

БИОХИМИЯ

© ТИТОВ В.Н., 2016

УДК 612.015:547.295]:612.423

Титов В.Н.

ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ, ТРИГЛИЦЕРИДЫ, ХИЛОМИКРОНЫ, ЭНДОПЛАЗМАТИЧЕСКАЯ СЕТЬ, ПАРАКРИННО РЕГУЛИРУЕМЫЕ СООБЩЕСТВА КЛЕТОК И СТАНОВЛЕНИЕ В ФИЛОГЕНЕЗЕ СИСТЕМЫ ЛИМФОТОКА

ФБГУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава РФ, Москва

Согласно филогенетической теории общей патологии необходимость в снабжении клеток *in vivo* экзогенными жирными кислотами (ЖК) — субстратами для выработки энергии — и физико-химические параметры ЖК привели к формированию (вначале в одном паракринно регулируемом сообществе клеток (ПС)) системы переноса ЖК через гидрофильную межклеточную среду в форме триглицеридов в составе гидрофобных хиломикрон (ХМ) — от энтероцитов, где они образованы, к клеткам, в которых они депонированы. Систему переноса ХМ через водную межклеточную среду сформировало, мы полагаем, анатомическое соединение канальцев эндоплазматической сети энтероцитов и этих же канальцев клеток рыхлой соединительной ткани (РСТ) в ПС энтероцитов с образованием наиболее ранней в филогенезе системы направленного переноса, лимфотока. Это и явилось прообразом лимфатической системы; первое биологическое предназначение ее — перенос ЖК ко всем клеткам, минуя гидрофильную межклеточную среду. Со временем лимфатическая система объединила в единую систему все ПС *in vivo* и стала основой формирования органов и систем органов. Объединение в одной структуре эпителиальных и соединительнотканых клеток РСТ оказалось основой того, что на более поздних ступенях филогенеза лимфатическая система стала при выраженном усложнении ее структуры (формировании лимфатических узлов) сочетать: а) реализацию первичной биологической функции трофологии (функции питания) с биологической функцией адаптации; б) более поздние на ступенях филогенеза биологические реакции врожденной и приобретенной иммунной защиты и, вероятно, в) участие в гидродинамике дистальных отделов замкнутого большого круга кровообращения. Механизмы осмотического «проталкивания» лимфы имеют много общего с иницированием потока спинномозговой жидкости в центральной нервной системе и движением первичной мочи в канальцах нефрона.

Ключевые слова: хиломикроны; эндоплазматическая сеть; лимфатическая система; паракринные сообщества клеток; иммунная система.

Для цитирования: Титов В.Н. Жирные кислоты, триглицериды, хиломикроны, эндоплазматическая сеть, паракринно регулируемые сообщества клеток и становление в филогенезе системы лимфотока. Клиническая лабораторная диагностика. 2016; 61 (6): 324-334

DOI 10.18821/0869-2084-2016-61-6-324-334

Titov V.N.

THE FATTY ACIDS, TRIGLYCERIDES, CHYLOMICRONS, ENDOPLASMIC RETICULUM, PARACRINE REGULATED CELLS' CENOSISES AND BECOMING OF LYMPH FLOW SYSTEM IN PHYLOGENESIS

The Russian cardiologic R&D production complex of Minzdrav of Russia, 121552 Moscow, Russia

According phylogenetic theory of general pathology, necessity in supply of cells *in vivo* with exogenous fatty acids-substrates for gaining energy and physical-chemical parameters of fatty acids resulted in development (initially in single paracrine regulated cenosis of cells) of system of fatty acids transfer through hydrophilic inter-cellular medium in form of triglycerides in composition of hydrophobic chylomicrons - from enterocytes where they were developed to cells into which they were deposited. It is assumed that system of transfer of hydrophobic chylomicrons through aqueous inter-cellular medium was developed by anatomic combination of tubules of endoplasmic reticulum of enterocytes and the same tubules of cells of areolar tissue in paracrine regulated cenosis of cells of enterocytes with development of the most early in phylogenesis system of directed transfer; lymph flow. This occurrence became a prototype of lymphatic system; its first biological predestination is transferring of fatty acids to all cells escaping hydrophilic inter-cellular medium. With time, the lymphatic system all paracrin regulated cenosis of cells *in vivo* united in single system and became the foundation of development of organs and systems. The unification of epithelial and connective tissue cells of areolar tissue in single structure turned out to become the basis that at later stages of phylogenesis the lymphatic system began, under expressed convolution of its structure (development of lymphatic nodes), to combine: а) implementation of primary biological function of trophology (function of nutrition) with biological function of adaptation; б) later biological reactions of inherited and acquired immune defense at stages of phylogenesis and, probably, в) participation in hydrodynamics of distal sections of closed systemic blood circulation. The mechanisms of osmotic "pushing" of lymph have a lot of common with initiation of stream of cerebrospinal fluid of central nervous system and flow of primary urine in tubules of nephron.

Key words: chylomicrons; endoplasmic reticulum; paracrine regulated cenosis of cells; immune system.

Для корреспонденции: Титов Владимир Николаевич, д-р мед. наук, проф., рук. лаб. клинической биохимии липопротеинов Института клинической кардиологии ФБГУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава РФ, 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15-а, тел. (495) 414-63-10; e-mail: vn_titov@mail.ru

For citation: Titov V.N. The fatty acids, triglycerides, chylomicrons, endoplasmic net, paracrine regulated cells' cenosises and becoming of lymph flow system in phylogenesis. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)* 2016; 61 (6): 324-334. (in Russ.)

DOI: 10.18821/0869-2084-2016-61-6-324-334

For correspondence: Titov V.N., doctor of medical sciences, professor, head of laboratory of clinical biochemistry with course of molecular medicine. e-mail: vn_titov@mail.ru

Conflict of interests. The author declares absence of conflict of interests.

Financing. The study had no sponsor support.

Received 19.10.2015
Accepted 15.12.2015

В соответствии с филогенетической теорией общей патологии все живые организмы, независимо от того, вид ли это *Homo sapiens* или располагающийся ниже в иерархии эволюционного развития, обладают развитыми системами, которые призваны в первую очередь реализовать: а) биологическую функцию трофологии (функцию питания); б) биологическую функцию гомеостаза (для всех клеток в межклеточной среде всегда всего должно хватать) и в) биологическую функцию эндэкологии (в межклеточной среде всегда «чисто»). В простом функциональном ассоциате всего-то из семи клеток одна из них лишена прямого контакта с внеклеточной средой, и исполнение трех биологических функций становится критичным. Все одноклеточные активно реализуют вариант внеклеточного пищеварения; при этом каждый организм регулирует функцию гомеостаза на аутокринном (клеточном) уровне. С выделением катаболитов путем экскреции (экзоцитоза) в окружающую среду проблем тоже не возникает.

Однако эволюционное развитие облигатно требовало формирования многоклеточных организмов, что в итоге и произошло. Согласно филогенетической теории общей патологии на самых ранних ступенях филогенеза функционально разные клетки сформировали паракринно регулируемые сообщества (ПС). Регулируют биологические функции и биологические реакции в них гуморальные медиаторы, которые и сформировали локальную паракринную регуляцию, самостоятельную в каждом ПС. Если продолжительность действия гуморального медиатора составляет доли секунды, вне сомнения, это регулятор начал функцию на уровне ПС. В едином пуле межклеточной среды ПС не были отделены друг от друга; и чтобы действие паракринной регуляции было реально локальным, длительность действия гуморальных медиаторов не превышала времени пассивной диффузии его в водной среде в пределах одного ПС.

Первичные ассоциаты функционально разных индивидуальных клеток мы назвали сообществами. Этот термин в большей мере характерен для социологии. Мы полагаем, что социология — не что иное как распространение (экстраполяция) принципов общей биологии на общество, на социум одного биологического вида — *Homo sapiens*. И говоря (согласно филогенетической теории общей патологии) о семи биологических функциях, мы всегда держим в голове и восьмую, биологически и социально значимую, — функцию самосохранения; она одинаково важна как в общей биологии, так и в социологии. Именно она нередко определяет поведение *Homo sapiens* в тех случаях, когда оно противоречит здравому смыслу, когнитивной биологической функции, интеллекту.

ПС — структурная и функциональная единица каждого из органов. Общепринято в качестве примера струк-

туры и функции ПС рассматривать нефрон. Тысячи ПС — нефронов составляют парный орган — почки, который реализует одновременно биологические функции гомеостаза, эндэкологии и биологическую функцию адаптации. В клинике без достаточных на то оснований почки воспринимают как орган, который регулирует артериальное давление (АД); на самом деле ранние в филогенезе почки к регуляции филогенетически позднего АД отношения не имеют. В то же время при каждом патологическом процессе в почках действительно происходит активация биологической функции адаптации, биологической реакции компенсации и повышение АД в проксимальном отделе артериального русла. Однако повышение АД в проксимальном отделе регулировано с уровня организма, а не гуморальными медиаторами ПС нефрона и не в почках, а с уровня сосудодвигательного центра продолговатого мозга.

ПС состоит из трех пулов функционально разных клеток. 1. Специализированные клетки, которые реализуют специфичную функцию ПС. 2. Пул клеток рыхлой соединительной ткани (РСТ); они секретируют паракринные гуморальные медиаторы, реализуют биологическую функцию гомеостаза, эндэкологии и адаптации, депонируют субстраты. 3. Клетки, которые формируют локальный перистальтический насос и осуществляют локальную перфузию ПС, реализуя биологические функции питания, гомеостаза, биологическую функцию эндэкологии и адаптации. Самыми ранними сократительными клетками локальных перистальтических насосов в каждом ПС стали перициты; они, кольцеобразно охватывая трубчатую структуру из монослоя эндотелия (мезотелия), сокращаясь, последовательно формируют волну перистальтики. Позже в локальном перистальтическом насосе перициты сменили расположенные по спирали гладкомышечные клетки. Инициатором перистальтического сокращения гладкомышечных клеток стали циклические превращения NO — оксида азота в окислы (NO₂ и NO₃). Это подробно изложено нами ранее [1].

ПС энтероцитов и биологическая функция трофологии (питания), биологическая реакция экзотрофии. У высших организмов, приматов и *Homo sapiens* фундамент биологической функции питания — ПС энтероцитов, которые стали основой реализации биологической функции гомеостаза и функции адаптации. Длительно на ступенях филогенеза они шаг за шагом сформировали систему пищеварения, желудочно-кишечный тракт, печень и поджелудочную железу. В ПС энтероцитов специализированными клетками являются: а) энтероциты; б) клетки локального перистальтического насоса и в) пул РСТ. Последние синтезировали и секретировали, начиная со ступеней внеклеточного пищеварения, все протеазы, липазы, гидролазы и фосфолипазы, гуморальные (гормональные), локальные медиаторы системы

пищеварения. Клетки РСТ депонируют и субстраты, в том числе полярные жирные кислоты (ЖК) в форме неполярных, гидрофобных триглицеридов (ТГ) и глюкозу в форме гидрофильного гликогена. *In vivo* нет гормонов, которые не были бы синтезированы клетками РСТ в ПС за миллионы лет до централизованной системы желез внутренней секреции, нейросекреторных ядер гипоталамуса и ретикулярной формации ствола мозга.

На более поздних ступенях филогенеза клетки РСТ в ПС энтероцитов сформировали специализированные жировые клетки. Они стали реализовывать три биологические реакции; а) поглощение ЖК в форме ТГ в составе липопротеинов (ЛП); б) депонирование ТГ в «каплях» липидов, избегая формирования «эндоплазматического стресса», в) освобождение ЖК в межклеточную среду ПС в форме незатерифицированных, полярных ЖК (НЭЖК) после гидролиза ТГ — эфиров трех ЖК с трехатомным спиртом глицерином. В межклеточной среде и в плазме крови приматов и человека в пренатальном периоде НЭЖК связывает и переносит к клеткам липидпереносящий белок α -фетопротеин; в постнатальном периоде эту функцию выполняет иной, специализированный липидпереносящий белок альбумин.

Альфа-фетопротеин — гликопротеин с молекулярной массой 69 кДа; состоит из одной полипептидной цепи, включает \approx 600 остатков аминокислот. Этот глобулин содержит \approx 4% углеводов. После сравнения состава плазмы крови в позднем пренатальном и раннем постнатальном периоде у человека установлено, что до рождения все ЖК в плазме крови переносит α -фетопротеин, а уже через 3 нед после рождения все ЖК в плазме связывает альбумин. Определено это вероятно потому, что α -фетопротеин, который синтезировали клетки РСТ в ПС энтероцитов, а позже гепатоциты, имеет более простую структуру полипептида, содержит гликопротеины и с более высокой аффинностью связывает менее гидрофобные мононенасыщенные ЖК (МЖК) с одной двойной связью ($-C=C-$, ДС) и ненасыщенные ЖК (ННЖК) с двумя—тремя ДС. Структура альбумина более сложна; альбумин состоит из трех идентичных доменов, содержит большое число дисульфидных связей ($-S-S-$) и не содержит гликопротеинов. Специфично альбумин связывает всего-то две ЖК и столько же может связать неспецифично.

Являясь универсальным липидпереносящим протеином, альбумин активно связывает как физиологичные, так и афизиологичные НЖК, МЖК и ННЖК при условии, что длина их не превышает С18. Афизиологичные ЖК: 1) ЖК с нечетным числом атомов углерода в цепи; 2) трансформы МЖК; 3) ЖК с разветвленной цепью; 4) ЖК с ароматическими кольцами; 5) дикарбоновые ЖК; 6) ЖК с длиной более С26; 7) конъюгированные ННЖК с афизиологичным расположением ДС; 8) МЖК и ННЖК иных групп, кроме ω -6 и ω -9, например ω -7 С16: 1 пальмитолеиновая МЖК. Гепатоциты подвергают их оптимизации; органеллы именуемые пероксисомами, используя биохимические реакции α -, ω - и β -окисления, превращают ЖК в те, которые можно хотя бы частично окислить в митохондриях с наработкой АТФ; короткие дикарбоновые ЖК почки экскретируют с мочой. Важно понять, какую роль в превращениях в клетках ЖК могут иметь микротрубочки цитоскелетона [2].

Клетки РСТ в ПС энтероцитов стали предшественниками раннего филогенетического пула висцеральных жировых клеток (ВЖК) сальника и филогенетически

позднего пула инсулинозависимых, подкожных адипоцитов. ПС энтероцитов стали основой формирования гепатоцитов, липопротеинов высокой, низкой и очень низкой плотности (ЛПВП, ЛПНП И ЛПОНП) синтеза желчных кислот, анатомически, функционально специализированных макрофагов Купфера и поджелудочной железы с ее панкреатической липазой, α - и β -клетками островков Лангерганса и синтезом глюкагона и инсулина. Реализация ВЖК и адипоцитами на более поздних ступенях филогенеза одновременно трех биологических функций (поглощение ЖК, депонирование их и освобождение в кровоток) привела к синтезу ими большого числа гуморальных медиаторов; это дало основание авторам сравнивать жировые клетки с эндокринными [3].

Ранние в филогенезе одноклеточные экзотрофы Археи при реализации внеклеточного пищеварения, а позже — энтероциты в одноименных ПС стали поглощать ЖК в форме НЭЖК при действии, более вероятно, CD36 транслоказы. От Архей более поздние одноклеточные бактерии аутотрофы при симбиотическом слиянии «приватизировали» систему поглощения гидрофобных ЖК в форме полярных НЭЖК из межклеточной среды и ассоциировали с альбумином. От Архей бактерии позитивно ассоциировали с митохондриями с их геномом; б) выражено гидрофобные домены (рафты) плазматической мембраны клеток, богатых сфингомиелином, на которые «заякорена» CD36 транслоказа; в) семейство белков, связывающих жирные кислоты (БСЖК) в цитоплазме. Они быстро переносят ЖК от плазматической мембраны к митохондриям, пероксисомам и к канальцам эндоплазматической сети.

И хотя русская поговорка гласит, что в чужой монастырь со своим уставом не ходят, филогенетически ранние одноклеточные аутотрофы приватизировали митохондрии вместе с их геномом. Митохондриальный геном экспрессирует синтез более 1000 индивидуальных протеинов. Со временем часть белков митохондрий стали синтезировать рибосомы эндоплазматической сети клетки-хозяина, однако экспрессию синтеза компонентов дыхательной цепи, цикла Кребса и специфичный фосфолипид (ФЛ) кардиолипин (фосфатидные кислоты), как и миллионы лет ранее, экспрессирует геном митохондрий [4].

Основную массу полярных жирных кислот БСЖК переносят к эндоплазматической сети с целью депонировать ЖК в форме ТГ и образовывать структуры для переноса, экзогенных ЖК в межклеточной среде к иным ПС. Однако в структуре самих ПС уже произошла функциональная специализация клеток; она исключила возможность депонировать ЖК в форме ТГ в самих энтероцитах. Клетки реализуют функцию всасывания не только ЖК, но избирательно всасывают моносахара (глюкозу и фруктозу), специфично поглощают более 20 гидрофильных, гидрофобных аминокислот, катионы и анионы электролитов и т. д. При функциональной специализации в ПС депонирование стало функцией клеток РСТ; на последующих ступенях филогенеза это привело к специализации пула ВЖК, которые на многие миллионы лет обеспечили реализацию *in vivo* биологических ролей трофологии, гомеостаза и биологической функции адаптации.

Эндоплазматическая сеть, формирование и перенос хиломикрон в лимфатической системе. В ПС энтероцитов тем временем возникли локальные сложности: как в пределах одного ПС через гидрофильную среду

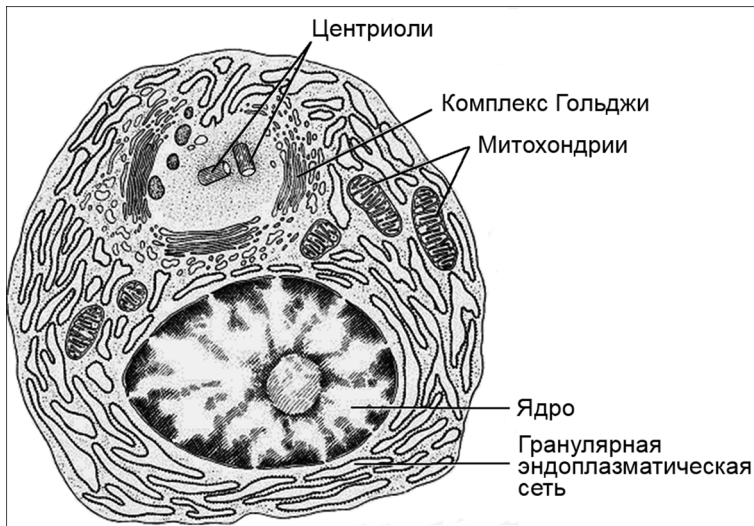


Рис. 1. Гранулярная эндоплазматическая сеть из множества канальцев, в которых происходит образование комплексов из ТГ и ассоциация их в состав ХМ.

перенести сформированные гидрофобные ТГ из энтероцитов в клетки РСТ для депонирования при отсутствии *in vivo* оптимальных переносчиков. Аполипопротеины (апо) как апоВ-100 в гидрофильной среде кровотока начали переносить ТГ в составе ЛПНП и ЛПОНП только миллионами лет позже. Мы полагаем, что начало переносу неполярных комплексов из ТГ, сформированных в эндоплазматической сети энтероцитов, в эндоплазматическую сеть клеток РСТ для депонирования положило анатомическое соединение канальцев эндоплазматической сети энтероцитов и таких же канальцев клеток пула РСТ (рис. 1). Так, мы полагаем, в системе канальцы энтероцитов + канальцы клеток РСТ в пределах одного ПС сформировался перенос выражено гидрофобных ТГ, который позволил миновать гидрофильную, межклеточную среду ПС.

Мы полагаем, что первый опыт переноса гидрофобных ТГ между клетками в системе канальцев (сосудов), образованных изначально эндоплазматической сетью двух клеток, на ступенях филогенеза воплотил новые биологические реакции и преобразовался в структурную, однопольную транспортную систему. Со временем она функционально объединила все ПС *in vivo*; эта система послужила основой формирования далее органов и систем органов на протяжении миллионов лет. На ступенях филогенеза ПС энтероцитов превратились в систему пищеварения со всеми сформированными ей органами. После свободной диффузии, паракринной регуляции в пределах одного ПС, новая система канальцев, структурно схожая с эндоплазматической сетью в клетках, стала основой формирования второго уровня тоже гуморальной, но уже векторной, структурно очерченной регуляции разных ПС гуморальными медиаторами. Это способствовало функциональному объединению ПС и на ступенях филогенеза привело к образованию анатомически очерченных органов и систем. Так, мы полагаем, в филогенезе *in vivo* произошло формирование системы однопольного лимфотока, переноса гидрофобных ХМ в среде, близкой к внутриклеточной.

Мы полагаем, что согласно филогенетической теории общей патологии методологическому приему био-

логической преемственности, единой технологии становления в филогенезе функциональных систем, в формировании потока лимфы биология вне клеток повторила ранее аутокринно накопленный опыт и сформировала прообраз лимфатической системы. На более поздних ступенях филогенеза внутриклеточный вариант функционального объединения органелл за счет канальцев эндоплазматической сети использован при функциональном объединении ПС канальцами эндоплазматической сети в систему тоже гуморальной регуляции, но уже векторной регуляции между многими ПС с образованием далее органов и органических систем.

Сосуды, образованные из эндоплазматических канальцев разных клеток, в гидрофильной, однако близкой по параметрам к среде в клетках, начали переносить ЖК в форме ХМ. Позже в филогенезе к ним добавились большие макромолекулы белка — антител [5] — и даже неоплазированные клетки [6]. Насосов система лимфотока не имеет; нет их и в эндоплазматической сети клеток. Как и в эндоплазматической сети клеток, гидрофильная среда в начальных отделах канальцев (в тканях)

по своим параметрам идентична внутриклеточной среде с подобным же содержанием протеинов, электролитов и осмотическим давлением. В проксимальных отделах лимфатических канальцев среда, сходная по осмотическому давлению электролитов с цитоплазматической средой клеток, истекает, в частности из энтероцитов, вместе с переносимыми в потоке лимфы экзогенными ЖК в форме ТГ в составе комплексов ТГ, сформированных в эндоплазматической сети энтероцитов.

Комплексы из ТГ в канальцах эндоплазматической сети энтероцитов формирует белок микросом, переносящий триглицериды (БМПТ). С ранних ступеней филогенеза канальцы эндоплазматической сети формируют акомплексы из неполярных ТГ при активности БМПТ, структурируя их далее при действии апоВ-48 в состав ХМ. Канальцы формируют и ЛП высокой плотности (ЛПВП); в их состав филогенетически ранний апоА-I структурирует полярные ФЛ и полярный спирт холестерин (ХС) и витамин Е. Низкая способность филогенетически раннего апоА-I связывать липиды — причина того, что в ЛПВП липидов мало. Умеренно гидрофобные ЛПВП энтероциты секретируют в гидрофильную межклеточную среду ПС при действии трансмембранных каскадных транспортеров.

Первичные структуры из ТГ в составе ХМ объединяет апоВ-48; его синтезируют рибосомы энтероцитов — тоже в канальцах эндоплазматической сети. При этом на поверхности комплексов из ТГ формируется полярный монослой из ФЛ (фосфатидилхолина) и спирта ХС. Выраженно гидрофобные комплексы из ресинтезированных в энтероцитах ТГ в эндоплазматической сети связывает филогенетически ранний апоВ-48 и структурирует в состав ХМ с очень большими размерами — 75—450 нм [7]. Размеры ХМ определены в первую очередь количеством и физико-химическими свойствами экзогенных ЖК. У апоВ-48 не столь много α -спиральных структур (мест связывания ТГ), однако каждый из них ассоциирует не молекулу ТГ, как в апоВ-100 ЛП, а гидрофобный комплекс из ТГ, формируя ХМ, сходные с ягодами малины. Переносить столь гидрофобные ассоциаты комплексов из ТГ в выражен-

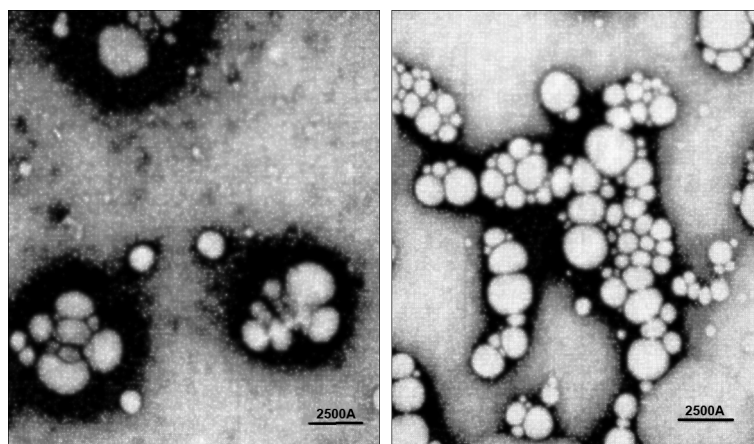


Рис. 2. Первичные комплексы из ТГ, сформированные БМСТ и ассоциированные в конгломераты при действии апоВ-48, и есть ХМ. Контрастирование фосфорновольфрамовой кислотой.

но гидрофильной среде пула межклеточной среды *in vivo* невозможно (рис. 2).

Выбывание гена *БМСТ* приводит к выраженной перегрузке энтероцитов ТГ с развитием эндоплазматического стресса и биологической реакции воспаления при отсутствии формирования комплексов из ТГ. Для синдрома резистентности к инсулину характерно накопление ТГ в энтероцитах в форме одной большой капли ТГ, повышение формирования ХМ и снижение секреции ЛПВП [8]. В поглощении энтероцитами ЖК и этерификации их в ТГ важная роль принадлежит эндогенным детергентам — желчным кислотам. Белок Нимана—Пика регулирует поглощение энтероцитами экзогенного спирта ХС, необходимого для формирования полярного монослоя липидов на поверхности комплексов из ТГ [9]; поглощение ХС происходит в филогенетически ранних рафтах (плотах) плазматической мембраны энтероцитов. При выбывании генов *БМСТ*, как и гена *аноВ-48*, ХМ не покидают энтероциты, формируя липидоз. При этом подобный глюкагону пептид, гуморальный медиатор, стимулирует поглощение энтероцитами экзогенный ЖК, этерификацию их в ТГ, формирование ХМ и секрецию их в лимфоток [10]. Повышение в пище содержания углеводов увеличивает формирование в энтероцитах комплексов из ТГ и образование ХМ [11].

Осмотическое «проталкивание» лимфы по сосудам в проксимальном направлении. В клетки эндотелия, которые образуют «слепые» концы лимфатических сосудов в тканях, встроены, вероятно, транспортеры ионов, наподобие клеточных помп, монопортеров K^+ , затрачивая при этом энергию АТФ, подобно Na^+ , K^+ -АТФазе клеток. Канальцевые помпы формируют осмолярность, близкую к цитоплазме клеток. В клетках, которые формируют лимфоотток, активно функционирует также биологическая реакция эндоцитоза, пиноцитоза. Сосуды «насосывают» межклеточную среду с более низким содержанием электролитов. Различие осмотического давления внутри лимфатических канальцев и в межклеточной среде и есть движущая сила прохождения (осмотическое «проталкивание») лимфы по всей длине системы канальцев, начиная со слепых дистальных участков. Чем ближе к проксимальной части лимфатических канальцев, тем осмотическое давление их содержимого становится

по физико-химическим параметрам более схожим с межклеточной средой.

Внутриклеточная эндоплазматическая сеть в клетках — это функционально не просто система канальцев. В гладкие и шероховатые мембраны эндоплазматической сети встроено много рибосом; они, руководствуясь специфическими матриксными РНК, не только образуют первичную (последовательность остатков аминокислот) и вторичную структуру протеинов клеток (β -складчатость и α -спирали), но формируют и «фолдинг» молекул белка — третичную, четвертичную структуру. Возможности сети к синтезу протеинов и стали основой всех более поздних в филогенезе централизованных функций лимфатической системы *in vivo* [12].

Изначально лимфатическая система сформирована из канальцев, специализированных энтероцитов и многофункциональными клетками РСТ. В силу этого канальцы потенциально стали реализовать как перенос ХМ, так и потенциальные мультифункциональные возможности клеток РСТ [5]. Система отвоза от энтероцитов ЖК в форме ТГ в составе ХМ, которые сформировали эндоплазматические канальцы на ранних ступенях филогенеза, функционируют и у *Homo sapiens*. Лимфатическая система переносит ко всем клеткам ЖК в форме ТГ в ХМ [13]. На более поздних ступенях филогенеза перенос к клеткам ЖК в форме ТГ в составе ХМ остается наиболее ранней функцией лимфатической системы. На более поздних ступенях филогенеза филогенетически ранний перенос ЖК в форме ТГ в составе ХМ завершился при вливании лимфы в филогенетически более позднюю систему венозного кровотока через *ductus thoracicus*.

Мы полагаем, лимфатическая система сформирована на миллионы лет ранее кровеносной; прообразом ее стала система эндоплазматической сети клеток. Она сформировалась вне зависимости от локальных перистальтических насосов — предшественников сосудистой системы. Перистальтические насосы являются прародителями не только сердечно-сосудистой системы, но и филогенетически позднего сердца. Сердце — измененная до неузнаваемости, но все-таки артериола мышечного типа, ранний локальный перистальтический насос в ПС. В силу этого сердце и сокращается по спирали от верхушки до аортальных клапанов. Сердце филогенетически поздно встроилось в систему локальных перистальтических насосов; совместно они функционируют многие миллионы лет. Кто же из них главный? При отсутствии реализации биологической функции локомоции все параметры сердца определяют локальные перистальтические насосы. При исполнении биологической функции локомоции на первое место выступает функция сердца, а все локальные перистальтические насосы синхронно подстраиваются к ритму сокращения миокарда.

Биологический же потенциал клеток РСТ, которые тоже являются прародителями лимфатической системы, на более поздних ступенях филогенеза реализовался в системы иммунной защиты *in vivo*, формирование регионального лимфотока и региональных лимфатических узлов, образование В- и Т-лимфоцитов, формирование систем врожденного и приобретенного иммунитета. Становление этих биологических реакций происходило в филогенезе позже в рамках реализации биологической функции адаптации и биологической функции эндоэкологии, биологически значимой системы антиген—

антитело. Изложенное выше можно обоснованно рассматривать как представление о формировании системы лимфотока на более поздних ступенях путем совершенствования структуры и усложнения функции.

Что же первично: сосудисто-сердечная или лимфатическая система? Сердечно-сосудистая и лимфатическая система, являющиеся транспортными системами циркуляции крови и потока лимфы в одном направлении, — существенно разные системы. Сравнить их функциональные возможности не резонно. Формирование лимфатической системы произошло, мы полагаем, на ранних ступенях филогенеза в организме, который состоял из множества паракринно регулируемых сообществ функционально разных клеток. Система лимфотока изначально сформирована для оттока вместе с лимфой чего-то от одних ПС и притока к другим ПС.

Если сопоставить особенности структуры локального перистальтического насоса в рамках ПС и лимфотока между разными ПС, выяснится следующее:

1. Локальный перистальтический насос (будущая артериола мышечного типа) состоит из двух слоев клеток: монослой эндотелия (мезотелия) и слой по спирали расположенных гладкомышечных клеток.

2. Предназначение перистальтического насоса в ПС — локальная перфузия межклеточной средой всех клеток; реализация биологической функции трофологии (питания), биологической функции гомеостаза, биологической функции эндозкологии и ранние варианты биологической функции адаптации.

3. Перистальтический насос в каждом ПС засасывает межклеточную среду из общего ее пула *in vivo*, перфузирует ею клетки ПС (прообраз более поздней микроциркуляции) и выводит перфузат с секретами, субстратами и катаболитами в общий пул межклеточной среды.

4. Перистальтические насосы в ПС клапанов не имеют; пассивный поток перфузионной среды (ретроградный) возможен после окончания каждой волны перистальтики. Предотвращает ретроградный поток межклеточной среды физиологичное состояние перистальтического насоса; он постоянно спазмирован. Клетки эндотелия синтезируют гуморальный медиатор эндотелин — вазоконстриктор; он все время спазмирует перистальтический насос, пока реципрокное действие NO (оксида азота) гуморального медиатора вазодилатации не инициирует расслабление гладкомышечных клеток и не сформирует волну перистальтики. В принципе, перистальтический насос — насос механический.

5. В отличие от перистальтического насоса лимфатические сосуды имеют клапаны, которые препятствуют ретроградному движению жидкости; это сразу указывает, что лимфатические сосуды формируют поток в одном направлении от одних ПС (клеток) к иным; поток переносит: а) гуморальные медиаторы; б) катаболиты и в) субстраты, которые одни ПС формируют для других.

6. Если перистальтический насос в ПС механический, то движение гидрофильной среды по лимфатическим путям осуществлено силами осмотического действия электролитов. В самых дистальных отделах, в «слепых канальцах», в тканях лимфатические сосуды содержат (нарабатывают) среду, которая по физико-химическим параметрам близка (подобна) цитоплазме. В проксимальной части лимфатических сосудов среда, схожая с параметрами цитоплазмы, оказывается разведенной до параметров, которые близки к межклеточной среде.

В литературе мнение о функции лимфатической си-

стемы далеко не равно тому, что изложено нами выше в первый раз. Часто роль лимфатической системы сравнивают с функцией сердечно-сосудистой системы, находя много общего [14], не обращая внимание на существенные различия. Если погрузиться в эмбриологию, у эмбриона человека длиной 3 мм в срок беременности 22 дня сердце уже начинает сокращаться. Позже, когда уже сформирована сердечно-сосудистая система, начинается формирование лимфатической системы, вторичной по отношению к замкнутому кругу кровообращения [15]. В отличие от сосудисто-сердечной системы, лимфатическая система это система оттока. Лимфатические сосуды пронизывают все ткани; при действии осмотического давления они, вероятно, «осушают» ткани; при этом не контактируют в дистальной части ни с артериальными, ни с венозными кровеносными сосудами.

Лимфатические сосуды с начальным диаметром, равным капиллярам, организованы *in vivo* в региональные системы. В них лимфатические сосуды вливаются в региональные узлы; сформирована эта лимфоидная ткань на ранних ступенях филогенеза клетками РСТ всех ПС. После лимфатических узлов функции специфичной лимфоидной ткани (лимфатические узлы) формируются в более крупные лимфатические протоки, которые далее собираются в единый проток — *ductus thoracicus*. Проток изливает всю собранную в интерстициальной среде лимфу в левую подключичную вену. Иные авторы считают функцию лимфатической системы рудиментарной. Может быть, лимфатическая система является вспомогательной, возможно рудиментарной, однако патология развивается реально и становление ее в филогенезе надо понять.

С позиций филогенетической теории общей патологии систему кровообращения обоснованно именовать сердечно-сосудистой; в каждом из ПС артериолы мышечного типа, их предшественники — локальные перистальтические насосы, самостоятельная функция дистального отдела артериального русла, вне системы замкнутого кровообращения существовали миллионы лет до сердца. Вместе с тем мы говорим сердечно-сосудистая систем уже на протяжении почти 400 лет, со времен У. Гарвея; так будем продолжать и далее. Однако, как только мы начинаем обсуждать функцию и регуляцию сердца и сосудов, их патологию в клинике, надо сразу вспомнить, что филогенетически *in vivo* функционирует сосудисто-сердечная система. Филогенетически артериолы мышечного типа на миллионы лет старше сердца; миллионы лет животные жили при незамкнутой системе кровообращения и при отсутствии единого сердца. Система кровообращения стала замкнутой с центральным насосом при становлении биологической функции локомоции — движения за счет сокращения скелетных миоцитов.

Формирование филогенетически поздних функций на более ранней стадии в филогенезе (эмбриогенезе) сформированных структур, является обычной реализацией методологического приема биологической преемственности. Так, система лимфотока использована *in vivo* для формирования врожденного и приобретенного иммунитета в рамках биологической функции адаптации и биологической функции эндозкологии. При формировании замкнутой системы кровообращения и локального большого круга кровообращения не было предусмотрено места для расположения пула оседлых макрофагов, которые бы реализовали биологическую функцию эндоз-

кологии, собирали бы и утилизовали биологический мусор большой молекулярной массы (эндогенные флогены, экзогенные патогены, ксенобиотики) из локального, внутрисосудистого пула межклеточной среды.

В этих условиях пул макрофагов расположился в интимае филогенетически поздних артерий эластического типа, в проксимальном отделе артериального русла. С этого момента все эндогенные флогены, экзогенные патогены при реализации биологической реакции транцитоза из пула плазмы крови через монослой эндотелия собираются и отлагаются в интимае. На более поздних ступенях филогенеза произошло формирование анатомически и функционально высокоспециализированного пула оседлых макрофагов Купфера в печени. Основными эндогенными флогенами (инициаторами воспаления) в интимае оказываются афизиологичные пальмитиновые ЛПНП, которые являются и субстратом формирования атероматозных бляшек. Атероматозные массы — частично катаболизуемые эссенциальные полиеновые ЖК (ПНЖК). Происходит этот процесс при действии неспецифичных макрофагов, которые образуются *in situ* из моноцитов гематогенного происхождения по типу моноциты → макрофаги. Атеросклероз же является синдромом дефицита в клетках ПНЖК.

Полагают, что формирование лимфатических сосудов произошло на ранних ступенях филогенеза с целью возвращения части единого пула межклеточной среды в сосудистое русло, в большой круг кровообращения. Не вызывает сомнения, что в филогенетически раннем дистальном отделе артериального русла артериолы мышечного типа переходят в обменные капилляры. На уровне капилляров реализовано функциональное взаимодействие единого пула межклеточной среды с локальным пулом внутрисосудистой среды — плазмы крови. В обменных капиллярах гидродинамическое давление крови инициирует поток в направлении капилляр → единый пул межклеточной среды, т. е. увеличивает единый пул межклеточной среды.

Рядом же в венах (венозные обменные капилляры) в силу повышения концентрации протеинов, главным образом альбумина, онкотическое давление при одинаковом осмолярном инициирует засасывание межклеточной среды в венные капилляры. Физиологично объем среды, которая вышла из капилляров в единый пул и вошла в вены, не должен отличаться. Однако гидродинамическое давление более эффективный движитель, чем онкотическое, при равном осмотическом давлении электролитов в общем и локальном пулах межклеточной среды. Не исключено, что лимфатическая система реально компенсирует меньший объем межклеточной среды, который возвращается в вены.

Физиологично перегрузку по объему большого круга кровообращения *in vivo* регулирует желудочковый натрийуретический пептид (НУП). Синтезируют этот гуморальный медиатор кардиомиоциты; при этом функция НУП началась после формирования замкнутого, большого круга кровообращения. Вероятно, лимфатическая система задействована в исполнении функции дополнительного к онкотическому осмотического электролитного насоса, перемещая межклеточную среду в направлении: единый пул межклеточной среды → внутрисосудистый локальный пул. Образование лимфатической системы произошло, вероятно, раньше формирования замкнутой системы кровообращения и синтеза желудочкового НУП.

Лимфатические сосуды сформированы монослоем

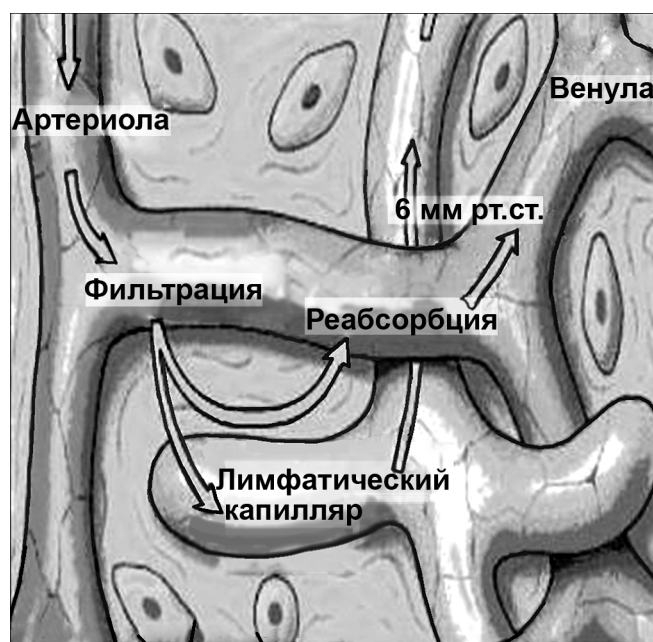


Рис. 3. После переноса ХМ гидродинамическая функция лимфатической системы является столь же функционально важной.

нефенестрированного эндотелия, который расположен на сплошной базальной мембране. Оттекая от тонкого кишечника, лимфа переносит много ХМ, которые изливаются в венозное русло системы кровообращения. Получается, что вначале *in vivo* экзогенные ЖК оттекают от энтероцитов в форме неполярных ТГ в составе ХМ, сформированных в эндоплазматической сети по лимфатическим сосудам, и только позже лимфатическая система становится компонентом наполнения венозного и артериального русла. В интерстициальное, внеклеточное пространство *in vivo* на уровне обменных капилляров в единый пул межклеточной среды в течение 24 ч выходит 20—30 л плазмы крови. На уровне венул онкотическое давление возвращает в кровяной поток более 90% межклеточной среды; лимфатические пути изливают через грудной проток примерно 2 л лимфы со всеми ХМ. По сути, дебит с кредитом сходится, и дополнительный механизм оттока межклеточной среды если и требуется, то небольшой.

Лимфа содержит те же компоненты, что и плазма крови, но протеинов большой молекулярной массы заметно меньше; определено это фильтрацией через базальную мембрану лимфатических сосудов и пиноцитозом (биологическая реакция транцитоза) через плазматическую мембрану лимфатического эндотелия. Общее содержание белка в лимфе примерно в два раза меньше, чем в плазме крови. Обычно анатомически лимфатические сосуды, артерии и вены располагаются *in vivo* рядом, однако ясности о том, какие из них филогенетически более ранние, это не добавляет (рис. 3). Такого анатомического единения «пучка» сосудов нет только в центральной нервной системе (ЦНС).

Мы полагаем, что согласно филогенетической теории общей патологии на ранних ступенях филогенеза первичная ЦНС — это орган, который сформировал собственный, локальный пул межклеточной среды в форме спинномозговой жидкости объемом 160—200 мл. ЦНС рано в

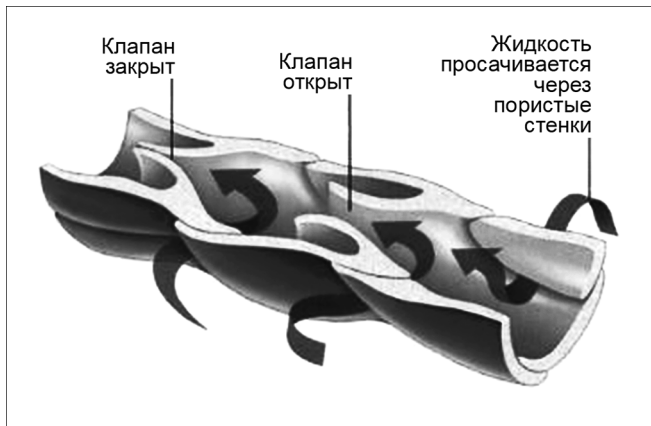


Рис. 4. Схема структуры и функции клапанов лимфатических сосудов.

филогенезе сформировала тесные функциональные связи с ПС нефрона и первичной почкой (почками). Подтверждение этому: а) большое сходство физико-химических параметров межклеточной среды в локальном пуле спинномозговой жидкости и в локальном пуле первичной мочи в канальцах нефрона; б) расположение филогенетически ранних аквапоринов (β -складчатых трансмембранных транспортеров), выведение ими излишков воды происходит в проксимальном отделе нефрона, в то время как гуморальные медиаторы аквапоринов (вазопрессин и окситоцин) секретируют нейросекреторные ядра гипоталамуса в ЦНС; в) далеко не случайным является филогенетически последовательное расположение структур реализации биологических реакций по длине ПС нефрона; г) сходные механизмы осмотического формирования потока межклеточной среды в лимфатических сосудах, в пуле спинномозговой жидкости, в АТФ-зависимой помпе желчных кислот [16] и в локальном пуле первичной мочи в канальцах нефрона.

Филогенетически наиболее ранние аквапорины располагаются в нефроне проксимально; они — последние перед собирательными трубочками и почечной лоханкой. Наиболее же поздние в филогенезе клетки, которые реализуют натрийурез и регулированы двумя НУП — желудочковым и предсердным, располагаются сразу после клубочков в прямом канальце перед проксимальными извитыми канальцами нефрона. В свете изложенного, более ясной может стать и функция квази-лимфатических периваскулярных пространств головного мозга и их связь с локальными цервикальными (шейными) лимфатическими узлами. Можно полагать, что филогенетически раннее обособление предшественников ЦНС, формирование локального пула спинномозговой жидкости, в которой движителем является осмотическое давление, вероятно, оказало влияние на дальнейшее развитие лимфатической системы. Регионально лимфа стекается в лимфатические узлы. Вероятно эта филогенетически поздняя лимфоидная ткань, лимфатические узлы, как и во всех органах *in vivo*, реализуют функцию иммунной защиты в противостоянии с экзогенным патогеном. Выдвинуто предложение пересмотреть представления о силах, которые обуславливают поток цереброспинальной жидкости в ЦНС, поскольку они в большей мере схожи с механизмами движения лимфы в лимфатических сосудах [17].

Лимфатическая система и биологическая функция адаптации; биологические реакции врожденного, приобретенного иммунитета. Лимфатическая система реализует многие стороны иммунной защиты *in vivo*, включая биологическую функцию адаптации, противомикробной и антивирусной активности [18]. Если экзогенные, инфекционные патогены проникают в интерстициальное пространство, в межклеточную среду, они оказываются и в потоке лимфы; который переносит их в региональные лимфатические узлы. Прежде чем лимфа попадет в венозный кровоток, она минует несколько региональных лимфатических узлов. В узлах в контакте с антиген-выявляемыми клетками, Т- и В-лимфоцитами происходит распознавание афизиологичных антигенных эпитопов, антигенных детерминант и запуск иммунного ответа [19], формирование иммунной части синдрома системного воспалительного ответа.

Активированные клетки лимфатических узлов вырабатывают специфичные антитела. Как сами клетки, так и синтезированные ими антитела вливаются в венозный кровоток. Специфичные клетки контролируют не только «чистоту» интерстициального пространства, единого пула межклеточной среды, лимфы в лимфатических сосудах, но и весь объем циркулирующей крови на наличие антигенных детерминант и афизиологичных макромолекул. Обусловлено это тем, что более 50% всех протеинов плазмы крови протекают за сутки по канальцам и в лимфатических узлах.

Лимфатические сосуды исполняют рано сформированную в филогенезе функцию — перенос экзогенных физиологичных и афизиологичных полярных ЖК в форме неполярных ТГ в составе сформированных в эндоплазматической сети энтероцитов ХМ. ХМ диаметром 200—800 нм от энтероцитов могут быть перенесены только в составе лимфы по лимфатическим сосудам, которые, мы полагаем, специально для этого и созданы. Секреция ХМ — результат функционального взаимодействия эндоплазматической сети энтероцитов и лимфатических сосудов [20]. Последние через лимфатические узлы, функция которых *in vivo* более поздняя и вторичная, по сравнению с переносом ЖК в форме ХМ, беспрепятственно доносят все ХМ до венозного русла. Формирование ХМ и их филогенетически ранний перенос в канальцах, которые сформированы из эндоплазматической сети разных клеток, но изначально в одном ПС клеток, является ранней функцией лимфатической системы; остальные же функции, порой столь же важные, сформировались в лимфатической системе позднее.

По мере развития позвоночных число лимфатических узлов *in vivo* возрастает; у некоторых видов животных увеличивается число лимфо-венозных анастомозов. По всей длине лимфатических сосудов располагаются клапаны, которые по структуре и функции сходны с венозными. Доминирует мнение, что это складки, образованные клетками монослоя эндотелия; мышечных клеток они не содержат и клапаны закрываются при начале ретроградного лимфотока. По иным данным, между двумя монослоями эндотелия в клапанах имеется тонкая прослойка РСТ [21]. Пульсации в лимфатических сосудах, вероятнее всего, нет; однако *in vivo* использованы все возможности, чтобы помочь изначально осмотическому движению лимфы. Происходит это путем проталкивания лимфы на основе различия осмотического давления, которое развивают электролиты в дистальных «слепых» концах лимфатических сосудов. Это тот же механизм,

который использован для движения секретов в каналах эндоплазматической сети в клетках. Сокращения скелетных мышц, пульсация гладкомышечных клеток крупных артерий мышечного и мышечно-эластического типа, изменение давления в серозных полостях — все, хоть и незначительно, но все-таки способствует потоку лимфы (рис. 4).

Согласно морфологическим критериям эмбриологии закладка иммунной системы у мышей происходит на десятый день пренатального периода, у человека — в сроки 6—7 нед и у цыпленка — на 4—5 день. Происходит ли это раньше функции сосудисто-сердечной системы, сказать трудно. Лимфатическая система сформирована у позвоночных; низшие позвоночные имеют единую гемолимфатическую систему. Рыбы располагают двумя лимфатическими системами: а) висцеральная — система пищеварения, биологическая функция трофологии и б) париетальная — во всем теле; клапанов в лимфатических сосудах у рыб еще нет. У амфибий лимфатические сосуды располагают гладкомышечными насосами. У рыб, амфибий и рептилий лимфатические сосуды не связаны с лимфоидными узлами.

У птиц в лимфатических сосудах нет насосов, и лимфа вливается в брахиоцефальную вену. Лимфатические узлы имеют только часть видов птиц. У всех млекопитающих лимфатическая система сходна с человеческой при наличии клапанов, вся лимфа протекает через лимфатические узлы и вливается в подключичную вену с низким венозным давлением. Увеличение числа лимфатических сосудов и узлов лимфоидной ткани характерно для приматов и человека при возможной функции в стенке лимфатических сосудов отдельных гладкомышечных волокон [22]. Результат — совершенство биологической функции адаптации, биологических реакций врожденного и приобретенного иммунитета [23]. Полагают, что активаторами лимфогенеза являются и оседлые, резидентные макрофаги [24]. Лимфатическая система переносит большие иммуноглобулины, синтезированные Т- и В-лимфоцитами, и лимфоидные клетки; образованы они в лимфоидной ткани, а также метастазированные клетки опухолей. Часть из них отфильтровывают иммунокомпетентные клетки лимфатических узлов при функции Толл-подобных рецепторов [25].

Дискуссия продолжается и в отношении движения лимфы. Опубликованы данные о том, что лимфатические сосуды пульсируют в такт кровеносным сосудам. Авторы придерживаются мнения, что пульсация рядом лежащих артерий — один из движителей лимфотока; это объясняет синхронизацию движения лимфы с сердцебиением. Отработаны методы, которые позволяют наблюдать пульсацию лимфатических сосудов даже небольшого диаметра. Речь идет об инфракрасной флуоресценции с использованием индоцианина зеленого; его можно вводить локально и «видеть» лимфоток. Эта технология включена в роботизированный хирургический комплекс «Да Винчи» с целью точного и безопасного выявления опухолей путем визуализации их лимфатических сосудов.

Связь движения межклеточной среды — лимфы и ликвора в локальном пуле спинномозговой жидкости — *in vivo* с сердцебиением установлена, хотя особенности функции лимфатических сосудов изучены много меньше, чем артерий. Наличие протеина — G-рецептора на мембране эндотелия лимфатических сосудов обусловлено, вероятно, тем, что белок — это рецептор, кото-

рый, вероятно, воспринимает параметры потока лимфы. Как и в сосудисто-сердечной системе, монослой эндотелия лимфатических сосудов синтезирует NO и этим определяет их тонус. Синтез же NO эндотелиоцитами, вероятно, контролируют параметры гидродинамики лимфы и реакция сдвига на поверхности эндотелия [26, 27].

Все лимфатические сосуды, начиная с мелких, снабжены системой клапанов; на месте расположения клапана сосуд немного расширяется [28]. Это придает лимфатическим сосудам весьма характерный вид. Эндотелий лимфатических сосудов состоит из клеток с более четкими контурами, которые вытянуты по длине сосуда и во многом схожи с клетками эндотелия вен. Последнее, несомненно, связано с тем, что поток лимфы реализован в условиях, подобных таким, в которых находится кровь в венах; в обоих случаях движение крови и лимфы происходит при низом гидродинамическом давлении. Только это давление проталкивания лимфы по сосудам, еще меньше, чем в венах. В лимфатических сосудах больше клапанов; в стенках их можно выявить гладкомышечные волокна [29].

При сокращении стенки сосуда лимфа продвигается по направлению к венам [30]. То же самое происходит и при сдавливании сосудов соседними органами. Обратный ток лимфы не происходит благодаря присутствию клапанов; они имеют такое же строение, как и клапаны вен. В мелких лимфатических сосудах стенка построена почти из одного эндотелия, так же как в венах сразу за обменными капиллярами. В средних и крупных сосудах можно различить, правда столь же неотчетливо, как и в венах, внутреннюю, среднюю и наружную оболочки. Направление гладкомышечных клеток во внутренней и наружной оболочках продольное, а в средней — циркулярное. Соединительнотканых волокон и гладкомышечных клеток в мелких лимфатических сосудах столь мало, что трудно дифференцировать три слоя в стенке сосудов. Вместе с тем грудной проток на срезе напоминает скорее артерию мышечного типа, чем вену [31].

При действии катехоламинов, серотонина, вазопрессина в лимфангионе (фрагмент лимфатического сосуда между двумя клапанами) внутрисосудистое давление увеличивает поток лимфы. Под влиянием ацетилхолина, окситоцина уменьшается частота и амплитуда сокращений единичных гладкомышечных клеток и снижается скорость лимфотока. Влияет на лимфоток количество ионов Na^+ , K^+ и Ca^{++} . Так, ионы Ca^{++} в малых концентрациях снижают скорость лимфотока, при большом содержании — его увеличивают. Ионы K^+ в малых концентрациях повышают частоту слабых сокращений и скорость лимфотока, в больших — вызывают длительное тоническое сокращение, падение скорости лимфотока. При изменении концентрации Na^+ в плазме крови лимфоток уменьшается в связи с изменением отношения $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$. Гипоксию сопровождает вначале снижение скорости лимфотока; далее следует лимфостаз. Не исключено, что движение лимфы по сосудам энергозависимо и, возможно, требует затраты АТФ.

Лимфостаз — патология оттока лимфы разной степени, начиная от лимфатических капилляров и периферических лимфатических сосудов конечностей до регионарных лимфатических узлов и грудного протока. Часто развиваются отеки конечностей. Хронический лимфостаз (слоновость) нижних конечностей обусловлен нарушением лимфотока в коже и подкожной клетчатке; чаще

страдают женщины. Различают врожденную и приобретенную формы лимфостаза: врожденные, первичные формы связаны с пороками развития лимфатической системы, реже — с анатомическими (вторичными) образованиями (рубцами), которые сдавливают лимфатические сосуды. Вторичный, приобретенный лимфостаз формируется по разным причинам [32]: рубцы после операций и травм, опухоли мягких тканей, специфические патологические процессы в самих лимфатических узлах, склеротические изменения в зоне узлов после их удаления, лучевая терапия, активация биологической реакции воспаления в коже, подкожной клетчатке, в лимфатических сосудах (рожистое воспаление), лимфангиомы, лимфадениты [33].

При нарушении оттока по лимфатическому руслу снижается активность резорбции; в тканях скапливается межклеточная среда, протеогликаны, эндогенные флогены — инициаторы биологической реакции воспаления [34]. Последняя, стимулируя развитие соединительной, фиброзной ткани, инициирует гиалиноз стенок мелких лимфатических и кровеносных сосудов, подкожной клетчатки, ухудшая не только лимфо-, но и параметры микроперфузии тканей с нарушением биологической реакции метаболизм—микроциркуляция, и компенсаторное повышение артериального давления в пораженных тканях. Увеличение количества межклеточной среды, повышение гидратации тканей усугубляет нарушение лимфо- и гемодинамики. Происходит утолщение кожи, подкожной клетчатки; со временем присоединяются и трофические расстройства. Кожа становится легкоранимой, что в условиях застоя лимфы создает условия для рожистого воспаления. Рецидивы биологической реакции воспаления усиливают нарушение лимфотока при развитии лимфангиом, облитерации лимфатических сосудов, фиброза кожи и подкожной клетчатки. При длительном течении заболевания развиваются гиперкератоз и гиперпигментация кожи. Рентгеноконтрастная лимфография позволяет поставить окончательный диагноз. На лимфограмме можно видеть пути оттока лимфы от пораженной конечности, наличие и уровень препятствия при вторичных формах лимфостаза.

Лимфоррея, лимфоррагия — истечение лимфы из лимфатических сосудов — развивается при ранениях лимфатических стволов (главным образом грудного протока), при повреждении их во время операции в грудной или брюшной полостях или костными фрагментами при переломе ребер с разрывом плевры, а также после операций в областях, богатых лимфатическими сосудами, например при удалении молочной железы с подмышечными лимфатическими узлами. Лимфоррея из грудного протока при ранении грудной клетки может привести к хилотораксу, хилезному асциту и перикардиту. Самопроизвольный разрыв лимфатических сосудов при лимфангиэктазии также может вызвать лимфоррею.

Скопление лимфы в ушитой ране или в тканях при тупой травме рассматривают как серому. При повреждении лимфатического сосуда в тазу, подмышечной области можно наблюдать истечение бесцветной лимфы, которое может продолжаться в течение нескольких дней. При блоке лимфотока в проксимальной части вторично расширяются лимфатические сосуды, развивается недостаточность клапанов с образованием кожных лимфангиэктазий, разрыв которых ведет к истечению хилезной (млечной) лимфы — хилорее. При хилурии моча имеет вид молока.

У девочки, которая на уроке физкультуры упала с перекладины и получила травму живота, через месяц развилась хилурия; моча стала иметь цвет молока после каждого поедания мяса. Можно полагать, что при травме произошло совместно травматическое повреждение крупного лимфатического сосуда и мочеточника с образованием патологического анастомоза. Напомним, что в середине прошлого века Hoffman впервые описал этапы формирования и секреции ХМ с лимфой в зависимости от характера пищи. Сделано это было при определении ХМ и липидов в моче всего лишь одного пациента с афизиологической хилурией.

Заключение. Согласно филогенетической теории общей патологии необходимость в снабжении всех клеток *in vivo* экзогенными ЖК — субстратами для выработки энергии и специфические физико-химические параметры ЖК привели к формированию вначале в одном ПС системы переноса ЖК через гидрофильную межклеточную среду в форме ТГ в составе гидрофобных ХМ от энтероцитов, где они образованы, к клеткам, в которых они депонированы. Систему переноса ХМ через водную межклеточную среду сформировало, мы полагаем, анатомическое соединение канальцев эндоплазматической сети энтероцитов и этих же канальцев клеток РСТ в ПС энтероцитов в наиболее раннюю в филогенезе систему направленного переноса, систему лимфотока. Это и явилось прообразом лимфатической системы; первое биологическое предназначение — перенос ЖК ко всем клеткам в обход гидрофильной межклеточной среды. Со временем лимфатическая система объединила в единую систему все ПС *in vivo* и стала основой формирования органов и систем органов. Объединение в одной структуре эпителиальных и соединительнотканых клеток РСТ явилось основой того, что на более поздних ступенях филогенеза лимфатическая система стала при выраженном усложнении ее структуры (формировании лимфатических узлов) сочетать: реализацию первичной биологической функции трофологии (функции питания) с биологической функцией адаптации и более поздние на ступенях филогенеза биологические реакции врожденной и приобретенной иммунной защиты, а также, вероятно, и участие в гидродинамике дистальных отделов замкнутого большого круга кровообращения.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА (п.п. 5—17, 19—20, 22—25, 27—34 см. REFERENCES)

1. Титов В.Н. *Филогенетическая теория общей патологии. Патогенез метаболических пандемий. Артериальная гипертензия.* М.: ИНФРА-М; 2014.
2. Алиева И.Б. Роль микротрубочек цитоскелета в регуляции барьерной функции эндотелия. *Биохимия.* 2014; 79 (9): 1188—200.
3. Чубриева С.Ю., Глухов Н.В., Зайчик А.М. Жировая ткань как эндокринный регулятор. *Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 11. Медицина.* 2008; 11 (1): 32—43.
4. Сазонова М.А. Ассоциация мутаций митохондриального генома с липофиброзными бляшками интимы аорты человека. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2015; (1): 17—28.
5. Драпкина О.М., Ивашкин В.Т. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в России. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2014; (4): 32—8.
6. Петренко В.М. Структурные основы активных движений лимфатических клапанов и их нервной регуляции. *Медицина XXI века.* 2007; 5 (6): 85—9.

26. Мелькумянц А.М., Балашов С.А. *Механочувствительность артериального эндотелия*. Тверь: ООО «Издательство «Триада»; 2005.

Поступила 19.10.15

REFERENCES

1. Titov V.N. *Phylogenetic Theory of General Pathology. The Pathogenesis of Metabolic Pandemics. Hypertension [Filogeneticheskaya teoriya obshchey patologii. Patogenez metabolicheskikh pandemiy. Arterial'naya gipertoniya]*. Moscow: INFRA-M; 2014. (in Russian)
2. Alieva I.B. The role of the microtubule cytoskeleton in the regulation of endothelial barrier function. *Biokhimiya*. 2014; 79 (9): 1188—200. (in Russian)
3. Chubrieva S.Yu., Glukhov N.V., Zaychik A.M. Adipose tissue as an endocrine regulator. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Seriya 11. Meditsina*. 2008; 11 (1): 32—43. (in Russian)
4. Sazonova M.A. Association of mutations in the mitochondrial genome lipofibroznymi human aortic intimal plaques. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*. 2015; (1): 17—28. (in Russian)
5. Saito K., Katada T. Mechanisms for exporting large-sized cargoes from the endoplasmic reticulum. *Cell. Mol. Life. Sci.* 2015; 72 (19): 3709—20.
6. Ohhasi T., Kawai Y. Proposed new lymphology combined with lymphatic physiology, innate immunology, and oncology. *J. Physiol. Sci.* 2015; 65 (1): 51—66.
7. Hussain M.M. Intestinal lipid absorption and lipoprotein formation. *Curr. Opin. Lipidol.* 2014; 25 (3): 200—6.
8. Zhang L.S., Xu M., Yang Q., Lou D., Howles P.N., Tso P. ABCG5/G8 deficiency in mice reduces dietary triacylglycerol and cholesterol transport into the lymph. *Lipids*. 2015; 50 (4): 371—9.
9. Huang L.H., Elvington A., Randolph G.J. The role of the lymphatic system in cholesterol transport. *Front. Pharmacol.* 2015; 6: 182—7.
10. Hsieh J., Trajcevski K.E., Farr S.L., Baker C.L., Lake E.J., Taher J. et al. Glucagon-Like Peptide 2 (GLP-2) Stimulates Postprandial Chylomicron Production and Postabsorptive Release of Intestinal Triglyceride Storage Pools via Induction of Nitric Oxide Signaling in Male Hamsters and Mice. *Endocrinology*. 2015; 156 (10): 3538—47.
11. Morgantini C., Xiao C., Dash S., Lewis G.F. Dietary carbohydrates and intestinal lipoprotein production. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*. 2014; 17 (4): 355—9.
12. Liao S., von der Weid P.Y. Lymphatic system: an active pathway for immune protection. *Semin. Cell. Dev. Biol.* 2015; 38: 83—9.
13. Dash S., Xiao C., Morgantini C., Lewis G.F. New Insights into the Regulation of Chylomicron Production. *Annu. Rev. Nutr.* 2015; 35: 265—94.
14. Choi I., Lee S., Hong Y.K. The new era of the lymphatic system: no longer secondary to the blood vascular system. *Cold. Spring. Harb. Perspect. Med.* 2012; 2 (4): a006445.
15. Jeltsch M., Tammela T., Alitalo K., Wilting J. Genesis and pathogenesis of lymphatic vessels. *Cell. Tissue. Res.* 2003; 314 (1): 69—84. Yen C.L., Nelson D.W., Yen M.I. Intestinal triacylglycerol synthesis in fat absorption and systemic energy metabolism. *J. Lipid. Res.* 2015; 56 (3): 489—501.
16. Suchy F.J., Ananthanarayanan M. Bile salt excretory pump: biology and pathobiology. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2006; 43 (Suppl. 1): S10—6.
17. Miyajima M., Arai H. Evaluation of the Production and Absorption of Cerebrospinal Fluid. *Neurol. Med. Chir. (Tokyo)*. 2015; 55 (8): 647—56.
18. Drapkina O.M., Ivashkin V.T. Epidemiological features of nonalcoholic fatty liver disease in Russia. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2014; (4): 32—8. (in Russian)
19. Kang S., Lee S.P., Kim K.E., Kim H.Z., Mémet S., Koh G.Y. Toll-like receptor 4 in lymphatic endothelial cells contributes to LPS-induced lymphangiogenesis by chemotactic recruitment of macrophages. *Blood*. 2009; 113 (11): 2605—13.
20. Hillman S.S., Drewes R.C., Hedrick M.S., Withers P.C. Interspecific comparisons of lymph volume and lymphatic fluxes: do lymph reserves and lymph mobilization capacities vary in anurans from different environments? *Physiol. Biochem. Zool.* 2011; 84 (3): 268—76.
21. Petrenko V.M. Structural bases of active movements lymph valves and nervous regulation. *Meditsina XXI veka*. 2007; 5 (6): 85—9. (in Russian)
22. Drewes R.C., Hillman S.S., Hedrick M.S., Withers P.C. Evolutionary implications of the distribution and variation of the skeletal muscles of the anuran lymphatic system. *Zoomorphology*. 2013; 132: 339—49.
23. Ohtani O., Ohtani Y., Li R.X. Phylogeny and ontogeny of the lymphatic stomata connecting the pleural and peritoneal cavities with the lymphatic system—a review. *Ital. J. Anat. Embryol.* 2001; 106 (2 Suppl. 1): 251—9.
24. Ji R.C. Macrophages are important mediators of either tumor- or inflammation-induced lymphangiogenesis. *Cell. Mol. Life. Sci.* 2012; 69 (6): 897—914.
25. Khan A.A., Mudassir J., Mohtar N., Darwis Y. Advanced drug delivery to the lymphatic system: lipid-based nanoformulations. *Int. J. Nanomedicine*. 2013; 8: 2733—44.
26. Mel'kumyants A.M., Balashov S.A. *Mechanosensitive Arterial Endothelium. [Mekhanochuvstvitel'nost' arterial'nogo endotelija]*. Tver': ООО «Izdatel'stvo «Triada»; 2005 (in Russian)
27. Kornuta J.A., Nipper M.E., Dixon J.B. Low-cost microcontroller platform for studying lymphatic biomechanics in vitro. *J. Biomech.* 2013; 46 (1): 183—6.
28. Heppell C., Richardson G., Roose T.A. Model for fluid drainage by the lymphatic system. *Bull. Math. Biol.* 2013; 75 (1): 49—81.
29. Zawieja D.C. Contractile physiology of lymphatics. *Lymphat. Res. Biol.* 2009; 7 (2): 87—96.
30. Jeltsch M., Tammela T., Alitalo K., Wilting J. Genesis and pathogenesis of lymphatic vessels. *Cell. Tissue. Res.* 2003; 314 (1): 69—84.
31. Wilting J., Papoutsi M., Becker J. The lymphatic vascular system: secondary or primary? *Lymphology*. 2004; 37 (3): 98—106.
32. Rovenska E., Rovensky J. Structure and function of lymphatic capillaries in synovial joint. *Cas. Lek. Cesk.* 2012; 151 (11): 520—2.
33. Planas-Paz L., Lammert E. Mechanical forces in lymphatic vascular development and disease. *Cell. Mol. Life. Sci.* 2013; 70 (22): 4341—54.
34. Kesler C.T., Liao S., Munn L.L., Padera T.P. Lymphatic vessels in health and disease. *Wiley. Interdiscip. Rev. Syst. Biol. Med.* 2013; 5 (1): 111—24.

Received 19.10.15