

УДК 611.4

**О СТРУКТУРНО–ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ИММУНИТЕТА:
ЛИМФОИДНАЯ И ЦИРКУЛЯТОРНАЯ СИСТЕМЫ****ABOUT STRUCTURAL AND FUNCTIONAL ORGANIZATION OF IMMUNITY:
LYMPHOID AND CIRCULATORY SYSTEMS**

©Петренко В. М.

д-р мед. наук, ООО «ОЛМЕ»,

Санкт–Петербург, Россия, deptanatomy@hotmail.com

©Petrenko V.

Dr. habil., OLME

St. Petersburg, Russia, deptanatomy@hotmail.com

Аннотация. Структурно–функциональная организация иммунитета обычно исследуется на уровне клеток и межклеточных взаимодействий. Но она не может быть сведена только к клеткам иммунной системы. Особое место в этом процессе занимает циркуляторная система. По ее сосудам и тканевым каналам в организме циркулируют антигены, лимфоидные клетки, макрофаги и антитела. Циркуляторная система играет ключевую роль в организации иммунопротективной системы, которая представляет собой сложную, многоуровневую функциональную систему, в том числе соединительных и пограничных тканей, мобилизует факторы неспецифической и специфической иммунной защиты внутренней среды организма. Специфическая часть иммунопротективной системы представлена лимфоидными структурами. Как подсистема кроветворения и соединительной ткани, они подключены ко всей иммунопротективной системе через систему циркуляции. Анатомической основой иммунопротективной системы служит лимфоидно–лимфатический аппарат. Лимфатическая и кровеносная системы участвуют в организации иммунопротективной системы, поскольку лимфоидные образования часто используют сосуды, лимфатические и кровеносные, как пути доставки антигенов и выводные протоки для своих секретов. Лимфоидные образования постоянно связаны с кровеносными сосудами, но не все из них имеют афферентные лимфатические сосуды. Периферические лимфоидные образования находятся на путях оттока тканевой жидкости или лимфы в лимфатическое и венозное русло. В таком плане лимфатическая система представляет собой комплекс лимфатического русла (дренаж органов — лимфоотток из них, в том числе антигенов) и лимфоидных образований (многоэтапная очистка лимфы в процессе ее оттока из органов в вены).

Abstract. Structural and functional organization of immunity are studied usually on the level of cells and intercellular interactions. But it cannot be to reduce only to cells of immune system. Circulatory system keeps a particular place in this process. On its vessels and tissue channels antigens, lymphoid cells, macrophages, and antibodies circulate in the organism. Circulatory system plays to keep a role in the organization of immune–protective system, which is compound, multilevel functional system, including connective and border tissues, mobilizes factors of nonspecific and specific immune protection of the inner environment of the organism. The specific part of immune–protective system is presented by lymphoid structures. As a subsystem of hemopoiesis and connective tissue, they connect up whole immune–protective system over the circulatory system. Lymphoid–lymphatic apparatus is anatomical bases of immune–protective system. Lymphatic and blood systems take part in its organization, because lymphoid formations often use vessels, lymphatic and blood, as paths of delivery of antigens and ducts for own “secretums”. Lymphoid formations connect with blood vessels constantly but do not all of them have afferent lymphatic vessels. Peripheral lymphoid

formations are on the paths tissue fluid and lymph flow out in lymphatic and venous buds. In this plane, the lymphatic system is complex of lymphatic bud (drainage of organs — lymph flow out them, including antigens) and lymphoid formations (multi-staged cleaning of lymph in process of lymph flow out organs in veins).

Ключевые слова: иммунная система, соединительная ткань, циркуляторная система.

Keywords: immune system, connective tissue, circulatory system.

Введение

Исследования в области иммунитета проводятся главным образом на уровне клеток и их взаимодействий, его анатомические основы не обсуждаются, хотя встречаются работы «смешанного» характера. Взгляды на механику формирования иммунитета разнообразны. В одном только Новосибирске сформулированы совершенно разные концепции структурно-функциональной организации иммунитета [1–3].

В. П. Лозовой и С. М. Шергин заявили, что: 1) иммунитет в самом широком смысле — это осуществление структурного гомеостаза — сохранение постоянства и контроль специфических идиопатических структурных характеристик компонентов внутренней среды организма; 2) иммунная система — это совокупность лимфоидной ткани, которая во взаимодействии с другими системами организма осуществляет специфический антигенно-структурный гомеостаз (АСГ) внутренней среды. В сформировавшемся организме, считали В. П. Лозовой и С. М. Шергин, иммунная система входит как подсистема в кроветворение и соединительную ткань, ее интеграция опосредована системой циркуляции, АСГ и основной ее компонент, иммунную систему, следует рассматривать как подчиненную нейро-эндокринной регуляции, причем понятие «иммунная система» употребляется для обозначения эффекторного компонента АСГ [3]. Такая организация последнего напоминает автономную нервную систему, а афферентное звено АСГ обеспечивает циркуляторная система. Она, впрочем, формирует и эфферентное звено лимфоидной системы [4–7].

До середины XX века организатором иммунитета рассматривалась лимфатическая система, к которой часто относили и периферические лимфоидные образования [8, 9]. Затем интерес к иммунитету резко возрос во всех отраслях медицины. Поэтому в Международной анатомической терминологии (1998) выделили лимфоидную систему, хотя ее общепринятое определение отсутствует, а термин «лимфатическая система» исключили. На Западе лимфатическая система перестала существовать как самостоятельная анатомическая система давно. Можно привести в пример книги Burmester G.–R., Pezzutto A. и Rabson A., Roitt I. M., Delves P. J. [15, 25]. Встречаются, однако работы иного характера. Так международный журнал “Lymphology” уже много лет на своем титульном листе выставляет лимфу, лимфоциты, лимфатические сосуды и узлы в качестве объектов исследования лимфологии. А известный американский ученый J. W. Shikls [2] пишет о том, что лимфология изучает лимфу, лимфатические сосуды, организованную лимфоидную ткань и лимфоциты.

В последние годы распространены публикации о молекулярных основах общей регуляции разных процессов, протекающих в лимфоцитах и эндотелиоцитах. Так белок внеклеточного матрикса тромбоспондин-1 (TSP-1) может подавлять рост эндотелиоцитов, воздействовать на адгезию и миграцию лимфоцитов, вызывать их апоптоз [27]. Установлено, что лимфоидные клетки продуцируют, например, специфические для кровеносных и лимфатических сосудов факторы (VEGF), стимулирующие ангиогенез, васкулогенез и рост клеток сосудистого эндотелия. VEGF усиливает трансэндотелиальную миграцию лимфоидных клеток из сосудов в ткани, где они и реализуют свои функции [20]. Цитокины, секретируемые лимфоидными клетками, стимулируют клетки к образованию металлопротеиназ (коллагеназы, желатиназы, стромелизины), способных разрушать внеклеточный матрикс. Таким образом облегчается проникновение моноцитов через эндотелий и их накопление. Металлопротеиназы и их тканевые ингибиторы участвуют и

в процессах ремоделирования сосудов [19]. Важную роль в регуляции ангиогенеза, миграции клеток, индукции опухолевого ангиогенеза играет рецептор фактора роста эпидермиса (EGFR/ErbB) [17]. Рецепторы фактора роста сосудистого эндотелия обнаружены на больших В-лимфоцитах [18]. Показано, что в эксперименте пролактин обладает ангиогенной активностью. Предположительно механизм такого действия пролактина связан с тем, что он ингибирует экспрессию и/или секрецию проангиогенных факторов, эпидермального фактора роста и увеличивает экспрессию ингибиторов металлопротеиназ матрикса [28]. Фермент дипептидилпептидаза IV — серинпептидаза, относящийся к лейкоцитарным антигенам, способствует адгезии, миграции и формированию тубулярных структур лимфатическими эндотелиоцитами, участвует в регуляции взаимодействия лимфатических сосудов с внеклеточным матриксом [26]. Этот фермент участвует в опосредуемой цитокинами передаче сигналов между иммунокомпетентными клетками, его специфические ингибиторы подавляют, например, действие интерлейкинов [16]. При лимфедеме иммунная система не остается индифферентной: наблюдаются изменения реактивности Т- и В-лимфоцитов и макрофагов, нарушаются пролиферация, дифференциация и миграция лимфоцитов [21].

В России по-разному описывают роль лимфатической системы в организации иммунитета. Так в Москве [11, 12] роль лимфатических сосудов низвели до уровня придатка лимфоузлов — поставщиков периферической лимфы для очистки. В Новосибирске же, напротив, сделали попытку реанимировать лимфатическую систему в узком виде: вслед за М. Г. Привесом, в ее состав ввели тимус, селезенку, миндалины, лимфоидные бляшки и узелки на основании их якобы морфологической, онтогенетической и функциональной взаимосвязи [1]. Формально из лимфоидной ткани состоят многие органы, сходные по значению с лимфоузлами, но их отличает менее интимное отношение к лимфатическим путям (в отличие от лимфоузлов, не стоят на пути крупных лимфатических сосудов — Иосифов Г. М., 1914) и иное происхождение [4]. Функциональная морфология лимфоидной системы в условиях возрастной нормы, эксперимента и при патологии вызывает интерес у разных специалистов [2, 3, 13]. Но до сих пор отсутствует общепринятая концепция развития и функционирования лимфоидных органов. Я предложил модель лимфогемодинамической противоточной системы: по афферентным лимфатическим сосудам и синусам в паренхиме лимфоузла поступают антигены, им навстречу из кровеносных микрососудов движутся лимфоциты и макрофаги, центральное положение занимают интерстициальные каналы стромы. Они объединяют кровеносное и лимфатическое русла лимфоузла в функциональный анастомоз, где разворачиваются процессы иммунопоза. По тканевым каналам лимфоузла происходит трансфузионный лимфоток. Они же являются путями экстравазального перемещения клеток крови. В вещество других лимфоидных органов антигены могут приходить по тканевым каналам и специальным кровеносным микрососудам [4–7, 13, 23].

Я считаю, что лимфатическая и лимфоидная системы — это два специализированных отдела сердечно-сосудистой системы, взаимосвязанных на периферии (лимфоидные узелки и бляшки, лимфоузлы). В основе лимфоидной системы находятся кровеносные сосуды, пути (ре)циркуляции лимфоидных клеток, а в основе лимфатической системы — лимфатические сосуды, осуществляющие коллатеральный к венам дренаж органов, важный путь оттока из них антигенов. Вместе эти системы образуют иммунный комплекс, где соединительная ткань расположена между лимфатическими и кровеносными микрососудами. Она является не просто механической скрепкой разных сосудов, но также их циркуляторным посредником: в тканевых каналах встречаются противотoki антигенов и клеток крови, в результате чего разворачиваются процессы иммунопоза и образуется лимфоидная ткань [4–7, 10]. Лимфатические пути и лимфоидные образования дополняют друг друга, кооперируются различным образом для обеспечения генотипического гомеостаза организма и составляют лимфоидно-лимфатический аппарат в составе сердечно-сосудистой системы. Главный фактор интеграции лимфатической и лимфоидной систем — рыхлая соединительная ткань, генетически исходная для гладкомышечной (сосудистая стенка) и лимфоидной тканей, универсальный интегратор всех тканей и органов. В межорганных пространствах, между

экстрорганными кровеносными и лимфатическими сосудами, рыхлая соединительная ткань осуществляет функции механической скрепки (периадвентиций) и гуморальной связи (лимфоотток ↔ кровоток) раздельно. В стенках органов эти процессы сливаются. В сети соединительнотканых волокон проходят тканевые каналы, лишенные собственных клеточных стенок, сопрягающие кровеносные и лимфатические микрососуды: волокна связывают стенки микрососудов, а тканевая жидкость — лимфу и красную кровь. Рыхлая соединительная ткань местами трансформируется в лимфоидную ткань, в т. ч. лимфоузлов.

Устройство системы защиты генотипического гомеостаза

Один из параметров гомеостаза индивида — иммунный: устойчивость внутренней среды к антигенам связывают с иммунной системой. Наряду с АСГ [3], но без указания на нее, в Новосибирске недавно предложено понятие «протективная система»: в состав этой комплексной физиологической системы с защитными функциями введены фиксированные и подвижные элементы организма — тканевая жидкость, лимфа и кровь, прелимфатика, капиллярная сеть, лимфатические и кровеносные сосуды, соединительная ткань, лимфоузлы, лимфоидные органы, тканевые и мигрирующие лимфоидные клетки, кооперирующие клетки нелимфоидной природы. «Как всякую морфофункциональную систему, протективную систему можно представить в виде определенных уровней организации ее деятельности»: 1) базисный — стволовые клетки; 2) основной — соединительная ткань, лимфатические пути и лимфоидные органы; 3) регуляторный — цитокины [2]. Авторам, однако необходимо было определиться по крайней мере в отношении двух вещей: 1) чем является данная формация — функциональной (физиологической) или морфофункциональной (анатомической) системой; 2) как правильно назвать такую систему с учетом ее состава и назначения (обеспечение биологической безопасности организма всеми элементами протективной системы — [2, с. 5–6, 7–8]. С моей точки зрения, В. И. Коненков описывает функциональную систему: все ее выше перечисленные элементы имеют разное происхождение, строение и положение в организме и могут быть объединены только по их общей (иммунной) функции. Термин «протективная система» (рус. — защитная) — неточный. Наружные покровы тела, например, также выполняют защитную функцию. В комплексе с подлежащими костями и скелетными мышцами они образуют многокамерную капсулу для защиты внутренностей, мозга и т. д. Но существуют и такие иммунопротекторы (барьеры для антигенов) как лизоцим, цитокины, нейтрофилы... Поэтому я предложил скорректировать название защитной формации В. И. Коненкова — иммунопротективная система (ИПС). ИПС не только освобождает (иммунная), но и предохраняет внутреннюю среду организма от поступления антигенов с использованием различных факторов специфической и неспецифической защиты. Анатомической основой ИПС служит лимфоидно–лимфатический аппарат [4–7].

Циркуляторная система и организация иммунитета

В. П. Лозовой и С. М. Шергин [3] не первыми указали на связь иммунной системы с системой кроветворения, соединительной тканью и циркуляторной системой. Согласно А. А. Заварзину [14], сосудистая система состоит из кровеносных и лимфатических сосудов, сердца и ряда органов — частью кроветворных, частью фагоцитарных, включенных в сосудистое русло (селезенка, красный костный мозг и лимфоузлы). Я конкретизировал эту связь, показал ее анатомические основы [4, 6, 24]. По моему мнению, сердечно–сосудистая система — это сложная сеть циркуляционных каналов с собственными клеточными стенками, с которой тесно связаны все кроветворные (в том числе лимфоидные) органы и эндокринные железы. У тех и у других нет выводных протоков, свои секреты они сбрасывают в сосудистое русло. Кроветворные органы и эндокринные железы представляют собой специализированные придатки (как гипофиз и эпифиз в головном мозге) или, иначе говоря, адаптационные насадки сосудистого русла, корректирующие состояние его стенок и его содержимого адекватно состоянию кровоснабжаемых органов и организма в целом. Сердечно–сосудистая система человека и большинства позвоночных имеет два отдела —

кровеносный и лимфатический. Кровеносные сосуды образуют замкнутую круговую систему, где происходит кровообращение. Кроветворные органы и эндокринные железы «прикрепляются» к круговой кровеносной цепи как параллельные элементы. Лимфатические сосуды несут из органов в вены шеи «избыточную» тканевую жидкость, не попавшую в «венозные» капилляры, в виде лимфы — коллатеральный к венам дренаж органов. Лимфатическая система не замкнута в круг, ее корни начинаются слепо, без прямого соединения с кровеносным руслом. Поэтому лимфоотток из органов носит колебательный характер, в большей степени, чем кровоток, зависит от разных вспомогательных факторов. Лимфоузлы встроены в линейную лимфатическую цепь как последовательные элементы — формально разделяют экстраорганное лимфатическое русло на афферентные и эфферентные лимфатические сосуды, но фактически между ними находятся синусы. Чудесная лимфатическая сеть погружена в лимфоидную ткань с кровеносными микрососудами. Наиболее просто лимфоузел устроен у водоплавающих птиц: лимфоидная муфта окружает центральный лимфатический синус, который напрямую соединяет афферентный и эфферентный лимфатические сосуды. Лимфоузлы образуют функциональные анастомозы лимфатической и кровеносной систем: не прямой переход крови между их сосудами происходит через рыхлую соединительную ткань. Ее тканевые каналы интегрируют рабочие ткани, кровеносные и лимфатические микрососуды лимфоузлов и других органов в единую циркуляторную систему. Кстати, кроветворные, в том числе лимфоидные, органы возникают на основе кровеносных или лимфатических (но при участии кровеносных) сосудов, т. е. изначально являются частями сердечно-сосудистой системы [5, 7].

Циркуляторная система — это гораздо более широкое понятие, чем сердечно-сосудистая система, в состав которой входят сердце и сосуды, включает еще тканевые и клеточные каналы. Иначе клетки и ткани могут оказаться вне (или на удалении от) системы относительно стабильной гуморальной (метаболической) интеграции множества разных клеток и их ансамблей (ткани, органы) организма. Дососудистые циркуляционные каналы содержат продукты жизнедеятельности всех клеток, тканей и органов — это носители определенной информации о меняющемся состоянии своих продуцентов и часто регуляторы жизнедеятельности индивида, а не только источники питания и дыхания или шлаки.

Циркуляторная система, в состав которой входят сосудистое русло и тканевые каналы (межклеточные щели), играет ключевую роль в организации иммунитета. В этой проблеме я предлагаю выделить два важных аспекта:

- 1) структурные основы функционирования (функциональная морфология) ИПС — противоточная (лимфо-) гемодинамическая система;
- 2) анатомические основы иммунитета — лимфоидно-лимфатический аппарат.

Лимфоидные образования играют роль специальных насадок циркуляторной системы, причем они всегда окружают кровеносные сосуды, но могут также окружать лимфатические пути. В периферические лимфоидные образования ИПС антигены поступают прямо по тканевым каналам (миндалины), через посредство лимфатических путей (лимфоузлы) или кровеносных сосудов (селезенка), а клетки крови (макрофаги и лимфоциты) — из кровеносных сосудов. По круговой кровеносной системе происходит (ре)циркуляция лимфоцитов. Лимфатические пути заканчиваются в кровеносных сосудах (венах). Тканевые каналы (рыхлая соединительная ткань) находятся между барьерными тканями, корнями лимфатического русла и кровеносными капиллярами, замыкая циркуляторную систему организма в круг при сохранении выходов на внешнюю среду. Соединительная ткань объединяет все ткани, в том числе эпителии и эндотелии, и местами трансформируется в лимфоидную ткань. Конкретная форма, сложность организации отдельных участков ИПС может быть разной. Различные защитные факторы, начиная с механических и физико-химических (непрерывность эпителиального пласта, основное вещество как поглотитель и решетка волокон соединительной ткани и т. п.) и заканчивая антителами, срабатывают

на разных уровнях организации ИПС. Иначе говоря, ИПС устроена как сложный каскад биофильтров разной конструкции в их связи через систему циркуляции.

ИПС осуществляет контроль состава жидкостей внутренней среды: 1) в процессе их циркуляции (тканевые жидкости ↔ кровь); 2) разными способами, которые так или иначе сводятся к функционированию клеток соединительной ткани, рыхлой и / или жидкой (лимфа, кровь) при возможном посредстве эндотелия (в сосудах и др.) или мезотелия; 2а) местами рыхлая соединительная ткань преобразуется в лимфоидную или гладкую мышечную ткань. Поэтому напрашивается вывод: гистологическая основа ИПС — соединительная ткань.

Лимфоидно–лимфатический аппарат как анатомическая основа иммунитета человека состоит в сопряжении кровеносных и лимфатических сосудов посредством рыхлой соединительной ткани. Эта связь является частью конституции лимфатической системы [6, 22]. В состав корпорального сегмента (участка тела индивида с соответствующими сосудами и нервами) входит генеральный (периартериальный) сегмент лимфатической системы — лимфатический путь, который вместе с кровеносными сосудами обслуживает корпоральный сегмент. Генеральный сегмент лимфатической системы включает цепь ее собственных (межклапанных) сегментов, непосредственно организующих лимфатический дренаж данного корпорального сегмента. Интеграция лимфатической и лимфоидной систем происходит на уровне генерального сегмента лимфатической системы посредством межсосудистой соединительной ткани (периадвентиции соседних сосудов). Ее тканевые каналы объединяют лимфатические пути с кровеносными в единую циркуляторную систему индивида (функциональный анастомоз). Анастомотическая соединительная ткань преобразуется местами в лимфоидную (лимфоидные узелки и бляшки, лимфоузлы). Морфологической предпосылкой такой трансформации служат интимные, микроанатомотопографические взаимоотношения кровеносных и лимфатических сосудов. Они возникают под давлением соседних органов (для лимфоузлов) или иных образований, сближающихся в процессе интенсивного роста. Функциональной предпосылкой лимфоидной трансформации служит локальная антигенная стимуляция гемолимфатических комплексов — осаждение антигенов в межсосудистой соединительной ткани при локальном торможении лимфотока (другие варианты — кровотока и / или тока тканевой жидкости).

Множественные компоненты ИПС относятся к разным иерархическим уровням организации индивида. Для описания уровней организации ИПС я предлагаю использовать представления о линиях иммунной защиты организма на периферии [13], адекватно дополнив и уточнив их: 1) клеточно–тканевой (интраорганный) уровень — барьерные ткани (эпителии) и оболочки (слизистые и т. п.) в связи лимфоидными элементами — их рассеянные и диффузные скопления, лимфоидные предузелки, узелки и бляшки, миндалины. Эти «сторожевые посты» контролируют состав тканевой жидкости и периферической лимфы; 2) (экстра)органный уровень — множественные лимфоузлы и селезенка как биофильтры контролируют состав внеорганный лимфы и крови; 3) системный уровень — первичные или центральные кроветворные, в т. ч. иммунные органы (красный костный мозг и тимус), контролируют клеточный состав ИПС.

Заключение

Итак, структурно–функциональная организация иммунитета не может быть сведена только к клеткам и межклеточным взаимодействиям, в том числе в рамках иммунной системы. Особое место в этом процессе занимает циркуляторная система. Она включает сосуды и тканевые каналы, по которым в организме циркулируют антигены, лимфоидные клетки, макрофаги и антитела (и не только), играет ключевую роль в организации ИПС.

ИПС — это многоуровневая функциональная система, в том числе соединительных и пограничных тканей, которая мобилизует различные факторы неспецифической и специфической иммунной защиты внутренней среды организма. Специфическая часть ИПС как подсистема кроветворения и соединительной ткани представлена лимфоидными структурами, которые подключены к ИПС через систему циркуляции, прототип — система

АСГ [3]. Анатомической основой ИПС служит лимфоидно–лимфатический аппарат. Лимфатическая и кровеносная системы участвуют в организации ИПС, поскольку лимфоидные образования часто используют сосуды (лимфатические и / или кровеносные) как пути доставки антигенов и выводные протоки для своих секретов. Лимфоидные образования постоянно связаны с кровеносными сосудами (венами и артериями), но не все из них имеют афферентные лимфатические сосуды. Периферические лимфоидные образования находятся на путях оттока тканевой жидкости или лимфы в лимфатическое / венозное русло. В таком плане лимфатическая система — это комплекс лимфатического русла (дренаж органов — лимфоотток из них, в том числе антигенов) и лимфоидных образований (многоэтапная очистка лимфы в процессе ее оттока из органов в вены) [24]. А современные исследования, позволяющие раскрывать молекулярные основы общей регуляции разных процессов, протекающих в лимфоцитах и эндотелиоцитах, только подтверждают настоятельную необходимость поиска анатомических основ организации иммунитета.

Список литературы:

1. Коненков В. И., Прокофьев В. Ф., Шевченко А. В., Зонова Е. В. Клеточная, сосудистая и экстрацеллюлярная составляющие лимфатической системы // Бюллетень СО РАМН. 2008. №5 (133). С. 7–13.
2. Коненков В. И., Бородин Ю. И., Любарский М. С. Лимфология. Новосибирск: Манускрипт, 2012. 1104 с.
3. Лозовой В. П., Шергин С. М. Структурно–функциональная организация иммунной системы. Новосибирск: Наука СО, 1981. 226 с.
4. Петренко В. М. Иммунопротективная система и ее устройство // Междунар. журнал приклад. и фунд. исслед–й. 2014. №8. Ч. 3. С. 67–70.
5. Петренко В. М. Каузальная механика морфогенеза лимфоидно–лимфатического аппарата // Междунар. журнал приклад. и фунд. исслед–й. 2014. №9. Ч. 2. С. 78–81.
6. Петренко В. М. Конституция лимфатической системы. СПб: ДЕАН, 2014. 60 с.
7. Петренко В. М. Органы сердечно–сосудистой системы // Современ. научный вестник. 2014. №43 (239). С. 33–37.
8. Петренко В. М. Лимфатическая система: определение в России // Инновац. наука. 2015. №4. Ч. 3. С. 132–134.
9. Петренко В. М. Развитие представлений о лимфатической системе // Инновац. наука. 2015. №7. Т. 2. С. 147–149.
10. Петренко В. М. Гомеостаз индивида: лимфатическая и лимфоидная системы // Междунар. журнал приклад. и фунд. исслед–й. 2016. №8. Ч. 1. С. 46–51.
11. Сапин М. Р. Новый взгляд на лимфатическую систему и ее место в защитных функциях организма // Морфология. 1997. Т. 112. №5. С. 84–87.
12. Сапин М. Р. Лимфатическая система и ее роль в иммунных процессах // Морфология. 2007. Т. 131. №1. С. 18–22.
13. Сапин М. Р., Этинген Л. Е. Иммунная система человека. М.: Медицина, 1996. 304 с.
14. Заварзин А. А. Курс гистологической и микроскопической анатомии. 4-е изд–е. Л.: Гос. изд–во мед. лит–ры, 1938. 631 с.
15. Burmester G.–R., Pezzutto A. Color atlas of Immunology. Stuttgart — NewYork: Thieme, 2003. 320 p.
16. Dai Y., Dai D., Wang X. et al. DPP–4 inhibitors repress NLRP3 inflammasome and interleukin–1 beta via GLP–1 receptor in macrophages through protein kinase C pathway. *Cardiovasc. Drugs. Ther.*, 2014, v. 28, no. 5, pp. 425–432.
17. Grandal M. V., Madshus I. H. Epidermal growth factor receptor and cancer: control of ontogenic signaling by endocytosis. *J. Cell. Mol. Med.*, 2008, v. 12, no. 5a, pp. 1527–1534.
18. Gratzinger D., Zhao S., Marinelli R.J. et al. Microvessel Density and Expression of Vascular Endothelial Growth Factor and Its Receptors in Diffuse Large B–Cell Lymphoma Subtypes. *Am. J. Pathol.*, 2007, v. 170, pp. 1362–1369.

19. 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, no. 154, pp. 1043–1051.
20. 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, v. 179, no. 6, pp. 1261–1273.
21. Olszewski W. L. The pathophysiology of lymphedema. *Handchir. Mikrochir. Plast. Chir.*, 2012, v. 44, no. 6, pp. 322–328.
22. Petrenko V. M. Constitution of the lymphatic system. *International Journal of Biomedicine*, 2012, v. 2, no. 4, pp. 304–305.
23. Petrenko V. M. Transmural migration of lymphocytes from special microvessels into marginal zones of splenic pulp in white rat. *European Journal of natural history*, 2012, no. 5, pp. 41–42.
24. Petrenko V. M. Anatomical bases of modern lymphology. *News of Science and Education*. Sheffield: Science and Education LTD, 2015, no. 11 (35), pp. 56–59.
25. Rabson A., Roitt I. M., Delves P. J. Really essential medical immunology. 2th ed. Blackwell Publishing Lid, Oxford, 2005, 320 p.
26. Shin J. W., Jurisic G., Detmar M. Lymphatic specific expression of dipeptidyl peptidase IV and its dual role in lymphatic endothelial function. *Exp. Cell. Res.*, 2008, v. 314, no. 16, pp. 3048–3056.
27. 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, v. 67, pp. 563–566.
28. Ueda E., Ozerdem U., Chen Y. H. et al. A molecular mimic demonstrates that phosphorylated human prolactin is a potent anti-angiogenic hormone. *Endocr. Relat. Cancer*, 2006, v. 13, no. 1, pp. 95–111.

References:

1. Konenkov V. I., Prokofiev V. F., Shevchenko A. V., Zonova E. V. Cellular, vascular and extracellular compounds of the lymphatic system. *Bull. SD RAMS*. 2008. No 5 (133). Pp. 7–13.
2. Konenkov V. I., Borodin Yu., Lubarsky M. S. Lymphology. Novosibirsk, Manuscript, 2012. 1104 p.
3. Lozovoy V. P., Shergin S. M. Structural and functional organization of the immune system. Novosibirsk, Nauka SD, 1981. 226 p.
4. Petrenko V. M. Immune-protective system and its construction. *Internat. Journ. Appl. Fund. Researches*. 2014. No 8–3. Pp. 67–70.
5. Petrenko V. M. Causal mechanics of morphogenesis of lymphoid and lymphatic apparatus. *Internat. Journ. Appl. Fund. Researches*. 2014. No 9–2. Pp. 78–81.
6. Petrenko V. M. Constitution of the lymphatic system. St. Petersburg: DEAN, 2014. 60 p.
7. Petrenko V. M. Organs of the cardiovascular system. *Mod. scie. bull.* 2014. No 43 (239). Pp. 33–37.
8. Petrenko V. M. Lymphatic system: definition in Russia. *Innovat. scie.* 2015. No 4–3. Pp. 132–134.
9. Petrenko V. M. Development of notions about lymphatic system. *Innovat. scie.* 2015. No 7–2. Pp. 147–149.
10. Petrenko V. M. Homeostasis of the individual: lymphatic and lymphoid systems. *Internat. Journ. Appl. Fund. Researches*. 2014. No 8–1. Pp. 46–51.
11. Sapin M. R. New view on the lymphatic system and its place in protective functions of the organism. *Morphology*. 1997. Vol. 112. No 5. Pp. 84–87.
12. Sapin M. R. Lymphatic system and its role in immune processes. *Morphology*. 2007. Vol. 131. No 1. Pp. 18–22.
13. Sapin M.R., Etingen L.E. Human immune system. M.: Meditsina, 1996. 304 p.

14. Zavarzyn A.A. Manual of histological and microscopical anatomy. 4th ed. L.: St. publ. med. lit., 1938. 631 p.
15. Burmester G.–R., Pezzutto A. Color atlas of Immunology. Stuttgart — NewYork: Thieme, 2003. 320 p.
16. Dai Y., Dai D., Wang X. et al. DPP-4 inhibitors repress NLRP3 inflammasome and interleukin-1 beta via GLP-1 receptor in macrophages through protein kinase C pathway. *Cardiovasc. Drugs. Ther.*, 2014, v. 28, no. 5, pp. 425–432.
17. Grandal M. V., Madshus I. H. Epidermal growth factor receptor and cancer: control of ontogenic signaling by endocytosis. *J. Cell. Mol. Med.*, 2008, v. 12, no. 5a, pp. 1527–1534.
18. Gratzinger D., Zhao S., Marinelli R.J. et al. Microvessel Density and Expression of Vascular Endothelial Growth Factor and Its Receptors in Diffuse Large B-Cell Lymphoma Subtypes. *Am. J. Pathol.*, 2007, v. 170, pp. 1362–1369.
19. 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, no. 154, pp. 1043–1051.
20. 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, v. 179, no. 6, pp. 1261–1273.
21. Olszewski W. L. The pathophysiology of lymphedema. *Handchir. Mikrochir. Plast. Chir.*, 2012, v. 44, no. 6, pp. 322–328.
22. Petrenko V. M. Constitution of the lymphatic system. *International Journal of Biomedicine*, 2012, v. 2, no. 4, pp. 304–305.
23. Petrenko V. M. Transmural migration of lymphocytes from special microvessels into marginal zones of splenic pulp in white rat. *European Journal of natural history*, 2012, no. 5, pp. 41–42.
24. Petrenko V. M. Anatomical bases of modern lymphology. *News of Science and Education*. Sheffield: Science and Education LTD, 2015, no. 11 (35), pp. 56–59.
25. Rabson A., Roitt I. M., Delves P. J. Really essential medical immunology. 2th ed. Blackwell Publishing Lid, Oxford, 2005, 320 p.
26. Shin J. W., Jurisic G., Detmar M. Lymphatic specific expression of dipeptidyl peptidase IV and its dual role in lymphatic endothelial function. *Exp. Cell. Res.*, 2008, v. 314, no. 16, pp. 3048–3056.
27. 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, v. 67, pp. 563–566.
28. Ueda E., Ozerdem U., Chen Y. H. et al. A molecular mimic demonstrates that phosphorylated human prolactin is a potent anti-angiogenic hormone. *Endocr. Relat. Cancer*, 2006, v. 13, no. 1, pp. 95–111.

*Работа поступила
в редакцию 09.09.2016 г.*

*Принята к публикации
12.09.2016 г.*