

УДК 612.423

DOI: 10.24884/1682-6655-2020-19-3-80-89

Н. А. БУБНОВА¹, Р. П. БОРИСОВА², Н. А. КУБЫШКИНА²

Теория активного транспорта лимфы: морфофункциональные основы и клинические аспекты

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия
195067, Россия, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47
E-mail: bubnova44@list.ru

Статья поступила в редакцию 26.05.20; принята к печати 24.07.20

Резюме

Опубликованы взгляды различных авторов на конструкцию и функцию лимфангиона как основу активного транспорта лимфы. Представлены результаты изменений структуры и сократительной функции лимфангионов в патогенезе лимфедемы, описаны его этапы, что может быть полезным для профилактики и лечения нарушений лимфообращения.

Ключевые слова: лимфатические сосуды, лимфангионы, вазоактивные вещества, сократительная активность, лимфедема

Для цитирования: Бубнова Н. А., Борисова Р. П., Кубышкина Н. А. Теория активного транспорта лимфы: морфофункциональные основы и клинические аспекты. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2020;19(3):80–89. Doi: 10.24884/1682-6655-2020-19-3-80-89.

UDC 612.423

DOI: 10.24884/1682-6655-2020-19-3-80-89

N. A. BUBNOVA¹, R. P. BORISOVA², N. A. KUBYSHKINA²

Theory of active lymph transport: morphofunctional foundations and clinical aspects

¹ Pavlov University, Saint Petersburg, Russia
6-8, L'va Tolstogo street, Saint Petersburg, Russia, 197022

² North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia
47, Piskarevskii str., Saint Petersburg, Russia, 195067

Received 26.05.20; accepted 24.07.20

Summary

Its given significance of lymphangion as a structural-functional unit in the new theory of structure and functions of the lymphatic system. The construction of lymphangion in pathogenesis of lymph edema is represented. Treatment and prophylaxis must be directed at all parts of the lymphatic system.

Keywords: lymph vessels, lymphangions, vasoactive substances, contractive activity, lymphedema

For citation: Bubnova N. A., Borisova R. P., Kubyshkina N. A. Theory of active lymph transport: morphofunctional foundations and clinical aspects. Regional hemodynamics and microcirculation. 2020;19(3):80–89. Doi: 10.24884/1682-6655-2020-19-3-80-89.

Лимфатическая система обеспечивает важнейшую основу состояния здоровья человека, тканевой и водный гомеостаз организма, его иммунный статус. Реализация деятельности лимфатической системы возможна только при полной сохранности ее транспортной функции, обеспечивающей лимфоток. Современная теория активного транспорта лимфы отводит ведущую роль в этом процессе собственной сократительной активности клапанных сегментов лимфатических сосудов – лимфангионов, особенно во внеорганных сосудах. Эта теория не исключает участия сил, описываемых классической теорией лимфообращения (давление вновь образуемой лим-

фы, внемлимфатические силы, сдавливающие сосуды снаружи), но она открывает широкие перспективы для понимания механизмов активации собственно сократительного аппарата лимфангионов в норме, при лимфедеме и других патологических состояниях, а также для поиска патогенетических методов диагностики и лечения.

Исследована структура сократительного аппарата лимфангионов экспериментальных животных, характер их сократительной активности и механизмы нервной и гуморальной регуляции [1–3]. Лимфангион состоит из стенки сосуда и двух клапанов (дистального и проксимального). Мысль о наличии

в сосуде клапанных сегментов (лимфангионов) как структурно-функциональных единиц высказал Е. Horstmann [4, 5]. А. В. Борисов и его многочисленные ученики доказали, что лимфатические сосуды грудного протока и других коллекторных сосудов сомы и внутренностей человека и других млекопитающих животных состоят из лимфангионов, т. е. лимфангион – явление универсальное. Всего в теле человека около 100 000 лимфангионов [6–9].

Строение мышечного аппарата стенки лимфатического сосуда принципиально отличается от такового в венозном сосуде, где он представляет собой непрерывный пласт гладкомышечных клеток, образующих пучки косо-циркулярной ориентации. Лимфатический сосуд сегментирован на лимфангионы, и в каждом из них расположение мышечных пучков максимально приспособлено для выполнения его насосной и емкостной функции. Стенка лимфангиона состоит из мышечной манжетки, клапанного синуса и области прикрепления клапана. Миоциты ориентированы по крутой, пологой и промежуточной спиральям. Максимальное число миоцитов определяется в мышечной манжетке, а в сторону стенки клапанного синуса число этих клеток уменьшается. В стенке лимфангиона определяются две функционально различные мышцы – мышца мышечной манжетки (обеспечивает систолу лимфангиона) и мышца клапанного валика – напрягатель клапана (препятствует ретроградному лимфотоку) (рис. 1).

В створках клапана миоциты не определяются. При этом на срезах трудно отличить ядро миоцита от ядер других соединительнотканых клеток, поэтому сведения о количественной анатомии миоцитов в лимфатических сосудах до сих пор отсутствовали. А. В. Борисовым разработана методика тотального препарата лимфатического сосуда. На ее основе предложена методика количественной анатомии миоцитов [1, 10, 11]. Так, в манжетке лимфангиона грудного протока крысы в сетке Стефанова насчитывается 150 миоцитов, в лимфангионе нижней конечности человека в норме – более 400 миоцитов. Исследование сократительной функции лимфатических сосудов показало, что изолированный лимфангион сосудов нижней конечности человека, грудного протока и кишечного ствола белой крысы, мезентериальных сосудов быка и т. д., помещенный в проточный, оксигенированный раствор Кребса при стабильной температуре 38 °С, начинает спонтанно (без воздействия стимулов) ритмически сокращаться с определенной частотой, т. е. обладает автоматией. При этом могут наблюдаться медленные изменения тонуса (медленные волны), спонтанные или под влиянием стимулов. Это проявления насосной и емкостной функции лимфангиона. Лимфангионы человека обладают спонтанной фазной ритмической активностью с частотой 3–5 в мин, амплитудой в 1000 мН, а также развивают медленные спонтанные тонические волны. Циклы «систола – диастола – пауза» в лимфангионах быка и лимфангионах крысы повторяются с частотой 9–20 в мин. Фазная и тоническая активность неактивных лимфангионов может быть вызвана электростимуляцией и действием вазоактивных веществ.

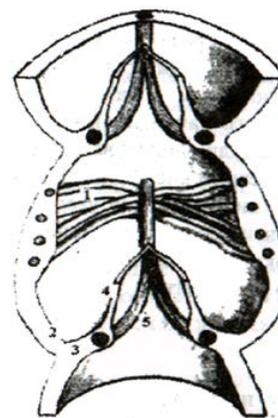


Рис. 1. Конструкция мышечного аппарата лимфангиона (по А. В. Борисову): 1 – мышечная манжетка; 2 – стенка клапанного синуса; 3 – клапанный валик; 4 – створка клапана; 5 – мышца – напрягатель клапана. Количество миоцитов в сетке Стефанова

Fig. 1. Construction of the muscular apparatus of the lymphangion (according to A. V. Borisov): 1 – muscle cuff; 2 – wall of the valve synapse; 3 – valve roller; 4 – valve flap; 5 – muscle-valve tensor. The number of myocytes in the Stefanov network

В лимфангионах магистральных сосудов экспериментальных животных и человека эволюционно сформировались две группы миоцитов, физиологические свойства которых специализированы в соответствии с выполняемой функцией. Фазный пул миоцитов, подобно миокарду, обладает высокой возбудимостью и проводимостью, активируется пейсмейкером [12], развивает быстрые синхронные сокращения, подчиняющиеся закону «все или ничего», зависящие от внеклеточного кальция. Он выполняет насосную функцию. Тонический пул миоцитов, подобно сосудистым мышцам, активируется медиаторами нервных сплетений, развивает асинхронные медленные сокращения, подчиняется закону силы, менее зависит от внеклеточного кальция. Он создает тонус лимфангионов и регулирует емкость лимфатического русла.

Пейсмейкер лимфангиона располагается в манжетке [1, 13], генерирует ритмические потенциалы действия (ПД), которые мгновенно распространяются на мышечные клетки манжетки и синхронизируют их одновременное фазное сокращение с последующим расслаблением (рис. 2). Помимо главного, в манжетке есть резервные пейсмейкеры, которые проявляют свою автоматию при выключении главного водителя ритма. Это, а также форма ПД и его ионные механизмы в общих чертах аналогичны таковым в сердце. ПД имеет платообразную форму, начинается чуть раньше и далее совпадает по времени с сокращением (систолой) лимфангиона, обеспечивая рефрактерность лимфангиона в этот период. Поэтому в норме фазные сокращения лимфангиона никогда не сливаются в тетанус, даже при интенсивной электрической или химической стимуляции. Соседние лимфангионы могут работать с разной частотой сокращений за счет своих пейсмейкеров, но чаще работают в режиме противофазы. В условиях перфузии лимфангиона быка физиологическим раствором установлено, что систолический объем выброшенного перфузата прямо пропорционален амплитуде сокращения. Можно рассчитать производительность лимфангиона как насоса, умножая систолический объем на частоту

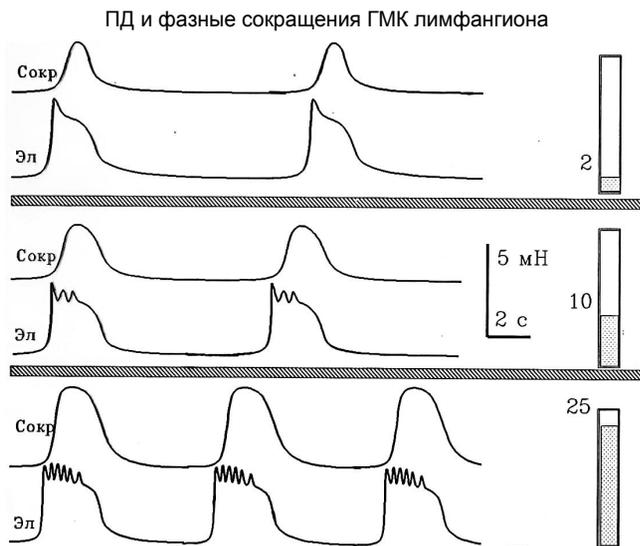


Рис. 2. Влияние эндолимфатического давления на спонтанную электрическую и сократительную деятельность лимфангиона брыжейки быка (2, 10, 25 см вод. ст. – давление перфузата; верхний ряд – сократительная активность лимфангиона; нижний ряд – электрическая активность лимфангиона)

Fig. 2. The effect of endolymphatic pressure on the spontaneous electrical and contractile activity of bull mesenteric lymphangion (2, 10, 25 cm water column – perfusate pressure; upper row – contractile activity of lymphangion; the bottom row is the electrical activity of the lymphangion)

фазных сокращений. В стандартных условиях параметры спонтанной активности лимфангиона остаются постоянными, однако любой фактор, уменьшающий частоту или амплитуду фазных сокращений лимфангионов (изменение электролитного состава среды, температуры, гипоксия и др.), снижает активный транспорт лимфы.

Регуляция параметров фазного сокращения и тонуса осуществляется, в первую очередь, на местном уровне – величиной эндолимфатического давления. В условиях перфузии раствором Кребса лимфангионов брыжейки быка Г. И. Лобовым [4, 11] установлено, что по мере увеличения давления перфузата изменялись параметры электрической и сократительной активности: увеличивалась амплитуда и продолжительность ПД, частота и амплитуда фазных сокращений и, соответственно, объем прокачиваемого перфузата. В естественных условиях эти механизмы обеспечивают увеличение активного транспорта лимфы при увеличении лимфообразования (рис. 2).

Электролитный состав среды существенно влияет на насосную функцию лимфангионов: повышение содержания Ca^{2+} увеличивает, а снижение – прекращает фазные сокращения, умеренное повышение K^+ увеличивает в работающих и даже инициирует фазную ритмическую активность в «молчащих» лимфангионах. Повышение или снижение температуры перфузата на $0,1^\circ$ от исходного уровня соответственно повышает или снижает частоту фазных сокращений. Более существенное снижение температуры прекращает спонтанный ритм.

Роль нервных сплетений в регуляции моторики исследована на лимфангионах крысы с помощью электростимуляции и применения миметиков и блокаторов [12–14]. Установлено, что в лимфангионах

магистральных сосудов крысы и сосудов нижних конечностей человека главную роль играют адренергические сплетения: при малых частотах стимуляции наблюдается торможение спонтанной ритмической активности за счет активации бета-адренорецепторов пейсмекера, при высоких – учащение ритма за счет активации альфа-адренорецепторов. Продолжительность и выраженность ответов увеличиваются в процессе перехода от пороговых частот стимуляции к оптимальным, что свидетельствует о нейрогенном характере влияний. Реакции тонического пула миоцитов на электростимуляцию протекают в основном однонаправленно и одновременно с фазным пулом: расслабление при малых и повышение тонуса при больших частотах стимуляции соответственно.

Адреномиметики в физиологических концентрациях вызывают аналогичные изменения спонтанного ритма и амплитуды фазных сокращений. Норадреналин ($3 \cdot 10^{-9}$ – $3 \cdot 10^{-4}$ М) дозозависимо увеличивает частоту фазных сокращений лимфангионов экспериментальных животных и человека, синхронизирует асинхронные сокращения, инициирует сократительную активность в «молчащих» лимфангионах. Реакции лимфангиона при увеличении концентрации увеличиваются, в норме слияния сокращений и контрактурных ответов не наблюдается. Изопреналин ($1 \cdot 10^{-8}$ – $1 \cdot 10^{-5}$ М) и адреналин ($5,5 \cdot 10^{-8}$ – $5,5 \cdot 10^{-5}$ М) вызывают разнонаправленные, преимущественно отрицательные хронотропные эффекты, однако в «молчащем» лимфангионе способны вызвать фазные сокращения, а ослабленную сократительную активность – увеличить.

Тонический пул миоцитов человека отвечает на воздействие норадреналина ($3 \cdot 10^{-9}$ – $3 \cdot 10^{-4}$ М) медленным (6–9 мин) сокращением с небольшой амплитудой, достоверно меньшей, чем ответ на КСІ. Тонические сокращения выявлены лишь в 52, 9 % препаратов, обнаруживших реакции фазного пула на это вещество. Изопреналин ($1 \cdot 10^{-9}$ – $1 \cdot 10^{-5}$ М) и адреналин ($5,5 \cdot 10^{-9}$ – $5 \cdot 10^{-11}$ М) вызывали тонические сокращения или (чаще) расслабления длительностью 5–12 мин и амплитудой 200–360 мкН, однако, в 31,8 % лимфангионах тонические реакции отсутствовали, несмотря на выраженную реакцию фазного пула. Важно подчеркнуть, что все исследуемые лимфангионы обладали исходным тонусом, так как активация бета-адренорецепторов снижала его. Блокада альфа-адренорецепторов дигидроэрготамином ($4 \cdot 10^{-4}$ М) снижала исходный тонус в среднем на 592,5 мкН. Тонические ответы на электростимуляцию обладали выраженной частотной потенциацией и существенно, а в ряде случаев и полностью, блокировались дигидроэрготамином. Следовательно, адренергические нервные сплетения играют главную роль в регуляции фазного и тонического пула миоцитов. В кольцевых сегментах брыжейки быка, а также в сосудах крысы адреномиметики норадреналин и мезатон стимулировали фазную ритмическую активность, аналогичную спонтанной. Эти эффекты были обусловлены влиянием на альфа-адренорецепторы. Торможение ритма наблюдалось при активации бета-адренорецепторов.

С помощью электростимуляции, помимо адренергических, выявлено влияние других нервных

сплетений, использующих в качестве медиатора ацетилхолин (стимуляция), гистамин (преимущественно стимуляция), АТФ (торможение). Однако эти реакции были непостоянными и менее выраженными, чем при воздействии адреномиметиков, но выглядели длительными и высокоамплитудными в лимфангионах резерпинизированных крыс, где выключены механизмы адренергической регуляции. При непосредственном воздействии ацетилхолин ($5,5 \cdot 10^{-8}$ – $5,5 \cdot 10^{-4}$ М) инициирует фазную сократительную активность в «молчащих» лимфангионах человека (в 71 % случаев), учащает ритм фазных сокращений в среднем на 48,2, % с одновременным увеличением амплитуды на 48,0 %. Тонические реакции на ацетилхолин ($5,5 \cdot 10^{-8}$ – $5,5 \cdot 10^{-4}$ М) отсутствовали, но в условиях блокады альфа-адренорецепторов появлялись в виде медленных колебаний тонуса. Атропин ($3 \cdot 10^{-4}$ М) снижает тонус в 37,6 % препаратов в среднем на 250 мкН. АТФ ($1 \cdot 10^{-9}$ – $1 \cdot 10^{-4}$ М) модулирует ритмически фазные сокращения во всех лимфангионах человека, изменяя одновременно частоту и амплитуду. При увеличении частоты (в среднем на 57 %) амплитуда уменьшается, снижение частоты (в среднем на 27 %) сопровождается ростом амплитуды. В одном лимфангионе последовательно могут наблюдаться оба типа реакций. АТФ ($1 \cdot 10^{-7}$ – $1 \cdot 10^{-4}$ М) снижает тонус в среднем на 300 мкН в 51,6 % случаев, в остальных реакции отсутствовали.

Существенную роль в регуляции сократительной активности лимфангионов и приспособлении их насосной и емкостной функции к местным условиям играют тканевые гормоны, выделяемые тучными клетками. Гистологически выявлено большое количество лаброцитов в адвентиции лимфангионов в непосредственной близости к миоцитам. Они образуют тесные контакты с миоцитами и адренергическими нервами [12, 16]. Гистамин ($3 \cdot 10^{-9}$ – $3 \cdot 10^{-5}$ М) изменяет фазную ритмическую активность в 100 % лимфангионов человека, оказывая разнонаправленные влияния в зависимости от концентрации: малые концентрации гистамина преимущественно учащают ритм, нередко увеличивают амплитуду, синхронизируют асинхронные сокращения. Высокие концентрации тормозят фазную активность. Тонические ответы на воздействие гистамина в указанных концентрациях наблюдались в 70,6 % лимфангионов и представляли собой медленные расслабления (в 47,5 % случаев) глубиной в 330 мкН или медленные сокращения (в 23,5 % случаев) амплитудой в 490 мкН. Димедрол ($3,5 \cdot 10^{-5}$ М) в 55,4 % случаев снижает исходный тонус, в 44,6 % случаев уменьшает амплитуду тонических ответов на электростимуляцию на 49,6 %. В лимфангионах грудного протока крысы наблюдается аналогичный характер реакции, в кишечном стволе преобладает стимулирующий эффект. Тонические ответы в основном совпадали по знаку и времени появления с реакциями фазного пула миоцитов.

Серотонин ($1 \cdot 10^{-9}$ – $1 \cdot 10^{-7}$ М) учащает ритм фазных сокращений лимфангионов человека и животных максимально – на 190,2 %. Амплитуда возрастает при этом до 300 % от исходной. Тонические медленные волны достигают в лимфангионах человека

1500 мкН, амплитуда фазных сокращений при этом не уменьшается. Все стимулирующие эффекты серотонина являются дозозависимыми, блокируются метизергидом ($1 \cdot 10^6$ М). В кольцевых сегментах брыжейки быка серотонин также активирует сократительную активность за счет взаимодействия с Д-серотониновыми рецепторами.

Гепарин (0,3–25 Ед./мл) в лимфангионах крысы вызывает дозозависимые двуфазные изменения параметров сократительной активности: малые концентрации стимулируют, средние и высокое – тормозят. В грудном протоке прирост частоты и амплитуды составляет 153 и 129 %, в лимфангионах кишечного ствола – 173 и 190 % соответственно. Гепарин (2,5–20 Ед./мл) в лимфангионах человека вызывает только тормозные эффекты: снижение ритма в 41,2 % лимфангионов, уменьшение амплитуды в 25 %, снижение тонуса в 33 % лимфангионов. Тормозные эффекты углубляются при увеличении концентрации гепарина вплоть до полного прекращения сократительной активности. Медленное расслабление достигает 270–800 мкН. После отмывания быстро восстанавливаются исходный тонус и исходные параметры фазной ритмической активности.

В ряде экспериментов были использованы кольцевые сегменты лимфатических сосудов брыжейки крупного рогатого скота в условиях перфузии. Действие гепарина (0,1–10 ЕД/мл) оказывало стимулирующее влияние на сократительную активность, которое усиливалось по мере увеличения дозы гепарина. Применение гепарина в более высоких концентрациях (15–50 ЕД/мл) приводило к развитию тормозных эффектов, проявляющихся в снижении амплитуды сокращений и уменьшении ритма фазной спонтанной активности. На фоне предварительного сокращения миоцитов (20 мМ КСl) гепарин в данных концентрациях вызывал выраженное снижение уровня тонического напряжения гладких мышц. Сравнительный анализ данных, полученных на деэндотелизированных сосудах и на сосудах с интактным эндотелием, показал, что обе группы имеют одинаковую направленность изменений сократительной активности, но разную степень выраженности. В сосудах с удаленным эндотелием активирующее действие гепарина в низких концентрациях (0,1–10 Ед./мл) было более выражено; напротив, релаксационные ответы на высокие дозы гепарина (15–50 Ед./мл) были более выражены в сосудах с сохраненным эндотелием. Следовательно, гепарин, как в низких, так и в высоких концентрациях, инициирует высвобождение эндотелием релаксирующего фактора.

Факторы воспаления – интерлейкины – участвуют в местной регуляции моторики лимфангионов. ИЛ-1 ($1,10^{-1}$ – $1,10^{-7}$ г/л) при прямом воздействии на лимфангионы грудного протока и кишечного ствола крысы уменьшал моторику и производительность лимфангионов. ИЛ-2 в тех же концентрациях оказывал умеренное стимулирующее влияние на лимфангионы крысы. К тому же ИЛ-1 ($1,10^{-5}$ г/л) вызывал дозозависимую дегрануляцию лаброцитов – до 30 % и, следовательно, высвобождение тканевых гормонов. Это возможные механизмы вовлечения сократительного

Центральная регуляция моторики лимфангиона

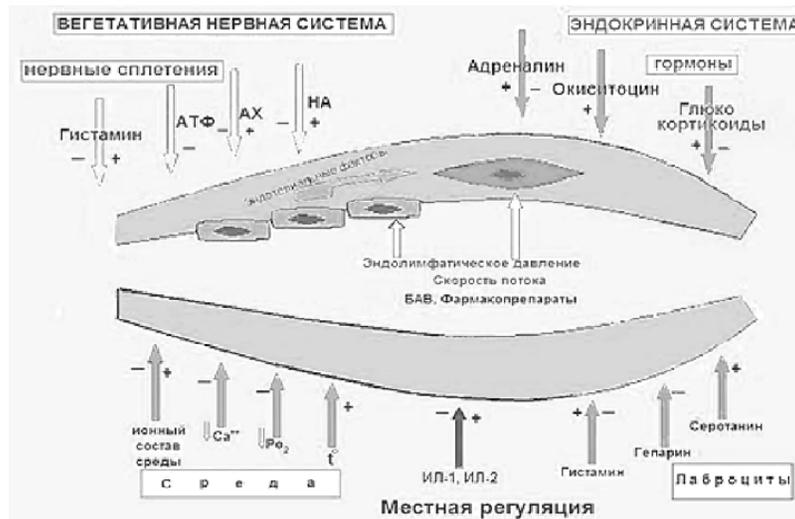


Рис. 3. Схема центральных и местных механизмов регуляции моторики лимфангиона

Fig. 3. Scheme of central and local mechanisms of regulation of motility of lymphangion

аппарата лимфатических сосудов в ответные реакции организма на воспаление.

Гормоны центрального действия существенно изменяют моторику лимфангионов экспериментальных животных и человека. Адреналин в широком диапазоне концентраций, действуя через альфа-адренорецепторы, активизирует моторику в «молчащем» лимфангионе, увеличивает ее параметры, но, действуя одновременно через бета-адренорецепторы, препятствует чрезмерному возрастанию ритма и недостаточному наполнению лимфангиона в диастолу. Окситоцин увеличивает силу и частоту фазных сокращений, повышает тонус лимфангиона. Возможно, эти эффекты связаны с увеличением входа Ca^{2+} в миоциты. Глюкокортикоиды оказывают в зависимости от концентрации как стимулирующие, так и тормозные влияния.

Таким образом, лимфангион можно рассматривать как самостоятельный функциональный элемент лимфатического сосуда. Он обладает специализированным гладкомышечным аппаратом, осуществляющим спонтанные ритмические сокращения и прокачивающим лимфу в центральном направлении, а также поддерживающим собственный тонус. Лимфангион располагает также необходимыми регуляторными механизмами, определяющими параметры его работы в покое, при естественных физиологических нагрузках, в процессе адаптации к патологическим состояниям (рис. 3).

Сократительная деятельность лимфангиона (и гладкомышечного аппарата лимфатического русла в целом) имеет три уровня регуляции. Первый – саморегуляция ритма и силы сокращений в зависимости от уровня эндолимфатического давления. Этим обеспечивается соответствие между объемами диастолического наполнения и систолического выброса и, следовательно, между уровнем образования и уровнем активного транспорта лимфы. Второй уровень регуляции осуществляется местными нервными и гуморальными механизмами, изменяющими насосную и емкостную функции лимфангионов в соответствии с функциональным состоянием региона и уровнем

лимфообразования в нем. Регуляторные гуморальные агенты и лекарственные препараты могут воздействовать на миоциты снаружи, проникая из интерстиция, и изнутри, из лимфы, вовлекая при этом эндотелий и провоцируя выделение эндотелинов. Третий уровень регуляции представлен центральными нервными и гормональными влияниями, подчиняющими интенсивность активного транспорта лимфы интересам всего организма. За счет этих механизмов реализуются лимфомоторные рефлексy при стрессе, снижении ОЦК и АД, при кровопотерях, увеличивающие сброс лимфы в кровеносную систему. При увеличении лимфообразования – в процессе мышечной работы, беременности, а также в патологии при венозной недостаточности, воспалении – соответственно возрастает активный транспорт лимфы и предотвращаются отеки. Это одна из форм участия лимфатической системы в общем адаптационном процессе организма.

Однако транспорт лимфы существенно нарушается при лимфедеме, распространенность ее возрастает в связи с поражением лимфатических структур при лечении онкологических заболеваний. Поэтому пересмотр вопросов патогенеза, диагностики и лечения лимфедемы с новых позиций – ведущей роли активного транспорта лимфы – представляется актуальным. Авторами (А. В. Борисов, Р. П. Борисова, Н. А. Бубнова) выполнена комплексная морфо-функциональная оценка состояния сократительного аппарата лимфангионов сосудов нижней конечности человека в норме и при лимфедеме в сочетании с клинической картиной заболевания [12, 14, 15]. Исследованы структура, моторика и реактивность изолированных лимфангионов лимфатических сосудов нижней конечности человека в норме ($n=28$) и при лимфедеме ($n=79$), взятых при реконструктивных операциях. Установлено, что изолированные лимфангионы человека в норме обладают спонтанной ритмической активностью с частотой около 4 в мин, амплитудой 1000 мН и формируют медленные изменения тонуса. Все механизмы нервной и гуморальной регуляции моторики и реактивность

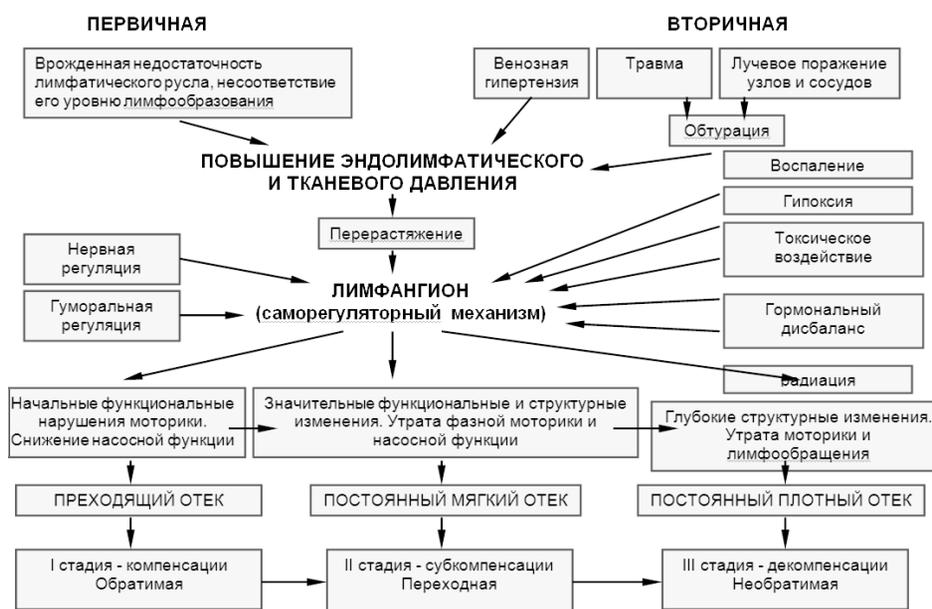


Рис. 4. Схема формирования первого и последующих этапов лимфедемы

Fig. 4. Scheme of the formation of the first and subsequent stages of lymphedema

лимфангионов нижней конечности человека не имеют принципиальных отличий от описанных выше для лимфангионов экспериментальных животных. Следовательно, параметры спонтанных ритмических сокращений лимфангионов нижней конечности человека также формируются в результате интеграции местных и центральных влияний на пейсмейкер, миоциты фазного и тонического пула.

Патогенетические факторы (дисплазия и обструкция лимфатических путей, воспаление, травма, венозная недостаточность и др.) приводят к стойкому повышению эндолимфатического давления и нарушают тончайший баланс регуляторных влияний, контролирующих электрические и сократительные процессы в лимфангионе. Формируется гиперреактивность: снижение порогов чувствительности к естественным эндогенным регуляторам, увеличение частоты и снижение амплитуды фазных сокращений. Регистрируется повышение тонуса и переход в контрактурное сокращение длительностью более 10 мин. Это снижает насосную функцию лимфангионов и дополнительно повышает эндолимфатическое давление. В других лимфангионах выявляется реакция гипореактивности: пороги чувствительности повышаются, реакции на естественные эндогенные регуляторы извращаются. Норадреналин, серотонин в физиологических концентрациях не увеличивают (как обычно), а снижают параметры фазной активности и даже полностью тормозят насосную функцию. Формируется порочный круг, существенно нарушающий функциональное состояние сократительного аппарата лимфангионов и приводящий в дальнейшем к появлению структурных нарушений. Механизм активного транспорта лимфы постепенно разрушается, что способствует появлению переходящего отека (рис. 4).

Этот первый этап начальных структурно-функциональных нарушений остается почти незамеченным самим больным и, к сожалению, редко попадает в поле зрения врача, но именно на этом этапе коррекция возникших изменений является наиболее эффективной. Фармакологическая поддержка мото-

рики лимфангионов и снижение эндолимфатического давления могут восстановить их насосную функцию.

Второй этап характеризуется значительными функциональными и структурными изменениями. Значительно снижается насосная функция лимфангионов, формируется постоянный отек. Это связано с существенным повреждением мышечного слоя манжетки, разрушением миоцитов и нексусов, изменением формы лимфангионов и уменьшением их количества. Третий этап выражается полным разрушением структуры и функции мышечного аппарата лимфангионов, отсутствием сократительной активности и прекращением активного транспорта лимфы (рис. 5).

Сосуды утрачивают сегментацию на лимфангионы, утрачивают тонус, склерозируются. Отек становится плотным, конечность существенно увеличивается в объеме.

Классические подходы к анализу лимфограмм позволяют оценить степень развития лимфатического русла, целостность лимфатических сосудов и степень сохранности их пропускной способности. В связи с изменением в последние десятилетия взглядов на основные механизмы лимфотока нами предложен новый подход к анализу лимфограмм, при котором особое внимание уделяется состоянию и функции лимфангионов сосудистого русла.

А. В. Борисовым на основании проведенных исследований на лабораторных животных установлено, что в норме лимфангионы в фазе диастолического наполнения хорошо контурируются и внешне напоминают веретено. В случае значительного тугого наполнения калибр лимфангиона продолжает увеличиваться, а длина сокращаться, и цепочка лимфангионов становится похожей на бусы. В фазе систолы лимфангион выбрасывает содержимое в соседний центральный лимфангион, при этом «веретено» уменьшается по всем параметрам, особенно в диаметре. На высоте сокращения лимфангион почти не виден. Соседние лимфангионы могут работать в противофазе, тогда сосуд представляет собой последовательность из

**Формы фазной сократительной активности
в биоптатах сосудов нижней конечности
у больных лимфедемой**

Данные микроскопии:
количество миоцитов
в сетке Стефанова

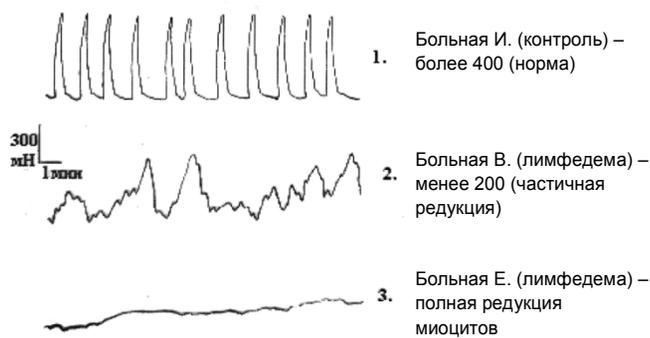


Рис. 5. Сравнение характера моторики лимфангионов и сохранности миоцитов в норме и при лимфедеме

Fig. 5. Comparison of the motility of lymphangions and the preservation of myocytes in normal and with lymphedema

чередующихся расслабленных и сокращенных лимфангионов. Мелкокалиберные сосуды при сокращении нескольких лимфангионов одновременно могут иметь вид четок (сокращенные лимфангионы почти не видны, а контрастируются лишь тонкие клапанные синусы, растянутые содержимым). На основании этих исследований предложен новый способ диагностики функции лимфатических сосудов по лимфограммам [10]. Если сосуд, по данным лимфографии, сегментирован на лимфангионы, которые имеют форму «веретен», «бус» или «четок», то можно считать, что сократительный аппарат лимфатического сосуда сохранил свои функциональные свойства. Если сосуд не сегментирован на лимфангионы, имеет форму трубы, то сократительный аппарат лимфангионов свои структурные и функциональные свойства утратил. При этом активный транспорт лимфы невозможен.

Выявленные периодические изменения диаметра лимфатических сосудов не являются случайными признаками. Анализ повторных лимфограмм, выполненных с разными временными интервалами (от 1 недели до 2–3 лет), показал постоянство наблюдаемой картины. Поэтому можно утверждать, что сегментация сосуда на лимфангионы, а также форма и длина последних являются постоянными характеристиками, отражающими состояние сократительной активности лимфангионов.

Диаметр сосуда и отдельных лимфангионов – величины переменные, зависящие от уровня эндолимфатического давления и тонуса сосудов. Поэтому, наряду с формой и длиной лимфангионов, эти показатели могут отражать динамику эндолимфатического давления и изменения сократительной функции лимфатических сосудов. При нарастании эндолимфатического давления по мере израсходования компенсаторного резерва и разрушения сократительного аппарата «веретена» постепенно переходят «бусы», а затем (в патологии) и в «трубы». Лимфатические сосуды в форме трубы свидетельствуют о необратимых нарушениях моторики их лимфангионов. При повторных исследованиях в таких сосудах нам ни разу не удалось обнаружить в них ни одного сокращения.

С представленных позиций детально проанализированы лимфограммы 526 больных первичной и

вторичной лимфедемой, а также 30 лиц без признаков нарушения лимфообращения в конечностях (контрольная группа). На основании оценки перечисленных показателей выделены три основных типа сохранности сократительной функции лимфатических сосудов.

1. Полная сохранность моторики лимфатических сосудов (сегментация всех сосудов на лимфангионы с преобладанием формы «веретена»; наличие значительного количества сокращенных лимфангионов).

2. Частичное нарушение моторики лимфатических сосудов (наличие сегментации на лимфангионы с преобладающими формами «бус» и «четок», часто сопровождающееся увеличением калибра сосудов; появление фрагментов «труб», малое количество сокращенных лимфангионов)

3. Полная утрата моторики лимфатических сосудов (отсутствие сегментации на лимфангионы; сосуды в форме «трубы»; отсутствие сокращенных лимфангионов).

Проведенный анализ указанных показателей лимфограмм здоровых людей (контрольная группа) показал, что в норме среднее количество сосудов возрастает в направлении: голень – область коленного сустава – бедро ($4,26 \pm 0,33$; $5,55 \pm 0,68$ и $5,80 \pm 0,71$ соответственно). Из них количество сегментированных сосудов составило в тех же сегментах конечностей соответственно 83,8, 86,2 и 84,7 %. При первичной лимфедеме общее число сосудов в этих же отделах было в 2 раза ниже, чем в норме, из них количество сегментированных составило 18,3, 52,6 и 30,0 % соответственно.

У больных вторичной лимфедемой также наблюдалось снижение общего количества сосудов и число сегментированных. Однако снижение было менее выраженным, чем у пациентов с первичной формой заболевания. Относительное количество сегментированных сосудов составило в соответствующих сегментах конечности 33,9, 64,1 и 72,5 %. Наименьшее относительное число сегментированных на лимфангионы сосудов на голени объясняется тем, что здесь для самого раннего нарушения сократительной функции лимфангионов имеются следующие условия: небольшое количество сосудов в норме; небольшой их калибр и мощность мышечного слоя; широкий диапазон уровней лимфообразования в покое и при нагрузке; действие силы тяжести; повышенное интерстициальное и венозное давление при вертикальном положении тела.

При изучении калибра сосудов обнаружены следующие закономерности: при первичной лимфедеме выявляется снижение калибра с развитием склероза стенки сосуда; при вторичной – увеличение калибра и снижение тонуса сосуда, особенно на уровне голени. На уровне бедра при вторичной форме заболевания отмечено уменьшение калибра лимфатических сосудов, что может быть связано с выраженными склерозирующими процессами в ближайших сосудах на фоне блока лимфооттока в паховых лимфатических узлах. Предлагаемый способ оценки сократительной деятельности лимфатических сосудов конечностей по форме их контуров не имеет аналогов.

Изучение лимфографических критериев сохранности моторной функции лимфатических сосудов в

условиях недостаточности лимфообращения позволило выявить ряд закономерностей.

1. Определение преобладающей формы лимфангионов в сосудистой сети показало, что при лимфедеме полноценные сосуды с преобладанием «веретен» составляют меньшинство или вообще отсутствуют. Параллельно увеличивается количество сосудов в форме «трубы», не способных к активному транспорту лимфы.

2. При сравнении сохранности сократительной функции сосудов на разных уровнях нижней конечности отчетливо прослеживается тенденция к более выраженным патологическим изменениям в лимфатических сосудах голени. Здесь выявлено минимальное количество сосудов, малое количество сегментированных на лимфангионы в форме «веретен», преобладание сосудов в форме «трубы».

3. При первичной лимфедеме в большей степени, чем при вторичной, поражается сократительный аппарат лимфангионов. На фоне врожденной гипоплазии прослеживается во всех сегментах конечности преобладание сосудов в форме «трубы», сохранивших пропускную способность, но утративших насосную функцию.

Сопоставление лимфографической картины лимфатического русла при лимфедеме с результатами электронной и световой микроскопии биоптатов, взятых при операции у этих же больных, показало, что в сосудах, утративших сегментацию на лимфангионы, резко снижено количество миоцитов в манжетке, наблюдается разрушение клеточных структур. Выявлена также четкая корреляция структурных и функциональных нарушений: у больных с преобладанием на лимфограмме сегментированных сосудов биоптаты обнаруживают хорошую сократительную активность и адекватные реакции на биологически активные вещества (адреналин, гистамин и т. д.). В случае преобладания на лимфограмме сосудов в виде «трубы» биоптаты у этих больных не обладают спонтанной сократительной активностью. Клиническая картина заболевания и результаты лечения тесно связаны с состоянием сократительного аппарата лимфангионов: чем более выражены морфофункциональные признаки его поражения, тем ярче картина недостаточности лимфотока и неблагоприятнее прогноз.

Таким образом, новая теория активного транспорта лимфы, изучение структуры и функциональной роли лимфангионов в норме и при лимфедеме, описание лимфографических критериев степени сохранности сократительного аппарата лимфангионов создают новые подходы для ранней диагностики, патогенетического лечения и профилактики патологии лимфообращения.

Исследовано прямое воздействие на сократительную активность лимфангионов человека и животных основных групп препаратов, используемых в клинике для коррекции кровообращения и лимфообращения [12, 16].

Папаверин и Дибазол ($1 \cdot 10^{-6}$ – $1 \cdot 10^{-4}$ М) вызывали дозозависимое угнетение спонтанного ритма и расслабление лимфатических сосудов. Эффекты Но-шпы на лимфатические сосуды проявлялись в концентрации $5 \cdot 10^{-7}$ М в виде повышения частоты

спонтанных сокращений и снижения тонуса. Повышение концентрации исследуемого вещества вызывало не только положительный хронотропный эффект и расслабление, но приводило к появлению отрицательного инотропного эффекта. Начиная с концентрации $5 \cdot 10^{-6}$ М, Но-шпа оказывала двуфазное действие. Первоначально происходило увеличение частоты спонтанных сокращений гладких мышц лимфатических сосудов, снижение амплитуды и повышение тонуса, с последующим угнетением спонтанных сокращений и снижением тонуса до исходного уровня и ниже. Эуфиллин ($2 \cdot 10^{-5}$ – $1 \cdot 10^{-4}$ М) снижал амплитуду и частоту сокращений, и тонус сосудов. В более высоких концентрациях он оказывал двуфазный эффект – сначала полностью угнетал спонтанный ритм на фоне расслабления, а затем вызывал повышение тонуса выше исходного уровня.

Влияния Строфантина К на гладкие мышцы лимфатических сосудов в концентрациях от $1 \cdot 10^{-7}$ – $1 \cdot 10^{-5}$ г/л проявлялось в виде повышения частоты сокращений и снижения их амплитуды на фоне нарастающего тонуса. При действии Строфантина К в дозе $1 \cdot 10^{-6}$ г/л и выше спонтанные сокращения полностью угнетались на фоне нарастающего тонического сокращения. При отмывании препаратов нормальным раствором Кребса в течение 10–15 мин происходило полное восстановление исходных параметров сократительной активности. В ряде экспериментов изучались сочетанные эффекты Строфантина К и Эуфиллина на лимфатические сосуды. На фоне тонического сокращения, вызванного Строфантином в концентрации $1 \cdot 10^{-5}$ г/л, эуфиллин в концентрации $1 \cdot 10^{-3}$ г/л вызывал дополнительный прирост тонического сокращений сосудов на 200–300 %. Можно предположить, что Строфантин К в низких концентрациях будет усиливать лимфоток, а в высоких – снижать. Сочетанное применение Строфантина К и Эуфиллина будет вызывать залповый выброс лимфы в кровеносное русло с последующим существенным угнетением.

Исследование препаратов, оптимизирующих кровоток и микроциркуляцию, показало, что, увеличивая лимфообразование, они по-разному влияют на активный транспорт лимфы. Компламин в малых концентрациях ($1 \cdot 10^{-9}$ г/л) увеличивает частоту фазных сокращений лимфангионов крысы и человека. Дальнейшее увеличение концентрации приводит к урежению фазных сокращений, а при достижении концентрации $1 \cdot 10^{-3}$ г/л происходит полное прекращение моторики лимфангиона. Торможение спонтанного ритма лимфангионов сохраняется и становится более выраженным на фоне блокады бета-адренорецепторов, следовательно, оно не связано с активацией последних.

Трентал также действует двухфазно на лимфангионы крысы, повышая частоту сокращений в малых концентрациях ($1 \cdot 10^{-11}$ – $1 \cdot 10^{-7}$ г/л), но урежая ритм или полностью угнетая моторику в концентрации $1 \cdot 10^{-6}$ г/л. В лимфангионах человека торможение моторики происходит уже при концентрации $1 \cdot 10^{-9}$ г/л, а полные прекращения моторики наблюдается при $1 \cdot 10^{-6}$ г/л. При этом расчетная терапевтическая концентрация Трентала в тканях составляет примерно $1 \cdot 10^{-4}$ г/л, следовательно, она может оказаться губи-

тельной для активного транспорта лимфы. Никотиновая кислота также угнетает сократительную активность лимфангионов человека. Сходные эффекты трех вышеперечисленных веществ связаны, вероятно, с общностью строения их молекул.

Солкосерил ($1 \cdot 10^{-12}$ – $1 \cdot 10^{-2}$ г/л) в пороговых и максимальных дозах увеличивает частоту и амплитуду фазных сокращений лимфангионов крысы (максимально до 195 %), а средние концентрации оказывают тормозное влияние (до 58 % от исходного). В лимфангионах человека обнаружены лишь стимулирующие влияния всех концентраций (максимально до 170 %) и инициация сократительной активности в «молчащих» лимфангионах.

Троксевазин в широком диапазоне концентраций ($1 \cdot 10^{-11}$ – $1 \cdot 10^{-3}$ г/л) вызывает дозозависимое увеличение частоты и амплитуды фазных сокращений лимфангионов крысы и человека, а также инициирует сократительную активность в неактивных лимфангионах. Важно подчеркнуть, что при средних концентрациях Троксевазина происходит снижение тонуса, на фоне которого существенно возрастают амплитуда и, соответственно, насосная функция лимфангиона.

Индукторы эндогенного интерферона представляют собой новый класс противовирусных, противоопухолевых и иммуномодулирующих препаратов. Циклоферон – перспективный индуктор синтеза интерферонов, который обладает собственным (не только опосредованным через эндогенный интерферон) иммуномодулирующим действием. Циклоферон является низкомолекулярным индуктором интерферона на основе акридонуксусной кислоты. Установлена высокая эффективность препарата в комплексной терапии острых и хронических бактериальных и вирусных инфекций. Однако данных о влиянии данных препаратов на транспортную функцию лимфатических сосудов в литературе нами не найдено. Циклоферон в отношении сократительной функции лимфатических сосудов оказывает выраженный дозозависимый эффект. При действии в концентрации $6 \cdot 10^{-4}$ г/л вызывает увеличение амплитуды (на $63 \pm 5,7$ %) и снижение частоты (на $25 \pm 3,7$ %) фазных сокращений на изолированных участках мезентериальных лимфатических сосудов быка, существенного влияния на тонус гладкомышечных клеток не обнаружено. В концентрации $12 \cdot 10^{-4}$ г/л циклоферон повышал тонус (на $30 \pm 2,3$ %), амплитуда фазных сокращений уменьшалась на $35 \pm 3,7$. Учитывая высокую скорость развития эффекта, следует полагать, что препарат оказывает непосредственное влияние на миоциты лимфатических сосудов.

Экспериментальные исследования антибиотиков из группы пенициллина (бензилпенициллина натриевая соль), цефалоспоринов (клафоран) и аминогликозидов (гентамицина сульфат) в концентрациях, наиболее часто применяемых в клинической практике, проводились на изолированных участках лимфатических сосудах брыжейки быка, содержавших лимфангион со своим клапаном и проксимальный клапан от следующего лимфангиона. Производилась регистрация продольного и поперечного смещения препарата, а также величины систолического выброса.

С использованием этих данных определялись частота сокращений и величина минутного объема.

Бензилпенициллина натриевая соль исследовалась в двух дозах – 1 млн и 2 млн Ед. С дозой 1 млн было проведено 8 перфузий. При этом систолический объем уменьшался до 46,6 % от исходного, при этом частота сокращений возрастала до 126,2 %, что поддерживало минутный объем на уровне 50,7 %. При повышении дозы до 2 млн Ед наблюдалось уменьшение систолического объема до 39,3 %, при этом частота сокращений увеличивалась до 144,7 %, минутный объем уменьшался до 47,4 % от исходного. Раствор Клафорана исследовался в концентрации 2,5 г/л и 5 г/л, было проведено по 12 перфузий. При перфузии раствором Клафорана в концентрации 2,5 г/л отмечалось уменьшение систолического объема до 81,1 % от исходного, минутного объема до 71,4 %, а также наблюдалось уменьшение частоты сокращений до 87,3 %. При увеличении концентрации до 5 г/л было выявлено более выраженное уменьшение систолического и минутного объемов. Так, систолический объем достоверно уменьшался до 51,6 % от исходного, минутный объем – до 48,1 %, частота сокращений не изменялась (96,5 %). Действие гентамицина сульфата изучалось также в двух концентрациях: 8 и 16 г/л. С концентрацией 8 г/л было проведено 5 перфузий: во всех случаях на 2-й минуте действия антибиотика происходило полное обратимое угнетение сократительной и насосной функции лимфангиона. При увеличении концентрации до 16 г/л во всех случаях наблюдалось полное угнетение сократительной деятельности лимфатических сосудов.

На основании полученных экспериментальных данных можно предположить, что все исследуемые растворы антибиотиков угнетают сократительную активность гладкомышечных клеток лимфатических сосудов и снижают систолический выброс лимфангионов, что приводит к уменьшению лимфотока. Однако действие этих растворов антибиотиков на насосную функцию лимфангионов неодинаково. Так, раствор Клафорана в меньшей степени блокирует сократительную активность лимфатических сосудов, чем бензилпенициллина натриевая соль. При перфузии же раствором гентамицина сульфата наблюдается полное угнетение функциональной деятельности лимфангионов. Это, в свою очередь, дает основание предполагать, что применение раствора гентамицина сульфата ведет к созданию быстрого и продолжительного искусственного блока в сосудистом русле, при этом создается возможность более длительного контакта антибиотика с микроорганизмами в очаге воспаления. С другой стороны, представляется вполне допустимым, что раствор Клафорана может действовать на отдаленные от места введения очаги воспаления, так как незначительно угнетает транспортную функцию лимфатических сосудов и не приводит к полному блоку сократительной активности лимфангионов.

Следовательно, при выборе фармакологических препаратов для коррекции микроциркуляции, функции вен и лимфатических сосудов, лимфотропной и эндолимфатической терапии следует учитывать

характер их прямого воздействия на сократительный аппарат сосуда, его регуляторные механизмы и возможность нежелательных изменений активного транспорта лимфы и венозного оттока. Таким образом, новая теория активного транспорта лимфы, изучение структуры и функциональной роли лимфангионов в норме и при лимфедеме, описание лимфографических критериев степени сохранности сократительного аппарата лимфангионов создают новые подходы для ранней диагностики, лечения и профилактики патологии лимфообращения.

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. Breslin JW, Yang Y, Scallan JP, Sweat RS, Adderley SP, Murfee WL. Lymphatic Vessel Network Structure and Physiology. *Compr Physiol*. 2018 Dec 13;9(1):207–299. Doi: 10.1002/cphy.c180015.
2. von der Weid PY, Rahman M, Imtiaz 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 Nov;295(5):H1989–2000. Doi: 10.1152/ajpheart.00007.2008.
3. Поташиов Л. В., Бубнова Н. А., Борисов А. В. и др. Хирургическая лимфология. – СПб.: СПбГЭТУ «ЛЭТИ», 2000. [Potashov LV, Bubnova NA, Borisov AV et al. *Surgical lymphology*. SPb., 2000. (In Russ.)].
4. Лобов Г. И. Механизмы регуляции активной транспортной функции лимфатических сосудов // Иммуногенез и лимфоток. – СПб.: СПбГМА, 2001. – Вып. 2. – С. 17–25. [Lobov GI. Mechanisms of regulation of the active transport function of the lymphatic vessels. *Immunogenesis and lymph flow*. St. Petersburg, SPbGMA, 2001;2:17–25. (In Russ.)].
5. Semo J, Nicenboim J, Yaniv K. Development of the lymphatic system: new questions and paradigms. *Development*. 2016 Mar 15;143(6):924–935. Doi: 10.1242/dev.132431.
6. Yuan KC, Fang JF, Hsieh SY, Shih HN. Comparative proteomic analysis of rodent plasma and mesenteric lymph. *Chin J Physiol*. 2013 Jun 30;56(3):163–173. Doi: 10.4077/CJP.2013.BAB116.
7. Wang Y, Baeyens N, Corti F, Tanaka K, Fang JS, Zhang J, Jin Y, Coon B, Hirschi KK, Schwartz MA, Simons M. Syndecan 4 controls lymphatic vasculature remodeling during mouse embryonic development. *Development*. 2016 Dec 1;143(23):4441–4451. Doi: 10.1242/dev.140129.
8. Орлов Р. С., Борисова Р. П. Сокращения лимфатических сосудов, их регуляция и функциональная роль // *Вестн. АМН СССР*. – 1982. – № 7. – С. 75–83. [Orlov RS, Borisova RP. Contraction of the lymphatic vessels, their regulation and functional role. *West. USSR Academy of Medical Sciences*. 1982;7:75–83. (In Russ.)].
9. Орлов Р. С., Борисов А. В., Борисова Р. П. Лимфатические сосуды. Структура и механизмы сократительной

активности. – Л.: Наука, 1983. – 254 с. [Orlov RS, Borisov AV, Borisova RP. *Lymphatic vessels. The structure and mechanisms of contractile activity*. Leningrad, Nauka, 1983:254. (In Russ.)].

10. Борисов А. В. Функциональная морфология лимфангиона. Лимфатический сосуд. – Л.: ЛСГМИ, 1984. – С. 5–13. [Borisov AV. *Functional morphology of the lymphangion. Lymphatic vessel*. Leningrad, LSGMI, 1984:5–13. (In Russ.)].

11. Лобов Г. И., Кубышкина Н. А. Сократительная функция лимфатических сосудов при ацидозе // Структурно-функциональные основы организации лимфатической системы. – СПб.: СПбГМА, 1998. – С. 84–86. [Lobov GI, Kubyshkina NA. Contractile function of the lymphatic vessels with acidosis. *Structural and functional foundations of the organization of the lymphatic system*. SPb, SPbGMA, 1998:84–86. (In Russ.)].

12. Орлов Р. С., Борисова Р. П., Бубнова Н. А. и др. Лимфатические сосуды: тонус, моторика, регуляция // *Физиол. журн. СССР им. И. М. Сеченова*. – 1991. – С. 63. [Orlov RS, Borisova RP, Bubnova NA, Gashev AA, Erofeev NP, Lobov GI, Pankova MN, Petunov SG. *Lymphatic vessels: tone, motility, regulation*. *Physiological Journal of the USSR named after I. M. Sechenov*. 1991:63. (In Russ.)].

13. Ерофеев Н. П., Вчерашний Д. Б. Современные представления о физиологии лимфотока // *Медицина XXI век*. – 2006. – Т. 3, № 4. – С. 40–43. [Erofeev NP, Vcherashnii DB. *Modern ideas about the physiology of lymph flow*. *Medicine XXI century*. 2006;3(4):40–43. (In Russ.)].

14. Борисов А. В. Конструкция лимфангиона в норме и патологии // *Регионар. кровообращение и микроциркуляция*. – 2005. – Т. 2, № 14. – С. 66–68. [Borisov AV. *The design of the lymphangion is normal and pathological*. *Regional blood circulation and microcirculation*. 2005;2(14):66–68. (In Russ.)].

15. Борисов А. В. Анатомия лимфангиона. – Нальчик: Полиграфсервис, 2007. – 296 с. [Borisov AV. *Anatomy of the lymphangion*. Nalchik, Polygraphservice, 2007:296. (In Russ.)].

16. Horstman E. *Über die funktionelle struktur die mesentelialen lymphgefasse*. *Morph. Jb*. 1952;91(4):583–610.

Сведения об авторах

Бубнова Наталья Алексеевна – д-р мед. наук, профессор кафедры общей хирургии, ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: bubnova44@list.ru.

Борисова Римма Павловна – д-р мед. наук, профессор, Северо-Западный медицинский университет им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: proff.borisova@mail.ru.

Кубышкина Наталья Александровна – канд. мед. наук, доцент кафедры нормальной физиологии, Северо-Западный медицинский университет им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: natkub@mail.ru.

Information about authors

Bubnova Natalya A. – MD Professor of the Department of General Surgery, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: bubnova44@list.ru.

Borisova Rimma P. – MD Professor, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia, e-mail: proff.borisova@mail.ru.

Kubyshkina Natalya A. – Associate Professor of the Department of Normal Physiology, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia, e-mail: natkub@mail.ru.