

УДК 612.42:611.42

КЛЕТОЧНАЯ, СОСУДИСТАЯ И ЭКСТРАЦЕЛЛЮЛЯРНАЯ СОСТАВЛЯЮЩИЕ ЛИМФАТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ

**Владимир Иосифович КОНЕНКОВ, Виктор Федорович ПРОКОФЬЕВ, Алла Владимировна ШЕВЧЕНКО,
Елена Владимировна ЗОНОВА**

*ГУ НИИ клинической и экспериментальной лимфологии СО РАМН
630117, г. Новосибирск, ул. Академика Тимакова, 4*

В статье сформулированы представления авторов об основных функциях лимфатической системы, которая включает в себя лимфоидные органы, фиксированные в них и свободно мигрирующие лимфоидные клетки, лимфатическую капиллярную и сосудистую сети, а также интерстициальную жидкость, лимфу, соединительную ткань и экстрацеллюлярный матрикс.

Совокупная деятельность всех этих компонентов позволяет реализовать защитные функции лимфатической системы, направленные на сохранение постоянства внутренней среды организма, путем осуществления дренажной, детоксикационной, транспортной и эффекторной функций лимфатической системы.

Морфофункциональное единство всех составляющих лимфатической системы позволяет ей играть центральную роль в обеспечении состояния здоровья человека, а ее дисфункции приводят к развитию основных патологических процессов.

Ключевые слова: лимфатическая система, лимфоидные клетки, лимфа, лимфатические сосуды, лимфоузлы.

Состояние здоровья человека требует постоянного функционирования целого ряда физиологических систем. Вместе с тем, излишняя детализация и дифференциация научных дисциплин в XX веке привела к парадоксальной ситуации, когда каждая из этих дисциплин пыталась использовать исключительно свой понятийный аппарат для создания единой универсальной концепции сохранения здоровья и развития патологии. Такой путь проходили физиология, эндокринология, биохимия, иммунология и т.д.

Нам представляется очевидным, что генеральным направлением создания единой концепции здоровья является путь системной интеграции законов, установленных при развитии каждого из основных направлений научной медицины. Причем необходимо отметить, что используемый системный подход, на наш взгляд, должен пользоваться понятием «система» как совокупностью морфологически, онтогенетически и функционально связанных в единое целое органов, составляющих их клеток и продуцируемых клетками факторов, объединенных выполнением единой физиологической задачи.

Таким представлениям полностью отвечает лимфатическая система, если не рассма-

тривать ее узко, исключительно как сосудистую подсистему с лимфодренажными функциями. Она обладает собственными лимфоидными органами — тимусом, селезенкой, лимфоузлами, лимфоидными скоплениями кишечника, глоточного кольца и других органов, она обладает разветвленной собственной капиллярной и сосудистой сетью, она представлена фиксированными и мигрирующими лимфоидными клетками, продуцирующими большое число ростовых и регуляторных факторов. Самое главное, она обеспечивает постоянство состава и движение той интерстициальной жидкой водной среды, в которой и совершаются все процессы клеточных взаимодействий всех без исключения органов и систем. В этой своей функции она тесно интегрирована и составляет неразрывное целое с системой соединительной ткани и ее экстрацеллюлярного матрикса, в который погружены и тесно взаимодействуют все клетки, органы и системы организма.

Таким образом, лимфатическая система обеспечивает важнейшую основу состояния здоровья человека, обеспечивая постоянство двух основных его составляющих — тканевого и водного гомеостаза. Первый из них обеспечивается функционированием органов и клеток

Коненков В.И. — директор, д.м.н., профессор, академик РАМН

Прокофьев В.Ф. — вед.н.с. лаборатории клинической иммуногенетики, к.м.н.

Шевченко А.В. — н.с. лаборатории клинической иммуногенетики, к.м.н.

Зонova Е.В. — зав. отделением терапии клиники, к.м.н.

лимфатической системы, второй — ее капиллярным и сосудистым руслом, взаимодействием с системой соединительной ткани, внутриклеточной жидкостью и интерстициальной жидкостью. При этом разделение этих функций также носит лишь относительный характер, т.к. в организме экстрацеллюлярный матрикс, интерстициальная жидкость, прелимфатические и лимфатические капиллярные структуры, лимфатические сосуды и лимфоузлы с лимфоидным клеточным содержимым представляют собой единые структуры, обеспечивающие пространственно и функционально единый тракт движения жидкой и клеточной массы, направленный на выполнение единой функциональной задачи — поддержание постоянства внутренней среды организма, т.е. состояния его здоровья.

Об интегративном характере функционирования лимфатической системы свидетельствует и способность прогениторных клеток лимфоидного пула дифференцироваться не только в зрелые лимфоциты, но и в эндотелиальные клетки, участвующие в процессах репарации поврежденных и формировании новых сосудистых сетей. Гемопоэтические стволовые и эндотелиальные клетки имеют общих предшественников, экспрессирующих такие общие маркеры, как CD34, VEGFR1/flt-1, VEGFR2, GATA-2, PECAM-1, tie-2 и scl/tal-1 [1].

Секреция лимфоидными клетками цитокинов стимулирует большинство клеток к образованию матриксных металлопротеиназ (коллагеназы, желатиназы, стромелизины), способных разрушать экстрацеллюлярный матрикс. Металлопротеиназы (MMP) — группа протеолитических цинк-зависимых ферментов, активно участвующих в процессах ремоделирования экстрацеллюлярного матрикса и разрушающих его компоненты, такие как коллаген, эластин и т.д. Важное значение в деградации экстрацеллюлярного матрикса отводится MMP9 (известной также под названием «желатиназа В», коллагеназа IV типа 92-kDa), которая, облегчая проникновение моноцитов через эндотелий и их накопление, способствует активации тромбоцитов и каскаду коагуляции. Металлопротеиназы и их тканевые ингибиторы участвуют и в процессах ремоделирования сосудов [2].

Регуляция экспрессии MMP9 происходит, прежде всего, на транскрипционном уровне, в промоторном регионе гена, и зависит от влияния эндотелиальных факторов роста и цитокинов. Выявлен функциональный полиморфизм гена *MMP9* C/T в области промотора в позиции — 1562, причем наличие в генотипе минорного

аллеля *T обеспечивает высокую транскрипционную активность гена [3].

Лимфоидные клетки продуцируют и специфические для кровеносной и лимфатической сосудистых сетей факторы (VEGF), стимулирующие ангиогенез, васкулогенез и рост клеток сосудистого эндотелия. Одновременно эти ростовые факторы индуцируют быструю пролиферацию эндотелиоцитов и подавление апоптоза, увеличивают темп их миграции, способствуют премобилизации сосудов [4]. VEGF усиливает трансэндотелиальную миграцию лимфоидных клеток из сосудистого русла в ткани, где они и реализуют свои функции.

Наряду с этим присутствуют и антиангиогенные факторы типа белка экстрацеллюлярного матрикса тромбоспондина-1 (TSP-1), оказывающих подавляющее воздействие на рост клеток эндотелия. Тромбоспондин является матриклеточным белком, который, в отличие от структурных компонентов матрикса, играет важную роль во взаимодействиях интегрированных в экстрацеллюлярное пространство, воздействуя на процессы адгезии и миграции лимфоцитов [5]. Одновременно TSP-1 способен оказывать подавляющее воздействие на лимфоидные клетки, вызывая их апоптоз [6]. Способностью продуцировать эти факторы обладают многие клетки, включая и клетки лимфоидного ряда [7].

Исходя из всех этих и других многочисленных данных, практика отдельного анализа клеточной, сосудистой и экстрацеллюлярной составляющих единой лимфатической системы представляется нам методологически неверной.

Нарушения функций этих составляющих ведут к развитию основных патологических состояний. Нарушения постоянства клеточного и тканевого состава приводят к метаболическим нарушениям, персистенции микроорганизмов, к неопластическим процессам. Нарушения постоянства водной среды ведет к отечным процессам и дегидратационным состояниям, к нарушениям минерального и водно-солевого баланса. Нарушения состояния экстрацеллюлярного матрикса приводит к развитию диспластических процессов, к болезням соединительной ткани, к нарушениям функционального состояния интегрированных в него клеток и тканей.

Необходимо отметить, что большинство этих функций реализуется именно в тканях, и наше неумение непосредственно оценивать тканевые процессы во многом затрудняет пра-

вильную диагностику состояния внутренней среды организма. Достаточно сказать, что доступные для исследования лимфоидные клетки периферической крови составляют лишь около 1% (!) от всего пула лимфоидных клеток организма, и при этом все клинические заключения об их функциональном состоянии строятся на основании анализа только циркулирующих в венозном сосудистом русле клеток. То же можно отнести к исследованию сыворотки крови, составляющей примерно такую же долю от массы жидкости тела человека.

Вместе с тем показано, что именно в тканях и регионарных лимфоузлах происходят сочетанные изменения всех описываемых компартов системы биобезопасности организма. При воспалении отмечаются признаки возрастания степени дифференцированности Т-лимфоцитов, что проявляется в повышении числа тканевых CD3, CD4 и CD8 позитивных клеток. Растет число CD25+ активированных Т-лимфоцитов, увеличивается степень их адгезивности, установленная по возрастанию экспрессии молекул LFA1.

Наряду с этим меняются количество и диаметр прилегающих лимфатических сосудов, сокращается относительный объем краевого и коркового синусов регионарных лимфоузлов, их общая площадь и размеры паракортикальной зоны, что приводит к явлениям лимфостаза и тканевого отека.

Важно отметить, что реакция лимфатической системы на воздействие повреждающих факторов носит достаточно типовой характер, который характеризуется вовлеченностью всех трех ее компонентов: сосудистого, клеточного и экстрацеллюлярного, а также наличием системной и регионарной составляющих. Концепция лимфатического региона академика Ю.И. Бородина достаточно емко характеризует эту многокомпонентную реакцию элементов лимфатической системы на воздействие [8].

Исходя из этого, полноценное функционирование лимфатической системы здорового человека обеспечивает состояние его биобезопасности при условии реализации ее дренажно-транспортной, детоксикационной, элиминационной и интегративной функций.

Однако, как и любая другая морфофункциональная (или анатомо-физиологическая) система, лимфатическая система сама может являться объектом патологических процессов, что приводит к развитию целого ряда заболеваний. На наш взгляд, развивающиеся в ней патологические состояния могут быть разделены на

патологию собственно лимфатической системы и вторичные лимфопатологические синдромы.

К первому разряду этой классификации могут быть отнесены первичные лимфедемы, вторичные лимфедемы, постмастэктомические синдромы и лимфопролиферативные состояния. Ко второму классу могут быть отнесены отежные состояния при воспалении, лимфостаз при трофических нарушениях конечностей, лимфангиопатии внутренних органов, лимфоаденопатии, лимфогенное метастазирование и реактивные лимфопатологии.

Исходя из столь широкого распространения нарушений различных звеньев лимфатической системы в механизмах развития целого ряда заболеваний, необходимо систематизировать и методические подходы к их диагностике и лечению.

Наиболее распространенным из вышеперечисленных синдромов, вероятно, является нарушение нормальной циркуляции тканевой жидкости и лимфы во всех отделах лимфатического региона — в прекапиллярном, капиллярном и сосудистом русле и синусах регионарных лимфоузлов. Целенаправленное воздействие на эти дренажные циркуляторные процессы способно не только уменьшить отежные и застойные явления в органах и тканях, но и стимулировать обменные процессы в экстрацеллюлярном матриксе и активировать процессы миграции лимфоидных клеток в тканях, их способность к трансэндотелиальному транспорту.

С этой целью обосновано применение средств, стимулирующих функциональную активность сосудистых лимфатических сетей типа биофлавоноидов [9], а также препаратов, создающих осмотические градиенты в тканях. Учитывая регионарную организацию лимфатической системы, важно определение зон введения препаратов такого рода.

Новым направлением воздействий такого рода является применение препаратов, основанных на факторах роста эндотелия, стимулирующих процессы неоангиогенеза и неоваскулогенеза.

Применение такого подхода может быть реализовано путем применения трех основных подходов. Во-первых, могут быть использованы препараты на базе самих факторов роста, моноклональных антител к ним или их ингибиторов [10]. Во-вторых, могут быть трансплантированы аутологичные прогениторные клетки с высоким потенциалом к продукции ростовых факторов [11]. И, в-третьих, могут быть трансплантированы гены, несущие структуры, ко-

дирующие способность к синтезу и продукции факторов роста [10].

Применение стволовых клеток костного мозга достоверно улучшает перфузию миокарда путем стимуляции неоангиогенеза. Важнейшим свойством этих клеток является секреция биологически активных веществ, обладающих антиапоптотическим и ангиогенным эффектом. Также из костного мозга можно получить фракции клеток с выраженным свойством стимулировать неоангиогенез и активно участвовать в росте новых сосудов — т.н. эндотелиальных прогениторных клеток. Экспериментальные и клинические исследования показали высокую эффективность их применения [12].

В ишемизированную зону путем инъекций в мышцы и непосредственно в кровоток вводятся специально созданные генноинженерные конструкции, содержащие в себе гены факторов неоангиогенеза (фактора роста эндотелия сосудов, фактора роста фибробластов, ангиогенина и др.). При введении этих конструкций в организм они начинают работать и синтезировать необходимые биологически активные вещества в достаточных количествах. Эти вещества оказывают стимулирующее влияние на рост новых сосудов в ишемизированной зоне, что в конечном итоге приводит к снижению степени ишемии ткани [5].

Помимо индукции ангиогенеза и васкулогенеза с помощью ростовых факторов, хорошо себя зарекомендовали и хирургические методы коррекции лимфатического сосудистого русла и стимуляции лимфотока. Среди этих методов высокой эффективностью обладают способы частичной эндоскопической фасциэктомии, которая способствует перенаправлению тока жидкости в лимфатическое русло и ускорению смены фаз течения раневого процесса. Такие оперативные вмешательства приводят к уменьшению числа рецидивов язвы через 1, 2, 4 года в послеоперационном периоде.

Введение осмотических градиентов и препаратов, повышающих сократительную активность мышечного слоя лимфатических сосудов, с помощью межжестистых и других проекционных инъекций приводит к уменьшению скорости артериальной рекурренции и к увеличению объема лимфатического тока на фоне электростимуляции. Одномоментные двухэтапные объемредуцирующие вмешательства с применением липосакции и эндоскопической фасциотомии также способствуют увеличению скорости лимфатического оттока [13].

Более выраженные позитивные измене-

ния отмечены на фоне комбинации сочетанной лимфостимуляции и клеточных технологий (местное лечение язв активированными лимфоцитами в составе сорбционной композиции) по сравнению со стандартным лечением.

Естественно, в качестве объекта для коррекции нарушенных функций лимфатической системы выступают сами лимфоидные клетки, находящиеся в тканях очага поражения, в регионарных лимфоузлах или центральных лимфоидных органах. Множество описанных на сегодня лекарственных средств и биологических агентов способны целенаправленно воздействовать на степень дифференцировки, адгезивную, функциональную и миграционную активность лимфоидных клеток. И здесь вопрос стоит не столько в наличии терапевтических агентов, сколько в их грамотном и контролируемом применении. Применение средств, модифицирующих свойства лимфоидных клеток, перспективно не только по причине их важнейших функций в поддержании состояния биологической безопасности организма, но и в связи с их способностью продуцировать большое число регуляторных факторов, вовлекающих в интегративные процессы значительное число кооперирующих клеток по принципу каскадных реакций.

И, наконец, лимфоидные клетки, как уже упоминалось выше, сами могут служить терапевтическим агентом при их экстракорпоральной модификации и последующей трансплантации. Наиболее перспективным здесь является использование аутологичных гемопоэтических и мезенхимальных стволовых клеток.

Лимфатическая система является и удобным способом т.н. «адресной» доставки лекарственных препаратов в зону поражения. Способы «лимфотропной терапии» подразумевают попадание в корни лимфатического русла лекарственных веществ, введенных путем обычных инъекций в определенные зоны проекции внутренних органов, с дальнейшим продвижением по разветвленному лимфатическому руслу к органу-мишени. Существует и целый ряд лекарственных препаратов (например, биофлавоноиды), обнаруживающих тропизм к лимфоидным органам и проявляющих свое воздействие путем модификации функций лимфатических сосудов и лимфоузлов [9].

В первом случае повышается эффективность лекарственных воздействий и появляется возможность существенно снизить применяемые дозировки препаратов и уменьшить вероятность развития побочных негативных эффек-

тов и лекарственных осложнений. Во втором случае можно значительно усилить дренажные потенции лимфатического региона и уменьшить выраженность отеочного синдрома.

Задачу повышения эффективности применения лекарственных средств можно решить и с помощью методов фармакогенетики. Как известно, в ряде случаев отреагированность (responsiveness) пациента на лекарственные воздействия, как и многие другие физиологические реакции, находится под генетическим контролем [14]. В зависимости от полиморфизма ряда генов, выявляемого по результатам SNP-анализа, или экспрессионного профиля значительного числа генов, выявляемого по результатам транскриптомного анализа, удастся выделить генетические признаки отреагированности или неотреагированности пациента на лечение определенным лекарственным препаратом. Среди генов, анализ которых оказался наиболее информативным, оказались гены, кодирующие структуру макромолекул, экспрессированных на поверхности лимфоидных клеток, макромолекул, обеспечивающих рецептор-индуцированную передачу внутриклеточных сигналов, HLA-молекул II класса, молекул клеточной адгезии, путей передачи внутриклеточного сигнала взаимодействия рецепторов с лигандами цитокинов и хемокинов и белкового синтеза. Наиболее демонстративными здесь оказались результаты генетического анализа эффективности применения препаратов, блокирующих активность такого провоспалительного цитокина, как фактор некроза опухоли, при лечении системных заболеваний соединительной ткани [15].

Эти результаты находят свое логическое обоснование с учетом полученных нами данных о прямой зависимости интенсивности продукции целого ряда цитокинов лимфоидными клетками человека от структуры полиморфных участков промоторных зон соответствующих генов [16]. Об этом же свидетельствуют и наши данные об ассоциированности вариантов течения заболеваний человека с аллельными вариантами генов цитокинов [17].

Очередным путем оптимизации нарушенных функций отдельных составляющих единой лимфатической системы является оптимизация состояния соединительной ткани и ее компонентов — клеточных элементов, коллагеновых структур, протеогликанов, экстрацеллюлярного матрикса, сбалансированной системы ферментативного цикла металлопротеиназ и тканевых ингибиторов металлопротеиназ матрикса, сериновых протеаз и межклеточной воды,

образующей интерстициальную жидкость и лимфу. Последняя не только обеспечивает возможность межклеточных контактов, но и является средой, содержащей множество регуляторных факторов, включая цитокины, стероиды, микроэлементы и т.п.

Важнейшим регулятором состава лимфы являются лимфоузлы. Так, после прохождения лимфоузла содержание таких свободных жирных кислот в оттекающей лимфе, по сравнению с притекающей к лимфоузлу, как пальмитиновая, линолевая, олеиновая и т.п., снижается в 3-6 раз. С другой стороны, концентрация ряда таких важнейших микроэлементов, как магний и цинк, в лимфе превышает их концентрацию в сыворотке крови в 4-5 раз [18]. Эти данные еще раз подтверждают наше заключение об относительном характере лабораторных показателей состояния организма, сделанных на основании исследования не тканевых, а сывороточных образцов.

Эффективным средством коррекции состояния соединительной ткани, экстрацеллюлярного матрикса, интерстициальной жидкости и лимфы являются сорбентные технологии. Пройдя путь от неспецифических сорбентов, применяемых в виде энтеросорбентов, гемосорбентов и аппликационных сорбентных материалов, удаляющих из организма высокомолекулярные соединения любой природы, на современном этапе наибольшие перспективы имеют, несомненно, имunosорбенты и другие высокочувствительные сорбенты, с иммобилизованными молекулами — ловушками к определенным макромолекулам с известными центрами связывания. Таким образом, используя различные технические приемы в виде колонок, временных покрытий и контейнеров, возможно удалять из организма практически любые экзогенные токсические или избыточно продуцируемые молекулы с патогенным эффектом.

В заключение необходимо отметить, что лимфатическая система представляет собой типичную морфофункциональную систему, имеющую собственный материальный субстрат в виде лимфатических капиллярных и сосудистых сетей, центральных и периферических лимфоидных органов и лимфоидных клеток. Эта система интегрирована в соединительную ткань и осуществляет интегративные функции по поддержанию водного, белкового, минерального, тканевого и клеточного постоянства внутренней среды организма. Как и другие системы организма, она подвержена многоуровневой системе регуляторных воздействий,

причем значительная часть регуляторных сигналов в виде информационных макромолекул продуцируется внутри самой лимфатической системы в виде синтезируемых лимфоцитами интерлейкинов, ростовых факторов, молекул адгезии и т.п. Огромным регуляторным потенциалом обладают и сами лимфоидные клетки, приобретающие в процессе дифференцировки динамично меняющиеся свойства экспрессировать на клеточной мембране и продуцировать во внеклеточную среду регуляторные макромолекулы.

Как и всякая анатомо-физиологическая система, лимфатическая система подвержена патогенным воздействиям факторов внешней среды и, вследствие достаточно сложной внутренней структуры, способна индуцировать целый ряд лимфопатологических состояний и синдромов.

Однако любые лечебные воздействия, направленные на нормализацию функций лимфатической системы, оказывают санирующий эффект при большинстве заболеваний человека. Естественно, что профилактические воздействия, направленные на восстановление нарушенных функций лимфатической системы на доклиническом этапе, ведут к повышению резистентности организма к воздействию неблагоприятных факторов внешней среды и эндогенно формирующимся патологиям.

При этом как лечебные, так и профилактические воздействия на лимфатическую систему должны быть направлены на нормализацию всех ее составляющих, на восстановление дренажных функций лимфатических капилляров и сосудов, на стимуляцию детоксикационных и эффекторных функций лимфоидных клеток и лимфоидных органов и на оптимизацию состояния системы соединительной ткани с ее клеточными и экстрацеллюлярными компонентами.

Литература

1. Seidinger D., Weigel G., Schwarzingen I. et al. Depletion of endothelial progenitor cells in the peripheral blood of patients with rheumatoid arthritis // *Circulation*. 2005. 111. 204–211.
2. Hlatky M.A., Ashley E., Quertermous T. et al. Matrix metalloproteinase circulating levels, genetic polymorphisms, and susceptibility to acute myocardial infarction among patients with coronary artery disease // *Am. Heart J.* 2007. 154. 1043–1051.
3. Pollanen P.J., Karhunen P.J., Mikkelsen J. et al. Coronary artery complicated lesion area is related to functional polymorphism of matrix metalloproteinase 9 gene: an autopsy study // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2001. 21. 1446–1450.
4. Mineur P., Colige A.C., Deroanne C.F. et al. Newly identified biologically active and proteolysis-resistant VEGF-A isoform VEGF111 is induced by genotoxic

agents // *J. Cell. Biol.* 2007. 17. 179. 1261–1273.

5. Forslow A., Liu Z., Sundqvist K.G. Receptor communication within the lymphocyte plasma membrane: a role for the thrombospondin family of matricellular proteins // *Cell. Mol. Life Sci.* 2007. 64. 66–76.
6. Doyen V., Rubio M., Braun D. et al. Thrombospondin 1 is an autocrine negative regulator of human dendritic cell activation // *J. Exp. Med.* 2003. 198. 1277–1283.
7. Carpizo D., Iruela-Arispe M.L. Endogenous regulators of angiogenesis – emphasis on proteins with thrombospondin – type I motifs // *Cancer Metastasis Rev.* 2000. 19. 159–165.
8. Бородин Ю.И., Труфакин В.А., Любарский М.С. и др. Очерки по клинической лимфологии. Новосибирск, 2001. 5–8.
9. Borodin Yu.I., Trufakin V.A., Lubarsky M.S. et al. Essays on clinical lymphology. Novosibirsk, 2001. 5–8.
10. Бородин Ю.И., Зыков А.А. Фармакологические средства, стимулирующие дренажную функцию лимфатической системы // *Фармакология и токсикология*. 1989. 2. 106–110.
11. Borodin Yu.I., Zykov A.A. Pharmacologic means stimulating drainage function of the lymphatic system // *Pharmacology and Toxicology*. 1989. 2. 106–110.
12. Burris H., Rocha-Lima C. New therapeutic directions for advanced pancreatic cancer: targeting the epidermal growth factor and vascular endothelial growth factor pathways // *Oncologist*. 2008. 13. 3. 289–298.
13. Pagani F.D., DerSimonian H., Zawadzka A. et al. Autologous skeletal myoblasts transplanted to ischemia-damaged myocardium in humans. Histological analysis of cell survival and differentiation // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003. 41. 879–888.
14. Бочков Н.П., Константинов Б.А., Гавриленко А.В. и др. Технологии генетической инженерии в лечении хронической ишемии нижних конечностей // *Вестник РАМН*. 2006. 9–10. 6–11.
15. Bochkov N.P., Konstantinov B.A., Gavrilenko A.V. et al. Gene engineering technologies in treatment of chronic lower extremity ischemia // *Vestnik RAMN*. 2006. 9–10. 6–11.
16. Любарский М.С., Шевела А.И., Смагин А.А. Лимфедема конечностей. Новосибирск, 2001. 123.
17. Lubarsky M.S., Shevela A.I., Smagin A.A. Lymphedema of extremities. Novosibirsk, 2001. 123.
18. Коненков В.И. Медицинская и экологическая иммуногенетика. Новосибирск, 1999. 250.
19. Konenkov V.I. Medical and ecological immunogenetics. Novosibirsk, 1999. 250.
20. Van der Pouw Kraan T.C., Wijbrandts C.A., Van Baarsen L.G. et al. Responsiveness to anti-tumor necrosis factor therapy is related to pre-treatment tissue inflammation levels in rheumatoid arthritis patients // *Ann. Rheum. Dis.* 2008. 67. 563–566.
21. Коненков В.И., Ракова И.Г., Авдошина В.В. и др. Связь аллельных вариантов промоторных участков генов IL-2 (T-330G), IL-4 (C-590T) и IL-10 (C592A) с уровнем спонтанной продукции цитокинов in vitro мононуклеарными клетками периферической крови здоровых жителей Сибири европеоидного происхождения // *Медицинская генетика*. 2006. 3. 46–50.

Konenkov V.I., Rakova I.G., Avdoshina V.V., Smolnikova M.V., Guelfgat E.L. Connection of allelic variants of promoter areas of IL-2 (T-330G), IL-4 (C-590T) and IL-10 (C592A) genes with the level of spontaneous cytokine production in vitro by mononuclear cells of peripheral blood in healthy europeid aborigines of Siberia // Medical genetics. 2006. 3. 46–50.

17. Коненков В.И., Смольникова М.В., Прокофьев В.Ф. и др. Аллельные варианты генов IL-4, IL-10 и TNF- α при ВИЧ инфекции // Цитокины и воспаление. 2002. 1. 1. 29–33.

Konenkov V.I., Smolnikova M.V., Prokofyev V.F. *et al.* Allelic variants of genes IL-4, IL-10 and TNF- α in

HIV infection // Cytokines and inflammation. 2002. 1. 1. 29–33.

18. Асташова Т.А., Анцырева Ю.А., Казаков О.В., Морозов С.В. Лимфатическая система в механизме окислительного гомеостаза при моделировании циркуляторных нарушений и их коррекция низкоэнергетическим лазерным излучением. // Бюлл. СО РАМН. 2005. 1. 74–79.

Astashova T.A., Antsireva Yu.A., Kazakov O.V., Morozov S.V. Lymphatic system in the mechanism of oxygenating homeostasis in modeling circulatory disorders and their correction with low-energy laser radiation // Bulletin SB RAMS. 2005. 1. 74–79.

CELLULAR, VASCULAR AND EXTRACELLULAR COMPONENTS OF THE LYMPHATIC SYSTEM

Vladimir Iosifovich KONENKOV, Viktor Fedorovich PROKOFYEV, Alla Vladimirovna SHEVCHENKO, Elena Vladimirovna ZONOVA

Research Institute of clinical and experimental lymphology SB RAMS
4, Ac. Timakov str., Novosibirsk, 630117

The ideas of the authors on main functions of the lymphatic system, which includes lymphoid organs, fixed and freely migrating lymphoid cells, lymphatic capillary and vascular nets, as well as interstitial fluid, lymph, connective tissue and extracellular matrix are formulated in the article.

Joint activity of all these components helps realize protective, defensive functions of the lymphatic system aimed at preserving the body's internal medium constancy by realizing drainage, detoxic, transport and effector functions of the lymphatic system.

Morphofunctional unanimity of all the lymphatic system components enables it to play a key role in providing human health, while its dysfunction results in development of major pathologic processes.

Key words: lymphatic system, lymphoid cells, lymph, lymphatic vessels, lymphatic nodes.

Konenkov V.I. — Institute director, MD, professor, academician of RAMS

Prokofyev V.F. — leading research worker of clinical immunology laboratory, cand. med. sciences

Shevchenko A.V. — research worker of clinical immunology laboratory, cand. med. sciences

Zonova E.V. — Head of therapy department, cand. med. sciences