

РАЗВИТИЕ ЛИМФАТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ В ЕСТЕСТВЕННО-ИСТОРИЧЕСКОМ АСПЕКТЕ. ЧАСТЬ 2

А.В. Дудников¹, В.Ф. Байтингер^{1,2}, О.С. Курочкина¹

¹ АНО «НИИ микрохирургии»,
 Российская Федерация, 634063, г. Томск, ул. Ивана Черных, д. 96

² ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет
 им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России,
 Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1

С точки зрения филогенеза, появление лимфатической системы было логичным: эволюционный скачок в размерах животных сопровождался усложнением и появлением более эффективной сердечно-сосудистой системы, жизненно необходимой для питания возросшего количества тканей и органов. По теории Старлинга (о водном обмене в микроциркуляторном русле), количество «утечек» жидкости на уровне артериол выше, чем реабсорбированной на уровне венул. По этой причине (невозможность эффективной реабсорбции жидкости на уровне венул и необходимость поддержания гомеостаза сердечно-сосудистой системы) лимфатическая система является дериватом венозной – эволюционно возникла потребность в появлении «дренажной» системы, чьи корни начинались бы в межклеточном пространстве, и ток жидкости имел бы направление, схожее с венозным (в сторону правого предсердия).

С точки зрения онтогенеза, в настоящее время благодаря современным генетическим и иммунологическим методикам, а также возможности проводить live-исследования на биологических моделях *in vivo* окончательно утвердилась смешанная модель происхождения лимфатической системы (из эндотелиальных клеток кардинальной вены и других ангиобластов мезенхимы с отличительным набором маркеров, из пока неустановленных источников). Это говорит о гораздо большей сложности устройства лимфатической системы, чем считалось ранее. Анатомическим субстратом, косвенно свидетельствующем о происхождении лимфатической системы из венозной, являются лимфовенозные анастомозы (в норме крови в лимфатической системе нет, поэтому позволим себе утверждать, что направление тока жидкости из лимфатических коллекторов в сторону вен) в забрюшинной клетчатке и грудной полости между грудным протоком и непарной веной. В отношении частичного происхождения ЛЕС из бипотенных ангиобластов мезенхимы, обнаруженные факты лишь свидетельствуют о том, что при движении из краниальных отделов в сторону каудальных вовлеченность в эмбриогенез лимфатической системы невенозных источников значительно уменьшается. В результате, вероятно, следует выдвинуть возможное объяснение того факта, что в начале заболевания первичные лимфедемы почти исключительно поражают нижние конечности.

Открытым остается вопрос о том, насколько похожа модель развития лимфатической системы человека на таковую у мышей и *zebrafish*, и как можно применить это знание в медицинских целях для лечения врожденных и приобретенных расстройств лимфатического русла. В частности, молекулярные механизмы развития лимфатической системы являются звеньями патогенеза многих заболеваний из группы первичных лимфедем, и влияние на эти звенья с помощью генной терапии в данный момент считается наиболее целесообразным подходом. Лечение же вторичных лимфедем (например, из-за обструкции лимфооттока на каком-то определенном уровне) следует рассматривать в первую очередь с точки зрения физиологии и ее функции, и только затем с точки зрения эмбриологии: в данном случае необходимо восстановить систему дренирования жидкости из лимфатического русла в венозное (дериватом которого является лимфатическая система), и выполнение различных микро- и супермикрохирургических шунтирующих операций является весьма оправданным.

Ключевые слова: лимфатическая система, лимфатические сосуды, лимфатические эндотелиальные клетки, нокаут гена, нокадаун гена, первичная лимфедема, эмбриология, анатомия, лимфология, лимфовенозные анастомозы.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Прозрачность финансовой деятельности: Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Дудников А.В., Байтингер В.Ф., Курочкина О.С. Развитие лимфатической системы в естественно-историческом аспекте. Часть 2. Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. 2019;22(2):79–88. doi 10.17223/1814147/69/10

LYMPHATIC SYSTEM IN NATURAL-HISTORICAL ASPECT. PART 2

A.V. Dudnikov¹, V.F. Baytinger^{1,2}, O.S. Kurochkina¹¹ Institute of Microsurgery,
96, Ivana Chernykh St., Tomsk, 634063, Russian Federation² Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky,
1, Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation

From the point of view of phylogenesis, the appearance of the lymphatic system was logical: the evolutionary leap in the sizes and volumes of animals was accompanied by complication and the emergence of a more effective cardiovascular system, vital for feeding an increased number of tissues and organs. According to Starling's theory (on water metabolism in the microcirculatory bed), the amount of "leaked" fluid at the level of arterioles is higher than reabsorbed at the level of venule. For the above-described reason (the impossibility of an effective reabsorption of the liquid at the level of venules and the need to maintain the homeostasis of the cardiovascular system), the lymphatic system is a venous derivative. Evidently, there was a need for the emergence of a "drainage" system, whose roots would begin in the intercellular space and the fluid flow would have direction, similar to the venous (toward the right atrium).

From the point of view of ontogenesis, thanks to modern genetic, immunological techniques, and the possibility of conducting live studies on biological models in vivo, a mixed model of the origin of the lymphatic system has been finally established (from the endothelial cells of the cardinal vein and other mesenchymalangioblasts with a distinctive set of markers, from yet unidentified sources). This indicates a much greater complexity of the lymphatic system than previously thought. The anatomical substrate indirectly indicative of the origin of the lymphatic system from the venous is lymphovenous anastomoses (normally, there is no blood in the lymphatic system, so let us say that the direction of fluid flow from the lymphatic reservoirs towards the veins) is in the retroperitoneal space. With regard to the partial origin of LEC from bipotentangioblast, the findings only indicate that, when moving from the cranial to the caudal, the involvement of non-venous sources is significantly reduced. As a result, perhaps, a possible explanation should be put forward of the fact that primary lymphedema almost exclusively affects the lower limbs at the onset of the disease.

An open question remains the question of how similar is the model of development of the human lymphatic system to that of mice and zebrafish and how this knowledge can be used for medical purposes to treat congenital and acquired disorders of the lymphatic system. In particular, the molecular mechanisms of the development of the lymphatic system are links in the pathogenesis of many diseases from the primary lymphedema group and the influence on these links through gene therapy is currently considered to be the most appropriate approach. Treatment of secondary lymphedema (for example, due to obstruction of the lymph drainage at a certain level) should be considered, first of all, from the point of view of physiology and its function, and secondly from the point of view of embryology: in this case it is necessary to restore the drainage system fluid from the lymphatic channel into the venous (the derivative of which is the lymphatic system), and the performance of various micro- and supermicrosurgical shunting operations is very justified.

Keywords: *lymphatic system, lymphatic vessels lymphatic endothelial cells, gene knockout, gene knock-down, primary lymphedema, embryology, anatomy, lymphology, lymphovenular anastomoses.*

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Financial disclosure: the study had no sponsorship.

For citation: Dudnikov A.V., Baytinger V.F., Kurochkina O.S. Lymphatic system in natural-historical aspect. Part 2. *Issues of Reconstructive and Plastic Surgery*. 2019;22(2):79–88. doi 10.17223/1814147/69/10

ПРОИСХОЖДЕНИЕ ЛИМФАТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ: ИСТОРИЧЕСКАЯ ПЕРСПЕКТИВА

Дебаты по поводу эмбриологического источника кровеносных и лимфатических сосудов

у человека идут уже более 100 лет. Из-за отсутствия молекулярных и генетических инструментов для определения источника развития лимфатических сосудов, ученые проводили многочисленные исследования, используя животные модели – эмбрионы кошек, собак, домашних

птиц, черепах, форели и других костистых рыб, таких как карпы (первый обзор выполнен C.F.W. McClure в 1921 г. [7]). Несмотря на недостаток технологий, на основании только анатомических и эмбриологических данных были выдвинуты несколько гипотез, часть из которых актуальны до сих пор.

В 1902 г. американская анатом Florence Sabin, основываясь на экспериментах с инъектированием красителя в эмбрионы свиней, предположила, что лимфатические мешки отпочковываются от кардинальной вены (рис. 1). В дальнейшем ЛЕС мигрируют и постепенно рассеиваются по всему организму от центра к периферии. На основе этих выводов была сформирована «центрифугальная» теория лимфангиогенеза [2, 3], которая в дальнейшем дала начало уже известной нам «венозной» модели происхождения лимфатической системы.

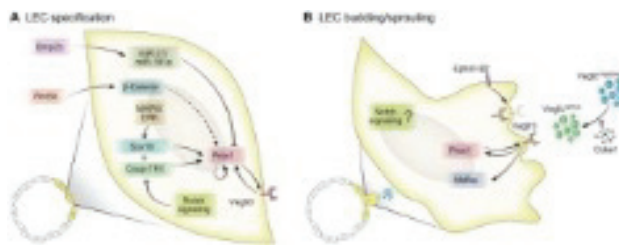


Рис. 1. Сигнальные пути и молекулярные механизмы контроля лимфатической спецификации и спрутинга лимфатических сосудов. (А) *Prox1* – ключевой транскрипционный фактор в эмбриологии лимфатической системы. Его экспрессия регулируется транскрипционными факторами Sox18 и Coup-TFII, а также косвенно Wnt5b или Bmp2b. Сигнальный путь Notch – негативный регулятор спецификации ЛЕС. (В). В дальнейшем, после спецификации ЛЕС, эти лимфатические эндотелиальные клетки мигрируют в соответствии с Vegfc и в зависимости от уровня Vegfr3. Роль Notch-сигнального пути остается неясной

Fig. 1. Signal pathways and molecular mechanisms of control of lymphatic specification and sprouting of lymphatic vessels. (A) *Prox1* – key transcription factor in embryology of the lymphatic system. Its expression is regulated by Sox18 and Coup-TFII transcription factors, as well as, indirectly by Wnt5b or Bmp2b. Notch signal pathway is a negative regulator of LEC specification. (B). Further, upon LEC specification, these lymphatic endothelial cells migrate according to Vegfc and depending on the Vegfr3 level. The role of Notch signal pathway remains unclear

Анатомы G.S. Huntington и C.F.W. McClure изучали происхождение лимфатических сосудов, используя серийные гистологические срезы эмбрионов домашних кошек [4]. Они сделали вывод о том, что лимфатические сосуды формируются из изолированных пространств в мезенхиме, а затем мезенхимальные клетки трансформируются

в ЛЕС. В дальнейшем ЛЕС создают примитивную лимфатическую сеть, которая в конечном итоге своего развития соединяется с венозной системой [4]. В отличие от модели, предложенной R.F. Sabin, находки C.F.W. McClure и G.S. Huntington представляют собой «центрипетальную теорию», в соответствии с которой ЛЕС происходят из мезенхимы и растут от периферии к центру. В дальнейшем эта теории получила развитие как «невенозная» модель происхождения лимфатической системы.

ДЕЙСТВИТЕЛЬНО ЛИ У ЛИМФАТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ ТОЛЬКО ОДИН ЭМБРИОНАЛЬНЫЙ ИСТОЧНИК?

Современные исследователи пытаются ответить на этот вопрос с помощью методик генетических трейсеров, молекулярных инструментов и возможности наблюдать за эмбрионами *in vivo*. Обнаружение того факта, что ген *Prox1* специфически экспрессируется в субпопуляциях эндотелиальных клеток, расположенных на дорзопериферальной части передней кардинальной вены [5, 6] и интерсомитных венах [7] на стадии эмбрионального развития E9.5 – E9.75, а также то обстоятельство, что именно *Prox1*-позитивные эндотелиальные клетки в дальнейшем отпочковываются для того чтобы дать рост лимфатическим мешкам [6], окончательно убедили в достоверности «венозной» модели происхождения лимфатической системы, предложенной в 1902 г. F. Sabin. Эта идея в дальнейшем получила подтверждение при live-исследованиях эмбрионов *zebrafish*. В одном из последних исследований, с помощью Tie2-Cre-основанного трейсинга (позволяющего отследить судьбу венозных/эндотелиальных клеток), за которым следовала иммунномаркировка анти-*Prox1* антителами на стадии E11.5 – E13.5, было установлено, что большая часть *Prox1*-позитивных клеток имела венозное происхождение. Интересным является тот факт, что не все *Prox1*-позитивные клетки были маркированы антителами. Такие результаты могут быть получены, если существуют *Prox1*-позитивные клетки, имеющие происхождение, отличное от венозного.

До последнего времени эта гипотеза не привлекала особого внимания. Live-исследования эмбрионов *zebrafish* с пан-эндотелиальным трейсером Tg(*fli1*:EGFP)y1 [8], с помощью которого можно отметить как артериальные, венозные, так и лимфатические сосуды, подтвердили данные о том, что предшественники ЛЕС имеют начало в задней кардинальной вене и мигрируют дорзально для того чтобы дать рост паранотальных клеткам (PACs). Хотя эти результаты и оставляют

без сомнений венозное происхождение лимфатических сосудов у *zebrafish*, они не могут исключить влияние дополнительных клеток в этом процессе – тех, которые не были отмечены пан-эндотелиальным трейсером flil1.

ПРИНИМАЮТ ЛИ УЧАСТИЕ КЛЕТКИ НЕВЕНОЗНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ В РАЗВИТИИ ЛИМФАТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ?

Еще в 1932 г. E.R. Vander Jagt показал на эмбрионах черепах, что передние лимфатические мешки имеют как мезенхимальное, так и венозное происхождение [13]. Прошло более 70 лет до того момента, когда впервые удалось найти доказательства одновременно венозного и невенного происхождения лимфатического эндотелия у эмбрионов птиц [10]. В этих исследованиях, целью которых было определить происхождение поверхностной (дермальной) и глубокой (югулярной) сетей лимфатической системы, парааксиальная ткань и ткань мезодермы перепелов трансплантировалась в эмбрионы курицы. Анализ полученных химерных организмов открыл тот факт, что глубокие лимфатические мешки происходят из ангиобластов ткани парааксиальной мезодермы, в то время как поверхностные сети лимфатической системы имеют невенное происхождение. Более современные исследования также подтвердили двойное происхождение ЛЕС у *Xenopus* [11].

Появляются доказательства и того, что предшественники лимфатической системы имеют двойное происхождение также у *zebrafish*. Например, лицевая лимфатическая сеть у *zebrafish*, как было обнаружено, происходит путем спрутинга из общей кардинальной вены (CCV), а также из дополнительной популяции ангиобластов, которые в конце концов присоединяются к мигрирующим клеткам из CCV [15]. Интересным является тот факт, что хотя эти ангиобласты были отмечены венозным/лимфатическим маркером *lyve1*, они также экспрессировали ранее не установленный маркер ангиобластов *kdr1*. Это позволило оставить вопрос о влиянии невенных элементов в развитии лимфатической системы открытым. К тому же, более поздние исследования открыли ранее неизвестный пул специализированных ангиобластов на дне кардинальной вены, появляющихся на стадии 22–24 hpf, которые в дальнейшем дают рост паракордальным клеткам [12], а также артериальному и венозному эндотелию [13, 14]. Как показали исследования, на молекулярном уровне эти ангиобласты отличались более выраженной экспрессией маркеров, характерных для других ангиобластов и артериального эндотелия, а их

источник располагался в латеральной пластинке мезодермы. К тому же эти клетки давали рост ЛЕС путем асимметричного деления, которое обычно не наблюдается у окончательно дифференцированных венозных эндотелиальных клеток. Наличие бипотентных предшественников, расположенных в дорзальной части задней кардинальной вены (PCV) на стадии 32 hpf, также было показано в исследовании Koltowska. У *zebrafish* эти бипотентные предшественники также имеют способность трансформироваться в ЛЕС путем асимметричного деления, подтверждая идею о том, что кроме дифференцированных венозных эндотелиальных клеток ЛЕС могут давать рост и недифференцированные предшественники.

Суммируя все вышеупомянутые находки, можно сделать вывод о том, что у *zebrafish* смешанное происхождение, как минимум, для двух лимфатических бассейнов: лицевая лимфатическая сеть в большинстве своем происходит путем спрутинга из CCV с дополнительной миграцией из пока неизвестных источников, в то время как лимфатическая сеть остального туловища берет начало из ангиобластов/бипотентных предшественников мезодермы. На данный момент неизвестно, имеется ли такая же гетерогенность в происхождении лимфатической системы у более высших позвоночных, в том числе у человека.

ПОЯВЛЕНИЕ ЛИМФАТИЧЕСКИХ КОЛЛЕКТОРОВ, ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ И ЛИМФОВЕНОЗНЫХ СООБЩЕНИЙ

Как уже упоминалось выше, развитие лимфатической системы подробно было описано у некоторых видов млекопитающих [7], но представления о раннем лимфангиогенезе до сих пор основаны на старой модели F. Sabin.



Анатом Florence Sabin, впервые сформировавшая «центрифугальную» модель развития лимфатической системы, господствующую до сих пор

Anatomist Florence Sabin, who was the first formulating the non-centrifugal model of the lymphatic system, which predominated till now

В период 8–9-й гестационной недели (GW9, gestation week) в результате спецификации, миграции и спрутинга ЛЕС у человека формируется шесть первичных лимфатических мешков: два югулярных (в месте соединения подключичных вен и передних кардинальных вен эмбриона), два подвздошных (в месте соединения подвздошных вен и задних кардинальных вен эмбриона), один ретроперитонеальный (в области корня брыжейки по задней брюшной стенке) и один лимфатический (*cisterna chyli*) в области надпочечников.

В дальнейшем, распространяясь по ходу крупных вен, ответвления от лимфатических мешков дают начало крупным коллекторам: к голове, шее и верхним конечностям из югулярных лимфатических мешков, к нижней части туловища и нижним конечностям из подвздошных лимфатических мешков, к органам желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) из ретроперитонеального лимфатического мешка и *cisterna chyli*. *Cisterna chyli* соединяется с югулярными мешками с помощью двух каналов – левого и правого грудных протоков. Анастомоз между этими протоками формирует окончательно грудной лимфатический проток, полученный из слияния каудальной порции правого грудного протока и краниальной порции левого (рис. 2, 3).

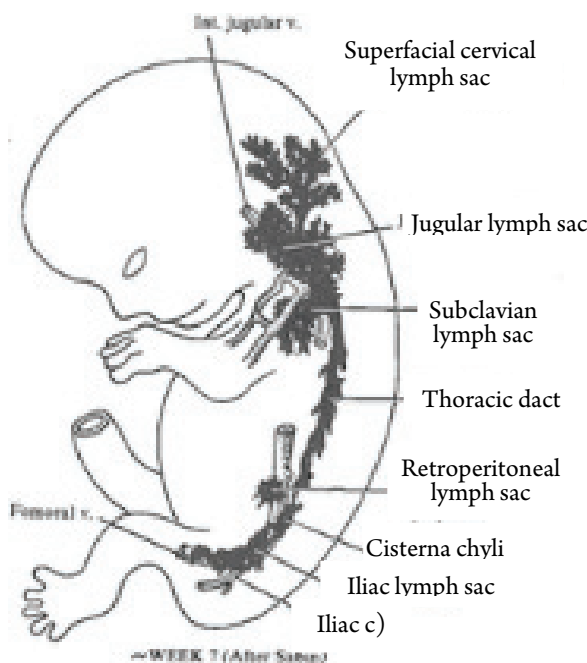


Рис. 2. Лимфатические мешки по F. Sabin: Jugular lymph sac – югулярный лимфатический мешок; Subclavian lymph sac – подключичный лимфатический мешок; Retroperitoneal lymph sac – ретроперитонеальный лимфатический мешок; Iliac lymph sac – подвздошный лимфатический мешок

Fig. 2. F. Sabin lymph sacs: Jugular lymph sac, Subclavian lymph sac, Retroperitoneal lymph sac, and Iliac lymph sac

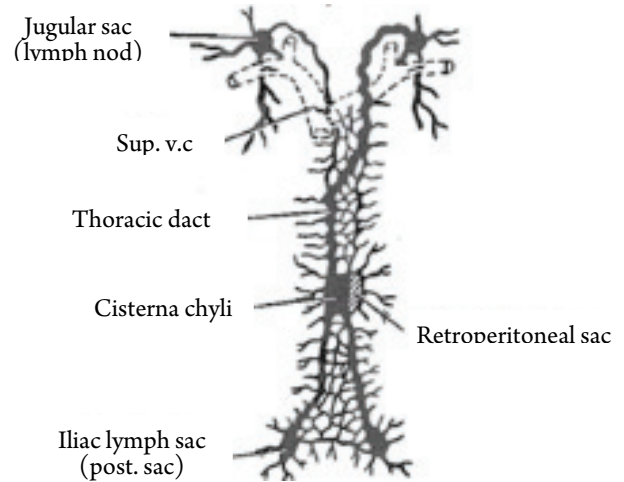


Рис. 3. Схема образования грудного лимфатического протока по F. Sabin

Fig. 3. F. Sabin scheme of formation of thoracic duct

Каудально и левый и правый грудной проток впадают в угол между подключичными и яремными венами. В течение первых 3 мес жизни все лимфатические мешки (кроме каудальной части *cisterna chyli*, персистирующей у взрослых) превращаются в различные группы лимфатических узлов. Окружающие лимфатические мешки мезенхимальные клетки инвагинируют в них, образуя лимфатические синусы, а также давая рост капсулам будущих лимфатических узлов. Аналогичные лимфатические узлы появляются по ходу всех крупных коллекторов лимфатической системы.

Исследования *Slp76*- (SRChomology 2-domain-containing leukocyte protein of 76 kDa) и *Syk*- (spleen tyrosine kinase, селезеночная тирозинкиназа) мутантных мышей позволили впервые открыть механизмы, предотвращающие образование патологических шунтов между лимфатическими и кровеносными сосудами [15, 16]. В случаях и *Slp76*-, и *Syk*-нокаутированных мышей отмечалось патологическое наполнение лимфатического русла кровью из кровеносных сосудов на стадии E11.5, чаще всего патологические шунты располагались в области югулярных лимфатических мешков [16]. Ненормальное наполнение кровью лимфатической системы также наблюдалось в случае *Plcg2* (*Phospholipase Cy2*)-нокаутированных мышей [17]. Пересадка костного мозга, содержащего нокаутированный *Plcg2*^{EGFP/EGFP} ген, мышам приводило к формированию шунтов, не существующих в норме, на всем протяжении лимфатической системы [17].

В 1985 г. G. Hidden и соавт. утверждали, что «существует физиологическая необходимость в образовании лимфовенозных сообщений в точках, отличных от конечного впадения грудных протоков в систему верхней полой вены» [18].

Первые анатомические описания лимфове-
нозных сообщений у разных видов млекопитаю-
щих датируются началом XX в.

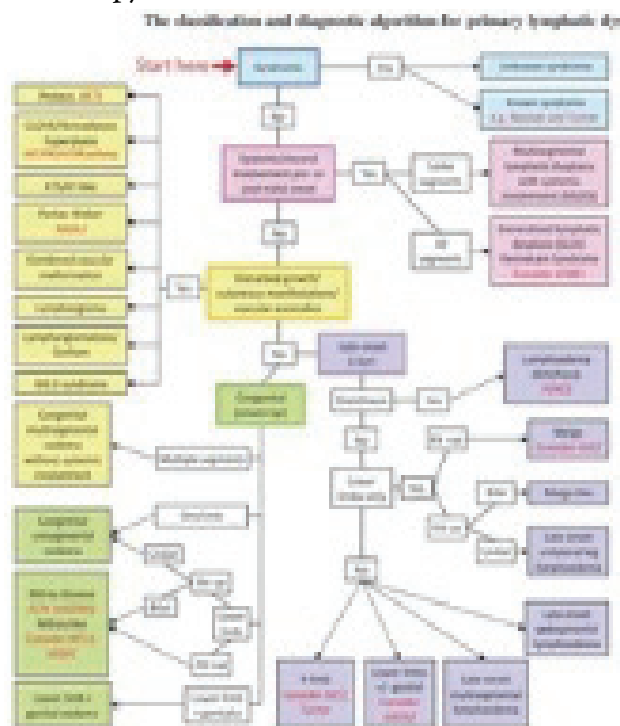


Рис. 4. Алгоритм постановки диагноза из группы первичных лимфедем по Cornell, 2010, 2013

Fig. 4. Algorithm of diagnosis of primary lymphedemas by Cornell, 2010, 2013

В 1948 г. были обнаружены лимфове-
нозные сообщения между грудным протоком и непарной
веней у человека. Эти находки также подтвер-
ждались данными лимфангиографии с использо-
ванием радиоконтрастных препаратов и трей-
серов. В настоящее время выделяют несколько
видов лимфове-нозных сообщений –
центральные (в яремно-подключичные углы), в
лимфатических узлах и периферические.

Наличие лимфове-нозных сообщений в лим-
фатических узлах существует у здоровых людей
в норме и наиболее выражено при перегрузке

лимфатических коллекторов повышенным объе-
мом лимфы [19, 20]. Существование лимфове-
нозных сообщений описывается только в случае
наличия значительной обструкции нижележа-
щих отделов лимфатической системы [21–26],
в то время как доказательств наличия таковых
у здоровых людей не найдено [27–29]. Однако
эмбриологические механизмы наличия лимфо-
венозных сообщений на данный момент не из-
вестны, и их еще предстоит выяснить.

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИЗУЧЕНИЯ ЛИМФАТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ В ЕСТЕСТВЕННО- ИСТОРИЧЕСКОМ АСПЕКТЕ

Знание процессов закладки и развития лим-
фатической системы в пренатальном онтогенезе,
в первую очередь, важно для понимания причин
развития врожденных заболеваний лимфатиче-
ского русла. Для клиницистов-лимфологов ин-
терес представляют, прежде всего, многочис-
ленные врожденные синдромы, включающие в
себя синдром лимфедемы и объединенные в од-
ну общую группу «первичных лимфедем». Мно-
гими авторами оспаривается целесообразность
классификации первичных лимфедем в зависи-
мости от возраста дебюта заболевания (конге-
нитальная, перипубертатная и с поздним нача-
лом) [30] и предлагаются новые классификации,
основанные на клиническом фенотипе, семей-
ной истории, возраста дебюта, сопутствующих
аномалий, локальных или системных проявлений
и генетического субстрата [30–32] (см. рис. 1).

Тем не менее, в настоящее время широ-
кое применение все еще имеет классификация
первичных лимфедем в зависимости от воз-
раста дебюта заболевания. Лимфедема может
возникать вместе с другими клиническими
проявлениями, в рамках какого-либо синдро-
ма [32]. Всего на данный момент выделено
19 генов, мутации в которых могут приво-
дить к изолированным или синдромаль-
ным формам лимфедемы [32] (таблица).

Изолированные и синдромальные формы лимфедемы

Известный синдром	Хромосомная/генная аномалия
Аегенес синдром Дефицит гликопротеина типов 1a, 1b, 1h Cardio-facio-cutaneous синдром CHARGE синдром Хоанальная атрезия – лимфедема Эктодермальная дисплазия, ангидроз, иммунодефицит, остеопороз, лимфедема (OLEDAID синдром) Болезнь Fabry	локус в 15q PMM2, PM1, ALG8 KRAS, BRAF, MAP2K1 CDH7 PTPN14 IKBKG (NEMO) GLA

Окончание таблицы

Известный синдром	Хромосомная/генная аномалия
Неннекамсиндром (лимфангиэктазия-лимфедема)	<i>CCBE1</i>
Гипотрихоз-лимфедема-телеангиэктазия	<i>SOX18</i>
Irons-Bianchi синдром	неизвестно
Лимфедема-Миелодисплазия (Embergercсиндром)	<i>GATA2</i>
Макроцефалия-капиллярные мальформации (MCM синдром), CLOVES, Klippe-Trenapuna-Weber синдром	<i>PIK3CA</i>
Микроцефалия-хориоретинопатия-лимфедема-умственная отсталость (MCLMR)	<i>KIF11</i>
Muske синдром	неизвестно
Noonan синдром	<i>PTPN11, KRAS, SOS1</i>
Окуло-денто-дигитальный синдром (ODD синдром)	<i>GJA1 (CX43)</i>
Прогрессирующая энцефалопатия, гипсаритмия, оптическая атрофия (РЕНО)	неизвестно
Phelan-McDermid синдром	<i>22q</i>
PraderWilli	<i>15q11</i>
Тромбоцитопения	<i>1q21.1</i>
Turner синдром	<i>45XO</i>
Велокардиофациальный синдром	<i>22q11</i>
YellowNail синдром, дистихиаз, птоз, лимфедема	<i>FOXC2</i>
Nonne-Milroy лимфедема	<i>FLT4 (VEGFR3)</i>
Milroy-подобная лимфедема	<i>VEGFC</i>
Наследственная лимфедема II (Meigelimфедема)	<i>GJC2 (CX47)</i>
Фетальный хилоторакс	<i>ITGA9</i>
Costello синдром	<i>HRAS</i>
Proteus синдром	<i>PTEN</i>

Однако различная пенетрантность генов приводит к различной клинической картине даже у пациентов с задокументированной схожей генетической аномалией [30, 31], что зачастую приводит к сложностям в постановке диагноза, основываясь только на фенотипическом проявлении. Интересным является тот факт, что треть всех первичных лимфедем своей причиной имеет аномалии в каком-либо участке VEGF-C/VEGFR-3 сигнальном пути [31, 33] (рис. 5).

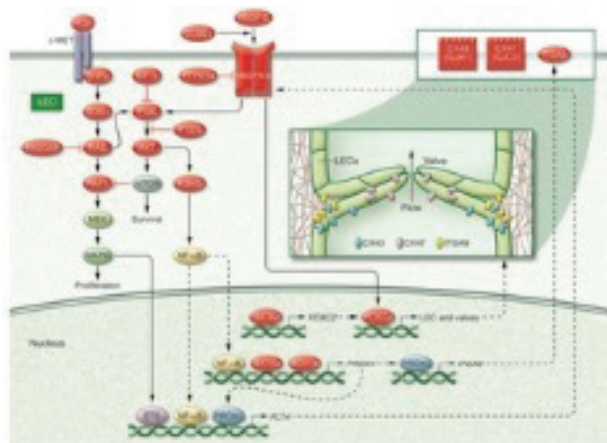


Рис. 5. VEGF-C/VEGFR-3 сигнальный путь

Fig. 5. VEGF-C/VEGFR-3 signal pathway

С этой точки зрения, применение генной терапии у пациентов с генетической аномалией в вышеуказанном сигнальном пути является целесообразным и уже имеет положительные результаты в доклинических испытаниях [34].

С точки зрения патоморфологии лимфатического русла, транспорт лимфы при первичной лимфедеме может быть нарушен из-за гипоплазии инициальной лимфатической сети, аномальным покрытием инициальных лимфатических капилляров базальной мембраной и гладкомышечными элементами, недостаточной функцией клапанов [35] (рис. 6).

Однако, по литературным данным, различные генетические аномалии могут приводить к одинаковым морфологическим проявлениям, и наоборот, в клинических случаях с одинаковой исходной генетической мутацией могут наблюдаться разные патоморфологические изменения [35].

Данный вывод позволяет говорить о гораздо большей сложности системы генетической регуляции развития и функционирования лимфатической системы и является еще одним аргументом в пользу создания классификаций первичных лимфедем, основанной на фенотипе.

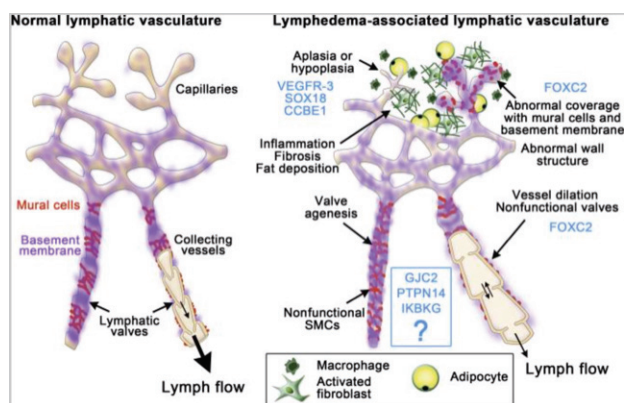


Рис. 6. Слева – нормальная лимфатическая сосудистая сеть. Справа – лимфатическая сеть при первичной лимфедеме. Синим цветом обозначены возможные гены, приводящие к аномалии на том или ином участке лимфатической сети, в порядке убывания по частоте нахождения аномалии

Fig. 6. Left – normal lymphatic vasculature. Right – lymphatic vasculature at primary lymphedema. Blue color is for possible genes leading to anomaly at some or other part of the lymphatic vasculature in the descending order in terms of the frequency of anomaly detection

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С точки зрения филогенеза, появление лимфатической системы было логичным: эволюционный скачок в размерах животных сопровождался усложнением и появлением более эффективной сердечно-сосудистой системы, жизненно необходимой для питания возросшего количества тканей и органов. Под увеличением эффективности сердечно-сосудистой системы, в первую очередь, подразумевается увеличение ударных объемов сердца и значений систолического давления – без мощного мышечного органа была бы невозможна эффективная и достаточная перфузия тканей. По теории Старлинга (о водном обмене в микроциркуляторном русле), количество «утекшей» жидкости на уровне артериол выше, чем реабсорбированной на уровне венул (что, опять же, объясняется возросшим в ходе эволюции соотношением ударных объемов сердца и размеров организма). Здесь и становится понятной основная функция лимфатической системы, которая заключается в возврате воды из межклеточного пространства, на реабсорбцию которых не приспособлена система сердечно-сосудистая.

Следует отметить, что выведение продуктов обмена тканей с помощью лимфатической системы выходит на второй план после восстановления равновесия жидкости в организме: как известно, наибольшее значение в утилизации продуктов обмена белков, углеводов и жиров выполняют другие органы и системы, такие как

легкие, печень, почки и т.д. По вышеописанной причине (невозможность эффективной реабсорбции жидкости на уровне венул и необходимость поддержания гомеостаза сердечно-сосудистой системы) лимфатическая система является дериватом венозной – эволюционно возникла потребность в появлении «дренажной» системы, чьи корни начинались бы в межклеточном пространстве, и ток жидкости имел бы направление, схожее с венозным (в сторону правого предсердия).

С точки зрения онтогенеза, в настоящее время благодаря современным генетическим, иммунологическим методикам, а также возможности проводить live-исследования на биологических моделях *in vivo* окончательно утвердилась смешанная модель происхождения лимфатической системы (из эндотелиальных клеток кардинальной вены и других ангиобластов мезенхимы с отличительным набором маркеров, из пока неустановленных источников). Это свидетельствует о гораздо большей сложности устройства лимфатической системы, чем считалось ранее. Анатомическим субстратом, косвенно свидетельствующим о происхождении лимфатической системы из венозной, являются лимфовенозные анастомозы (в норме крови в лимфатической системе нет, поэтому позволим себе утверждать, что направление тока жидкости из лимфатических коллекторов в сторону вен) в забрюшинной клетчатке и грудной полости между грудным протоком и непарной веной. В отношении частичного происхождения ЛЕС из бипотенных ангиобластов мезенхимы – обнаруженные факты лишь говорят о том, что при движении из краниальных отделов в сторону каудальных вовлеченность в эмбриогенез лимфатической системы невенозных источников значительно уменьшается. В результате этого, возможно, следует выдвинуть возможное объяснение того факта, что первичные лимфедемы почти исключительно поражают в начале заболевания нижние конечности.

Открытым вопросом остается вопрос о том, насколько похожа модель развития лимфатической системы человека на таковую у мышей и *zebrafish* и как можно применить это знание в медицинских целях для лечения врожденных и приобретенных расстройств лимфатического русла. В частности, молекулярные механизмы развития лимфатической системы являются звеньями патогенеза многих заболеваний из группы первичных лимфедем и влияние на эти звенья с помощью генной терапии в данный момент считается наиболее целесообразным подходом. Лечение же вторичных лимфедем (например, из-за обструкции лимфооттока на каком-то определенном уровне) следует рассматривать, в первую очередь, с точки зрения физио-

логии и ее функции, а затем уже с точки зрения эмбриологии: в данном случае необходимо восстановить систему дренирования жидкости из лимфатического русла в венозное (дериватом

которого является лимфатическая система), и выполнение различных микро- и супермикрохирургических шунтирующих операций является весьма оправданным.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. McClure C.F.W. The endothelial problem. *The Anatomical Record*. 1921;22(4):219-237.
2. Sabin F.R. On the origin of the lymphatic system from the veins and the development of the lymph hearts and thoracic duct in the pig. *Developmental Dynamics*. 1902;1(3):367-389.
3. Sabin F.R. On the development of the superficial lymphatics in the skin of the pig. *Developmental Dynamics*. 1904;3(2):183-195.
4. Huntington G.S., McClure C.F.W. The anatomy and development of the jugular lymph sacs in the domestic cat (*Felis domestica*). *Developmental Dynamics*. 1910;10(1):177-312.
5. Wigle J.T., Oliver G. Prox1 function is required for the development of the murine lymphatic system. *Cell*. 1999;98(6):769-778.
6. Wigle J.T., Harvey N., Detmar M., Lagutina I., Grosveld G., Gunn M.D., Oliver G. An essential role for Prox1 in the induction of the lymphatic endothelial cell phenotype. *The EMBO Journal*. 2002;21(7):1505-1513.
7. Yang Y., García-Verdugo J.M., Soriano-Navarro M., Srinivasan R.S., Scallan J.P., Singh M.K., Oliver G. Lymphatic endothelial progenitors bud from the cardinal vein and intersomitic vessels in mammalian embryos. *Blood*. 2012;120(11):2340-2348.
8. Lawson N.D., Weinstein B.M. *In vivo* imaging of embryonic vascular development using transgenic zebrafish. *Developmental Biology*. 2002;248(2):307-318.
9. Van der Jagt E.R. Memoirs: the origin and development of the anterior lymph-sacs in the sea-turtle (*Thalassochelys caretta*). *Journal of Cell Science*. 1932;2(297):151-163.
10. Wilting J., Aref Y., Huang R., Tomarev S.I., Schweigerer L., Christ B., Papoutsi M. Dual origin of avian lymphatics. *Developmental Biology*. 2006;292(1):165-173.
11. Ny A., Koch M., Schneider M., Neven E., Tong R.T., Maity S., Terclavers S. A genetic *Xenopus laevis* tadpole model to study lymphangiogenesis. *Nature Medicine*. 2005;11(9):998.
12. Nicenboim J., Malkinson G., Lupo T., Asaf L., Sela Y., Mayseless O., Jerafi-Vider A. Lymphatic vessels arise from specialized angioblasts within a venous niche. *Nature*. 2015;522(7554):56.
13. Földi M., Szabó G., Rusznyák I. *Lymphatics and Lymph Circulation: Physiology and Pathology*. Pergamon Press, 1960.
14. Hen G., Nicenboim J., Mayseless O., Asaf L., Shin M., Busolin G., Yaniv K. Venous-derived angioblasts generate organ-specific vessels during zebrafish embryonic development. *Development*. 2015;142(24):4266-4278.
15. Butler M.G., Isogai S., Weinstein B.M. Lymphatic development. *Birth Defects Research Part C: Embryo Today: Reviews*. 2009;87(3):222-231.
16. Abtahian F., Guerriero A., Sebzda E., Lu M.M., Zhou R., Mocsai A., Tybulewicz V. Regulation of blood and lymphatic vascular separation by signaling proteins SLP-76 and Syk. *Science*. 2003;299(5604):247-251.
17. Ichise H., Ichise T., Ohtani O., Yoshida N. Phospholipase C γ 2 is necessary for separation of blood and lymphatic vasculature in mice. *Development*. 2009;136(2):191-195.
18. Hidden G., Menard P., Zorn J.Y. Lymphaticovenous communications. *Anatomia Clinica*. 1985;7(2):83-91.
19. Cheng M.H., Huang J.J., Nguyen D.H., Saint-Cyr M., Zenn M.R., Tan B.K., Lee C.L. A novel approach to the treatment of lower extremity lymphedema by transferring a vascularized submental lymph node flap to the ankle. *Gynecologic Oncology*. 2012;126(1):93-98.
20. Cheng M.H., Huang J.J., Wu C.W., Yang C.Y., Lin C.Y., Henry S.L., Kolios L. The mechanism of vascularized lymph node transfer for lymphedema: natural lymphaticovenous drainage. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2014;133(2):192e-198e.
21. Kariya S., Komemushi A., Nakatani M., Yoshida R., Kono Y., Tanigawa N. Intranodal lymphangiogram: technical aspects and findings. *Cardiovascular and Interventional Radiology*. 2014;37(6):1606-1610.
22. Edwards J.M., Kinmonth J.B. Lymphovenous shunts in man. *Br Med J*. 1969;4(5683):579-586.
23. Koehler P.R., Schaffer B. Peripheral lymphaticovenous anastomoses: Report of two cases. *Circulation*. 1967;35(2):401-404.
24. Sane D.C., Massey E.W., Moore J. Lipid cerebral embolization following lymphogram. *Clinical Neuropharmacology*. 1985;8(2):184-188.
25. Jay J.C., Ludington L.G. Neurologic complications following lymphangiography: Possible mechanisms and a case of blindness. *Archives of Surgery*. 1973;106(6):863-864.
26. Threefoot S.A., Kossover M.F., Kent W.T., Hatchett B.F., Pearson Jr J.E., Cabrera-Gil C. Factors stimulating function of lymphaticovenous communications. *Angiology*. 1967;18(11):682-698.

27. Stanton A.W., Modi S., Mellor R.H., Levick J.R., Mortimer P.S. Recent advances in breast cancer-related lymphedema of the arm: lymphatic pump failure and predisposing factors. *Lymphatic Research and Biology*. 2009;7(1):29-45.
28. Pflug J.J., Calnan J.S. The normal anatomy of the lymphatic system in the human leg. *BJS*. 1971;58(12):925-930.
29. Suami H., Pan W.R., Taylor G.I. Changes in the lymph structure of the upper limb after axillary dissection: radiographic and anatomical study in a human cadaver. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2007;120(4):982-991.
30. Choi I., Lee S., Hong, Y.K. The new era of the lymphatic system: no longer secondary to the blood vascular system. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2012;2(4):a006445.
31. Brouillard P., Boon L., Vikkula M. Genetics of lymphatic anomalies. *The Journal of Clinical Investigation*. 2014;124(3):898-904.
32. Connell F.C., Gordon K., Brice G., Keeley V., Jeffery S., Mortimer P.S., Ostergaard P. The classification and diagnostic algorithm for primary lymphatic dysplasia: an update from 2010 to include molecular findings. *Clinical Genetics*. 2013;84(4):303-314.
33. Mendola A., Schlögel M.J., Ghalamkarpour A., Irrthum A., Nguyen H.L., Fastré E., Quere I. Mutations in the VEGFR3 signaling pathway explain 36% of familial lymphedema. *Molecular Syndromology*. 2013;4(6):257-266.
34. Giacca M., Zacchigna S. VEGF gene therapy: therapeutic angiogenesis in the clinic and beyond. *Gene Therapy*. 2012;19(6):622.
35. Schulte-Merker S., Sabine A., Petrova T.V. Lymphatic vascular morphogenesis in development, physiology, and disease. *The Journal of Cell Biology*. 2011;193(4):607-618.

Поступила в редакцию 31.10.2018, утверждена к печати 20.04.2019

Received 31.10.2018, accepted for publication 20.04.2019

Сведения об авторах:

Дудников Алексей Владимирович*, ординатор АНО «НИИ микрохирургии» (г. Томск).

<https://orcid.org/0000-0002-7172-1441>

E-mail: ya.alex1994@yandex.ru

Байтингер Владимир Фёдорович, д-р мед. наук, профессор, президент АНО «НИИ микрохирургии» (г. Томск), профессор кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии ФГБОУ ВО КрасГМУ им. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России (г. Красноярск).

<https://orcid.org/0000-0002-5845-588X>

Курочкина Оксана Сергеевна, канд. мед. наук, врач пластический хирург АНО «НИИ микрохирургии» (г. Томск).

<https://orcid.org/0000-0001-8615-7663>

Information about authors:

Aleksey V. Dudnikov*, resident, Institute of Microsurgery, Tomsk, Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0002-7172-1441>

E-mail: ya.alex1994@yandex.ru

Vladimir F. Baytinger, Dr. Med. Sci., Professor, President of Institute of Microsurgery, Tomsk, Russian Federation; Professor of the Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy, Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0002-5845-588X>

Oksana S. Kurochkina, Cand. Med. Sci., plastic surgeon, Institute of Microsurgery, Tomsk, Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0001-8615-7663>