

*PREHLADNÝ REFERÁT***K OTÁZKE ŠTRUKTÚRY LYMFATICKÝCH KAPILÁR
A DRENÁŽE SYNOVIÁLNEHO KLĚBU**

E. ROVENSKÁ

**ON THE ISSUE OF LYMPHATIC CAPILLARY STRUCTURE
AND SYNOVIAL JOINT DRAINAGE**

Ústav histológie a embryológie LFUK, Bratislava

Prednosta: prof. MUDr. J. Zlatoš, DrSc.

Vysokošpecializovaný odborný ústav reumatických chorôb, Piešťany

Riaditeľ: prof. MUDr. J. Rovenský, DrSc.

Súhrn

Pri odstraňovaní makromolekúl z kĺbovej dutiny synoviálneho kĺbu sa zúčastňujú synoviálne výstelkové bunky typu A, voľné fagocyty bunky (polymorfonukleárne leukocyty a makrofágy) a lymfatické cievy synoviálnej membrány. Lymfatické cievy sú nevyhnutné pri odstraňovaní proteínov z kĺbovej dutiny. Akékoľvek narušenie lymfatickej drenáže môže spôsobiť vytvorenie synoviálneho výpotku. Cez lymfatické cievy opúšťa kĺbovú dutinu aj hyaluronan. Prostredie synoviálneho kĺbu opúšťať aj prostredníctvom lymfatických ciev aj bunky. Nasvedčujú preto analýzy prenodálnej lymfy a pozorovania fagocytyujúcich buniek v lúmenoch lymfatických ciev a kapilár v synoviálnej membráne.

V minulosti morfológovia študovali lymfatické cievy pomocou retrográdných nástrekov tušom. V areolárnej synoviálnej membráne našli bohato anastomozujúcu sieť lymfatických ciev situovanú v blízkosti väčších krvných ciev. Zo siete vystupovali smerom k povrchu synoviálnej membrány početné slepo zakončené prítoky. Pomocou klasickej svetelnej mikroskopie histologických rezov sa lymfatické cievy, najmä kapiláry, rozoznávajú v tkanive synoviálnej membrány veľmi problematicky. Od krvných ciev ich pomáhajú odlišiť niektoré histochemické metódy používajúce lektín UEAI a 5-nukleotidázu. Pri identifikovaní lymfatických kapilár sa najlepšie osvedčila metóda transmisnej elektrónovej mikroskopie, ktorá umožňuje vizualizovať lymfatické kapiláry súčasne na ultraštruktúrnej aj svetelnomikroskopickú úroveň.

Lymfatické kapiláry sú rovnako ako krvné kapiláry integrálnou zložkou mikrocirkulácie synoviálnej membrány. Sú situované v jej subintimálnej (subsynoviálnej) vrstve spojivového tkaniva. Ich steny tvoria tenké endotelové bunky, lúmeny majú nepravidelný tvar. Transmisným elektrónovým mikroskopom sa zobrazili medzi endotelovými bunkami medzibunkové spojenia otvoreného typu a tenké vlákna zakotvené na bunkovej membráne ich endotelových buniek. V medzibunkových

Summary

The synovial lining cells of type A, free phagocytic cells (polymorphonuclear leukocytes and macrophages) and lymphatic vessels of the synovial membrane participate in the process of removal of the macromolecules from the joint cavity. The lymphatic vessels are essential when proteins are removed from the joint cavity. Any disturbance of lymphatic drainage may cause the formation of synovial effusion. Hyaluronate also leaves the joint cavity via the lymphatic vessels. Cells also migrate from the synovial joint via the lymphatic vessels. Phagocytic cells were found in prenodal lymph and in the lumens of lymphatic capillaries in the synovial membrane.

In the past, morphologists studied lymphatic vessels by means of retrograde ink injections. The rich anastomosing network of lymphatic vessel situated in the proximity of larger blood vessels was observed in the areolar synovial membrane. Numerous blindly ending tributaries reached out of the network towards the synovial membrane surface. Traditional light microscopy of histologic sections faces serious difficulties in distinguishing lymphatic vessels - especially capillaries - in the synovial membrane. However, some histochemical methods, utilizing lectin UEAI and 5-nucleotidase, can help distinguish them from blood vessels. In identification of lymphatic capillaries, the method of transmission electron microscopy, that enables to visualise lymphatic capillaries on both ultrastructural and light microscopic levels at the same time, has been found very useful.

The lymphatic capillaries, exactly as blood capillaries, are integral part of the synovial membrane microcirculation. They are situated in its subintimal (subsynovial) connective tissue layer. Their walls consist of thin endothelial cells. The shapes of the lumens are irregular. Transmission electron microscope shows intercellular junctions of the open type between endothelial cells and thin filaments anchored to the cell membrane of these cells. Only the outer flap is fixed by fibres to the interstitium in the intercellular junctions where the endothelial

spojeniach, v ktorých sa cipy endotelových buniek navzájom prekrývajú, je len vonkajší cíp pripojený vláknami k intersticiu. Je pravdepodobné, že tieto „chlôpniam podobné“ medzibunkové spojenia umožňujú pri drenáži jednosmerný tok z kĺbovej dutiny cez intersticiu synoviálnej membrány do lúmenov lymfatických kapilár.

Fyziologické štúdie priniesli v posledných rokoch dôkazy, že aj intersticiu, ktoré je súčasťou mikrocirkulácie synoviálnej membrány, má dôležitú funkciu pri drenáži kĺbovej dutiny.

Kľúčové slová: synoviálny kĺb, mikrocirkulácia, lymfatické kapiláry, lymfatická drenáž.

Synoviálne kĺby umožňujú veľký rozsah pohybu. Sú veľmi výkonným mechanickým zariadením. Počas jedného roka sú asi 10^6 -krát vystavené zaťaženiu (každé zaťaženie je asi 3–4-násobkom hmotnosti tela) a pritom uspokojivo fungujú počas života, asi 70 rokov (23).

Pozoruhodné mechanické vlastnosti synoviálnych kĺbov umožňujú vlastnosti kĺbovej chrupky. Kĺbové chrupky znižujú zaťaženie pôsobiace na subchondrálnu kosť a poskytujú styčné plochy s nízkym trením. Hyalínovú kĺbovú chrupku možno pokladať za hydratovaný gél spevnený vláknitým mikroskeletom kolagénových vlákien. Gél tvoria najmä proteoglykány, ktoré udržia v sebe veľa vody, obmedzujú prúdenie tekutiny a pôsobia ako tlakuvzdorná zložka počas zaťaženia, zodpovedajú za nestlačiteľnosť (rezilienciu) chrupky.

Kĺbová chrupka synoviálnych kĺbov nemá ani perichondrium ani cievy. Hlavným zdrojom výživy pre bunky chrupky (chondrocyty) je tenká vrstva synoviálnej tekutiny, ktorá sa nachádza v kĺbovej dutine a pokrýva voľné povrchy kĺbových chrupiek. Výživné látky a kyslík sa dostanú do tejto tekutiny z kapilár, ktoré sú situované pri vnútornom povrchu synoviálnej membrány. Po obvode okraja kĺbovej chrupky, (v mieste spojenia synoviálnej membrány s chrupkou) sa výživa môže dostať k chondrocytom priamo z kapilár synoviálnej membrány, ktoré sa končia v blízkosti chrupky ako arkáda jemných kapilár, ktorá obkolesuje okraj chrupky. Smerom k artikulujúcemu povrchu chrupky sa synoviálna membrána stenčí, ubúdajú v nej bunky a splýva s chrupkou bez zreteľnej demarkačnej línie. Pod synoviavo-chondrálnym spojením sa nachádza aj periost. Miesto, v ktorom pri okraji kĺbových chrupiek splýva: synoviálna membrána s chrupkou a periostom sa volá marginálna zóna. Spojenie medzi synoviálnym tkanivom, chrupkou a kosťou je dôležité v patológii artritídy. V tomto mieste vznikajú včasné erózie pri reumatoidnej artritíde a osteofyty pri osteoartritíde (4, 62).

Synoviálna tekutina vzniká v synoviálnej membráne, ktorá lemujúc puzdro kĺbu obkolesuje kĺbovú dutinu a pokrýva štruktúry kĺbu (ligamenty, šľachy, periost). Synoviálna tekutina je dialyzát krvnej plazmy obohatený o hyalurónan a ďalšie makromolekuly. Počet buniek v zdravom kĺbe je nízky (menej ako 750 buniek v 1 ml). Synoviálna tekutina vytvára v kĺbovej dutine zdravého kĺbu rovnomernú veľ-

flaps overlap. It is possible that these valve-like intercellular junctions provide the unidirectional flow from the joint cavity through synovial membrane interstitium into the lumens of lymphatic capillaries in the process of the drainage.

The physiologic studies have recently brought an evidence that interstitium being part of synovial membrane microcirculation plays an important role in drainage of the joint cavity.

Key words: synovial joint, microcirculation, lymphatic capillaries, lymphatic drainage.

mi tenkú vrstvičku asi 26 μm hrubú. Intraartikulárny tlak je subatmosferický (negatívny) alebo mierne atmosferický (od -4 mmHg do 1 mmHg), takže kĺbová dutina je iba potenciálny priestor a krvné kapiláry synoviálnej membrány sú v tesnej blízkosti avaskulárnej kĺbovej chrupky (22). V intaktnom kĺbe najpovrchovjšia zóna kĺbovej chrupky splýva so synoviálnou tekutinou. Navyše štruktúra synoviálnej membrány je taká, že synoviálna tekutina priamo súvisí aj s intersticiom synoviálnej membrány a jeho tkanivovou tekutinou. Synoviálnu tekutinu možno pokladať za zvláštny extracelulárny matrix s veľkým množstvom vody, elektrolytov a hyalurónanu. Keďže synoviálna tekutina priamo súvisí s extracelulárnou tekutinou synoviálnej membrány, systémové aj ložiskové zápalové choroby kĺbov rýchlo ovplyvnia jej zloženie (63).

Synoviálna tekutina je veľmi viskózna, ale jej fyzikálne vlastnosti umožňujú, aby pri stúpajúcom zaťažení jej viskozita klesla. Synoviálna tekutina má vlastnosti jedinečného mazadla (lubrikantu) aj média, ktoré prenáša výživné látky k bezcievnym kĺbovým chrupkám, väzivovým chrupkám, diskom a meniskom. Lubrikácia a ďalšie funkcie synoviálnej tekutiny sú dané prítomnosťou makromolekúl, ktoré: a) môžu pochádzať z krvi, b) môžu byť produkované tkanivami kĺbu, c) môžu vznikáť pri katabolizme tkanív kĺbu. Z krvi pochádzajúce molekuly s vysokou molekulovou hmotnosťou sú: α_1 -kyslý-glykoproteín, ceruloplazmín a α_2 -makroglobulín. Zo synoviálneho tkaniva pochádzajú molekuly hyalurónanu a lubrikačné glykoproteíny označované ako lubricín. Produkujú ich výstelkové bunky typu B. Tretia skupina makromolekulových látok sa hromadí v normálnej synoviálnej tekutine pri katabolizme alebo poškodení tkaniva. Do tejto skupiny patria glykozaminoglykány, ktoré vznikajú pri metabolickom obrate matrixu kĺbovej chrupky (23).

Odstraňovanie odpadových látok a makromolekúl z kĺbovej dutiny zaujímalo morfológov a fyziológov takmer celé storočie (2, 6, 14, 31, 32, 35, 58). Študovali ho v experimentoch, pri ktorých aplikovali rôzne látky do kolenných kĺbov králikov alebo psov. Podané látky (uhlíkové častice, feritín) hľadali potom v histologických rezoch z kĺbov a lymfatických uzlín. Ich práce predložili dôkazy, že čiastočkovitý materiál a proteíny z kĺbovej dutiny odstraňujú fagocytujúce bunky a lymfatické cievy synoviálnej membrány.

Lymfatické cievy tvoria v tele drenážny systém, ktorý prebieha paralelne s vénami. Slúži transportu proteínov a iných látok, ktoré sa neabsorbujú z interstícia do venózných ramienok krvných kapilár (20). Najtenšie lymfatické cievy sú lymfatické kapiláry, ktoré sú integrálnou súčasťou mikrocirkulácie v tkanivách. Morfológický podklad mikrocirkulácie v tkanivách tvoria: krvné kapiláry, lymfatické kapiláry a interstícium (13, 27). Interstícium je priestor situovaný medzi stenami kapilár a bunkami tkanív. Nachádzajú sa v ňom vláknité zložky spojiva (kolagénové vlákna, elastické vlákna, retikulárne vlákna), amorfná hmota (glykozamínoglykány, proteoglykány, glykoproteíny) a tkanivová tekutina (5).

Lymfatické cievy sú integrálnou súčasťou lymfatického systému. Podľa Olszewského (43) je anatomické územie lymfatického systému v tele veľmi rozsiahle. Lymfatický systém sa skladá z interstícia, lymfatických ciev, lymfatických orgánov a ich pohyblivých poslov – migrujúcich buniek. Všetky súčasti lymfatického systému sú navzájom funkčne prepojené a podieľajú sa spolu s nervovým a endokrinným systémom na udržiavaní homeostázy v organizme. Lymfatický systém je súčasťou imunitného systému (15). Viacerí autori predložili dôkazy, že lymfatické cievy odstraňujú z tkanív nielen proteíny a tekutiny, ale aj bunky. V lymfe drénovanej z končatín a niektorých orgánov u oviec našli malé lymfocyty, bunky z radu plazmatických buniek, makrofágy a monocyty, neutrofilné a eozinofilné granulocyty a veľké bazofilné bunky (60). Lymfatické cievy umožňujú aj recirkuláciu lymfocytov. Väčšina zrelých lymfocytov totiž neustále recirkuluje z krvi do tkanív a prostredníctvom lymfy naspäť do krvi 1–2-krát za deň. Lymfocyty vykonávajú pri recirkulácii imunologický dozor v tkanivách. Migrácia subpopulácií malých lymfocytov je tkanivovo špecifická (1). Naivné lymfocyty sú naprogramované tak, že recirkulujú cez sekundárne lymfatické orgány (lymfatické uzliny, tonzily, Peyerove plaky, slezina). Pamäťové a efektorové lymfocyty môžu migrovať a recirkulovať aj cez riedke väzivo v lamina propria mucosae čreva, v interstícium pľúc, v koži a kĺboch (10, 51).

Lymfatické cievy objavil Asellius r. 1622 v mezenteriu u psov. Veľkým prínosom pre poznanie anatómie lymfatických ciev a lymfatického systému boli nálezy, ktoré v rokoch 1740–1787 uverejnili Hunter, Hewson a Cruikshank (39). Hewson dokonca predpokladal, že týmus a lymfatické uzliny sa vyvinuli preto, aby produkovali mliečnu lymfu obsahujúcu nespočetné čiastočky (dnes vieme, že sú to lymfocyty) nevyhnutné pre rast tela a udržiavanie zdravia (52). Lymfatické cievy pomenovali ako vasa absorbantia, lebo predpokladali, že sú to jediné cievy v tele s absorpčnou funkciou (39).

Lymfatické cievy v kĺboch prvýkrát opísal Tillmans roku 1876. Pomocou nástrekových metód našiel hustú sieť lymfatických ciev pod povrchom synoviálnej membrány a red-

šiu sieť v oblastiach, ktoré sú v blízkosti kostí a šliach (32). Neskôr Davies (16) pomocou retrográdneho nástreku tušom zobrazil lymfatické cievy v synoviálnej membráne metakarpofalangových a metatarzofalangových kĺbov dobytka a ich spojenia s lymfatickými cievami v perioste, šľachách a ligamentách. V areolárnych oblastiach synoviálnej membrány tvorili hrubšie lymfatické cievy bohato anastomozujúcu sieť so širokými okami. Zo siete vystupovali smerom k povrchu synoviálnej membrány početné slepo zakončené drobné prítoky (vetvičky), niektoré z nich boli na konci lakumiformne rozšírené. Svetelnou mikroskopiou rezov z parafinových blokov autor demonštroval, že anastomozujúce lymfatické cievy sa nachádzali v blízkosti väčších krvných ciev. Ich tenšie slepo zakončené vetvičky boli situované bližšie k povrchu synoviálnej membrány. Vo fibróznych oblastiach synoviálnej membrány a smerom k okrajom kĺbovej chrupky bola sieť lymfatických ciev redšia, cievy boli tenšie a anastomózy medzi nimi boli zriedkavejšie. V synoviálnych kĺkoch autor nenašiel žiadne lymfatické cievy. Preto usúdil, že ak by kĺky mali funkciu pri drenáži kĺbovej dutiny, museli by ju vykonávať ich bohaté krvné cievy alebo ich voľné fagocytujúce bunky.

Účasť fagocytujúcich buniek pri drenáži kĺbovej dutiny veľmi podrobne opísal Key (31). Vstrelol do kolenných kĺbov králikov sterilizované častice uhlíka a študoval synoviálnu tekutinu a histologické rezy z parafinových blokov zo synoviálnej membrány a z popliteálnych lymfatických uzlín, ktoré drénujú tieto kĺby. Počas prvých dvoch dní prevažovali v exsudáte polymorfonukleárne leukocyty. Potom začal stúpať počet makrofágov, charakter výpotku sa postupne menil. Na 15. deň po injekcii väčšinu buniek exsudátu tvorili makrofágy. Uhlík fagocytovali väčšinou makrofágy, ktoré ním boli také preplnené, že vyzerali ako obrovské čierne hmoty, kým polymorfonukleárne leukocyty obsahovali len dve alebo tri čierne zrníčka. Makrofágy, ktoré vycestovali z kĺbovej dutiny, sa usadili v areolárnom subsynoviálnom spojive v krátkej vzdialenosti od kĺbovej dutiny. V adipózne synoviálnej membráne vytvorili zhluky bezprostredne pod jej povrchom. Zdalo sa, že makrofágy nie sú schopné preniknúť cez husté väzivo, takže konečným miestom „odpočinku“ pre mnohé z nich bol vnútorný povrch fibróznej vrstvy kĺbového puzdra. Vytvorili tam hustú čiernu vrstvu. Autor opísal, že makrofágy prenikli aj do kostí (na zadnej ploche femuru v blízkosti okraja kĺbovej chrupky), a to v mieste vyústenia Volkmanových kanálikov na povrch kosti. V týchto miestach má fibrózna vrstva periostu redšiu štruktúru, takže uhlíkom naplnené makrofágy boli pod fibróznou vrstvou periostu v kanálikoch kosti a dokonca aj v susednej kostnej dreni. Vniknutie makrofágov do kostí pozoroval Key už piaty deň po injekcii uhlíka. V rovnakom časovom intervale po injekcii videl, že výstelkové bunky v areolárnych oblastiach synoviálnej membrány boli značne zväčšené a zmnožené a obsahovali veľké množstvo uhlí-

ka. Uhlík, ktorý adheroval na povrchu synoviálnej membrány spolu s fibrínom, bol pri organizácii fibrínu a tvorbe granulačného tkaniva odstránený z kĺbovej dutiny tak, že sa nad granulačným tkanivom vytvorila nová synoviálna membrána. Časť intraartikulárne injikovaného uhlíka prešla z kĺbovej dutiny do interstícia synoviálnej membrány ako voľný uhlík. Podľa autorovho názoru niečo z neho pohltili pohyblivé fagocytujúce bunky (polymorfonukleárne leukocyty a makrofágy), väčšiu časť transportovali lymfatické cievy do popliteálnej uzliny. V lymfatickej uzline sa uhlík našiel v retikulárnych bunkách sínusov a makrofágoch. Časť uhlíka sa dostala do krvného obehu. Autor totiž našiel uhlík v kostnej dreni humeru u králikov, ktorých tkanivá vyšetroval o tri týždne po intraartikulárnej injekcii. Jeho práca priniesla dôkazy, že čiastočkovitý materiál z normálnych kĺbov odstraňujú fixné a pohyblivé fagocytujúce bunky a lymfatické cievy. Fagocytujúce bunky situované priamo v lymfatických cievach pozoroval Kuhns (32).

Odstraňovanie proteínov z kĺbovej dutiny študovali viacerí autori. Bauer a spol. (8) usporiadali pokus, ktorého cieľom bolo poznať, či proteíny z kĺbovej dutiny sú absorbované do synoviálnych lymfatických alebo krvných ciev a či pohyb kĺbov urýchľuje ich odstránenie. Pri pokuse podali látku obsahujúcu proteíny do kolenných kĺbov mladých dospelých psov a odoberali vzorky krvi a lymfy. Na podklade výsledkov pokusu vyslovili záver: „Lymfatický systém je nevyhnutný pre odstraňovanie proteínov z kĺbu. Akékoľvek narušenie lymfatickej drenáže môže spôsobiť vytvorenie intraartikulárneho výpotku.“ Pasívne cvičenie kĺbu urýchlilo odstránenie albumínov z normálnych kĺbov. Kuhns (32) študoval lymfatickú drenáž kĺbov u králikov a zistil, že zápal v synoviálnom tkanive mal za následok zníženie absorpčnej schopnosti lymfatických ciev. O blokovani drenážnej funkcie lymfatických ciev v synoviálnej membráne pri zápale sa zmienil v našej literatúre Hüttl (29). V synoviálnych výpotkoch z kĺbov postihnutých chronickou synovitiídou pri reumatoidnej artritíde našiel zvýšenie frakcie gamaglobulínov a zníženie frakcií α_1 , α_2 a β -globulínov. V kĺbovej dutine sa pri chronickom zápale hromadili makromolekuly, o ktorých sa vtedy vedelo, že sa absorbujú predovšetkým lymfatickými cestami (45). Cez lymfatické cievy opúšťa kĺbovú dutinu aj hyalurónan, ktorý sa hromadí v kĺboch počas odpočinku. Počas telesnej aktivity ho lymfatické cievy dopravujú do krvného obehu. Hromadenie hyalurónanu v kĺboch je očividné pri reumatoidnej artritíde a môže byť príčinou rannej stuhnutosť (17). Podstatnú úlohu drenážneho systému lymfatických ciev pri odstraňovaní makromolekúl z kĺbovej dutiny potvrdili aj novšie fyziologické štúdie (35, 36, 57), ktoré navyše predložili dôkazy, že aj interstícium synoviálnej membrány má dôležitú funkciu pri drenáži kĺbovej dutiny. Odstraňovanie makromolekúl zo synoviálnych kĺbov sa uskutočňuje hlavne drenážou tekutiny cez

synoviálnu intimu do lymfatických kapilár situovaných vo väzive subsynoviálnej vrstvy synoviálnej membrány.

Lymfatické cievy v celom tele majú kľúčovú úlohu pri udržiavaní normálneho objemu tkanivovej tekutiny a koncentrácie proteínov v interstícium (5, 9). Tkanivová tekutina z interstícia vstupuje do lymfatických kapilár. Potom už hovoríme o lymfe. Za procesom vzniku lymfy nasleduje propulzia (poháňanie) lymfy. Tá poháňa lymfu centrálnym smerom do krvného obehu (38). Lymfológovia predložili dôkazy, že plazmatické proteíny sú z tkanív odstraňované nielen prostredníctvom lymfatických kapilár, ale aj proteolýzou – najmä pri edémoch s vysokým obsahom proteínov (18, 19). Proteolýzu v tkanivách vykonáva viacero typov buniek. Z nich najdôležitejší je makrofág. Na makrofágy sa často myslelo pri zápale, ale nesmie sa zabúdať, že makrofágy sú aj v normálnom tkanive a sú určite aktívne. Zistilo sa, že v 1 cm^3 riedkeho spojivového tkaniva sa normálne nachádza asi 10^7 makrofágov. Pri zápale ich počet len vzrastie (asi desaťnásobne). Makrofágy aktívne fagocytujú proteíny a štiepia ich. Štepné produkty potom prechádzajú do krvi. Asi jedna tretina proteínov, ktoré opúšťa tkanivo, odchádza z neho skôr prostredníctvom proteolýzy ako cestou lymfatických kapilár. Je známe, že makrofágy možno stimulovať niektorými látkami (benzopyrony), aby štiepili proteíny intenzívnejšie. „Otrávenie“ makrofágov kremíkom túto schopnosť naopak veľmi znižuje. Prečo je proteolýza v tkanivách normálny jav? Lymfológovia predpokladajú, že dodáva stavebný materiál bunkám tkaniva. Je možné, že mechanizmus proteolýzy je v tkanivách potrebný najmä pri zápale (11, 13). Napriek obrovskému záujmu o imunologické funkcie lymfatického tkaniva a mononukleárneho fagocytového systému sa lymfatickým cievam a štúdiu ich štruktúry venovala pozornosť len zriedkavo. Možno to spôsobuje to, že lymfatické cievy sa tradične chápu ako pasívne trubice, ktoré drénujú tekutinu z interstícia (38).

Lymfatické cievy, podobne ako krvné cievy, sú integrálnou zložkou spojivového tkaniva, najmä riedkeho väziva. Štruktúrny vzťah lymfatických ciev k interstícium opísali už svetelným mikroskopom. Pullinger a Florey (44) našli v podkoží z uší myši so zápalovým edémom široko dilatované lymfatické cievy. Ich steny tvoril endotel, na ktorom boli zakotvené vlákna okolitého spojiva. Väčšina týchto vlákien boli kolagénové vlákna, mnohé retikulárne. Elastických vlákien bolo veľmi málo. Dilatáciu lymfatických kapilár podľa nich spôsobil ťah vlákien zakotvených na ich stenách, pretože okolité spojivové tkanivo sa počas zápalu naplnilo edémovou tekutinou. Zakotvujúce sa vlákna spôsobujú typickú deformáciu lymfatických ciev (veľmi nepravidelný vzhľad lúmenu) počas edému (12).

Transmisná elektrónová mikroskopia umožnila študovať zakotvujúce sa vlákna detailnejšie. Gerli a spol. (24) opísali ultraštruktúru lymfatických kapilár v bioptických vzorkách

zo spojoviek, pľúc, kože, mezentéria a maternice. Lymfatické kapiláry mali širšie a nepravidelnejšie lúmeny ako krvné kapiláry. Endotelové bunky lymfatických kapilár neboli obkolesené súvislou bazálnou membránou. Na bunkovú membránu endotelových buniek boli priamo priložené zakotvujúce sa vlákna. Autori zistili, že zakotvujúce sa vlákna pozostávajú zo zväzkov mikrofibril a sú súčasťou vláknitého elastického aparátu (obsahuje vlákna oxytalanové, elauínové a elastické vlákna), pomocou ktorého sú endotelové bunky lymfatických kapilár pevne pripojené k intersticiu. Autori vyslovili hypotézu, že poškodenie zakotvujúcich sa vlákien môže mať za následok zníženie drenážnej schopnosti lymfatických kapilár, zhoršenie propulzie lymfy a buniek v lymfatických cievach, vytvorenie edému v intersticiu a poškodenie imunitnej odpovede.

Transmisná elektrónová mikroskopia umožnila poznať aj vzájomné štruktúrne a funkčné vzťahy medzi endotelovými bunkami lymfatických kapilár. Roku 1966 opísali Leak a Burke (34) na lymfatických kapilárach v podkoží tri typy medzibunkových spojení (kontaktov):

a) tenké výbežky endotelových buniek sa navzájom prekrývali;

b) boli navzájom prstovito prepletené (vytvárali interdigítácie);

c) boli len jednoducho k sebe priložené.

V niektorých medzibunkových spojeniach boli bunkové membrány susedných endotelových buniek spojené navzájom adhezívnymi zariadeniami (zonula occludens, zonula adherens, dezmozóm). V mnohých prípadoch nenašli v medzibunkových spojeniach adhezívne zariadenia a pomenovali ich ako otvorené medzibunkové spojenia. Najčastejšie pozorovali medzibunkové spojenia, v ktorých sa tenké výbežky (cípy) susedných endotelových buniek navzájom prekrývali, pričom medzi ich bunkovými membránami bola medzierka, ktorej šírka bola od niekoľko nanometrov až po niekoľko mikrometrov. Zakotvujúce sa vlákna sa upínali len do výbežku, ktorý je bližšie k intersticiu.

V medzibunkových spojeniach otvoreného typu pozorovali viacerí autori denzné častice (feritín, čiastočky uhlíka), ktoré používali pri štúdiu permeability lymfatických kapilár pomocou metódy transmisnej elektrónovej mikroskopie. Elektrónovodenné častice používali ako značkovacie. Injikovali ich intravenózne alebo priamo do interstícia (napr. v podkoží) a študovali pomocou nich spôsob transportu makromolekulových látok z interstícia do lymfatických kapilár, t.j. z tkanivovej tekutiny do lymfy (33).

Steny lymfatických kapilár tvoria rozhranie medzi tkanivovou tekutinou a lymfou. Otvorené medzibunkové spojenia medzi endotelovými bunkami lymfatických kapilár a zakotvujúce sa vlákna majú dôležitú funkciu pri drenáži interstícia a vytváraní lymfy. Nároky na bezporuchové fungovanie oboch uvedených štruktúrnych súčastí lymfatických

kapilár sa môžu vystupňovať najmä počas zápalu, keď sa v intersticiu začne hromadiť exsudát v dôsledku zvýšenej permeability krvných kapilár. Podľa Hammersena (26) pri stúpnutí tlaku v intersticiu sa v medzibunkovom spojení otvoreného typu otočí vnútorný cíp endotelovej bunky smerom do lúmenu lymfatickej kapiláry. Keďže vonkajší cíp (vybiehajúci zo susednej endotelovej bunky) je pomocou zakotvujúcich sa vlákien pevne pripojený k intersticiu, otvorí sa v stene kapiláry široká medzera (kanál), cez ktorú môže intersticiom komunikovať priamo s lúmenom lymfatickej kapiláry. Keď tlak v lúmene lymfatickej kapiláry stúpne a dosiahne vyššiu hodnotu ako tlak v okolitom intersticiu, medzera sa zatvorí, pretože vnútorný cíp endotelovej bunky sa priloží k vonkajšiemu cípu, ktorý ho prekrýva. Opísaný mechanizmus zabezpečuje jednosmerný tok dopravných veľkých molekúl a buniek z interstícia do lymfy. V normálnom tkanive, ktoré nie je postihnuté zápalom, je hydrostatický tlak v intersticiu subatmosferický (53). Predpokladá sa, že pri vytváraní lymfy sa zúčastňujú tri mechanizmy: a) mechanické pumpovanie, b) onkotické pumpovanie, c) transport intersticiálnej tekutiny v pinocytotických vezikulách cez cytoplazmu endotelových buniek (28, 30, 38). V súčasnosti je takmer všeobecne známe, že lymfatické cievy nie sú len pasívne drenážne trubice drnajúce tekutinu z interstícia. Pri pumpovaní lymfy sa uplatňuje aj spontánna kontraktilná aktivita lymfatických ciev. Aktívne kontrakcie lymfatických ciev opísal už roku 1774 Hewson, ale len v posledných rokoch sa spoznalo, že majú dôležitú úlohu. Pravidelné kontrakcie lymfatických ciev s frekvenciou 2–4-krát za minútu pozorovali in vitro (37). Zistili, že môžu pumpovať tekutinu, a to dokonca proti hydrostatickému gradientu. Spontánnu kontraktilitu prenodálnych lymfatických ciev zaznamenali aj u ľudí a dokázali, že tieto kontrakcie poháňajú lymfu (42, 59). Tok lymfy ovplyvňujú aj neuroendokrinné mechanizmy. V pokusoch in vitro a in vivo dokázali, že katecholamíny podporujú kontraktilitu lymfatických ciev a povzbudzujú tok lymfy. V stenách lymfatických ciev sa našli adrenergické aj cholínergické nervy (3).

Transmisná elektrónová mikroskopia sa začala používať pri štúdiu štruktúry synoviálnej membrány v 60. rokoch. Priniesla nové poznatky o synoviálnych výstelkových bunkách a o krvných kapilárach. Roku 1962 opísali Barland a spol. (7) odlišnú ultraštruktúru výstelkových buniek typu A a B. S definitívnou platnosťou potvrdili, že pod synoviálnymi výstelkovými bunkami sa nenachádza bazálna membrána (lamina). Bunky nie sú navzájom pospájané dezmozómami, sú medzi nimi široké priestory vyplnené medzibunkovou hmotou, takže intersticiom synoviálnej membrány priamo súvisí s kĺbovou dutinou. Roku 1964 Suter a Majno (61) rozlíšili v synoviálnej membráne dva typy krvných kapilár (fenestrované a kontinuálne) a opísali ich ultraštruktúru v synoviálnej membráne u potkanov. Schumacher (54, 55, 56)

študoval permeabilitu synoviálnej membrány pomocou transmisnej elektrónovej mikroskopie po injikovaní elektrónovodných značkovačov do krvného obehu opíc a králikov. Zistil, že uhlíkové častice, ktoré sú porovnateľné s makromolekulami antigénovoprotilátkových komplexov, unikali do synoviálneho prostredia cez steny venúl. Už o 30 minút po intravenóznei injekcii našiel uhlíkové častice v synoviálnej tekutine a v synoviálnych výstelkových bunkách typu A.

Lymfatické kapiláry synoviálnej membrány stále unikali pozornosti morfológov. Dokonca ani v monografii zaoberajúcej sa ultraštruktúrou synoviálneho kĺbu (24) nedemonštrovali ani neopísali lymfatické kapiláry. Jedinou informáciou o synoviálnych lymfatických cievach bola svetelnomikroskopická štúdia Daviesa (16), ktorý pokladal lymfatické cievy za zatvorené. V iných tkanivách (podkožie, mezenterium) opísali už v 60. rokoch v lymfatických kapilárach medzibunkové spojenia otvoreného typu. Podľa Haucka (27) nálezy otvorených medzibunkových spojení v stenách lymfatických kapilár urobili bodku za tradičnou predstavou o „slepých zakončeníach“ alebo „slepých začiatkoch“ systému lymfatických ciev v tkanivách. Lymfológovia začali pokladať lymfatické kapiláry za otvorené, pretože ultraštruktúrne pozorovania priniesli dôkazy, že v stenách lymfatických kapilár sa môžu v medzibunkových spojeniach vytvoriť široké medzery, ktoré umožňujú priamu komunikáciu medzi priestormi riedkeho spojiva a lúmenmi lymfatických kapilár. Pretože v synoviálnej membráne neboli lymfatické kapiláry a otvorené medzibunkové spojenia v literatúre opísané, začali sme ich hľadať v experimentálnom materiáli z kolenných kĺbov králikov a v nekroptickom materiáli od zdravých ľudí s cieľom poznať najprv ich normálnu ultraštruktúru. Rozhodli sme sa použiť metódu transmisnej elektrónovej mikroskopie, ktorá umožňuje študovať materiál takmer súbežne svetelným aj elektrónovým mikroskopom. Metódu u nás vypracovali a opísali Mráz a Polónyi (40). U králikov sme opísali lymfatické kapiláry situované v areolárnom, adipóznom a fibróznom spojive subsynoviálnej (subintimálnej) vrstvy synoviálnej membrány. Ich steny tvorili endotelové bunky, ktoré neboli lemované bazálnou membránou. Na ich bunkovú membránu sa upínali zakotvujúce sa vlákna. V lymfatických kapilárach situovaných v areolárnom spojive sme našli otvorené medzibunkové spojenia, v ktorých boli medzi susednými endotelovými bunkami drobné medzierky. Takéto spojenia sme pozorovali v tkanivových vzorkách z kĺbov, v ktorých sme vystupňovali nároky na drenáž instiláciou suspenzie uhlíkových častíc do kĺbovej dutiny. Išlo o analogón otvorených medzibunkových spojení opísaných v podkoží. V lúmenoch niekoľkých lymfatických kapilár sme našli útvary pozostávajúce z polymorfonukleárných leukocytov, erytrocytov a fibrínu (46, 47). Väčšie série polotenkých živcových rezov nám umožnili vizualizovať početné chlopne v lymfatic-

kých cievach (48). Neskôr sme v materiáli z kolenných kĺbov králikov našli aj otvorené medzibunkové spojenia, v ktorých sa cipy endotelových buniek navzájom prekrývali. V niektorých z nich bol vnútorný cíp otočený smerom do lúmenu lymfatickej kapiláry. Je pravdepodobné, že takéto „chlopniam podobné“ medzibunkové spojenia zabezpečujú pri drenáži jednosmerný tok z kĺbovej dutiny cez intersticiu synoviálnej membrány do lúmenov lymfatických kapilár. Lymfatické kapiláry boli situované v blízkosti postkapilárových venúl a pokračovali do zberných lymfatických ciev (49).

Rozmiestnenie lymfatických ciev v kĺbovom puzdre z laktových kĺbov králikov opísali Yamashita a Ohkubo roku 1993 (41, 65). Autori študovali sériové parafínové rezy a urobili trojdimenzionálnu rekonštrukciu usporiadania lymfatických ciev pomocou mikropočítača. Lymfatické cievy sa začínali ako lymfatické kapiláry v stratum synoviale kĺbového puzdra a pokračovali ako zberné lymfatické cievy do stratum fibrosum. V adipóznom type synoviálnej membrány našli veľmi málo lymfatických ciev v areolárnej a fibróznej oblasti synoviálnej membrány boli lymfatické cievy hojné. Podľa ich názoru v adipóznom a areolárnom spojive sa absorbujú synoviálna tekutina.

Lymfatické cievy možno vizualizovať aj pomocou histochemických metód. V ľudskej synoviálnej membráne ich Wilkinson a Edwards (64) zobrazili pomocou lektínu *Ulex europaeus* agglutinin I (UEAI). Boli situované v blízkosti hlbokých arteriol a venúl. V synoviálnej membráne získanej z kĺbov postihnutých reumatoidnou artritídou sa pomocou tej istej metódy lymfatické cievy nezobrazili. Lymfatické cievy sa dajú odlíšiť od krvných ciev aj pomocou enzýmovej histochemickej metódy na detekciu 5-nukleotidázy (21). Pri identifikovaní lymfatických kapilár sa najlepšie osvedčila metóda transmisnej elektrónovej mikroskopie. Táto metóda umožňuje pripraviť veľmi tenké (0,5 µm) živcové rezy, ktoré poskytujú dobré rozlíšenie štruktúr svetelným mikroskopom. Súbežne sa pripravujú aj ultratenké rezy (50 nm) vhodné na štúdium elektrónovým mikroskopom. Metóda umožňuje vizualizovať lymfatické kapiláry na ultraštruktúrnej aj svetelnomikroskopickú úroveň a oddiferencovať ich od krvných kapilár a venúl, dokonca aj v zápalovo zmenenej synoviálnej membráne od pacientov s reumatoidnou artritídou (50).*

*Autorka ďakuje za technickú spoluprácu pri vyhotovení textu práce V. Džurnej a M. Lipockému.

LITERATÚRA

1. **Abernethy, N.J., Hay, J.B.:** The recirculation of lymphocytes from blood to lymph: physiological considerations and molecular mechanisms. *Lymphology*, 25, 1992, s. 1–30.

2. **Adkins, E.W.O., Davies, D.V.:** Absorption from the joint cavity. *Q J Exp Physiol*, 30, 1940, s. 147–154.
3. **Alessandrini, G., Gerli, R., Sacchi, G., Ibba, L., Puchi, A.M., Fruschelli, C.:** Cholinergic and adrenergic innervation of mesenteric lymph vessels in guinea pig. *Lymphology*, 14, 1981, s. 1–6.
4. **Allard, S.A., Bayliss, M.T., Maini, R.N.:** The synovium-cartilage junction of the normal human knee. Implications for joint destruction and repair. *Arthritis Rheum*, 33, 1990, s. 1170–1179.
5. **Auckland, K., Reed, R.K.:** Interstitial-lymphatic mechanisms in the control of extracellular fluid volume. *Physiol Rev*, 73, 1993, s. 1–78.
6. **Ball, J., Chapman, J.A., Muirden, K.D.:** The uptake of iron in rabbit synovial tissue following intra-articular injection of iron dextran. Light and electron microscopy study. *Cell Biol*, 22, 1964, s. 351–364.
7. **Barland, P., Novikoff, A.B., Hamerman, D.:** Electron microscopy of the human synovial membrane. *J Cell Biol*, 14, 1962, s. 207–220.
8. **Bauer, W., Short, C.L., Bennet, G.A.:** The manner of removal of proteins from normal joints. *J Exp Med*, 57, 1933, s. 419–433.
9. **Béder, I., Horecký, J., Brozman, B., Kereštanová, M., Hornáček, D.:** Hemodynamické pomery, lymfatická cirkulácia a ultraštruktúra pľúc počas substituenej hemodilúcie. *Bratisl lek Listy*, 94, 1993, s. 308–315.
10. **Butcher, E.C., Picker, L.J.:** Lymphocyte homing and homeostasis. *Science*, 272, 1996, s. 60–66.
11. **Casley-Smith, J.B.:** Why are fenestrae and proteolysis not alternatives to lymphatics? S. 26–28. In: Weissleder, H., Bartoš, V., Clodius, L., Málek, P. (Eds.): *Progress in lymphology. Proceedings of the 7th International Congress, Florence. Praha, Avicenum 1981.*
12. **Casley-Smith, J.R.:** Are initial lymphatics normally pulled open by the anchoring filaments? *Lymphology*, 13, 1980, s. 120–129.
13. **Casley-Smith, J.R.:** The structure and functioning of the blood vessels, interstitial tissues, and lymphatics. In: Földi, M., Casley-Smith, J.R. (Eds.): *Lymphangiology. New York–Stuttgart, Schattauer 1983*, 832 s.
14. **Cochrane, W., Davies, D.V., Palfrey, A.J.:** Absorptive functions of the synovial membrane. *Ann Rheum Dis*, 24, 1965, s. 2–15.
15. **Cormack, H.D.:** *Ham's Histology. Ninth Edition. Philadelphia, J.B. Lippincott Company 1987*, 732 s.
16. **Davies, D.V.:** The lymphatics of the synovial membrane. *J Anat*, 80, 1946, s. 21–25.
17. **Engström-Laurent, A., Hällgren, R.:** Circulating hyaluronic acid levels vary with physical activity in healthy subjects and in rheumatoid arthritis. Relationship to Synovitis Mass and Morning Stiffness. *Athrits Rheum*, 30, 1987, s. 1333–1338.
18. **Földi, M., Casley-Smith, J.R.:** *Lymphangiology. New York–Stuttgart, Schattauer 1983*, 832 s.
19. **Földi, M., Casley-Smith, J.R.:** The role of the lymphatics and the cells in high-protein oedemas. *Molec Aspects Med*, 2, 1978, s. 77–146.
20. **Földi, M., Kubik, S.:** *Lehrbuch der Lymphologie für Mediziner und Physiotherapeuten. Stuttgart–Jena–New York, Gustav Fischer Verlag 1993*, 538 s.
21. **Fujiwara, T., Kato, S., Honaga, I., Torisu, T., Masumi, S.:** Fine structure and distribution of lymphatics in the synovial membrane of monkey and human knee joints. A study using an enzyme-histochemical method. *International Orthopaedics (SICOT)*, 19, 1995, s. 396–402.
22. **Gaffney, K., Blake, D.R.:** The influence of intra-articular pressure changes on inflammatory arthritis. *Rheumatol Europ*, 26, 1997, s. 112–113.
23. **Gardner, D.L.:** *Pathological basis of connective tissue diseases. London–Melbourne–Auckland, Edward Arnold 1992*, 1050 s.
24. **Gerli, R., Ibba, L., Fruschelli, C.:** A fibrillar elastic apparatus around human lymph capillaries. *Anat Embryol*, 181, 1990, s. 281–286.
25. **Ghadially, F.N.:** *Fine structure of synovial joints. London–Boston–Toronto, Butterworths 1983*, 333 s.
26. **Hammersen, F.:** Ultrastructure and functions of capillaries and lymphatics. *Pflügers Arch*, 336, 1972, Suppl., s. 43–63.
27. **Hauck, G.:** *The connective tissue in view of the lymphology. Experientia (Basel)*, 38, 1982, s. 1121–1122.
28. **Hogan, R.D., Unthank, J.L.:** The initial lymphatics as sensors of interstitial fluid volume. *Microvasc Res*, 31, 1986, s. 317–324.
29. **Hüttl, S.:** *Synovial effusions. A nosographic and diagnostic study. Acta Rheum Balneol Pistiniiana*, 6, 1971, s. 111–198.
30. **Ikomi, F., Schmid-Schönbein, G.W.:** Lymph pump mechanics in the rabbit hind leg. *Amer J Physiol*, 271, 1996, s. H173–H180.
31. **Key, J.A.:** The mechanism involved in the removal of colloidal and particulate carbon from joint cavities. *J Bone Joint Surg*, 8, 1926, s. 666–683.
32. **Kuhns, J.G.:** Lymphatic drainage of joints. *Arch Surg*, 27, 1933, s. 345–391.
33. **Leak, L.V.:** Electron microscopic observations on lymphatic capillaries and the structural components of the connective tissue – lymph interface. *Microvasc Res*, 2, 1970, s. 361–391.
34. **Leak, L.V., Burke, J.F.:** Fine structure of the lymphatic capillary and adjoining connective tissue area. *Amer J Anat*, 118, 1966, s. 785–810.
35. **Levick, J.R., McDonald, J.N.:** Fluid movement across synovium in healthy joints: role of synovial fluid macromolecules. *Ann Rheum Dis*, 54, 1995, s. 417–423.
36. **Levick, J.R.:** A method for estimating macromolecular reflection by human synovium using measurements of intra-articular half lives. *Ann Rheum Dis*, 57, 1998, s. 339–344.
37. **Mawhinney, H.J.D., Roddie, I.C.:** Spontaneous activity in isolated bovine mesenteric lymphatics. *J Physiol (London)*, 229, 1973, s. 339–348.
38. **McGeown, J.G., Symmers, W.St.C.:** The lymphatic vessels. S. 991–1022. In: Henry, K., Symmers, W.St.C. (Eds.): *Systemic pathology. Vol. 7. Thymus, Lymph nodes, Spleen and Lymphatics. London, Churchill Livingstone 1992.*
39. **Miller, A.J., Palmer, A.:** The three Williams – Hunter, Hewson and Cruikshank: Their unique contributions to our knowledge of the lymphatics. *Lymphology*, 28, 1995, s. 31–34.
40. **Mráz, P., Polónyi, J.:** *Metódy elektrónovej mikroskopie živočíšnych tkanív. Bratislava, Veda 1988*, 309 s.
41. **Ohkubo, M., Yamashita, S., Uchino, S.:** Distribution of lymphatic vessels of the elbow joint capsule of rabbits. *Lymphology*, 27, 1994, Suppl., s. 792–731.
42. **Olszewski, W.L., Engeset, A.:** Intrinsic contractility of prenodal lymph vessels and lymph flow in human leg. *Amer J Physiol*, 239, 1980, s. H775–H783.
43. **Olszewski, W.L.:** Interrelationships within the lymphatic system. S. 5–39. In: *Lymph Stasis: Pathophysiology, Diagnosis and treatment. Boca Raton, Fla:CRP Press 1991.*
44. **Pullinger, B.D., Florey, H.W.:** Some observations on the structure and functions of lymphatics: their behaviour in local oedema. *Brit J Exp Pathol*, 16, 1935, s. 49–61.
45. **Ropes, M.V., Bauer, W.:** *Synovial fluid changes in joint disease. Cambridge, Massachusetts, Harvard Univ. Press 1953*, 150 s.
46. **Rovenská, E., Hüttl, S.:** Blood and lymphatic microcirculation of the synovial joint in electron microscopic picture. *Acta Univ Carol Med*, 32, 1986, s. 281–289.

47. **Rovenská, E., Hüttl, S.:** Mikrocirkulácia synoviálnej blany – ultraštruktúra lymfatickej mikrovaskulatury. Bratisl lek Listy, 87, 1987, s. 262–274.
48. **Rovenská, E.:** Microcirculation of the synovial membrane. EULAR Bull, 2, 1993, s. 58.
49. **Rovenská, E.:** Morphological relationship of the joint cavity and the lymphatic system. Ann Rheum Dis, XIV. European League Against Rheumatism Congress, Abstracts 1999, s. 198.
50. **Rovenská, E., Rovenský, J., Greguška, O.:** The ultrastructure of lymphatic capillaries in the synovial membrane from patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis, 59, 2000, Suppl. 1, s. 94.
51. **Seabrook, T., Au, B., Dickstein, J., Zhang, X., Ristevski, B., Hay, J.B.:** The traffic of resting lymphocytes through delayed hypersensitivity and chronic inflammatory lesions: a dynamic equilibrium. Semin Immunol, 11, 1999, s. 115–123.
52. **Shields, J.W.:** Renaissance in lymphology. S. 14–15. In: Weissleder H., Bartoš V., Clodius L., Málek P. (Eds.): Progress in lymphology. Proceedings of the 7th International Congress, Florence, 1979. Praha, Avicenum 1981.
53. **Scholander, A.F., Hargens, A.R., Muller, S.L.:** Negative pressure in the interstitial fluid of animals. Science, 161, 1968, s. 321–328.
54. **Schumacher, H.R.:** Fate of particulate material arriving at the synovium via the circulation. Ann Rheum Dis, 32, 1973, s. 212–218.
55. **Schumacher, H.R.:** Microvascular permeability and the effects of joint motion. Scand J Rheumatol, 24, 1995, Suppl. 101, s. 17–20.
56. **Schumacher, H.R.:** The microvasculature of the synovial membrane of the monkey: Ultrastructural studies. Arthritis Rheum, 12, 1969, s. 387–404.
57. **Simkin, P.A., Benedict, R.S.:** Hydrostatic and oncotic determinants of microvascular fluid balance in normal canine joints. Arthritis Rheum, 33, 1990, s. 80–86.
58. **Simkin, P.A., Benedict, R.S.:** Iodide and albumin kinetics in normal canine wrist and knees. Arthritis Rheum, 33, 1990, s. 73–79.
59. **Sjöberg, T., Steen, S.:** Contractile properties of lymphatics from human lower leg. Lymphology, 24, 1991, s. 16–21.
60. **Smith, J.B., McIntosh, G.B., Morris, B.:** The traffic of cells through tissues: a study of peripheral lymph in sheep. J Anat, 107, 1970, s. 87–100.
61. **Suter, E.R., Majno, G.:** Ultrastructure of joint capsule in the rat: Presence of two kinds of capillaries. Nature (London), 202, 1964, s. 920–921.
62. **Thompson, A.M., Stockwell, R.A.:** An ultrastructural study of the marginal transitional zone in rabbit knee joint. J Anat, 136, 1983, s. 701–713.
63. **Vykydal, M., Lindušková, M.:** Funkční biopsie kloubů – příspěvek k výskumu kloubního prostředí. Vnitřní Lek, 36, 1990, s. 1119–1122.
64. **Wilkinson, L.S., Edwards, J.C.W.:** Demonstration of lymphatics in human synovial tissue. Rheumatol Int, 11, 1991, s. 151–155.
65. **Yamashita, S., Ohkubo, M.:** Distribution and three-dimensional reconstruction of lymphatic vessels of the elbow joint capsule of rabbits. Kaibogaku-Zasshi, 68, 1993, s. 513–521.

Do redakcie došlo 22.1.2001.

Adresa autorů: Doc. MUDr. E. Rovenská, CSc., Ústav histologie a embryologie LFUK, Sasinkova 4, 811 08 Bratislava 1, Slovensko.