковых потенциалов на плато ПД: чем выше давление, тем больше пиковых потенциалов, что приводит к увеличению амплитуды и продолжительности фазных сокращений [29, 44].

Эндотелийзависимая регуляция сокращений ЛС

Фазные сокращения и тонус гладких мышц ЛС в значительной степени зависят от веществ, продуцируемых эндотелием в ответ на механические, а также местные и циркулирующие химические факторы. Важнейшей сигнальной молекулой, выделяемой лимфатическими эндотелиоцитами, является оксид азота (NO). Его роль в регуляции, частоты и амплитуды фазных сокращений ЛС показана во многих работах [45, 46]. Ингибирование эндотелиальной NO-синтазы сопровождается повышением тонуса и гидродинамического сопротивления ЛС, а также увеличением частоты фазных сокращений. Установлено, что в ЛС NO так же, как и в кровеносных сосудах, стимулирует гуанилатциклазу в ГМК, что приводит к открыванию АТФ-чувствительных K^{+} -каналов, гиперполяризации мембраны ГМК и их расслаблению [46].

Иммуногистохимические исследования показали, что eNOS в брыжеечных лимфатических сосудах крысы экспрессируется преимущественно эндотелиоцитами стенки дистальной части лимфангиона и клапанов, в проксимальной части активность eNOS в несколько раз ниже [47]. Из фармакологических исследований известно, что расслабление лимфатических сосудов в основном зависит от высвобождения NO либо в ответ на фармакологическую активацию лимфатического эндотелия, либо в ответ на сдвиговые силы, когда лимфоток ускоряется [47]. Данные, полученные *in vivo*, также подтверждают, что как клапанные, так и коллекторные сегменты лимфангиона увеличивают образование NO при каждом фазовом сокращении.

Эндотелиальные клетки при воздействии некоторых биологически активных веществ продуцируют простагландины. В ряде случаев это простагландины, обладающие констрикторным эффектом на ГМК, но чаще – вазодилатирующие [48]. В последние годы показано, что при некоторых воздействиях эндотелиоциты ЛС продуцируют вещества, обладающие способностью гиперполяризовать ГМК ЛС, что приводит к их расслаблению [49]. Имеются данные, что одним из таких веществ может быть сероводород (H_2S) [50].

Другие виды регуляции сократительной функции ЛС

Сократительная функция ГМК ЛС, лежащая в основе их транспортной функции, подвержена многоконтурной регуляции. Помимо описанных выше миогенной и эндотелийзависимой регуляции, на ЛС также оказывают выраженное влияние биологические субстанции, образующиеся в физиологических условиях в окружающих ЛС тканях (в особенности в тучных клетках: гистамин, гепарин, серотонин), а также синтезируемые различными клетками при воспалении (интерфероны, интерлейкины и другие цитокины) [51]. Модулируют сократительную активность ЛС также гормоны, доставляемые кровью из других тканей, в частности – глюкокортикоиды и натрийуретический гормон [52, 53].

Определенную роль в модуляции лимфотока играет и нервная регуляция. При исследовании ЛС барана на мембране ГМК были обнаружены α_1 - и α_2 -адренорецепторы. Было установлено, что в стенке ЛС нижней конечности человека проходят многочисленные нервные волокна, большая часть которых является катехоламинергическими, а в части нервных окончаний был идентифицирован нейропептид Y (NPY). Действие экзогенного NPY на сегменты грудного протока человека приводило к возрастанию силы фазных сокращений и инициировало фазные сокращения в «молчащих» сегментах ЛС [54]. В стенках лимфатических сосудов человека и морских свинок были обнаружены также холинергические волокна [55]. Представляется интересным, что в первых исследованиях ацетилхолин (АХ) не оказывал влияния на тонус и параметры фазных сокращений ЛС. Однако позднее было установлено, что если воздействовать АХ на предварительно сокращенные ЛС, то он вызывает урежение или полное подавление сокращений ЛС. Также было показано, что дилатация ЛС при действии АХ зависит от эндотелия и опосредовано продукцией NO [56].

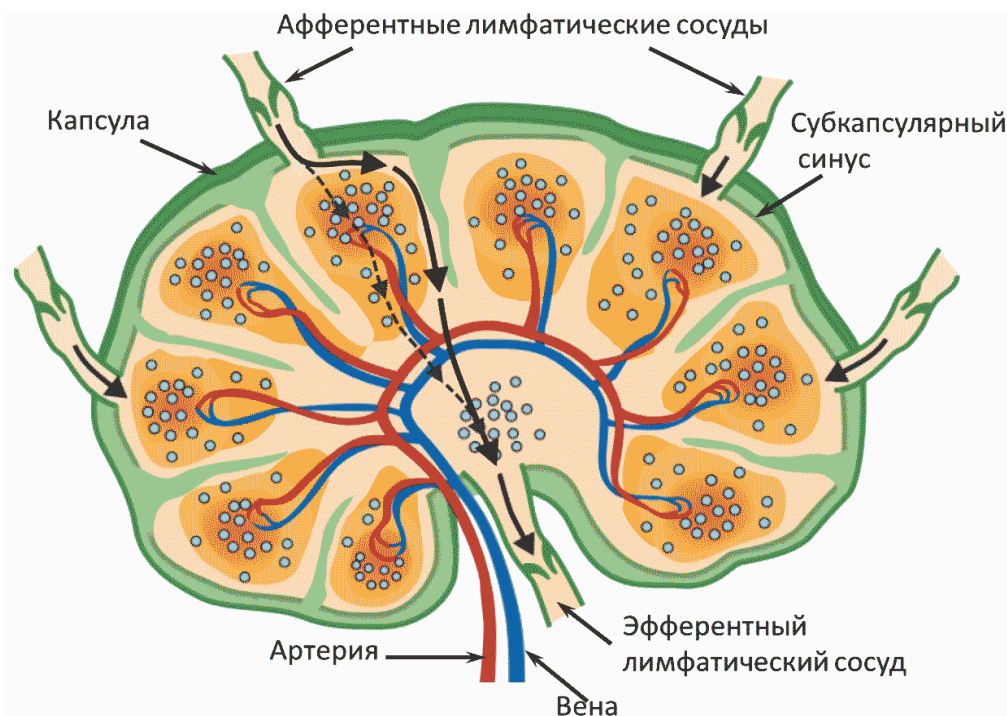


Рис. 4. Лимфатический узел (схема). Сплошными стрелками показано движение лимфы в ЛУ по пути: субкапсулярный синус — интерфолликулярный синус — медуллярный синус — эфферентный лимфатический сосуд. Пунктирные стрелки — движение лимфы через фолликулы

Fig. 4. Lymph node (scheme). Solid arrows show the movement of lymph in the LN along the path: subcapsular sinus — interfollicular sinus — medullary sinus — efferent lymphatic vessel. Dotted arrows — the movement of lymph through the follicles

Лимфатические узлы

У человека насчитывается от 450 до 600 ЛУ, рассеянных по всему организму. ЛУ представляют собой инкапсулированные органы, в которых основу капсулы составляет соединительнотканый каркас с неравномерно расположенными пучками ГМК, ориентированными в разных направлениях. Ультраструктура ГМК капсулы ЛУ принципиально не отличается от ультраструктуры миоцитов в ЛС: вытянутая клетка с центрально расположенным ядром, многочисленные митохондрии (подтверждающие способность клеток к высокой активности) располагаются в цитоплазме вблизи полюсов ядра. Тонкие филаменты, соответствующие миофибриллам, рассредоточены по всей длине саркоплазмы. Между соседними клетками часто выявляются плотные контакты (нексусы), позволяющие быстро передавать возбуждение с клетки на клетку, что создает условия для функционирования ГМК капсулы ЛУ как единого целого [57].

Основой структуры ЛУ являются стромальные клетки, формирующие трехмерную сеть, которая обеспечивает жесткий каркас для организации транспорта лимфы и создает пути для миграции лимфоцитов. В строме принято выделять субкапсулярный синус, синусы в глубокой коре, трабекулярные и медуллярные синусы. Губчатый каркас паренхимы узла состоит из коллагеновых и эластических волокон, на которых наложены ретикулярные клетки. В паренхиме выделяют три основные области: кору, где находятся В-клеточные фолликулы, область паракортекса с Т-фолликулами и корковыми синусами и мозговое вещество, в котором расположены медуллярные тяжи и синусы (рис. 4) [57]. Ретикулярные (лимфатические

эндотелиальные) клетки с прикрепленными к ним макрофагами образуют сложную трехмерную сеть, заполняющую просвет синусов. Рядом с синусами расположены высокоэндотелиальные венулы, через которые циркулирующие в крови лимфоциты попадают в паренхиму узла. Высокий эндотелий венул экспрессирует большое количество аквапоринов-1, участвующих в абсорбции воды из лимфы в кровь. Поступающая в узел жидкость и мигрирующие клетки протекают по узлу преимущественно в следующей последовательности: субкапсулярные синусы → трабекулярные синусы → медуллярные синусы. Жидкость и мигрирующие клетки могут также проникать в кору через щели между эндотелиальными клетками на дне субкапсулярного синуса и в дальнейшем через фолликулы, контактируя с большим количеством лимфоцитов [58]. Эндотелиальные клетки синусов ЛУ обеспечивают сортировку антигенов, переносимых лимфой в паренхиму ЛУ, и сами могут служить антигенпрезентирующими клетками. Эндотелиальные клетки синусов ЛУ также управляют органо-генезом ЛУ. При развитии адаптивных иммунных реакций под влиянием ряда сигнальных молекул, продуцируемых эндотелиальными клетками синусов ЛУ, происходит быстрое и обширное увеличение ЛУ. Объем и количество клеток в воспаленных ЛУ могут возрасти в 20 раз. При этом сохраняется сложная внутренняя структура органов, что свидетельствует о существовании механизмов, способных сбалансировать целостность ЛУ со структурной гибкостью [58].

ЛУ является критически важным элементом лимфатической системы. Именно здесь происходит контакт антигенпрезентирующих клеток и антигенов

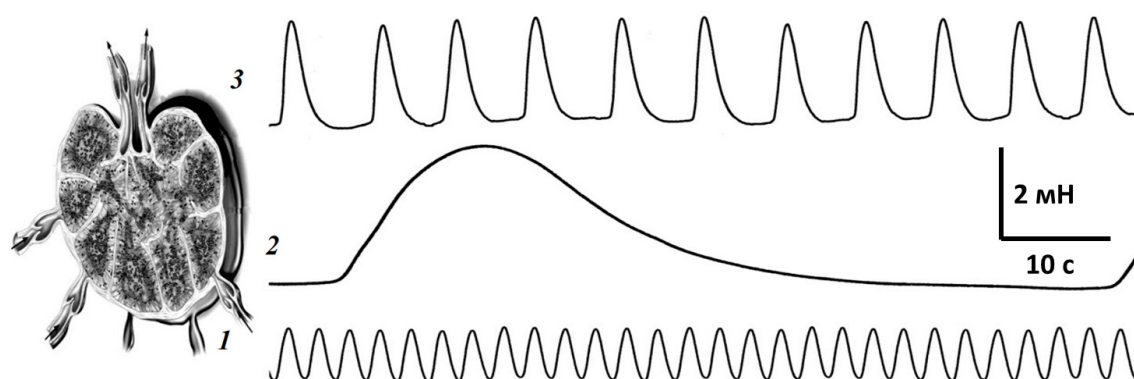


Рис. 5. Фазные сокращения гладких мышц: 1 – афферентного лимфатического сосуда; 2 – капсулы лимфатического узла; 3 – эфферентного лимфатического сосуда. Исходное натяжение соответствовало трансмуральному давлению 4 см H_2O

Fig. 5. Phase contractions of smooth muscles: 1 – afferent lymphatic vessel; 2 – capsule of the lymph node; 3 – efferent lymphatic vessel. The initial tension corresponded to transmural pressure 4 cm H_2O

из лимфы и лимфоцитов, рекрутированных в ЛУ из крови. Приток клеток и антигенов в дренирующие ЛУ происходит в субкапсулярный синус. Дно субкапсулярного синуса выстлано слоем макрофагов, которые настолько важны для развития иммунных реакций, что получили специальное название – макрофаги субкапсулярного синуса [58, 59]. Эти макрофаги являются первой линией иммунной защиты в узле, которая взаимодействует с антигенами, переносимыми лимфой. Они отбирают антигены, свободно плавающие в афферентной лимфе в течение нескольких минут после их поступления в субкапсулярный синус. При антимикробных реакциях эти макрофаги могут прямо или косвенно активировать другие клетки врожденного иммунитета в ЛУ для борьбы с патогенами, а также активировать Т- и В-клетки для адаптивного иммунитета. Макрофаги субкапсулярного синуса продуцируют несколько цитокинов, в том числе различные виды интерферонов [59].

Сложная организация ЛУ (синусы узлов имеют значительную протяженность и узкие просветы (20–60 мкм), они пронизаны отростками литоральных клеток [57]) приводит к значительному повышению их гидродинамического сопротивления по сравнению с ЛС. Соответственно, необходимы дополнительные силы, которые будут обеспечивать перемещение лимфы по синусам ЛУ к эфферентным ЛС. В литературе в основном представлены данные об иммунологической функции ЛУ и их роли в распространении опухолевых клеток. О том, что ЛУ принимают активное участие в транспорте лимфы, до последнего времени упоминалось лишь в нескольких работах [60]. Позднее сократительная функция капсулы ЛУ была изучена более детально [61, 62]. Было установлено, что капсула ЛУ в начальной стадии растяжения, соответствующего трансмуральному давлению от 0 до 5 см H_2O , обладает высокой растяжимостью, что облегчает приток лимфы в ЛУ по афферентным ЛС. Расчеты показали, что последние лимфангионы афферентных ЛС, развивающие в процессе фазных сокращений высокое трансмуральное давление, способны эффективно закачивать лимфу в ЛУ, но не могут прокачать ее в выносящие ЛС. Последнюю функцию выполняют гладкие мышцы капсулы ЛУ, которые развивают небольшие подъемы внутриузлов-

ного давления (до 5–7 см H_2O), но с учетом их значительной продолжительности (до 70 с) обеспечивают эффективное перемещение лимфы по синусам узла от афферентных ЛС к воротам ЛУ (рис. 5) [62].

Активный транспорт лимфы по ЛУ модулируется несколькими механизмами. В первую очередь, это миогенная саморегуляция, реализуемая за счет высокой механочувствительности ГМК ЛУ: чем больше растяжение ГМК, тем большая сила развивается ими в процессе сокращения. Подобный механизм позволяет подстраивать активную транспортную функцию ЛУ в соответствии с объемом поступающей по афферентным ЛС лимфы. Важную роль в регуляции параметров фазных сокращений капсулы ЛУ играют эндотелиоциты субкапсулярного синуса, продуцирующие несколько веществ, изменяющих амплитуду и частоту ГМК капсулы ЛУ: NO, простагландины, цитокины [63, 64]. Продуцируемые клетками окружающих тканей физиологически активные вещества (гепарин, гистамин, брадикинин) также модулируют сократительную функцию ЛУ [65].

ЛУ являются не только местом развития иммунного ответа, но и его активным модулятором, обеспечивая транспортный механизм не только для антигенов, но и для эндогенных иммуномодуляторов, продуцируемых в воспаленных периферических тканях. Запуск и развитие адаптивных иммунных реакций в ЛУ приводят к их быстрому ремоделированию (значительному увеличению их объема с сохранением сложной внутренней структуры). Увеличение вместимости ЛУ для размещения увеличенного объема афферентной лимфы и рекрутирования наивных лимфоцитов и облегчения их встречи с антигенами и антигенпрезентирующими клетками имеет решающее значение для осуществления иммунного надзора. При этом одновременно с увеличением количества входящих в воспаленный ЛУ иммунных клеток блокируется выход из него лимфоцитов [66]. По завершении иммунного наблюдения наивные Т-клетки, а также активированные антигеном эффекторные клетки и клетки памяти выходят из ЛУ с эфферентной лимфой и по ЛС возвращаются в систему кровообращения и, в конечном итоге, поступают в места воспаления. Адаптивный иммунитет является сложным процессом, скорость его развития,

интенсивность иммунной реакции и ее продолжительность определяются множеством химических веществ, как постоянно циркулирующих в плазме крови, так и образующихся в процессе воспаления [67]. Среди множества естественных иммуномодуляторов особое место занимают глюкокортикоиды, обладающие мощными противовоспалительными и иммуномодулирующими свойствами и широко используемые для лечения как острых, так и хронических воспалительных заболеваний, а также в качестве иммуносупрессоров после трансплантации органов. Установлено, что глюкокортикоиды в терапевтических концентрациях приводят к повышению тонуса капсулы ЛУ, увеличению частоты и снижению амплитуды фазных сокращений. Раскрыты негеномные механизмы действия глюкокортикоидов на ЛУ: они активируют в ГМК сигнальный путь RhoA/ROCK и ингибируют синтез эндотелиоцитами NO и PGI₂. При хроническом воспалении и сепсисе эндогенные и экзогенные глюкокортикоиды существенно ослабляют экспрессию iNOS и COX-2 в ЛС и ЛУ и, таким образом, способствуют улучшению оттока лимфы от воспаленных органов [64].

Нарушения транспортной функции ЛС и ЛУ

Важность ЛС и ЛУ для баланса жидкости и макромолекул в ткани наиболее наглядно видна в случае развития лимфатической недостаточности, т. е. несоответствия объемов образующейся и оттекающей от ткани лимфы.

Лимфедема. Наиболее частым клиническим последствием неадекватного функционирования лимфатической системы является лимфедема. Это состояние представляет собой отек тканей, вызванный накоплением жидкости и белков вследствие нарушения оттока лимфы [68]. Лимфедема обычно классифицируется как первичная (врожденная), если в ЛС или ЛУ развиваются патологические изменения, препятствующие току лимфы, или как вторичная (приобретенная), если заболевание, затрудняющее или обliterирующее лимфатические пути, началось в другом месте. Развитие лимфедемы может быть результатом как анатомических проблем, так и функциональной недостаточности ЛС. Нарушение лимфодренажа способствует накоплению белков и клеточных метаболитов, что сопровождается повышением онкотического давления в тканях, увеличению содержания воды и повышению интерстициального давления. При переходе в хроническое состояние наблюдается увеличение количества фибробластов и адипоцитов в отечных тканях. Увеличивается содержание коллагена в сочетании с избыточным ростом жировой и соединительной ткани внутри и вокруг отечной ткани. В основе первичной лимфедемы лежат дефицит транскрипционного фактора FOXC2 или мутация, которая инактивирует передачу сигналов тирозинкиназы VEGFR-3, в основном в ЛС [69].

Вторичная лимфедема распространена значительно шире по сравнению с первичной. Она развивается после разрушения лимфатических путей воспалительными, опухолевыми и хирургическими процессами. Отек руки после удаления подмышечных ЛУ

и последующего облучения (классические процедуры при лечении рака молочной железы) – наиболее яркий пример вторичной лимфедемы в развитых странах. Но наиболее частой причиной вторичной лимфедемы является филяриатозы. Заболевание вызывается нитевидными нематодами, личинки которых развиваются во взрослых червях в афферентных ЛС и закупоривают их.

Воспалительная дисфункция ЛС. Хорошо известно, что острое воспаление обычно сопровождается увеличением лимфотока. Одной и, по-видимому, важнейшей из причин, приводящих к возрастанию лимфотока, является действие гистамина, высвобождаемого при воспалении из тучных клеток. Гистамин усиливает микрососудистую фильтрацию и проницаемость микрососудов, стимулируя увеличение образования лимфы [70]. По мере развития воспаления миелоидные клетки (моноциты, нейтрофилы и эозинофилы) экспрессируют iNOS, которая образует значительные количества NO, ингибирующего сократительную функцию ЛС и ЛУ [63, 64, 71]. Хроническое воспаление является фактором, способствующим дисфункции лимфатической системы, при этом выявляется дилатация ЛС и уменьшение частоты их сокращений. Причиной подобных изменений является длительно повышенная концентрация гистамина, а также появление и накопление в воспаленной ткани других компонентов воспалительного коктейля (простаноиды, NO, брадикинин). Кроме того, вещество P, кальцитонин-ген-связанный пептид (CGRP) и нейропептид Y, образующиеся в воспаленных тканях и являющиеся важными регуляторами иммунных и воспалительных реакций, оказывают значительное негативное влияние на сократительную способность ЛС [72].

Провоспалительные цитокины (интерлейкин (IL)-1 α и -1 β) также вызывают значительное ингибирование транспортной функции ЛС. Методом инфракрасной флуоресцентной визуализации *in vivo* было установлено, что введение липолисахарида, IL-1 β , TNF α или IL-6 через 4 ч приводило к прекращению сокращений ЛС [73]. Ингибирующее влияние вышеуказанных цитокинов обусловлено преимущественно гиперпродукцией NO и реализуется через активацию iNOS [74]. ЛС воспаленных тканей развивают меньшую силу сокращений также за счет снижения чувствительности миофиламентов их ГМК к Ca²⁺ по сравнению с миофиламентами ЛС контрольных животных.

Рассматривая изменения ЛС при воспалении, необходимо остановиться также на воспалительном лимфангиогенезе. Поскольку основной функцией ЛС является отвод избыточной жидкости из периферических тканей в виде лимфы, лимфангиогенез с сопутствующим увеличением оттока лимфы может быть важной ответной реакцией на повреждение. Было обнаружено, что лимфангиогенез встречается при хронических воспалительных заболеваниях, таких как псориаз, хроническое воспаление дыхательных путей, воспалительные заболевания тонкой и толстой кишки и почек и ревматоидный артрит. Кроме того, лимфангиогенез часто ассоциируется с отторжением трансплантатов почки и легких.

Принято выделять клеточные и гуморальные медиаторы воспалительного лимфангиогенеза. Наиболее важным клеточным медиатором являются макрофаги. В-клетки являются критическими для раннего лимфангиогенеза, на более поздней стадии к ним присоединяются нейтрофилы. Из гуморальных факторов, стимулирующих воспалительный лимфангиогенез, необходимо отметить VEGF-A и VEGF-C, которые вырабатываются кератиноцитами, фибробластами и макрофагами [75]. Однако, помимо VEGF-C, в процесс активации лимфангиогенеза вовлечено много дополнительных факторов, таких как IL-17, IL-8 и др. Ряд цитокинов оказывают ингибирующий эффект на лимфангиогенез: IL-4 и IL-13, интерферон- γ .

На ранних стадиях воспаления лимфангиогенез может представлять собой положительный ответ на повреждение путем увеличения оттока лимфы и, следовательно, дренажа медиаторов воспаления и иммунных клеток из воспаленных тканей в ЛУ. Следует отметить, что, в отличие от кровеносных сосудов, которые быстро регрессируют после исчезновения воспаления, новообразованные ЛС могут сохраняться длительно и даже пожизненно [75]. Биологическое значение этого персистирования ЛС к настоящему времени неясно. При этом необходимо отметить, что длительное функционирование большого количества новых ЛС, поддерживая транспорт антигенов и лейкоцитов, может способствовать чрезмерной активации иммунной системы.

Заключение

Публикуемые в последние годы в значительном количестве новые данные значительно расширяют наши знания о физиологии и патологии лимфатической системы. Недавние успехи в понимании физиологии ЛС и ЛУ во многом объясняются новым пониманием механизмов развития лимфатических сетей и их окончательной анатомической структуры в различных органах тела. Большие надежды на раскрытие тонких механизмов функционирования лимфатической системы и выявление возможных точек медикаментозного воздействия с целью оптимизации лимфотока возлагаются на исследования с использованием генетически модифицированных мышей. Продолжение исследования физиологии лимфатической системы является важным приоритетом для дальнейшего понимания развития многих болезней [76].

Все рисунки, использованные в настоящей статье, являются интеллектуальной собственностью авторского коллектива.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Литература / References

1. Bernaudin JF, Kambouchner M, Lacave R. Lymphatic vascular system, development and lymph formation. Review. *Rev Pneumol Clin*. 2013;69(2):93–101. Doi: 10.1016/j.pneumo.2013.01.005.

2. Plog BA, Nedergaard M. The Glymphatic System in Central Nervous System Health and Disease: Past, Present, and Future. *Annu Rev Pathol*. 2018;13:379–394. Doi: 10.1146/annurev-pathol-051217-111018.

3. Park PJ, Chang M, Garg N, Zhu J, Chang JH, Shukla D. Corneal lymphangiogenesis in herpetic stromal keratitis. *Surv Ophthalmol*. 2015;60(1):60–71. Doi: 10.1016/j.survophthal.2014.06.001.

4. Mendoza E, Schmid-Schonbein GW. A model for mechanics of primary lymphatic valves. *J Biomech Eng*. 2003;125:407–414. Doi: 10.1115/1.1568128.

5. Leak LV, Burke JF. Ultrastructural studies on the lymphatic anchoring filaments. *J Cell Biol*. 1968;36(1):129–149.

6. Aukland K, Reed RK. Interstitial-lymphatic mechanisms in the control of extracellular fluid volume. *Physiol Rev*. 1993;73(1):1–78. Doi: 10.1152/physrev.1993.73.1.1.

7. Michel CC. Starling: the formulation of his hypothesis of microvascular fluid exchange and its significance after 100 years. *Exp Physiol*. 1997;82:1–30. Doi: 10.1113/exp-physiol.1997.sp004000.

8. Bert JL, Reed RK. Flow conductivity of rat dermis is determined by hydration. *Biorheology*. 1995;32(1):17–27. Doi: 10.3233/bir-1995-32102.

9. Schmid-Schonbein GW. Microlymphatics and lymph flow. *Physiol Rev*. 1990;70(4):987–1028. Doi: 10.1152/physrev.1990.70.4.987.

10. Dixon JB, Raghunathan S, Swartz MA. A tissue-engineered model of the intestinal lacteal for evaluating lipid transport by lymphatics. *Biotechnol Bioeng*. 2009;103(6):1224–1235. Doi: 10.1002/bit.22337.

11. Bohlen HG, Unthank JL. Rat intestinal lymph osmolarity during glucose and oleic acid absorption. *Am J Physiol*. 1989;257(3 Pt 1):G438–G446. Doi: 10.1152/ajpgi.1989.257.3.G438.

12. Fadnes HO. Colloid osmotic pressure in interstitial fluid and lymph from rabbit subcutaneous tissue. *Microvasc Res*. 1981;21(3):390–392. Doi: 10.1016/0026-2862(81)90022-4.

13. Dzieciatkowska M, Wohlaue MV, Moore EE, Damle S, Peltz E, Campsen J, Kelher M, Silliman C, Banerjee A, Hansen KC. Proteomic analysis of human mesenteric lymph. *Shock*. 2011;35(4):331–338. Doi: 10.1097/SHK.0b013e318206f654.

14. Vinuesa CG, Chang PP. Innate B cell helpers reveal novel types of antibody responses. *Nat Immunol*. 2013;14(2):119–126. Doi: 10.1038/ni.2511.

15. Borisov AV. Functional anatomy of lymphangion. *Morfologiya*. 2005;128(6):18–27.

16. D'Andrea V, Panarese A, Taurone S, Coppola L, Cavallotti C, Artico M. Human Lymphatic Mesenteric Vessels: Morphology and Possible Function of Aminoergic and NPY-ergic Nerve Fibers. *Lymphat Res Biol*. 2015;13(3):170–175. Doi: 10.1089/lrb.2015.0018.

17. Borisov AV. The theory of the design of the lymphangion. *Morfologiya*. 1997;112(5):7–17.

18. Mazzoni MC, Skalack TC, Schmid-Schonbein GW. Structure of lymphatic valves in the spinotrapezius muscle of the rat. *Blood Vessels*. 1987;24(6):304–312. Doi: 10.1159/000158707.

19. Riquet M, Le Pimpec Barthes F, Souilamas R, Hidden G. Thoracic duct tributaries from intrathoracic organs. *Ann Thorac Surg*. 2002;73(3):892–898; discussion 898–899. Doi: 10.1016/s0003-4975(01)03361-6.

20. Granger DN. Intestinal microcirculation and transmucosal fluid transport. *Am J Physiol*. 1981;240(5):G343–G349. Doi: 10.1152/ajpgi.1981.240.5.G343.

21. Kohan AB, Yoder SM, Tso P. Using the lymphatics to study nutrient absorption and the secretion of gastrointestinal hormones. *Physiol Behav*. 2011;30;105(1):82–88. Doi: 10.1016/j.physbeh.2011.04.056.

22. Azzali G. Structure, lymphatic vascularization and lymphocyte migration in mucosa-associated lymphoid tissue. *Immunol Rev*. 2003;195:178–189. Doi: 10.1034/j.1600-065x.2003.00072.x.
23. Nestle FO, Di Meglio P, Qin JZ, Nickoloff BJ. Skin immune sentinels in health and disease. *Nat Rev Immunol*. 2009;9(10):679–691. Doi: 10.1038/nri2622.
24. Wang XN, McGovern N, Gunawan M, Richardson C, Windebank M, Siah TW, Lim HY, Fink K, Li JL, Ng LG, Ginhoux F, Angeli V, Collin M, Haniffa M. A three-dimensional atlas of human dermal leukocytes, lymphatics, and blood vessels. *J Invest Dermatol*. 2014;134(4):965–974. Doi: 10.1038/jid.2013.481.
25. Leak LV, Jamuar MP. Ultrastructure of pulmonary lymphatic vessels. *Am Rev Respir Dis*. 1983;128(2 Pt 2):S59–65. Doi: 10.1164/arrd.1983.128.2P2.S59.
26. Weber E, Sozio F, Borghini A, Sestini P, Renzoni E. Pulmonary lymphatic vessel morphology: a review. *Ann Anat*. 2018;218:110–117. Doi: 10.1016/j.aanat.2018.02.011.
27. Лобов Г. И. Роль лимфатической системы в гомеостазе интерстициальной жидкости в легких и плевральной жидкости // Регионар. кровообращение и микроциркуляция. – 2019. – Т. 18, № 1. – С. 104–112. Doi: 10.24884/1682-6655-2019-18-1-104-112. [Lobov GI. The role of the lymphatic system in the homeostasis of the interstitial fluid in the lung and pleural liquid. *Regional blood circulation and microcirculation*. 2019;18(1):104–112. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2019-18-1-104-112u.
28. Zweifach BW, Prather JW. Micromanipulation of pressure in terminal lymphatics in the mesentery. *Am J Physiol*. 1975;228(5):1326–1335. Doi: 10.1152/ajplegacy.1975.228.5.1326.
29. Лобов Г. И., Орлов Р. С. Саморегуляция насосной функции лимфангиона // Физиол. журн. СССР им. И. М. Сеченова. – 1988. – Т. 74, № 7. – С. 977–986. [Lobov GI, Orlov RS. Self-regulation of the pumping function of the lymphangion. *Fiziologicheskii zhurnal SSSR im. I. M. Sechenova*. 1988;74(7):977–986. (In Russ.)].
30. Razavi MS, Nelson TS, Nepiyushchikh Z, Gleason RL, Dixon JB. The relationship between lymphangion chain length and maximum pressure generation established through in vivo imaging and computational modeling. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol*. 2017;313(6):H1249–H1260. Doi: 10.1152/ajpheart.00003.2017.
31. Lobov GI. The Rheological Properties of the Large Lymphatic Vessels. *Fiziologicheskii zhurnal SSSR im. I. M. Sechenova*. 1990;76(3):371–377. (In Russ.).
32. Crowe MJ, von der Weid PY, Brock JA, Van Helden DF. Coordination of contractile activity in guinea-pig mesenteric lymphatics. *J Physiol*. 1997;500(Pt 1):235–244. Doi: 10.1113/jphysiol.1997.sp022013.
33. Breslin JW. Mechanical forces and lymphatic transport. *Microvasc Res*. 2014;96:46–54. Doi: 10.1016/j.mvr.2014.07.013.2014.
34. Zawieja DC. Contractile Physiology of Lymphatics. *Lymphat Res Biol*. 2009;7(2):87–96. Doi: 10.1089/lrb.2009.0007.
35. Orlov RS, Lobov GI. Ionic mechanisms of the electrical activity of the smooth-muscle cells of the lymphatic vessels. *Fiziologicheskii zhurnal SSSR im. I. M. Sechenova*. 1984;70(5):712–721. (In Russ.).
36. Zhang R, Taucer AI, Gashev AA, Muthuchamy M, Zawieja DC, Davis MJ. Maximum shortening velocity of lymphatic muscle approaches that of striated muscle. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2013;305(10):H1494–1507. Doi: 10.1152/ajpheart.00898.2012.
37. Muthuchamy M, Zawieja D. Molecular regulation of lymphatic contractility. *Ann N Y Acad Sci*. 2008;1131:89–99. Doi: 10.1196/annals.1413.008.
38. von der Weid PY, Crowe MJ, Van Helden DF. Endothelium-dependent modulation of pacemaking in lymphatic vessels of the guinea-pig mesentery. *J Physiol*. 1996;493(Pt 2):563–575. Doi: 10.1113/jphysiol.1996.sp021404.
39. von der Weid PY, Rahman M, Intiaz MS, van Helden DF. Spontaneous transient depolarizations in lymphatic vessels of the guinea pig mesentery: pharmacology and implication for spontaneous contractility. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008;295(5):H1989–2000. Doi: 10.1152/ajpheart.00007.2008.
40. Лобов Г. И. Электрофизиологические свойства мембраны гладкомышечных клеток лимфатических сосудов быка // Журн. эволюционной биохимии и физиологии. – 1985. – № 3. – С. 271–276. [Lobov GI. Electrophysiological properties of the membrane of smooth muscle cells from bovine lymphatic vessels. *Zhurnal evolyutsionnoi biokhimi i fiziologii*. 1985;21(3):271–276. (In Russ.)].
41. Лобов Г. И. Локализация и свойства пейсмекерных клеток лимфангиона // Докл. Акад. наук. – 1987. – Vol. 294, № 2. – С. 353–359. [Lobov GI. Location and properties of the pacemaker cells of the lymphangion. *Doklady Biological Sciences*. 1987;294(2):353–359. (In Russ.)].
42. Mizuno R, Koller A, Kaley G. Regulation of the vasomotor activity of lymph microvessels by nitric oxide and prostaglandins. *Am J Physiol*. 1998;274(3):R790–R696. Doi: 10.1152/ajpregu.1998.274.3.R790.
43. Wong BW, Zecchin A, Garcia-Caballero M, Carmeliet P. Emerging Concepts in Organ-Specific Lymphatic Vessels and Metabolic Regulation of Lymphatic Development. *Dev Cell*. 2018;45(3):289–301. Doi: 10.1016/j.devcel.2018.03.021.
44. von der Weid PY. Lymphatic Vessel Pumping. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1124:357–377. Doi: 10.1007/978-981-13-5895-1_15.
45. Koller A, Mizuno R, Kaley G. Flow reduces the amplitude and increases the frequency of lymphatic vasomotion: role of endothelial prostanoids. *Am J Physiol*. 1999;277(6):R1683–1689. Doi: 10.1152/ajpregu.1999.277.6.R1683.
46. Leak LV, Cadet JL, Griffin CP, Richardson K. Nitric oxide production by lymphatic endothelial cells in vitro. *Biochem Biophys Res Commun*. 1995;217(1):96–105. Doi: 10.1006/bbrc.1995.2750.
47. von der Weid PY, Crowe MJ, van Helden DF. Endothelium-dependent modulation of pacemaking in lymphatic vessels of the guinea-pig mesentery. *J Physiol*. 1996;493(Pt 2):563–575. Doi: 10.1113/jphysiol.1996.sp021404.
48. Rehal S, von der Weid PY. Experimental ileitis alters prostaglandin biosynthesis in mesenteric lymphatic and blood vessels. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*. 2015;116:117:37–48. Doi: 10.1016/j.prostaglandins.2014.11.001.
49. Lobov GI, Dvoretzskii DP. Endothelium-dependent hyperpolarization-mediated relaxation pathway in bovine mesenteric lymph nodes. *Doklady Biological Sciences*. 2019;484(1):10–12.
50. Лобов Г. И. Роль сероводорода в дилатации брыжеечных лимфатических сосудов быка. Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2020. – Т. 169, № 3. – С. 272–276. [Lobov GI. The role of hydrogen sulfide in the dilatation of the bovine mesenteric lymphatic vessels. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2020;169(3):272–276. (In Russ.)].
51. Unt DV, Lobov GI. Inhibitory effect of interferons on contractive activity of bovine mesenteric lymphatic vessels and nodes. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2017;164(2):123–126.
52. Лобов Г. И., Панькова М. Н., Абдрешов С. Н. Фазные и тонические сокращения лимфатических сосудов и узлов при действии предсердного натрийуретического пептида // Регионар. кровообращение и микроциркуляция. –

2015. – Т. 14, № 3. – С. 72–77. [Lobov GI, Pankova MN, Abdreshov SN. Phase and tonic contractions of the lymphatic vessels and nodes under the action of the atrial natriuretic peptide. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya*. 2015;14(3):72–77. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2015-14-3-72-77.
53. Lobov GI, Unt DV. Protective effect of dexamethasone on lipopolysaccharide-induced inhibition of contractile function of isolated lymphatic vessels and nodes. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2018;165(5):602–605. Doi: 10.1007/s10517-018-4222-7.
54. D'Andrea V, Panarese A, Taurone S, Coppola L, Cavallotti C, Artico M. Human lymphatic mesenteric vessels: morphology and possible function of aminergic and NPY-ergic nerve fibers. *Lymphat. Res Biol*. 2015;13(3):170–175. Doi: 10.1089/lrb.2015.0018.
55. Telinius N, Baandrup U, Rumessen J, Pilegaard H, Hjortdal V, Aalkjaer C, Boedtker DB. The human thoracic duct is functionally innervated by adrenergic nerves. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2014;15;306(2):H206–213. Doi: 10.1152/ajpheart.00517.2013.
56. Hashimoto S, Kawai Y, Ohhashi T. Effects of vasoactive substances on the pig isolated hepatic lymph vessels. *J Pharmacol Exp Ther*. 1994;269(2):482–488.
57. Ohtani O, Ohtani Y. Structure and function of rat lymph nodes. *Arch Histol Cytol*. 2008;71(2):69–76. Doi: 10.1679/aohc.71.69.
58. Louie DAP, Liao S. Lymph Node Subcapsular Sinus Macrophages as the Frontline of Lymphatic Immune Defense. *Front Immunol*. 2019;10:347. Doi: 10.3389/fimmu.2019.00347.
59. Angel CE, Chen CJ, Horlacher OC, Winkler S, John T, Browning J, MacGregor D, Cebon J, Dunbar PR. Distinctive localization of antigen-presenting cells in human lymph nodes. *Blood*. 2009 Feb 5;113(6):1257–1267.
60. Thornbury KD, McHale NG, Allen JM, Hughes G. Nerve-mediated contractions of sheep mesenteric lymph node capsules. *J Physiol*. 1990 Mar;422:513–522. Doi: 10.1113/jphysiol.1990.sp017998.
61. Hughes GA, Allen JM. Neural modulation of bovine mesenteric lymph node contraction. *Exp Physiol*. 1993;78(5):663–674. Doi: 10.1113/expphysiol.1993.sp003714.
62. Lobov GI, Pankova MN. Mechanical properties of lymph node capsule. *Bull Exp Biol Med*. 2011;151(1):5–8. Doi: 10.1007/s10517-011-1246-7.
63. Лобов Г. И., Панькова М. Н. NO-зависимая модуляция сократительной функции гладких мышц капсулы лимфатических узлов // *Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова*. – 2010. – Т. 96, № 5. – С. 489–497. [Lobov GI, Pan'kova MN. NO-dependent Modulation of Contractile Function in Capsule of Lymph Nodes. *Rossiiskii fiziologicheskii zhurnal im. I. M. Sechenova*. 2010;96(5):489–497. (In Russ.)].
64. Лобов Г. И., Унт Д. В. Дексаметазон предотвращает сепсис-индуцированное угнетение сократительной функции лимфатических сосудов и узлов посредством ингибирования индуцибельной NO-синтазы и циклооксигеназы-2 // *Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова*. – 2019. – Т. 105, № 1. – С. 76–88. [Lobov GI, Unt DV. Dexamethasone prevents sepsis-induced inhibition of the contractile function of the lymphatic vessels and nodes by inhibiting inducible NO synthase and cyclooxygenase-2. *Rossiiskii fiziologicheskii zhurnal im. I. M. Sechenova*. 2019;105(1):76–88. (In Russ.)].
65. Pan'kova MN, Lobov GI. Effect of heparin on contractile activity of lymph node capsule. *Bull. Exp. Biol. Med*. 2015;159(5):632–634.
66. Acton SE, Reis E Sousa C. Dendritic cells in remodeling of lymph nodes during immune responses. *Immunol Rev*. 2016;271(1):221–229. Doi: 10.1111/immr.12414.
67. Holdsworth SR, Gan PY. Cytokines: Names and Numbers You Should Care About. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10(12):2243–2254. Doi: 10.2215/CJN.07590714.
68. Dayan JH, Ly CL, Kataru RP, Mehrara BJ. Lymphedema: Pathogenesis and Novel Therapies. *Annu Rev Med*. 2018 Jan 29;69:263–276. Doi: 10.1146/annurev-med-060116-022900.
69. von der Weid P-Y. Lymphatic Vessel Pumping. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1124:357–377. Doi: 10.1007/978-981-13-5895-1_15.
70. von der Weid PY. Review article: lymphatic vessel pumping and inflammation – the role of spontaneous constrictions and underlying electrical pacemaker potentials. *Aliment Pharmacol Ther*. 200115(8):1115–1129. Doi: 10.1046/j.1365-2036.2001.01037.x.
71. Liao S, Cheng G, Conner DA, Huang Y, Kucherlapati RS, Munn LL, Ruddle NH, Jain RK, Fukumura D, Padera TP. Impaired lymphatic contraction associated with immunosuppression. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(46):18784–18789. Doi: 10.1073/pnas.1116152108.
72. von der Weid PY, Muthuchamy M. Regulatory mechanisms in lymphatic vessel contraction under normal and inflammatory conditions. *Pathophysiology*. 2010;17(4):263–276. Doi: 10.1016/j.pathophys.2009.10.005.
73. Aldrich MB, Sevic-Muraca EM. Cytokines are systemic effectors of lymphatic function in acute inflammation. *Cytokine*. 2013;64(1):362–369. Doi: 10.1016/j.cyto.2013.05.015.
74. Chen Y, Rehal S, Roizes S, Zhu HL, Cole WC, von der Weid PY. The pro-inflammatory cytokine TNF- α inhibits lymphatic pumping via activation of the NF- κ B-iNOS signaling pathway. *Microcirculation*. 2017;24(3):10.1111/micc.12364. Doi: 10.1111/micc.12364.
75. Schwager S, Detmar M. Inflammation and Lymphatic Function. *Front Immunol*. 2019;26(10):308. Doi: 10.3389/fimmu.2019.00308.
76. Breslin JW, Yang Y, Scallan JP, Sweat RS, Adderley SP, Murfee WL. Lymphatic Vessel Network Structure and Physiology. *Compr Physiol*. 2018;9(1):207–299. Doi: 10.1002/cphy.c180015.

Информация об авторах

Лобов Геннадий Иванович – д-р мед. наук, профессор, зав. лабораторией физиологии сердечно-сосудистой и лимфатической систем ФГБУН «Институт физиологии им. И. П. Павлова» РАН, Санкт-Петербург, e-mail: gilobov@yandex.ru.

Непиюших Жанна Вячеславовна – научный сотрудник лаборатории физиологии сердечно-сосудистой и лимфатической систем ФГБУН «Институт физиологии им. И. П. Павлова» РАН, Санкт-Петербург, e-mail: nezhanina@gmail.com.

Author information

Lobov Gennady I. – MD, Professor, Head Laboratory of Physiology of Cardiovascular and Lymphatic Systems, Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, e-mail: gilobov@yandex.ru.

Nepiyushchikh Zhanna V. – MD, Research Scientist II, Laboratory of Physiology of Cardiovascular and Lymphatic Systems, Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, e-mail: nezhanina@gmail.com.