



# Лимфатическая система- прошлое и настоящее «акведуков» организма

Нимаев Вадим Валерьевич

Новосибирск-2019

# История вопроса

## Анатомия и физиология

## Патология

## Модели патологии

**Акведук** (от лат. aqua — вода и ducō — веду) — водовод (канал, труба) для подачи воды к населённым пунктам, оросительным и гидроэнергетическим системам из природных источников воды.

XVII век

Основоположник физиологии



William Harvey 1578 – 1657  
(Англия)

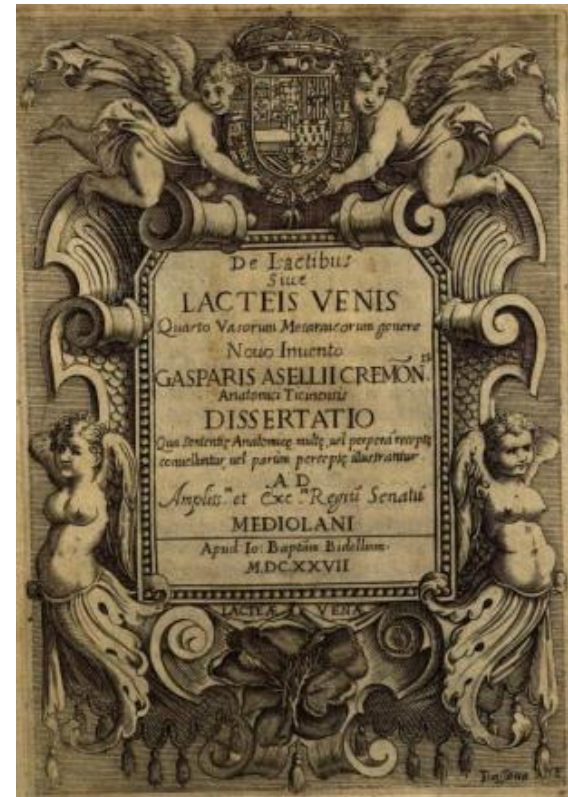


*De Motu Cordis* 1628

Экспериментальные доказательства теории  
кровообращения



Gaspare Aselli (1581- 1625), Италия



*De lactibus sive Lacteis venis* 1627

Открытие «млечных» сосудов

## XVII век

Jean-Pierre Pecquet (1622–1674), Франция,

«Experimenta Nova Anatomica», 1651

Описание грудного лимфатического протока у собак

Olof Rudbeck (1630–1702), Швеция

«Nova Exercitatio Anatomica», 1653

Описание лимфатических сосудов у животных в различных частях тела

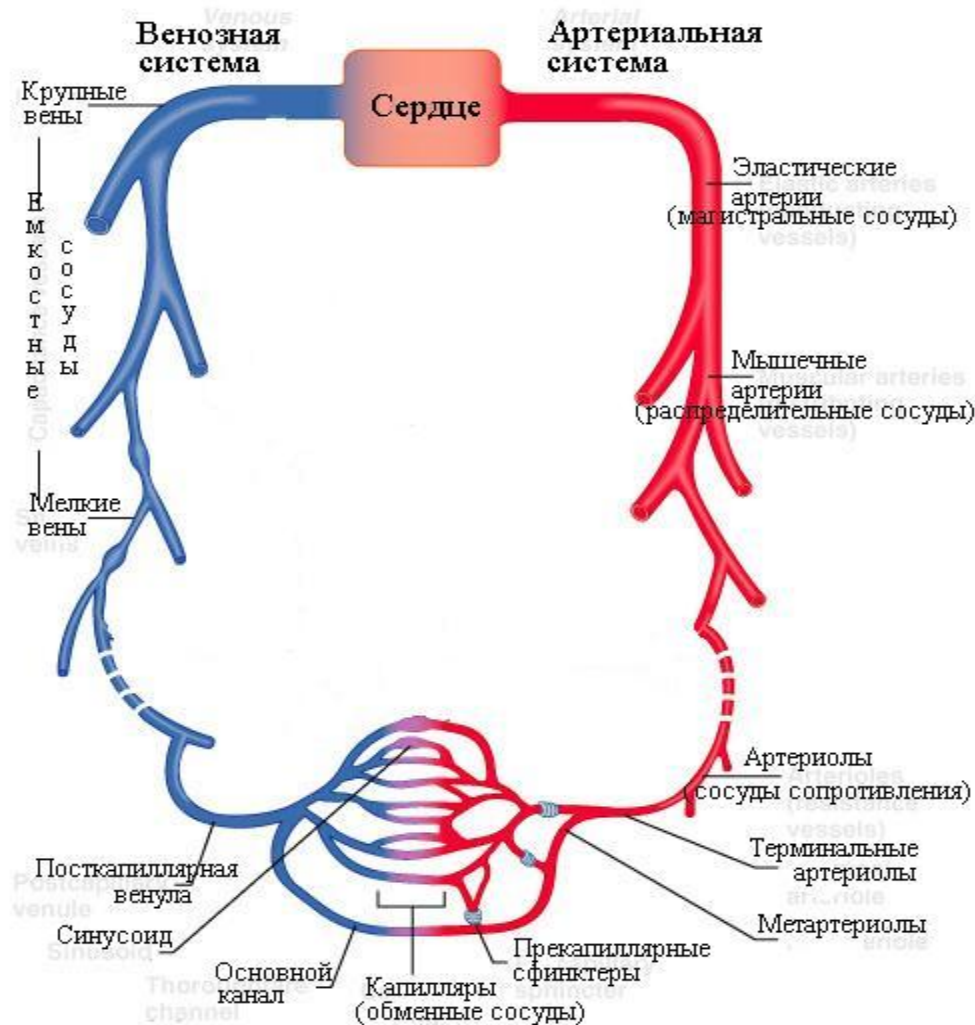
Thomas Bartholin (1616–1680), Дания

«de Lacteis Thoracicus in Homine Brutisque nuperrime Observatis», 1652

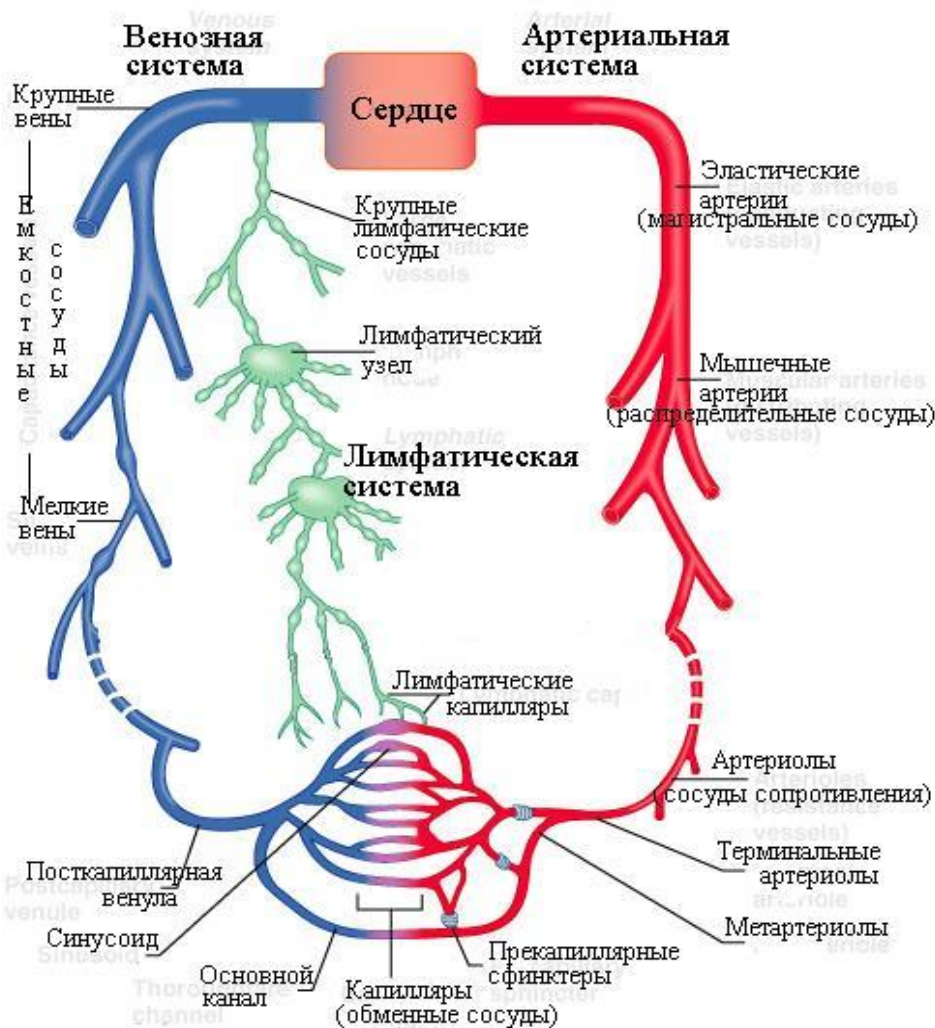
Описание грудного лимфатического протока у человека

# Кровеносная и лимфатическая система

- Замкнутая система
- Центральный насос
- Непрерывная система 2 круга кровообращения.
- Скорость движения крови в аорте – 50 см/сек.
- Скорость движения крови в артериях – 6-13 см/сек.
- Скорость движения крови в капиллярах – 0,07 см/сек.
- Скорость движения крови в венах – 1,5-30 м/сек.



# Кровеносная и лимфатическая система



- Полуоткрытая система
- Отсутствие центрального насоса
- Однонаправленное движение от «корней» лимфатической системы к грудному протоку
- Скорость тока лимфы по сосудам – 0,5 см/сек.

# Кровеносная и лимфатическая система

- Замкнутая система
  - Центральный насос
  - Непрерывная система 2 круга кровообращения.
  - Скорость движения крови в аорте – 50 см/сек.
  - Скорость движения крови в артериях – 6-13 см/сек.
  - Скорость движения крови в капиллярах – 0,07 см/сек.
  - Скорость движения крови в венах – 1,5-30 см/сек.
- Полуоткрытая система
  - Отсутствие центрального насоса
  - Однонаправленное движение от «корней» лимфатической системы к грудному протоку
  - Скорость тока лимфы по сосудам – 0,5 см/сек.



# Анатомия и физиология

## Главные функции лимфатической системы

Поддержание водного гомеостаза

Всасывание жиров

Иммунный надзор

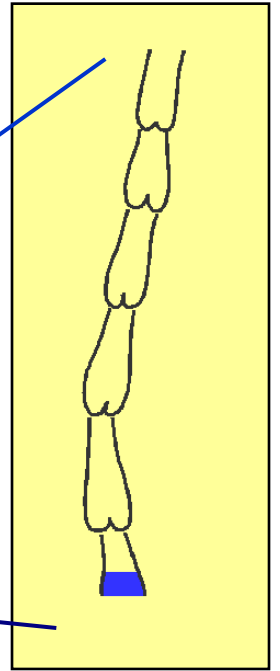
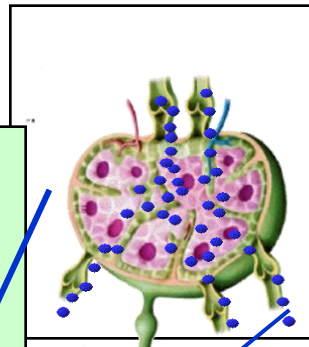
Капилляры

Лимфатические сосуды

Лимфатические коллекторы

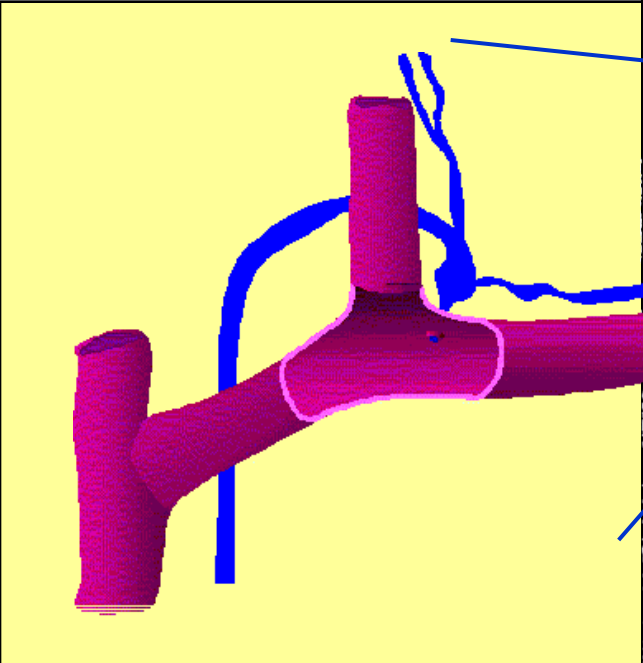
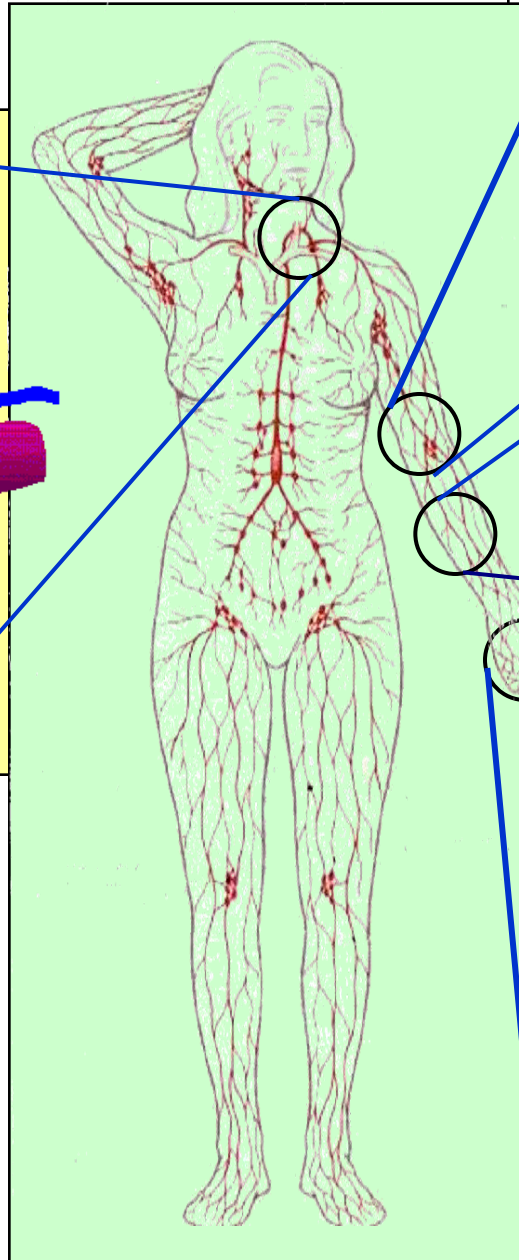
Грудной проток- правый грудной проток

**Лимфатические узлы**

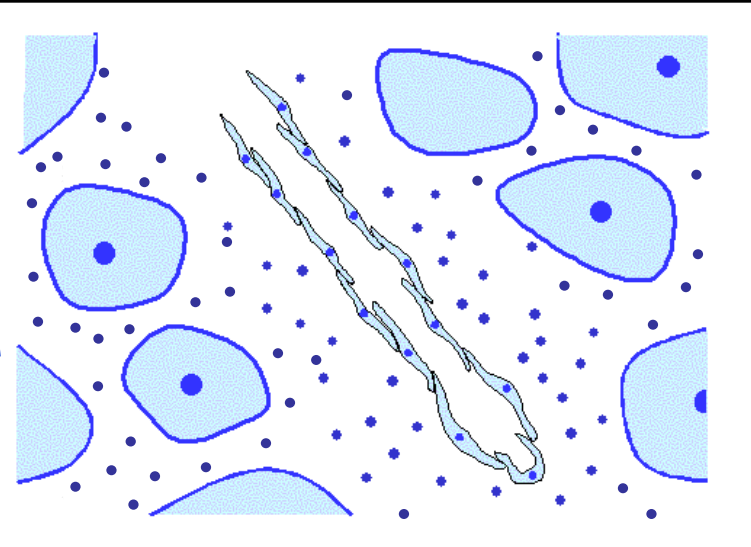


**Лимфатические коллекторы**

**Лимфатические капилляры**



**Грудной лимфатический проток**



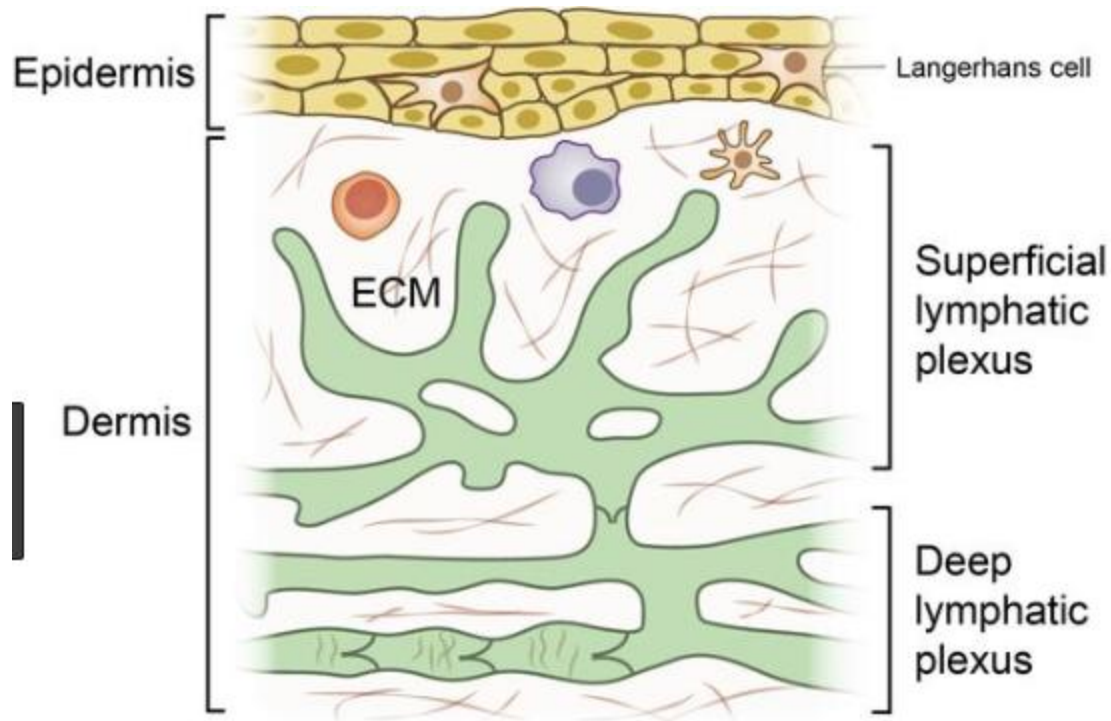
# Отличия лимфатического и кровеносного капилляра

Начинаются слепо

Контур нерегулярный

Слепые выросты

Диаметр 50-70 микрон (в 8 раз больше кровеносных)



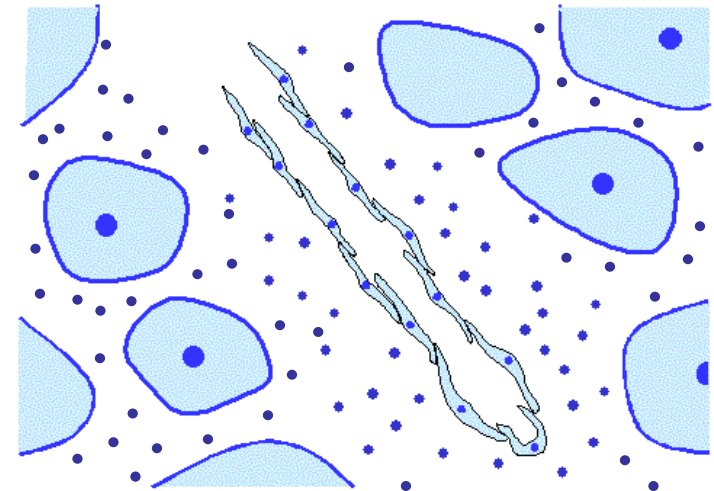
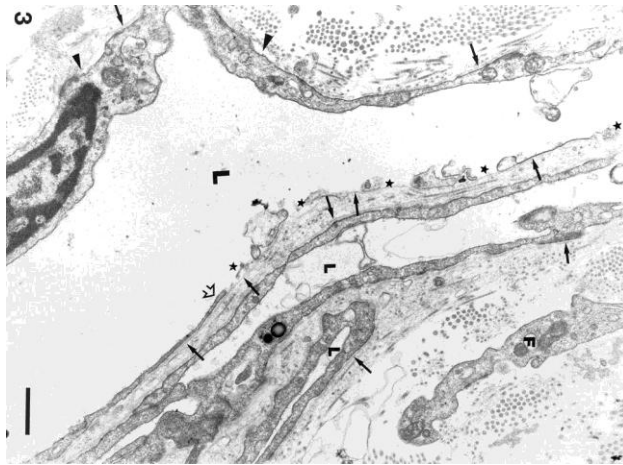
# Особенности строения стенки лимфатического капилляра

Один слой эндотелиальных клеток

Щели между эндотелиальными клетками, открытые в интерстиций (или межуточную ткань)

«Якорные филаменты» - волокна между эндотелиальными клетками и межклеточным матриксом

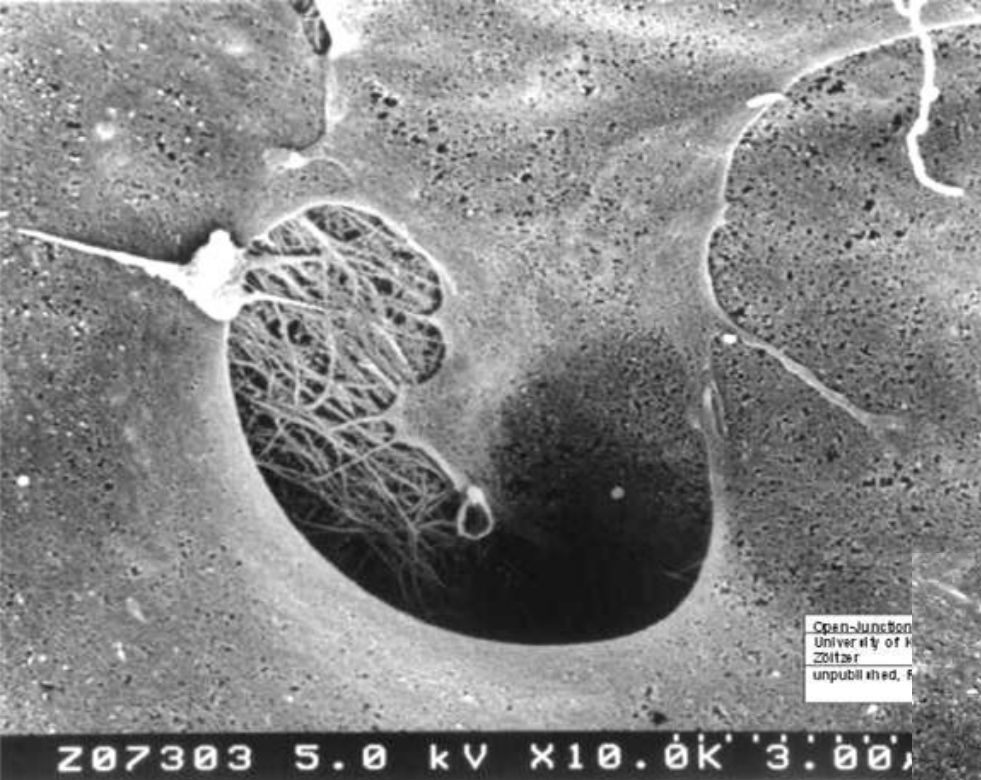
Отсутствие базальной мембраны



Электронная микроскопия инициальных лимфатиков (лимфатических капилляров) кожи. Просвет (L), подобный расщелинам, выстлан CD34 позитивными эндотелиальными клетками и CD34- перицитами. Отсутствие базальной мембраны.

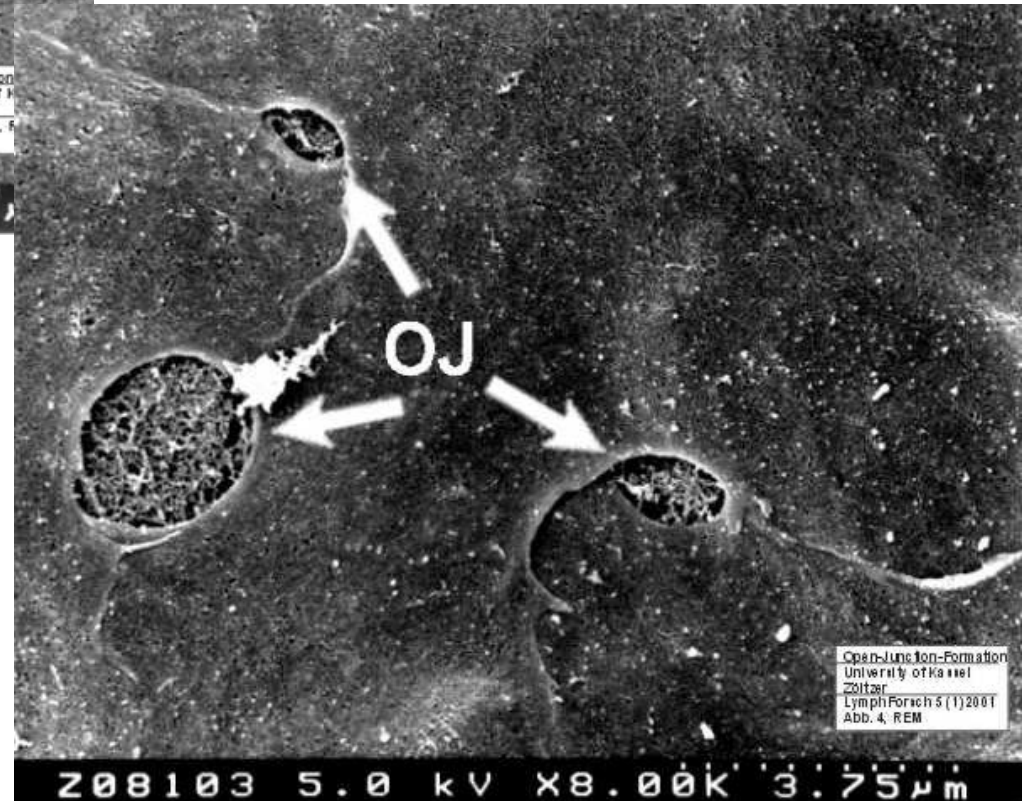
Bar = 1  $\mu$ m

# Открытые контакты эндотелиальных клеток

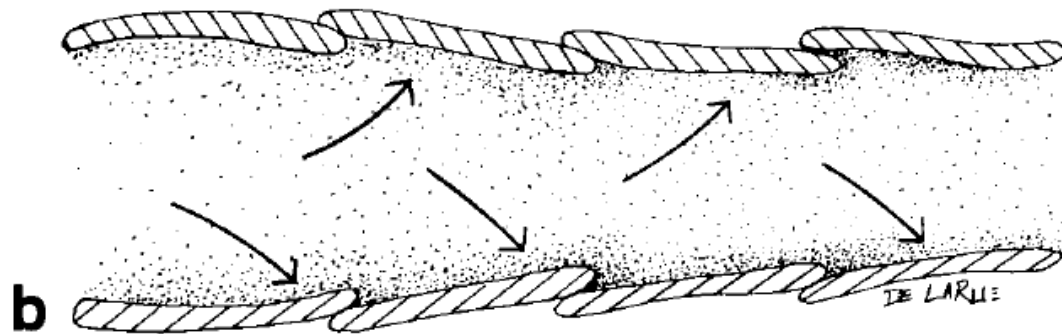
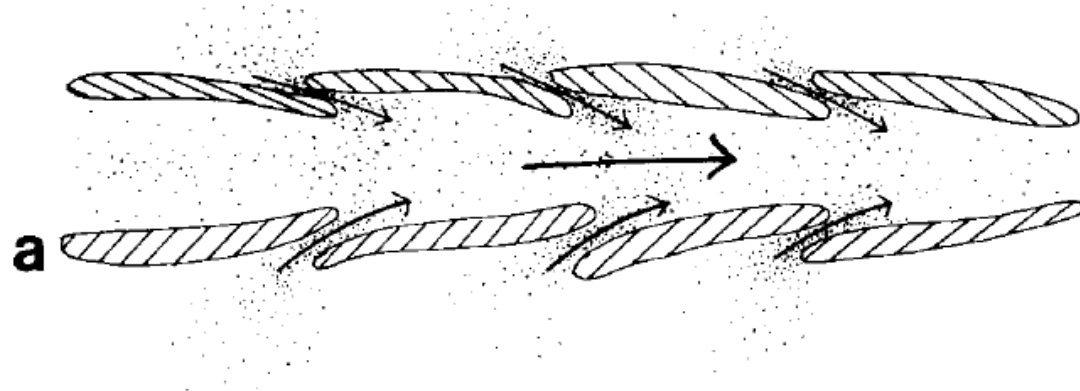


Open-Junction  
University of Kassel  
Zöltzer  
unpublished, F

Sicht aus dem Lumen  
in das Interstitium



Open-Junction-Formation  
University of Kassel  
Zöltzer  
LymphForch 5 (1) 2001  
Abb. 4, REM



# Особенности строения стенки лимфатического капилляра

позволяют проникать в лимфатические капилляры крупным белкам, коллоидам и крупным клеткам, хиломикронам

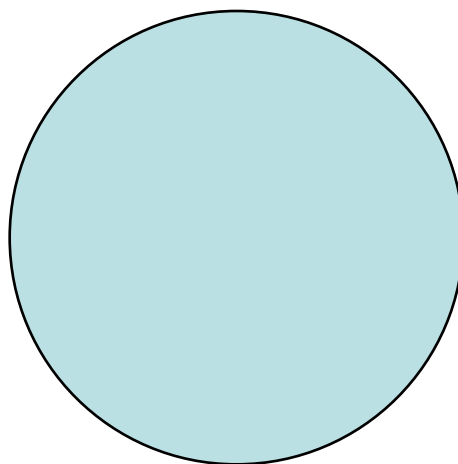
То есть структурам, по своим размерам не проходящим в венозную часть капилляра

На этом основаны методы визуализации лимфатической системы (введение красителей, размеры частиц которых не позволяют всасываться им в венозную часть капилляра)

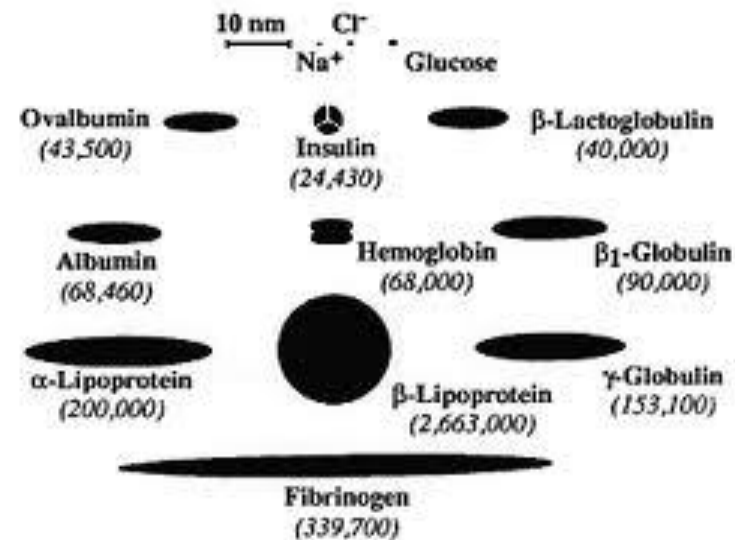


	Лимфатическая система	Кровеносная система
Диаметр капилляра	50-70 мкм	5-10 мкм
Количество	6.800.000.000	19.000.000.000
Скорость	0.03 мкм/сек (капилляр)	0.07 см/сек (капилляр)
Скорость	1.7 мм/сек (грудной проток)	50 см/сек (аорта)
Скорость	0.3 мм/сек (коллекторы)	6-13 см/сек (артерии) 6-14 см сек (вены)

Тромбоциты	2 микрон
Эритроциты	3-8 микрон
Лимфоциты	6-12 микрон
Макрофаги	20-80 микрон



Хиломикрон  
75-1200 нм



# Механизмы движения лимфы

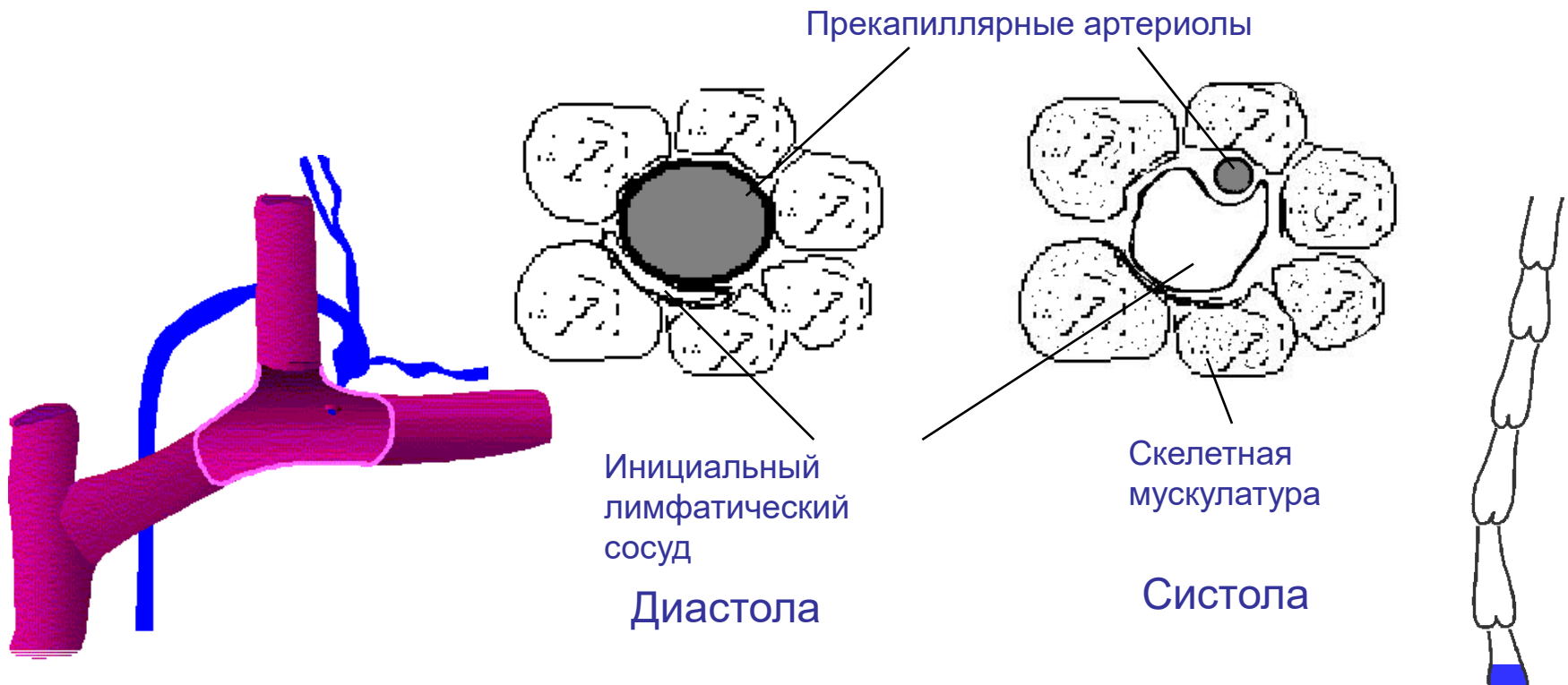
Сокращение стенок (лимфангионов)

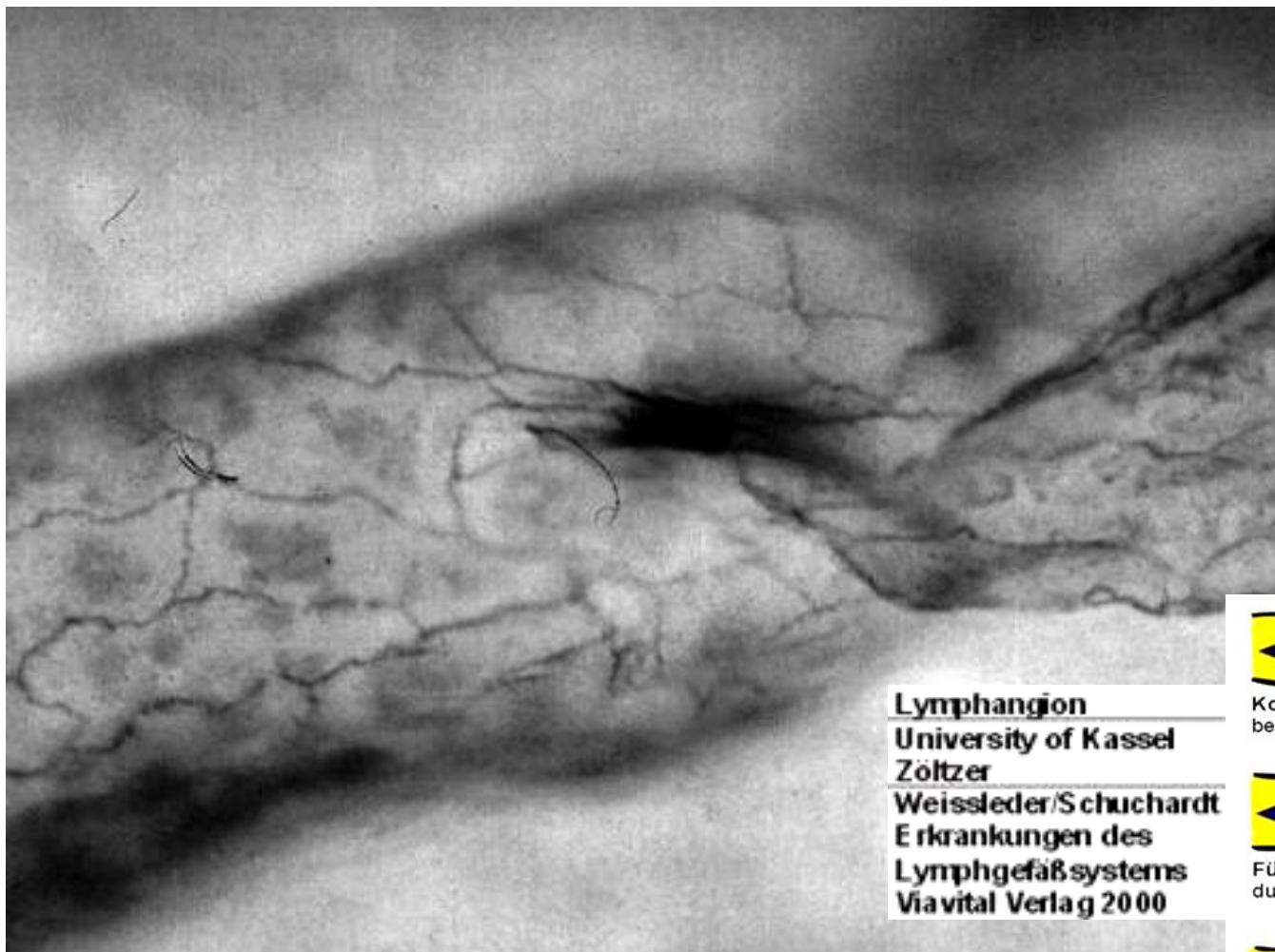
Сокращение мышц

Пульсация артерий

Cysterna chyli (сращена с диафрагмой)

Отрицательное давление в яремной и подключичной венах





**Lymphangion**  
 University of Kassel  
 Zöltzer  
 Weissleder/Schuchardt  
 Erkrankungen des  
 Lymphgefäßsystems  
 Viavital Verlag 2000

Лимфангион – структурно-функциональная единица лимфатического русла, обладающая собственной сократительной способностью



Лимфатический узел –  
важнейший элемент  
лимфатической  
системы

Каждый лимфатический  
сосуд хотя бы один раз  
прерывается в  
лимфатическом узле

Общая масса – 1% от  
массы тела,  
количество более 500

# Строение лимфатического узла

Капсула

Корковое вещество

Мозговое вещество (мякотные тяжи)

Синусы (корковые и мозговые)

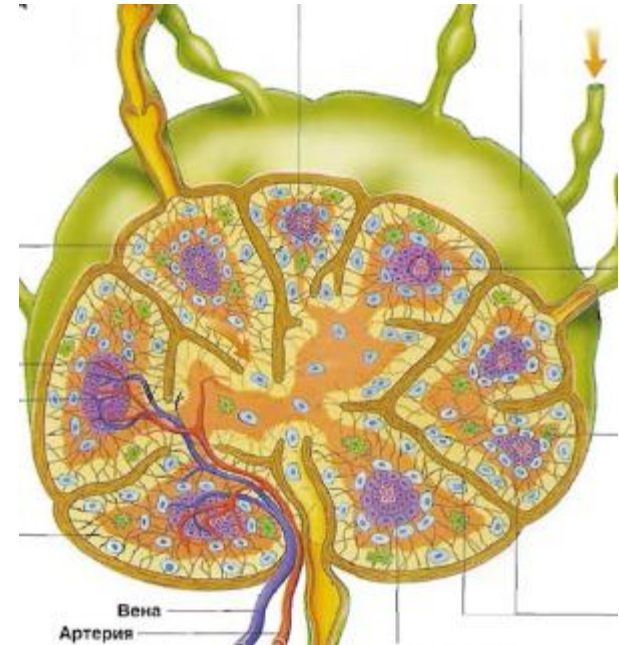
Афферентные (приносящие) сосуды (их несколько, впадают в функциональный сегмент)

## Функции лимфатического узла

**Транспортная** (сокращение мышечных элементов капсулы)

**Барьерная** (фильтр микробов, клеточных элементов, токсинов, инородных частиц)

**Иммунная** (презентация антигенов)



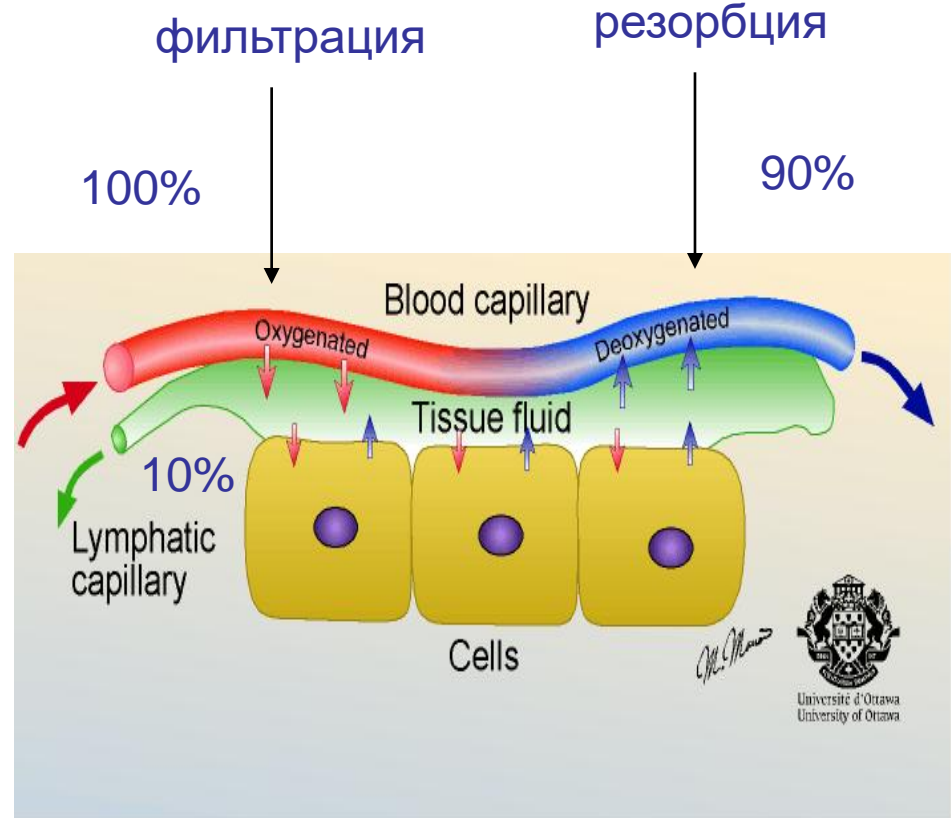
# Теория Старлинга

неттоультрафильтрат =  
Ультрафильтрат - резорбция

- Среднее капиллярное гидростатическое давление = онкотическое давление плазмы

Гидростатическое давление преобладает в артериальной части капилляра, происходит фильтрация

В венозной части капилляра преобладает онкотическое давление, происходит реабсорбция

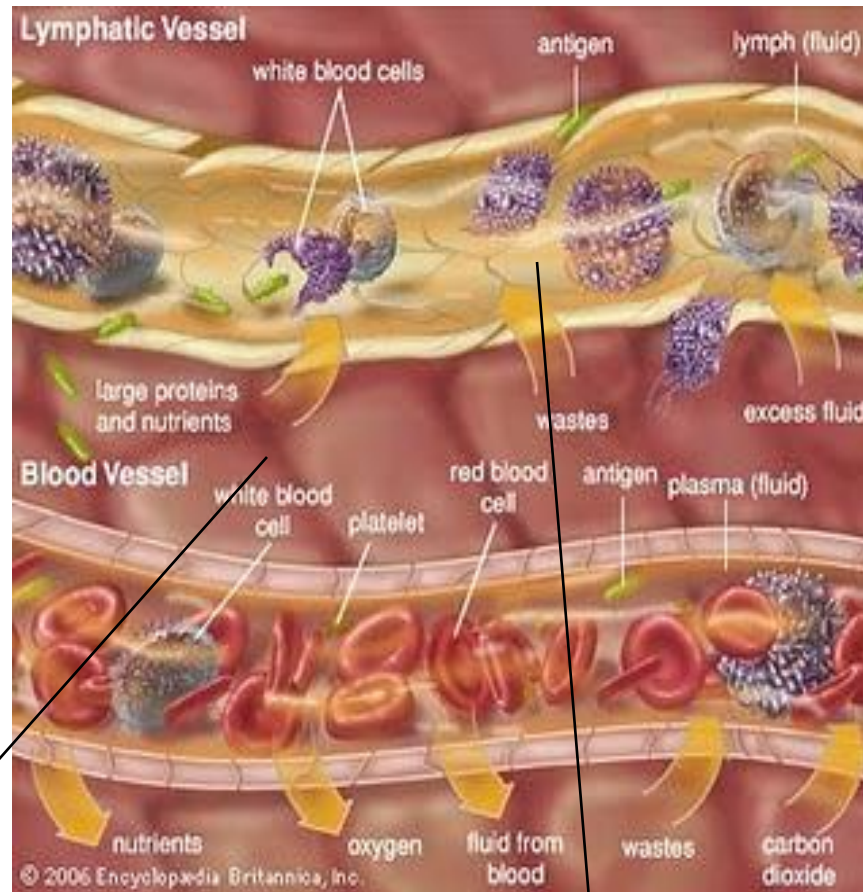


2-4 литра тканевой жидкости (лимфы)  
ежедневно

# Лимфатическая нагрузка (объём нагрузки)

## Норма

- Вода (чистый ультрафильтрат)
- Белок (собственный белок тела, чужеродный белок, напр., бактерии, и др.)
- Клетки (лимфоциты, гиалуроновая кислота)
- Антигены
- Жир



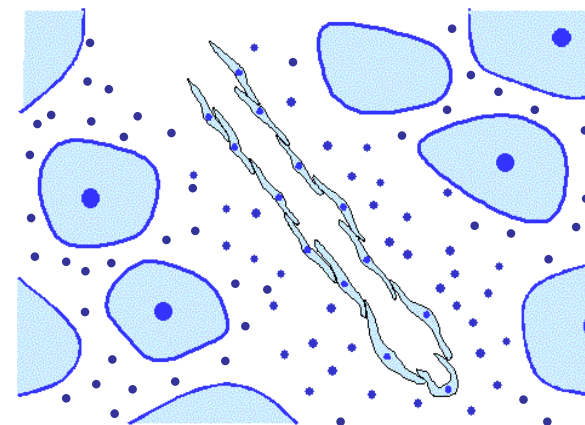
Интерстициальная жидкость

Лимфа

## Composition of Interstitial Fluid

Niels Fogh-Andersen,<sup>1,4</sup> Burton M. Altura,<sup>2</sup> Bella T. Altura,<sup>2,3</sup> and Ole Siggaard-Andersen<sup>1</sup>**Table 2. Mean plasma concentrations in 20 subjects during standing and after 10 min recumbent, and estimated concentration in interstitial fluid (mmol/L).**

	Standing	Supine	Interstitial fluid
Total protein (g/L)	73.7	68.6 <sup>a</sup>	20.6
pH	7.358	7.383 <sup>a</sup>	
Albumin	0.676	0.630 <sup>a</sup>	0.188
Total calcium	2.365	2.288 <sup>a</sup>	1.551
Ca <sup>2+</sup> (pH 7.4)	1.257	1.250 <sup>b</sup>	1.183
Total magnesium	0.887	0.866 <sup>a</sup>	0.666
Mg <sup>2+</sup> (pH 7.4)	0.532	0.530	0.506
Total sodium	138.8	138.4	134.6
Sodium (direct ISE)	141.8	141.2 <sup>a</sup>	135.7
Total potassium	4.28	4.17 <sup>c</sup>	3.17
Potassium (direct ISE)	4.41	4.37	3.97
Total CO <sub>2</sub>	29.7	29.2 <sup>b</sup>	23.9
Phosphate	1.177	1.123 <sup>a</sup>	0.610

<sup>a</sup> *P* < 0.001, <sup>b</sup> *P* < 0.01, <sup>c</sup> *P* < 0.05, by paired *t*-test.



# Прозрачная жидкость идентичная плазме крови, отличается по содержанию белка, содержит лимфоциты, жиры

*International Immunology*, Vol. 27, No. 5, pp. 219–227  
doi:10.1093/intimm/dxv012  
Advance Access publication 18 March 2015

© The Japanese Society for Immunology. 2015. All rights reserved.  
For permissions, please e-mail: [journals.permissions@oup.com](mailto:journals.permissions@oup.com)

## Lymph formation, composition and circulation: a proteomics perspective

**Kirk C. Hansen<sup>1</sup>, Angelo D'Alessandro<sup>1</sup>, Cristina C. Clement<sup>2</sup> and Laura Santambrogio<sup>2,3</sup>**

<sup>1</sup>Department of Biochemistry and Molecular Genetics, University of Colorado Denver, Aurora, CO 80045, USA

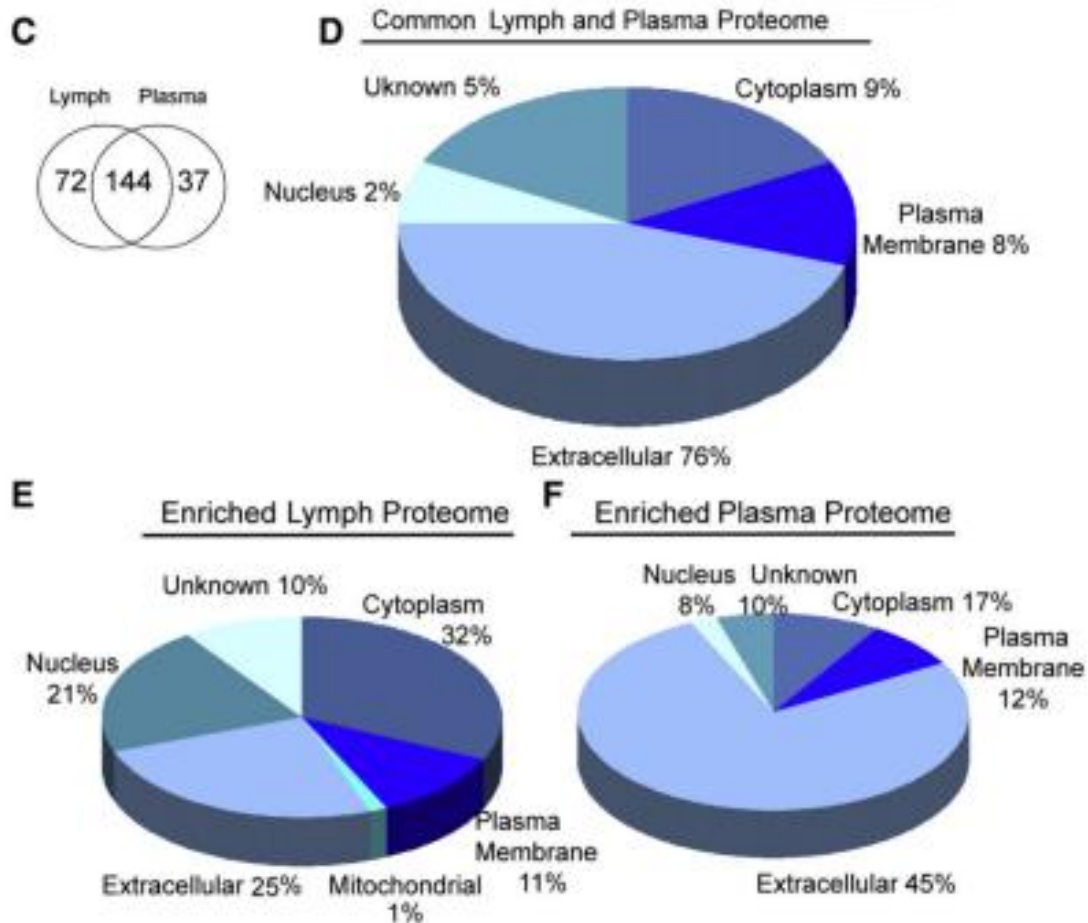
<sup>2</sup>Department of Pathology, Albert Einstein College of Medicine, NY 10461, USA

<sup>3</sup>Department of Microbiology & Immunology, Albert Einstein College of Medicine, NY 10461, USA

## Protein expression profiles of human lymph and plasma mapped by 2D-DIGE and 1D SDS-PAGE coupled with nanoLC-ESI-MS/MS bottom-up proteomics

Cristina C. Clement<sup>a</sup>, David Aphkhasava<sup>a</sup>, Edward Nieves<sup>b</sup>, Myrasol Callaway<sup>a</sup>, Waldemar Olszewski<sup>d</sup>, Olaf Rotzschke<sup>e</sup>, and Laura Santambrogio<sup>a,c,\*</sup>

Laura Santambrogio: laura.santambrogio@einstein.yu.edu



### Лимфа

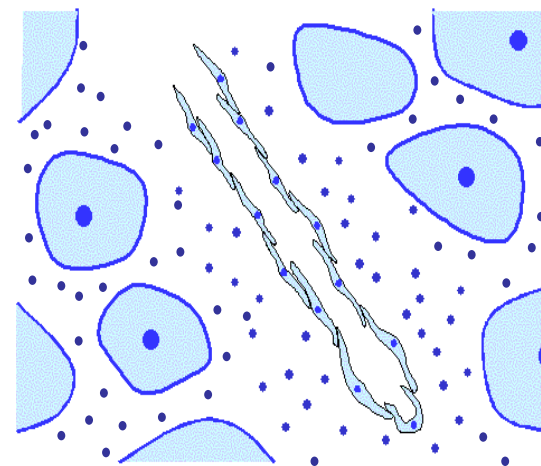
Белки внеклеточного матрикса, апоптоза и клеточного катаболизма

### Плазма

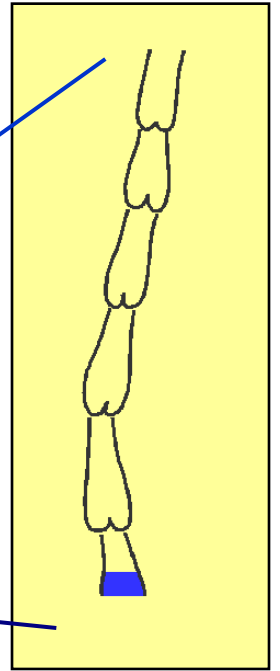
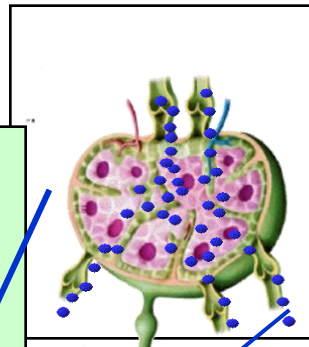
Белки межклеточных взаимодействий и системы коагуляции

### Лимфа и плазма

Белки системы комплемента, транспортные и ингибиторы протеаз

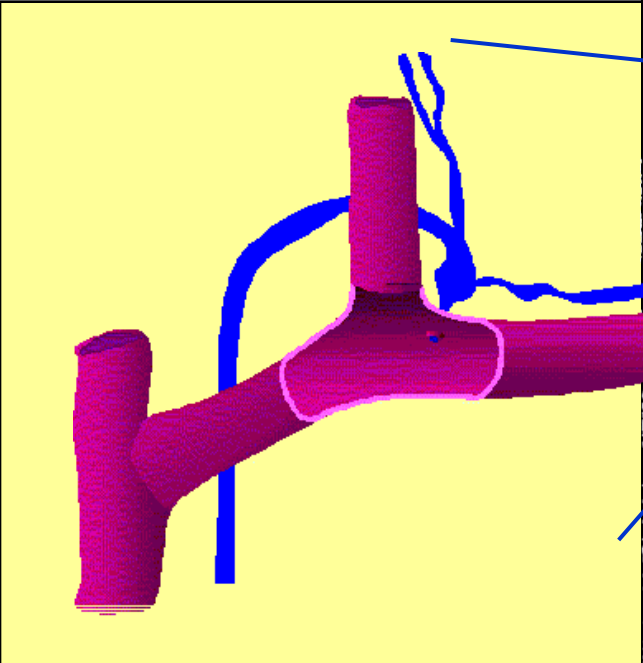
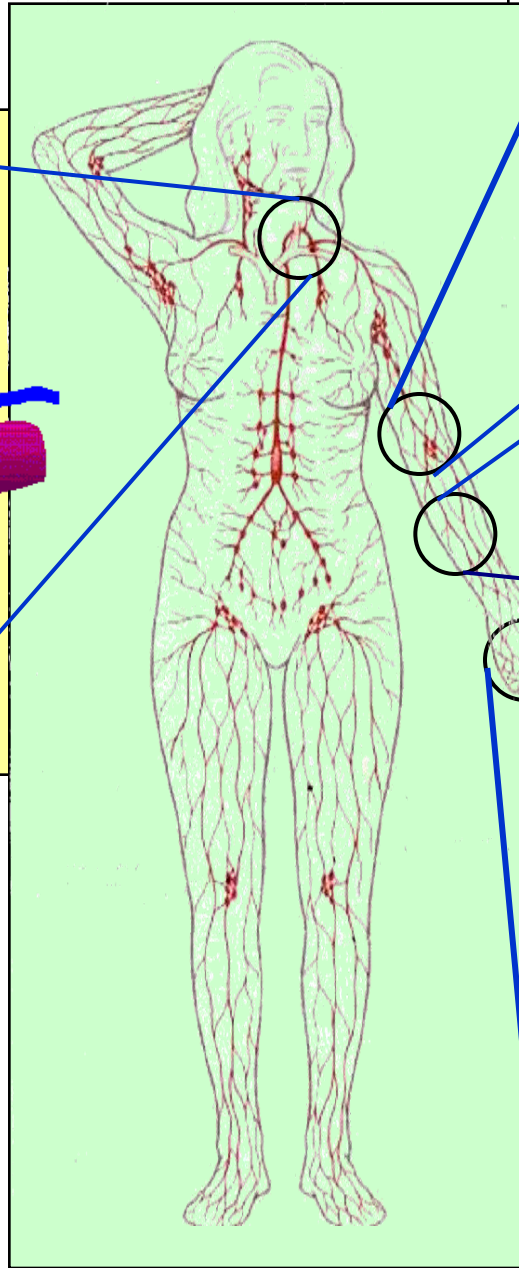


**Лимфатические узлы**

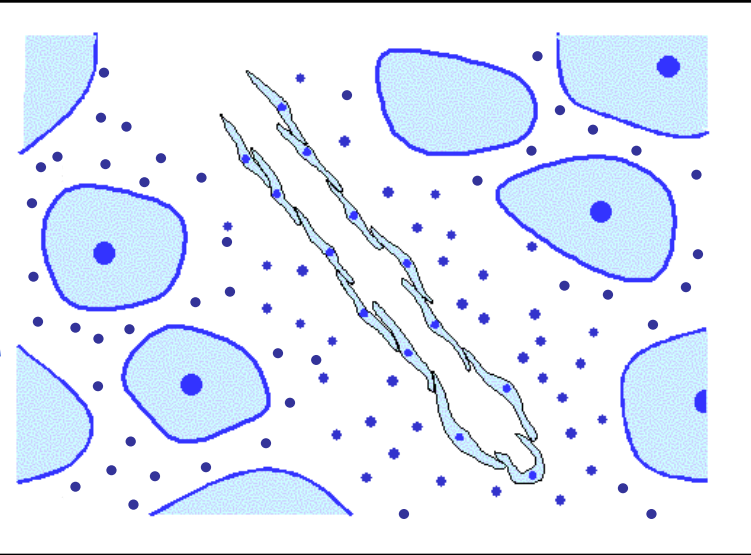


**Лимфатические коллекторы**

**Лимфатические капилляры**



**Грудной лимфатический проток**

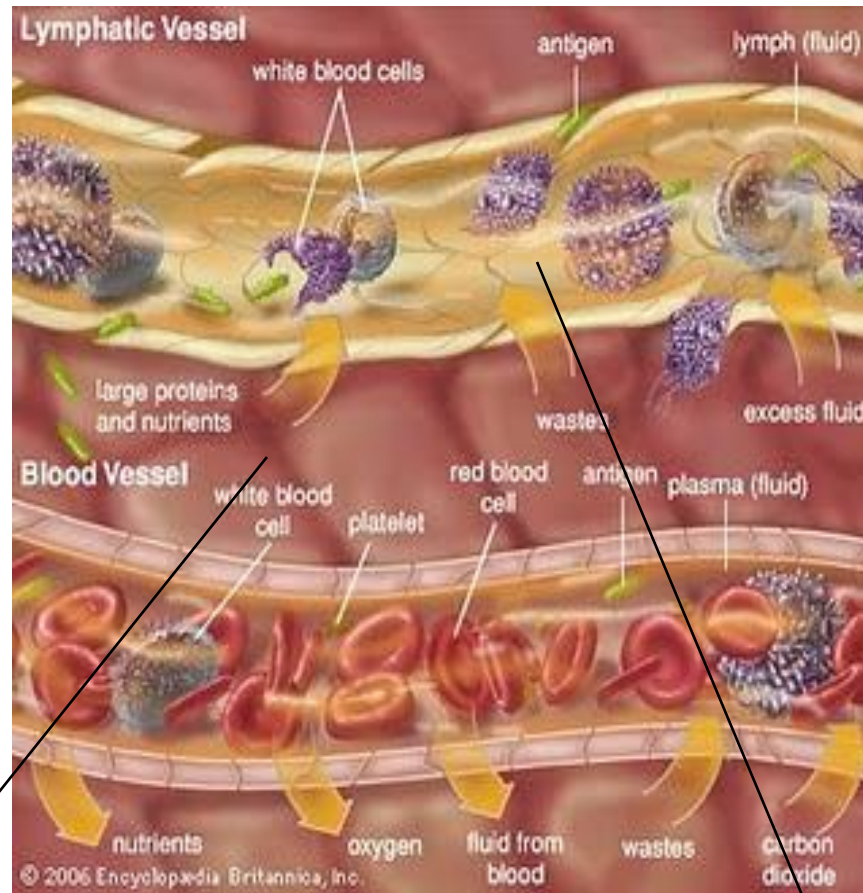


Патология

# Лимфатическая нагрузка (объём нагрузки)

Норма

Патология



- Вода (чистый ультрафильтрат)
- Белок (собственный белок тела, чужеродный белок, напр., бактерии, и др.)
- Клетки (лимфоциты, гиалуроновая кислота)
- Антигены
- Жир

Нарушение всасывания и транспорта

Интерстициальная жидкость

Лимфа

Объём нагрузки может меняться и зависит от сосудистой проницаемости, онкотического давления, повышения давления в венозной части капилляра

# Определения

## **Минутный объем лимфы**

Объем лимфы,  
транспортируемой в минуту

## **Функциональный резерв**

Различие между  
нормальным и  
наибольшим объемом  
лимфатического региона

## **Транспортная способность лимфатических сосудов**

Наибольший объем, который  
сосуды в состоянии  
транспортировать при  
максимальном растяжении и  
сохранении наивысшей  
мощности  
сокращения

Каждый эпизод недостаточности лимфатических сосудов ведет к внеклеточному отеку. Но не всякий внеклеточный отек означает недостаточность лимфатических сосудов.

# Схема соотношения различных параметров, влияющих на количество межтканевой жидкости

ОН- объем нагрузки

МОЛ- минутный объем лимфы



МПС-максимальная пропускная способность

# Патологические состояния

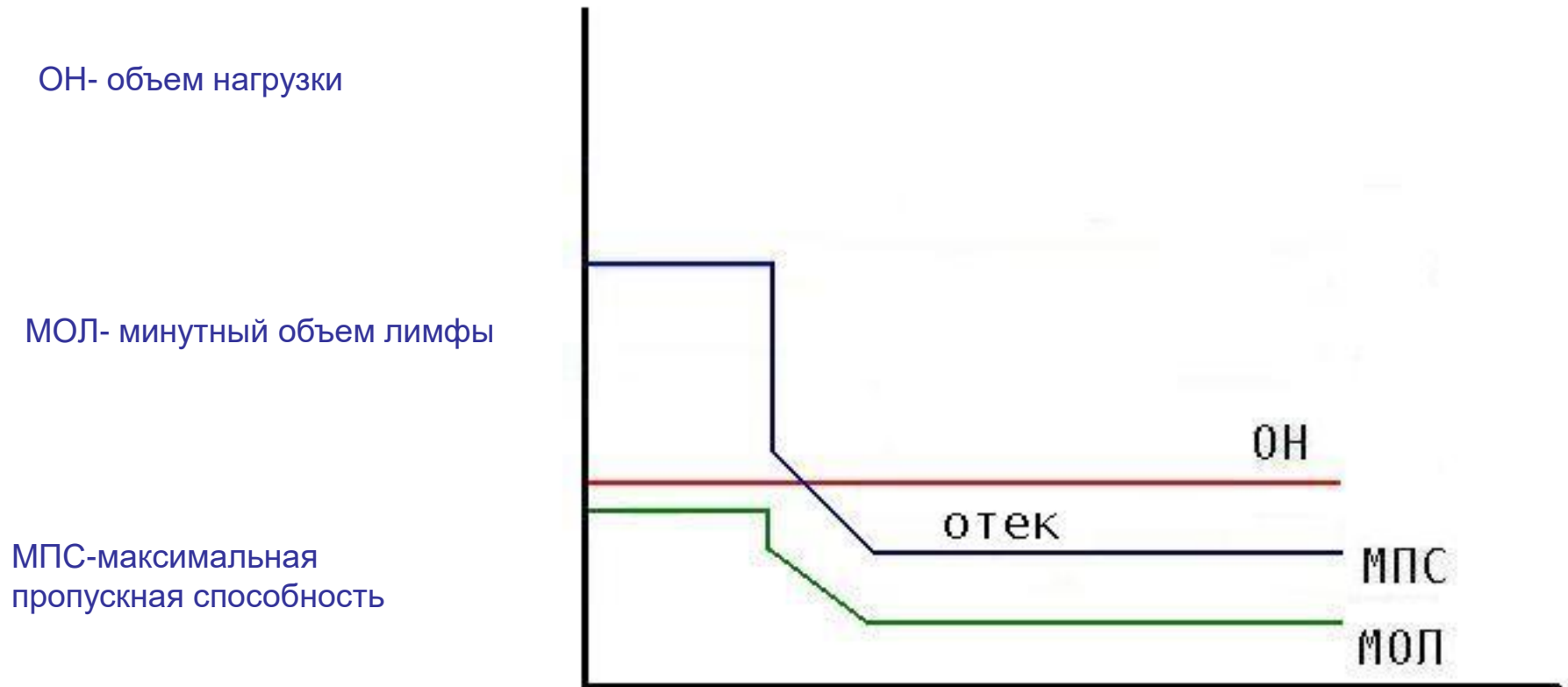
- Острое воспаление
- Лимфедема





# Механическая недостаточность

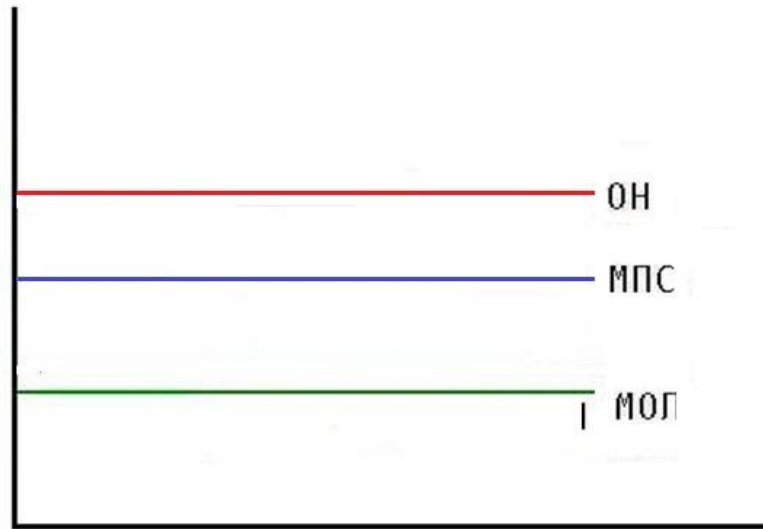
Удаление лимфатических узлов, повреждение лимфатических коллекторов, в том числе в результате лучевой терапии



# Вторичная лимфедема после лечения злокачественных новообразований

- После комбинированного лечения злокачественных опухолей
- Подмышечная лимфодиссекция
- Лучевая терапия
- Рецидивирующие рожистые воспаления
- Прогрессирование или рецидивирование онкологического процесса
- В результате травмы лимфатических коллекторов (удаление опухолей мягких тканей, переломы, ожоги, иссечение ожоговых рубцов, после флебэктомии и т.д.)

# Пренатальная недостаточность функционального резерва



Hydrops fetalis

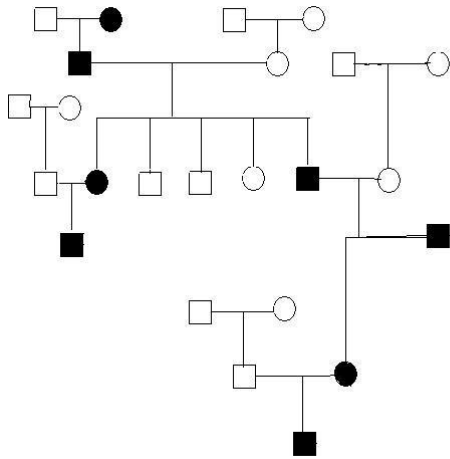
(Неиммунная водянка плода)

Тяжелая аплазия лимфатических сосудов

Нарушения лимфангиогенеза

# Наблюдение семей с первичной врожденной лимфедемой (Milroy) **1892**

Milroy, W. F. **An undescribed variety of hereditary oedema.** N.Y. Med. J. 56: 505-508, 1892.



Двусторонний отек стоп и голеней, врожденный или возникающий в течение первого года жизни, наблюдается в нескольких поколениях одной семьи

**1998** Открытие генов-кандидатов, ответственных за развитие некоторых форм первичной наследственной лимфедемы и синдромов, ассоциированных с лимфедемой

Изучение в эксперименте

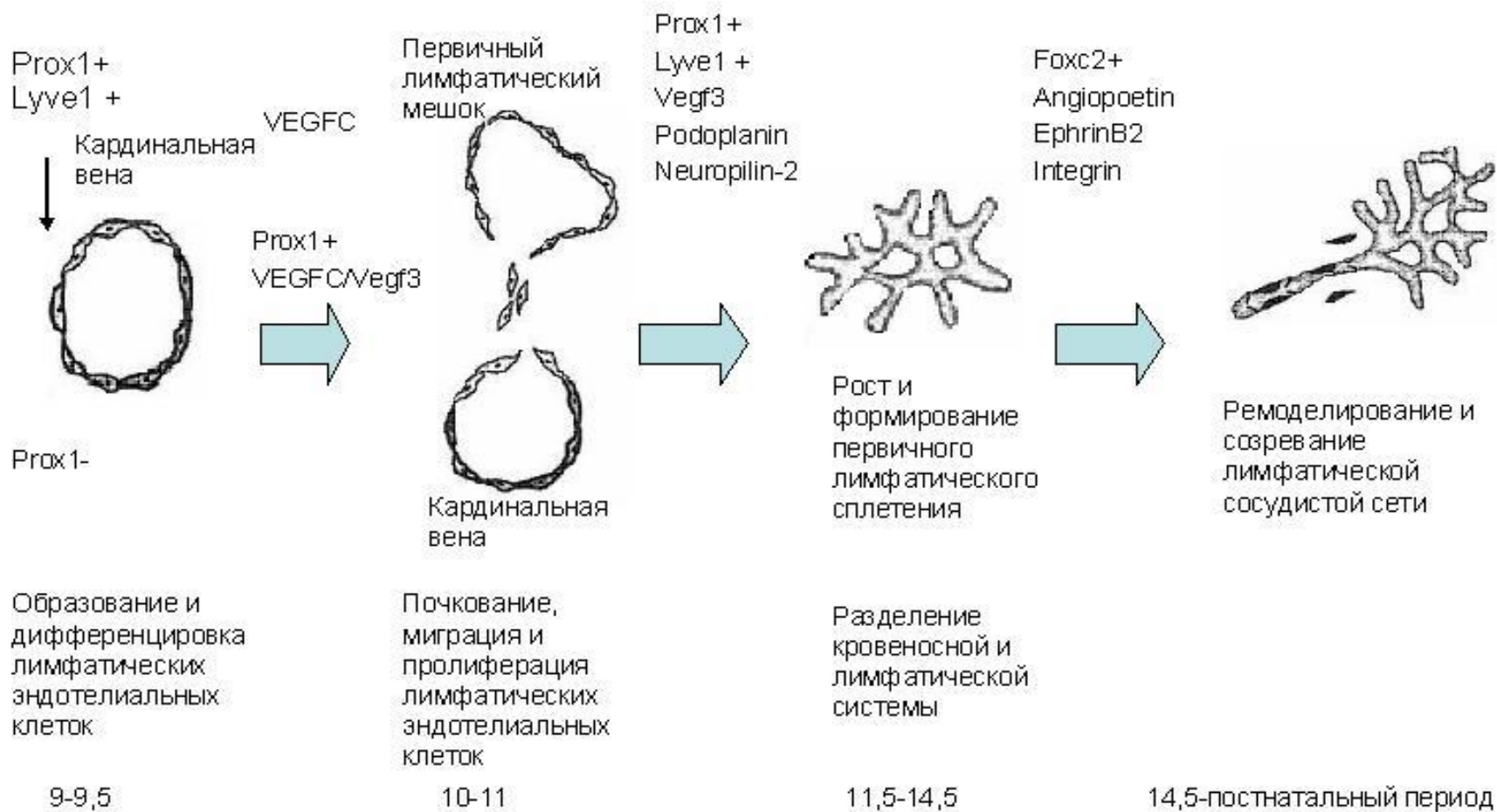
Finland, ***K. Alitalo et al.***

USA, Stanford, ***S. Rockson et al.***

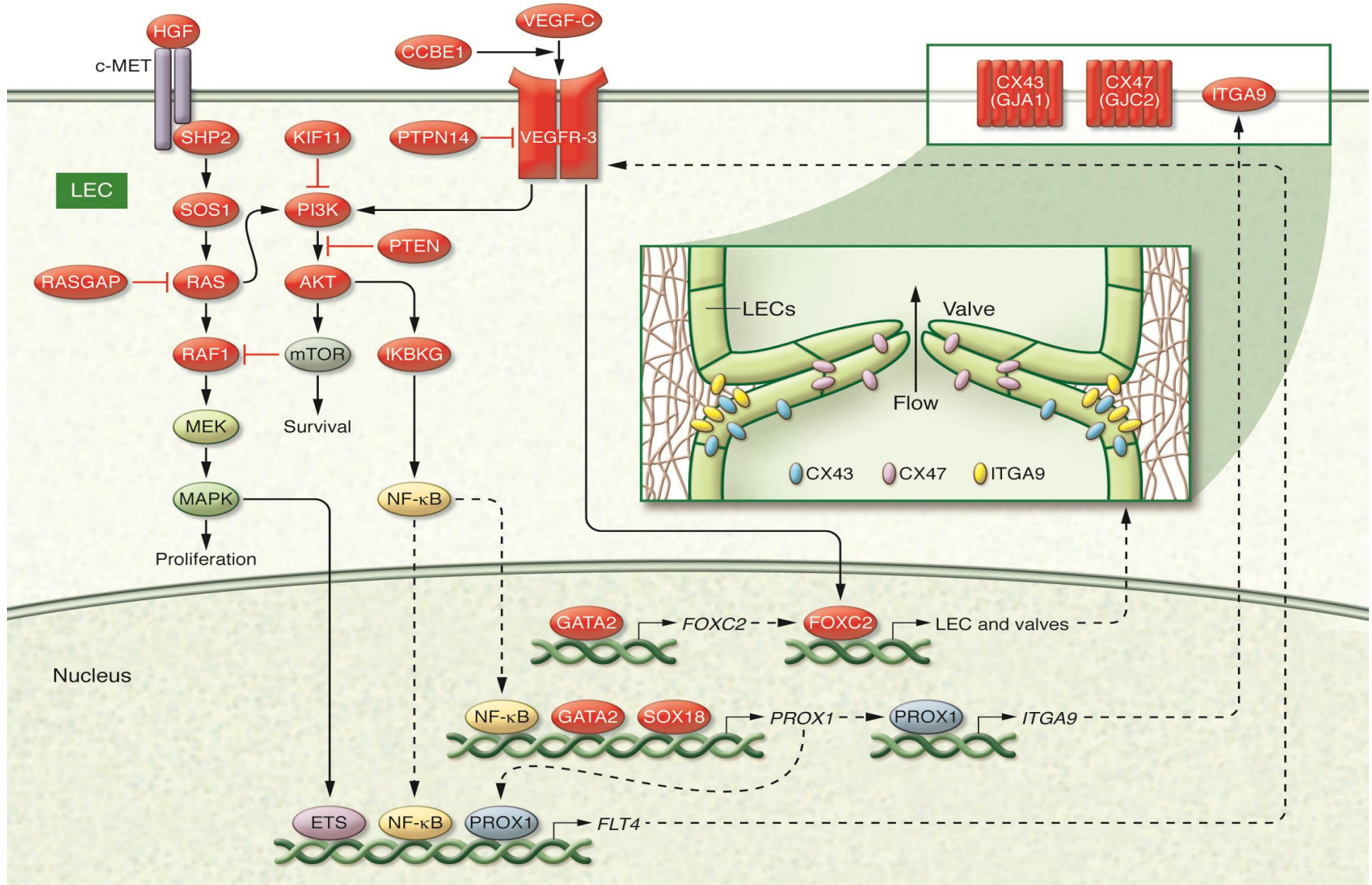
Great Britain, ***P. Mortimer et al.***

Подтверждение в клинике на семьях с первичной лимфедемой

# Развитие лимфатической системы



# Сигнальный путь VEGF/C-VEGFR-3



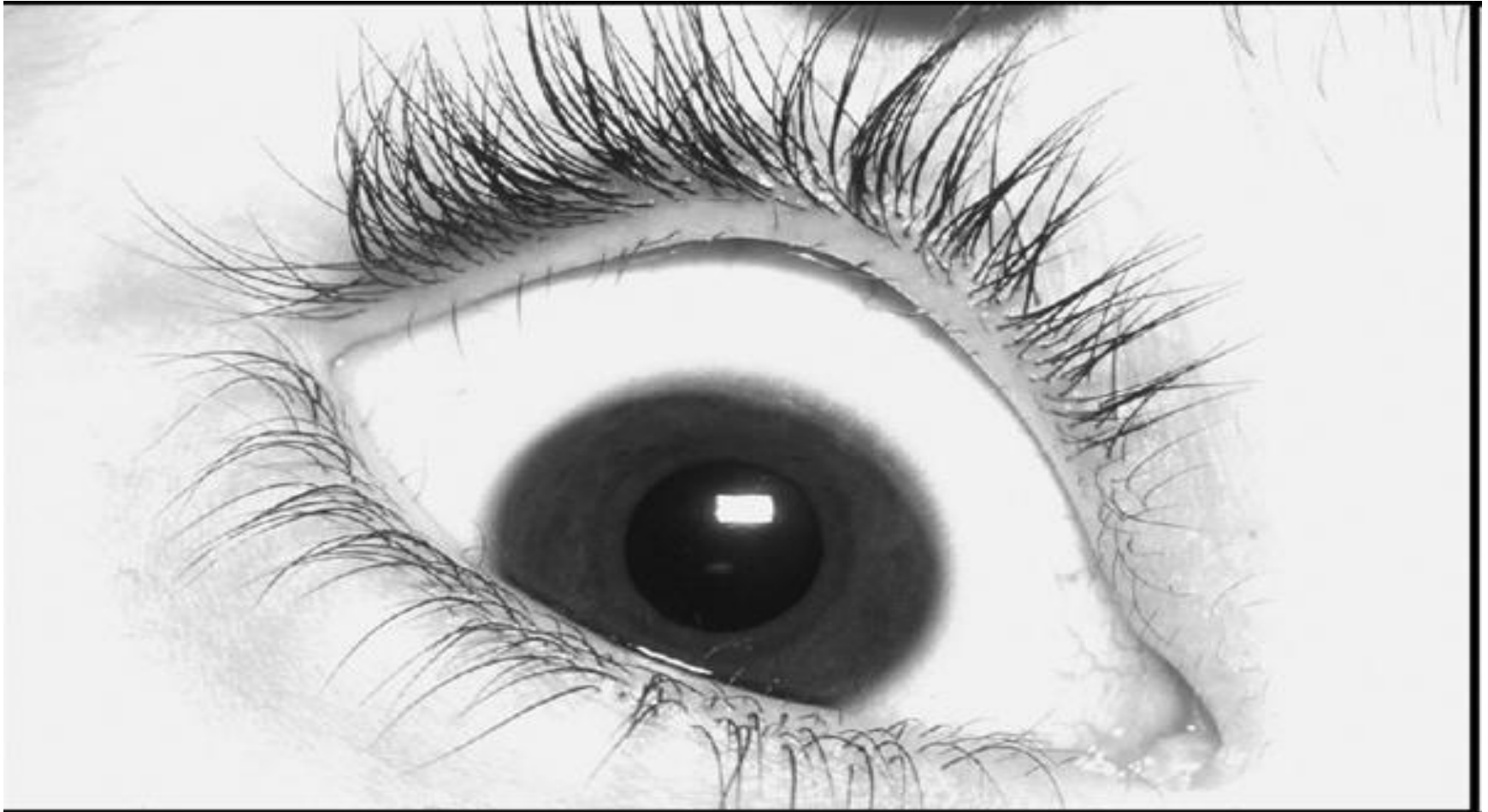


# Синдромы, ассоциированные с лимфедемой

«Никто из нас не совершенен. Все большее количество генетических тестов становится доступным и каждый из нас, в конечном счете, обнаружит у себя мутацию, предрасполагающую к какой-нибудь болезни»

Ф.Коллинз Руководитель международного проекта «Геном человека»

# Distichiasis (аномалия развития с двойным рядом ресниц)



*From: Eye (2004) 18, 1270–1272. Distichiasis without lymphoedema? B.B.Patil, R.Bell, G.Brice et al.*

# Yellow nail syndrome (синдром желтых ногтей)



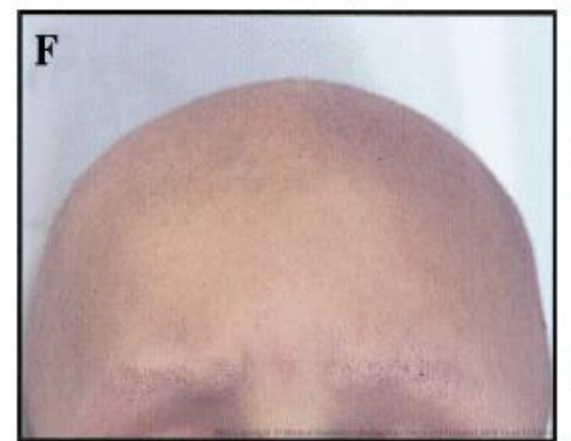
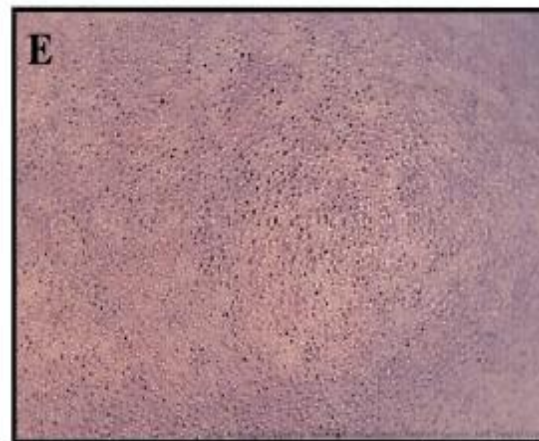
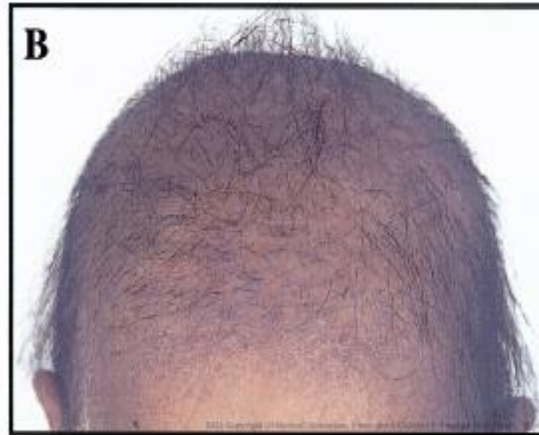
Сочетание триады признаков

Характерные изменения ногтевых пластинок

Лимфедема конечностей

Заболевания верхних дыхательных путей (бронхоэктазы, хилоторакс)

# Hypotrichosis (гипотрихоз)



## The classification and diagnostic algorithm for primary lymphatic dysplasia

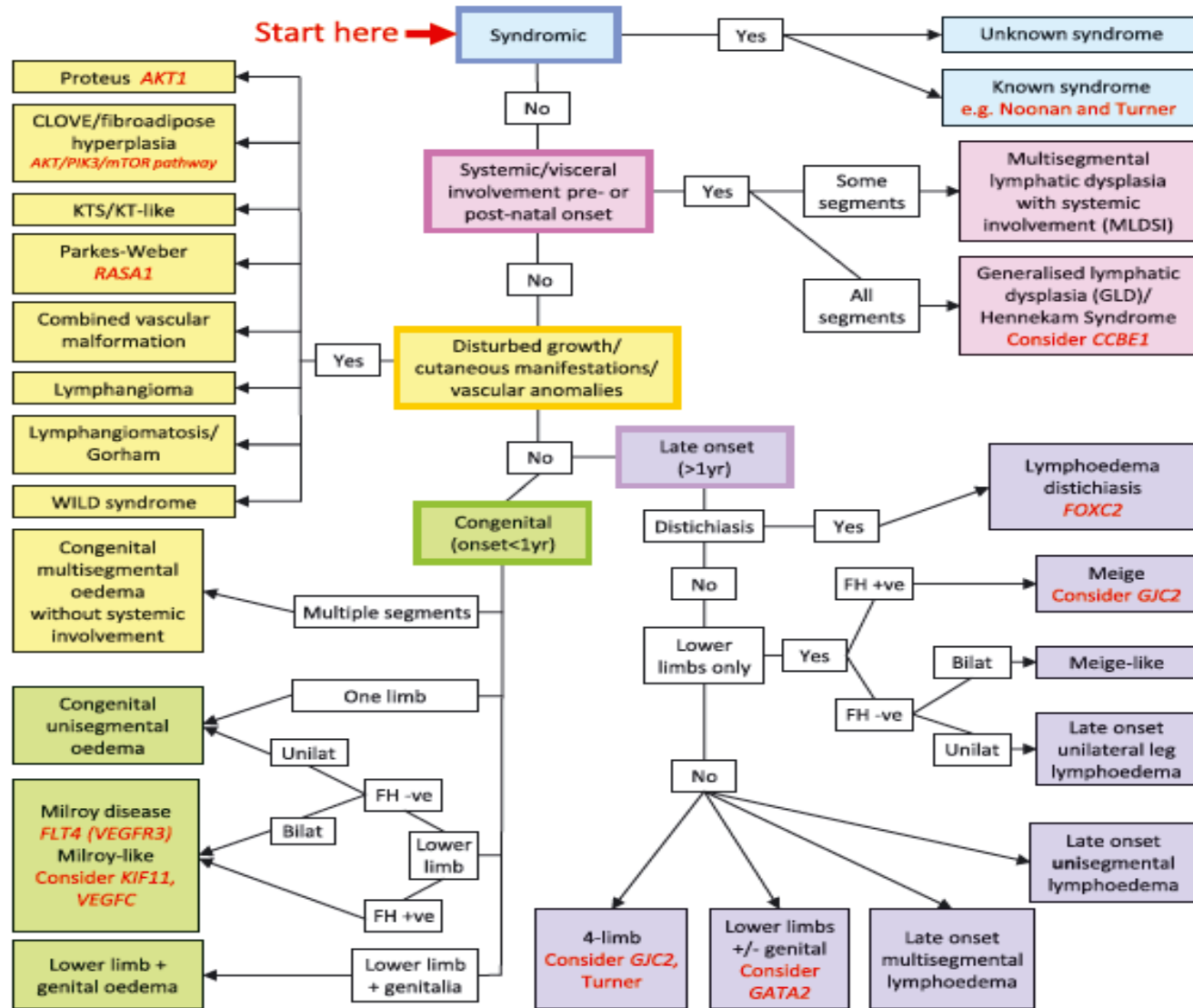


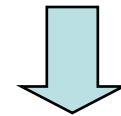
Fig. 1. Revised classification pathway for primary lymphoedema. FH, family history; +ve, positive; -ve, negative; unilat, unilateral; bilat, bilateral. Text in red indicates suggested genetic test for the subgroup. Please refer to Table 1 for definition of other terminology used in the figure.

# Нарушения лимфангиогенеза

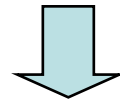
## Лимфангиодисплазия кишечника

Может сочетаться с лимфедемой конечностей, в результате дисплазии лимфатических сосудов живота и грудной клетки

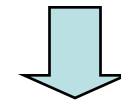
Отек стенки кишки (локальный богатый белком отек)



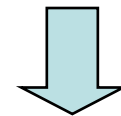
Рефлюкс лимфы



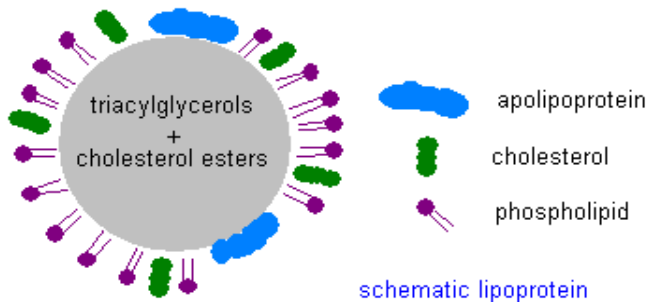
Нарушение всасывания жиров



Потеря белка с калом и (или) хилезный асцит

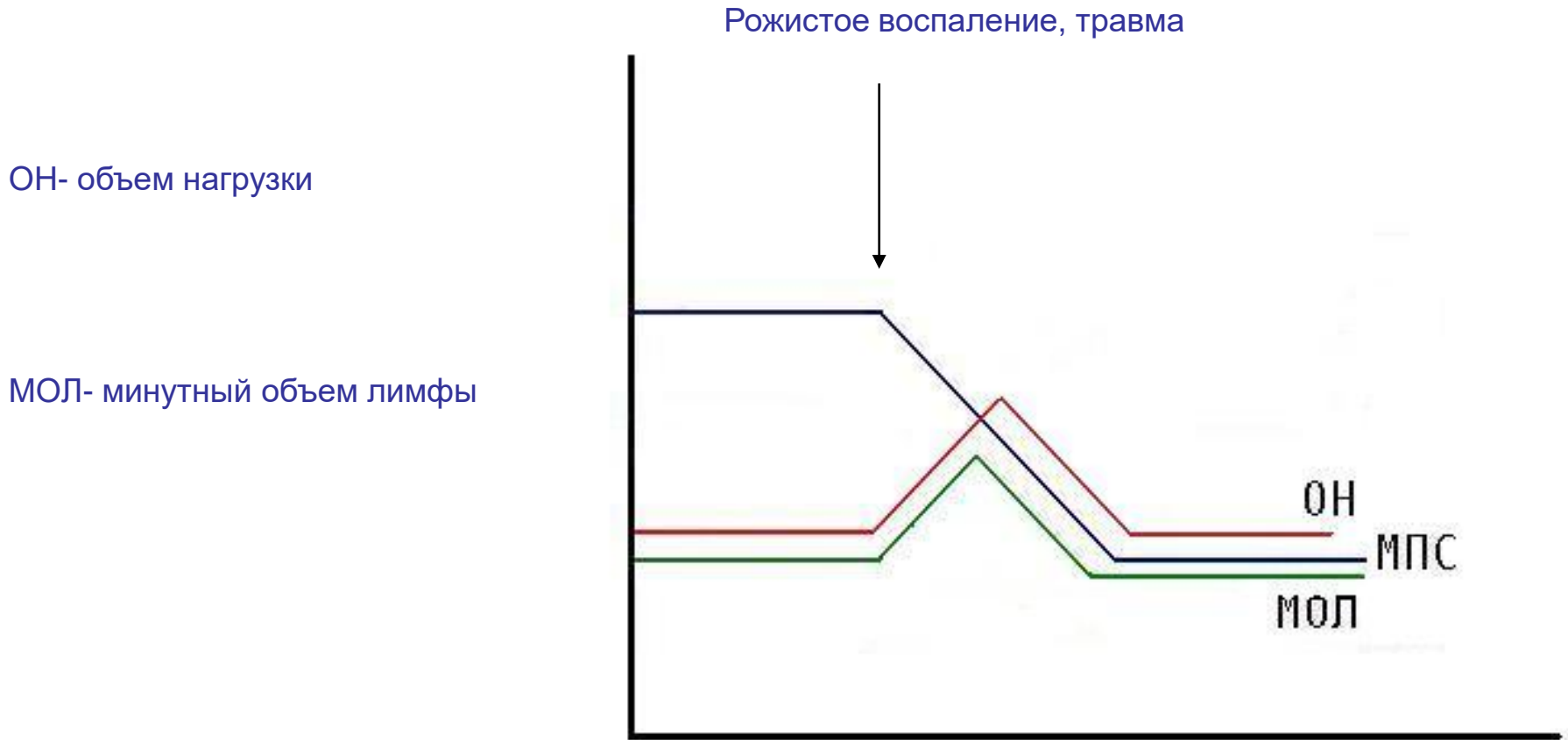


Мальабсорбция



# Недостаточность функционального резерва

Воспаление, травма на фоне доклинических изменений лимфатических сосудов



МПС-максимальная пропускная способность

# Недостаточность функционального резерва

- Первичная лимфедема конечностей
- Первичная наружных половых органов
- Первичная лимфедема лица



Лимфедема – хроническое,  
прогрессирующее, в ряде случаев,  
наследственное, мультифакториальное  
заболевание, характеризующееся  
высокобелковым отеком.

# Классификация лимфедемы

## Возраст начала заболевания

Врожденная

Præcox (ранняя)

Tarda (поздняя)

## Первичная

Вторичная

## Воспалительная

Первичная

Вторичная

## Невоспалительная

Гипоплазия

Аплазия

Облитерация

Болезнь Мильроя

Лимфангиит

## Этиология

Overload of the system (перегрузка системы)

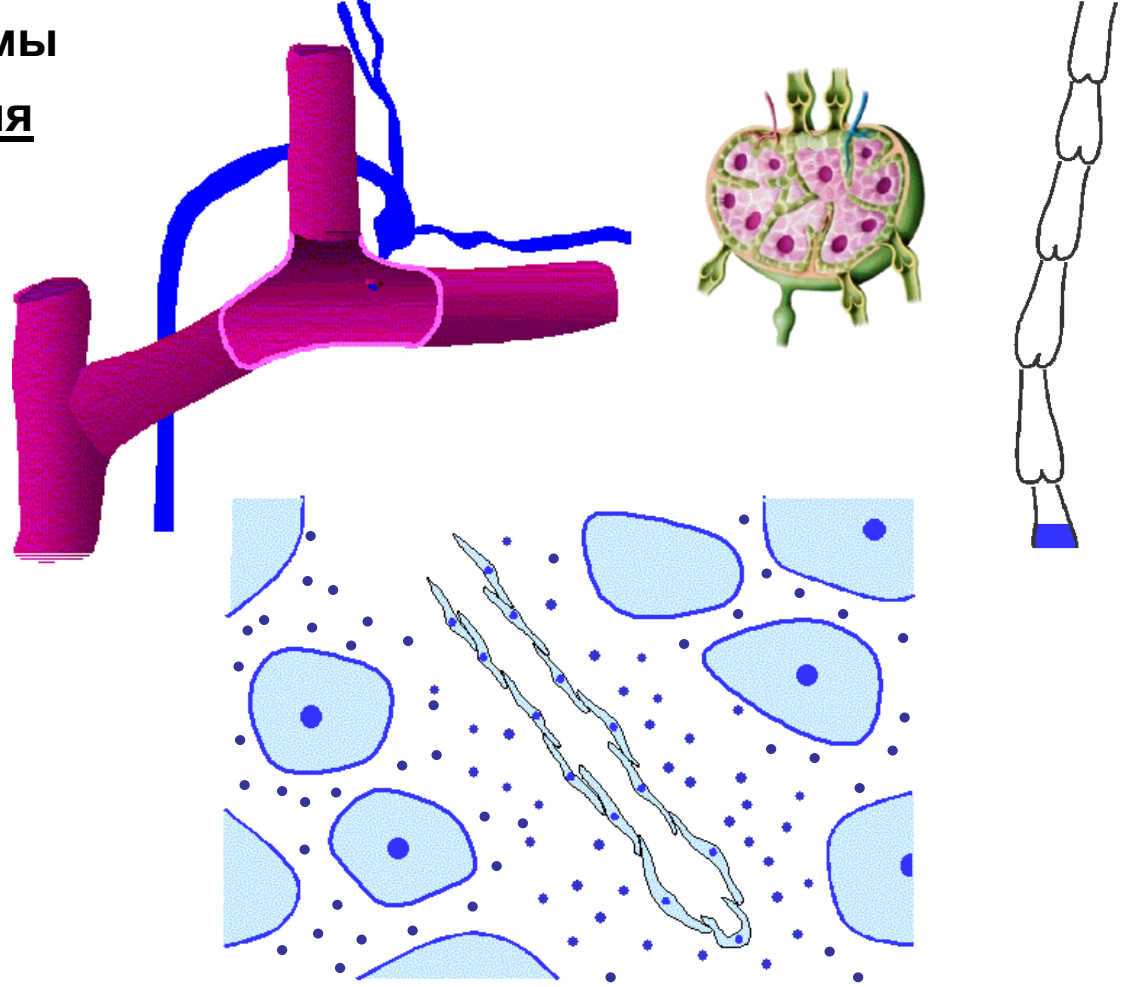
Inadequate collection by lymphatic terminal buds (неадекватная работа терминальных лимфатиков)

Нарушение сократимости лимфатических сосудов

Недостаточность лимфатических капилляров

Обструкция лимфатических узлов

Дефекты центральных сосудов

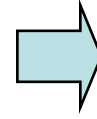


# Патогенез развития лимфедемы

**Вторичная**



**Первичная**



**Изменения  
лимфатического  
эндотелия  
лимфатических  
капилляров или сосудов**

**Перерастяжение  
лимфатических коллекторов**

**Снижение максимальной  
пропускной способности**



**Накопление высокомолекулярных белков и жидкости  
в интерстициальном пространстве (высокое  
онкотическое давление)**



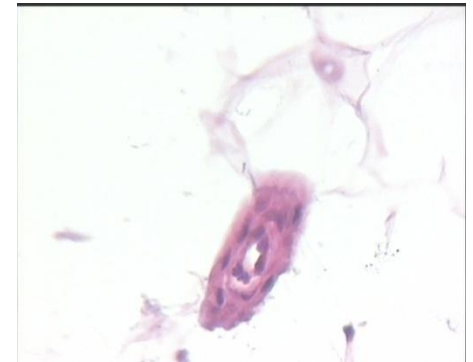
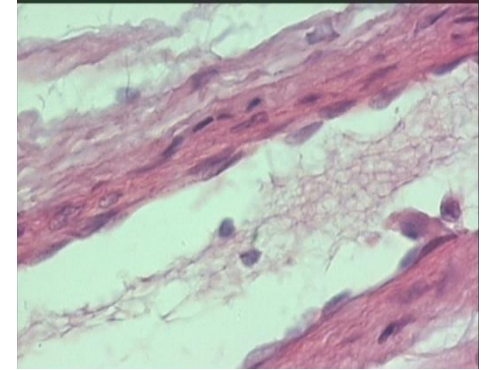
**Уменьшение оксигенации тканей, накопление  
метаболитов. Парез микроциркуляции.**



**Параваскулярный и периневральный фиброз,  
фиброз лимфатических сосудов.**



**Фибросклеротическая трансформация тканей**



# Дифференциальная диагностика

- Отеки вследствие сердечной недостаточности
- Отеки при нефротическом синдроме
- Цирроз печени
- Ортостатический отек
- Отеки как проявление хронической венозной недостаточности
- Недостаточная функция щитовидной железы
- Липедема - неравномерное отложение подкожной клетчатки на фоне ожирения

## Симптом Штеммера

Признак лимфедемы как следствие высокобелкового отека и склеротических изменений подкожной клетчатки



# Лимфедема вследствие филяриоза

- Возбудители филяриоза нитевидные черви (нематоды) семейства Filarioidea *Wuchereria bancrofti* (90%), *Brugia malayi* и *Brugia timori*
- Переносчики инфекции – комары *Culex* (in urban and semi-urban areas), *Anopheles* (in rural areas of Africa and elsewhere) and *Aedes* (in islands of the Pacific ).



Мужские и женские особи образуют «гнезда» в лимфатических сосудах и сети лимфатических узлов, вызывая их хроническое воспаление, склероз и выраженные отеки

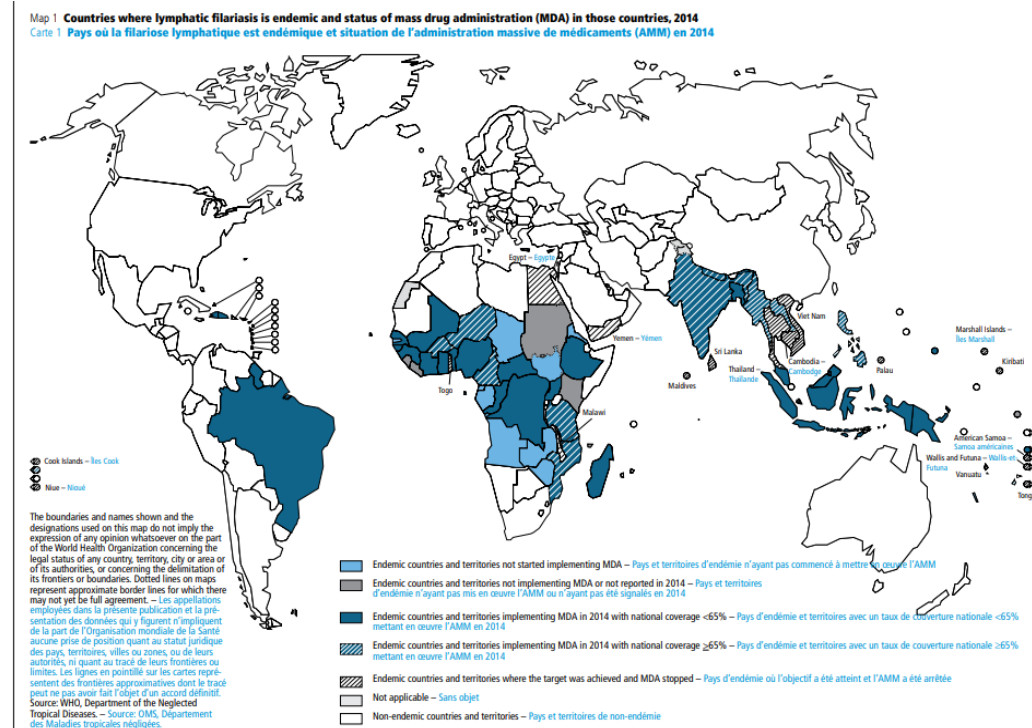
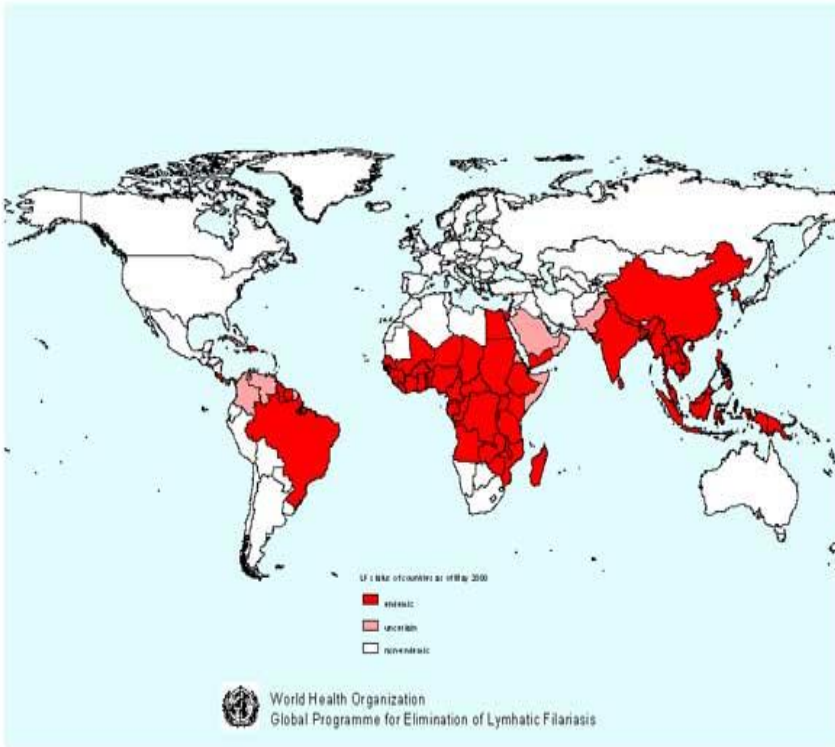
Мужские и женские особи образуют «гнезда» в лимфатических сосудах и сети лимфатических узлов, вызывая их хроническое воспаление, склероз и выраженные отеки

# Лимфедема вследствие филяриоза

- Филяриоз эндемичен для 80 стран мира
- 1.1. млрд человек находятся в группах риска
- Инфицированы приблизительно 120 млн человек

2008

2015





# Модели патологии

REVIEW

# Development of the lymphatic system: new questions and paradigms

Jonathan Semo\*, Julian Nicenboim\* and Karina Yaniv<sup>‡</sup>

В настоящее время мало известно о клеточных и молекулярных механизмах, лежащих в основе нелимфангиогенеза в зрелом возрасте.

Рассматриваются возможные источники новых лимфатических эндотелиальных клеток из:

Существующих лимфатических сосудов через процесс лимфангиогенеза

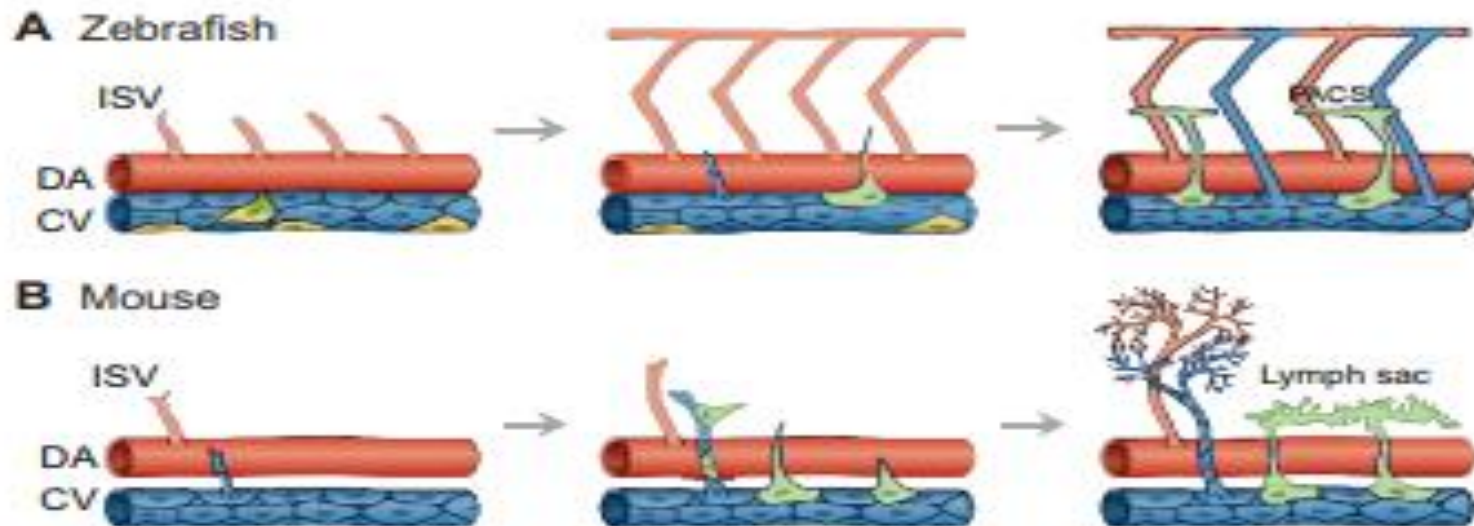
Из ангиобластов в стенке вен

Путем лимфоваскулогенеза

REVIEW

# Development of the lymphatic system: new questions and paradigms

Jonathan Semo\*, Julian Nicenboim\* and Karina Yaniv†

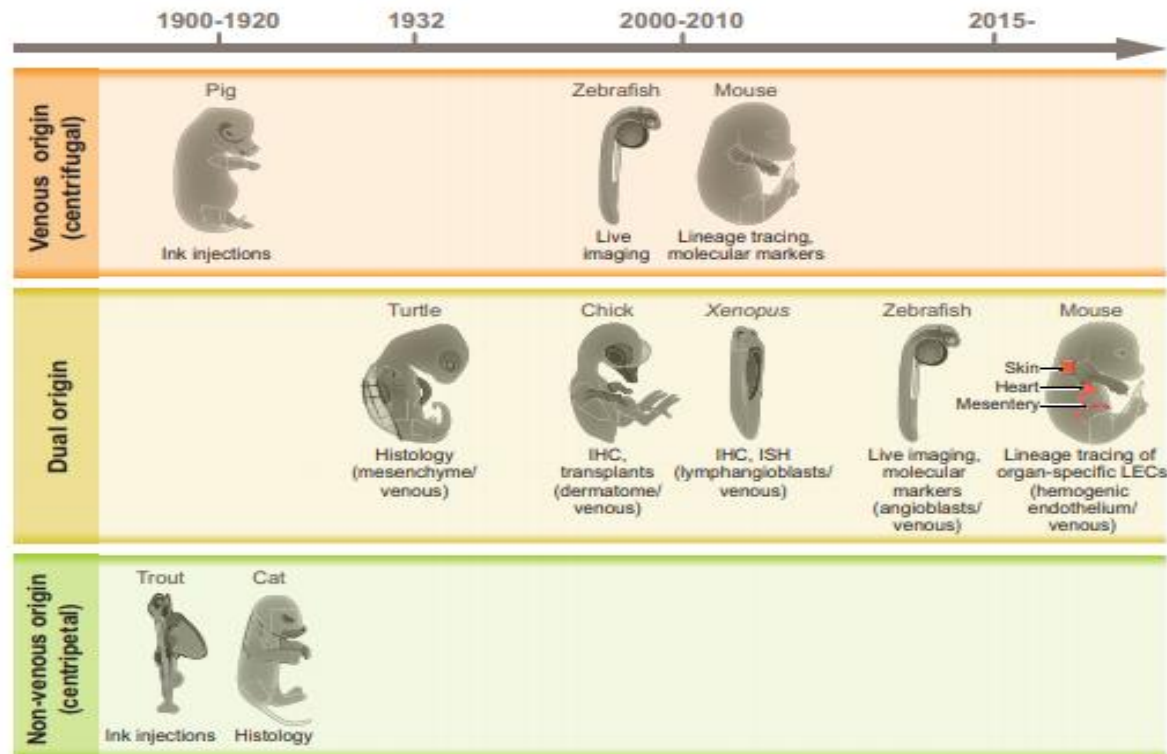


**Fig. 1. An overview of lymphatic system development.** Schematic model of early lymphatic development in zebrafish (A) and mouse (B). Arteries and veins are shown in red and blue, respectively. In both zebrafish and mouse, the cardinal vein (CV, blue) acts as a source of cells that become specified towards a lymphatic fate (green), giving rise to parachordal cells (PACs), which are the building blocks of the fish lymphatic system, or lymph sacs in the case of mouse. In mouse, lymphatic endothelial cells (LECs) also bud off from intersomitic veins (B, middle panel). In zebrafish, lymphatic progenitors are derived from a subpopulation of specialized angioblasts (yellow) within the posterior cardinal vein (PCV) through asymmetric cell division.

## REVIEW

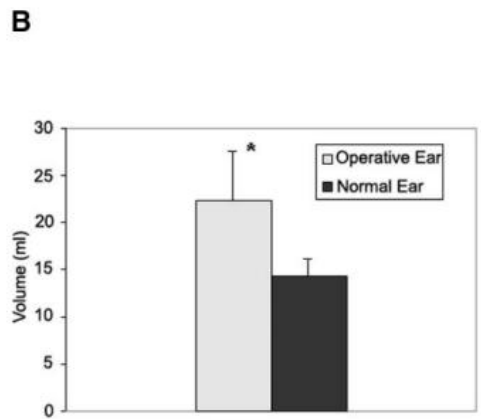
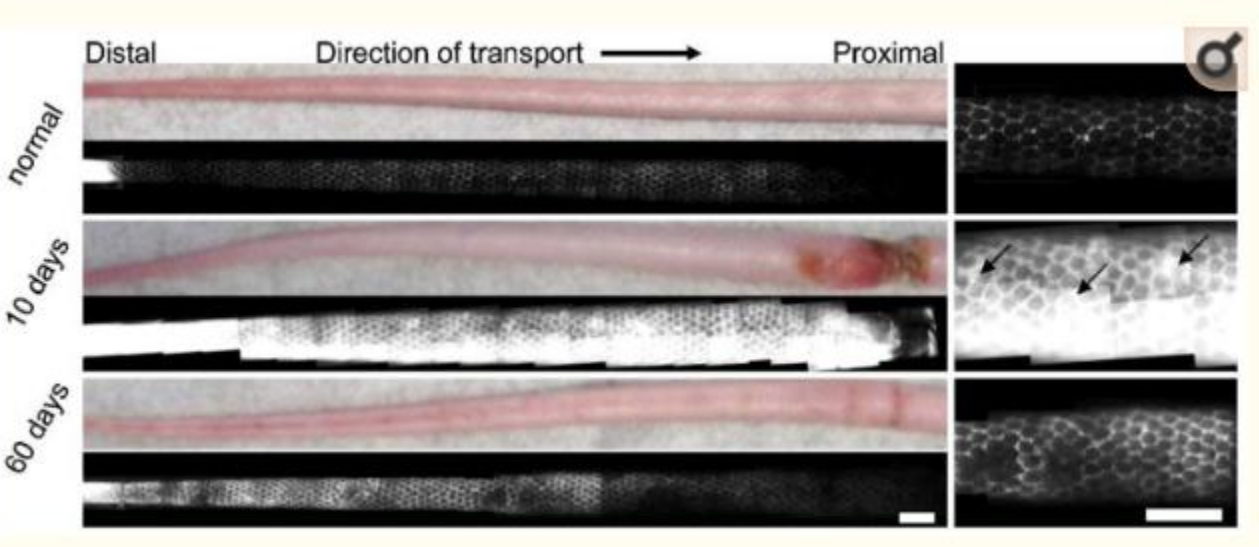
## Development of the lymphatic system: new questions and paradigms

Jonathan Semo\*, Julian Nicenboim\* and Karina Yaniv†



**Fig. 3. Exploring the origins of lymphatic vessels: animal models and experimental approaches.** Distinct origins – venous, non-venous and potentially dual – of the lymphatic system have been described in different animal models during the past century. Between 1900 and 1920, a venous origin of LECs in pig and rabbit embryos was determined using reconstruction of the anterior lymph sacs and ink injection experiments. By contrast, other early studies described a non-venous origin for LECs in the cat, domestic fowl, trout and other teleost fish such as *Xenopus* (only representative animal models are shown). These results were based mostly on serial histological sections. The first description of a dual origin of lymphatic vessels came from experiments carried out in turtle embryos in 1932, which showed that the lymph sacs are of both mesenchymal and venous origins. Between 2000 and 2010, a number of studies using live imaging experiments in zebrafish embryos and Cre-based lineage-tracing analyses in mice further supported the concept of a venous origin for lymphatic vessels. During this time, however, the rostral lymph sacs of the *Xenopus* tadpole and the superficial lymphatics of the chick embryo were shown to be derived from a non-venous source (non-venous lymphangioblasts and dermatome, respectively), while deep lymphatic vessels originated in veins, suggesting a dual origin of lymphatic vessels in these animals. Most recently, lymphatic vessels in the zebrafish embryo, as well as organ-specific (heart, skin and mesenteric) lymphatics of the mouse, were shown to be of dual origin (venous/angioblasts and venous/hemogenic endothelium, respectively). IHC, immunohistochemistry; ISH, *in situ* hybridization.

Моделирование вторичной лимфедемы в эксперименте на собаках затруднительно. Хронический отек может быть достигнут путем циркулярной резекции кожи, подкожных тканей и мышц или с формирования большого рубца (Stone E.J., Hugo N.E. Lymphedema. Surg. Gyn. Obstet. 1972; 135:625-631).



**Figure 1. A)** Postsurgical lymphedema in the rabbit ear. Sections of a representative postsurgical ear (left) and a representative normal ear (right) have been obtained from the same experimental animal subject, in a plane perpendicular to the axis of the appendage. The increase in tissue volume is evident in the postsurgical ear. The scale is provided in inches. **B)** Ear volumes at postsurgical wk 4–6, following re-epithelialization of the surgical wound. Volume was determined by water displacement volumetry. For each subject, the ear volume represents an average of three separate determinations ( $n=16$  for each group, mean  $\pm$ SE,  $*P<0.00001$ ,  $t$  test).

# Модели нарушений лимфангиогенеза

**Table 1. Factors involved in lymphatic specification: insights from KO and KD studies**

Gene	Mouse		Zebrafish		
	Endothelial expression	KO	Endothelial expression	KD	KO
<i>Prox1</i>	Dorsolateral aspects of the CV (E9.5), LECs (E9.5) by <i>Prox1-lacZ</i> reporter (Wigle and Oliver, 1999)	Edema, lethality at E14.5 in <i>Prox1</i> homozygous KO (Wigle and Oliver, 1999); loss of LECs and postnatal lethality in <i>Prox1</i> heterozygous mutants (Wigle and Oliver, 1999); loss of LECs and postnatal lethality in <i>Tie2</i> conditional heterozygous KO (Harvey et al., 2005)	PCV (22-36 hpf), ISVs (36 hpf), PACs (48-72 hpf), by <i>Tg(prox1a:KalT4-UAS:uncTagRFP)</i> and IHC (Nicenboim et al., 2015; Koltowska et al., 2015a); TD (4-5 dpf) by IHC (Koltowska et al., 2015a) and <i>Tg(prox1a:KalT4-UAS:uncTagRFP)</i> (van Impel et al., 2014; Koltowska, 2015a,b; Dunworth et al., 2014)	Edema, loss of PACs and TD (Yaniv et al., 2006)	Edema, slightly reduced number of PACs and TD-containing segments (van Impel et al., 2014); loss of PACs and TD in maternal zygotic mutants (Koltowska et al., 2015a)
<i>Prox1b</i>	N/A	N/A	PCV (48 hpf) and ISVs (48 hpf) by ISH (Del Giacco et al., 2010)	Edema, loss of PACs and TD (Del Giacco et al., 2010)	No phenotype (Tao et al., 2011; van Impel et al., 2014)

# Модели нарушений лимфангиогенеза

**Table 1. Factors involved in lymphatic specification: insights from KO and KD studies**

Gene	Mouse		Zebrafish		
	Endothelial expression	KO	Endothelial expression	KD	KO
<i>Vegfr3</i> ( <i>Flt4</i> )	CV (E8.5), LECs (E12.5) by ISH (Kaipainen et al., 1995); endothelial tip cells (E9.5) by <i>Vegfr3-lacZ</i> reporter and IHC (Tammela et al., 2008)	Vascular defects, lethality at E10.5 (Dumont et al., 1998) in homozygous KO; lymphatic defects at E14.5 in <i>Vegfr3<sup>neo</sup></i> heterozygous mutants (Haiko et al., 2008)	PCV, DA and arterial tip cells (24 hpf) by ISH (Covassin et al., 2006; Siekmann and Lawson, 2007); enrichment in LECs and VECs (from 26 hpf) by <i>Tg(flt4:mCitrine)</i> (van Impel et al., 2014)	Loss of TD (Hogan et al., 2009)	Loss of PACs and TD (Le Guen et al., 2014)
<i>Sox18</i>	Dorsolateral aspects of the CV (E9) by IHC (Francois et al., 2008), DA (E9.5), ISVs (E9.5) by IHC (Pennisi et al., 2000)	Edema, fetal lethality, lack of LECs (Francois et al., 2008) in homozygous KO	All vasculature, by ISH (from the 4 somite stage) (Cermenati et al., 2008)	Loss of PACs and TD (Cermenati et al., 2013)	No phenotype (van Impel et al., 2014)
<i>Coup-TFII</i> ( <i>Nr2f2</i> )	CV (E8.5) by IHC (You et al., 2005)	Edema, lack of LECs ( <i>Tie2</i> conditional deletion at E11) (Srinivasan et al., 2007)	PCV (24 hpf) by ISH; PCV (48 hpf) by ISH (Aranguren et al., 2011)	Edema, loss of PACs and TD (Aranguren et al., 2011)	No phenotype (van Impel et al., 2014)
<i>Lyve1</i>	CV (E9), LECs (E9.5) by IHC (Wigle et al., 2002)	No phenotype (Gale et al., 2007)	PCV (26 hpf), ISVs, PACs (48-72 hpf), TD (4-5 dpf) by ISH (Flores et al., 2010) and by <i>Tg(lyve1:dsRed2)</i> (Okuda et al., 2012)	No phenotype (Flores et al., 2010)	N/A

## Queen of Punt

### Синдром Протея

Характеризуется разрастанием кожи, костей, мышц, жировой ткани, кровеносным и лимфатическими мальформациями



Древнеегипетский барельеф из храма царицы Хатшепсут (XV век до н.э.)  
(из собрания Каирского музея)



*“The functions of the lymphatic system have remained largely unknown (since its discovery). Two influences have contributed to our state of ignorance, a lack of suitable methods of study . . . and a lack of interest”*

*«Функции лимфатической системы остались в значительной степени неизвестными (с момента ее открытия). Два обстоятельства способствовали этому, отсутствие подходящих методов исследования ... и отсутствие интереса»*

*McMaster PD. Lymphatic participation in cutaneous phenomena. Harvey Lecture, April 16, 1942. Bull N Y Acad Med. 1942;18(11):731–767.*

*Two main factors have impeded the progress of work on the lymphatic vessels. . . , namely lack of methods of investigation and lack of interest. The latter has been partly due to the paucity of effective therapeutic methods to deal with lymphatic vessel disorders.'*

*Craig O. Primary lymphedema In: BWM Goodnertne, ed. Lymphography - Clinical and experimental. Butterworth London,*

# Спасибо за внимание!



*Акведук Pont du Gard* — самый высокий сохранившийся древнеримский акведук. Длина 275 метров, высота 47 метров. Памятник Всемирного наследия ЮНЕСКО (1985).