

Функція лімфатичного ендотелію при деяких захворюваннях



С. М. Генік

Івано-Франківський національний медичний університет

Представлено огляд даних літератури про дисфункцію лімфатичного ендотелію, яка виникає при різних патологічних станах. Наголошено на важливій ролі впливу на резорбтивну, транспортну і пропускну функції лімфатичної системи в лікуванні хронічних набряків різної етіології. Розглянуто зв'язок лімфатичної системи із транскapілярним артеріовенозним обміном рідини в інтерстиціальному просторі, який може бути зумовленим флeбодинамічними, метаболічними, запальними та іншими чинниками. Оцінюється застосування деяких флавоноїдів і ангіопротекторів у лікуванні хронічних набряків різного генезу.

Ключові слова: ендотелій, лімфатичний, набряк, мікроциркуляція.

Незалежно від провідного механізму порушення периферичної циркуляції на перший план виходять зміни функції ендотелію мікросудин. Як єдиний вид клітин у людському організмі, які безпосередньо контактують з кров'ю, ендотелій першим приймає на себе удар від усіх шкідливих агентів, що потрапляють у судинне русло. На рівні мікроциркуляторного русла між кров'ю та ендотелієм розвиваються найщільніші взаємозв'язки, що зумовлено найнижчою швидкістю кровотоку і найтривалішим періодом контакту зі шкідливими агентами, тому ендотелій мікросудин першим утягується в різні патологічні процеси з розвитком трофічних порушень.

Будові, функціям і ролі ендотелію артеріальних і венозних судин в етіології та патогенезі багатьох захворювань останніми роками приділяли велику увагу. Щодо третього компонента судинного русла — ендотелію лімфатичних капілярів і лімфа-

тичних судин — необхідне узагальнення результатів останніх досліджень щодо зміни його функції при різних патологічних станах.

Незважаючи на взаємозв'язок і анатомо-функціональні паралелі у венозній і лімфатичній системі, будова та швидкісні показники кровоносної і лімфатичної систем різні [1, 11, 38]. Кровоносна система замкнена, у ній присутні центральний насос і велика швидкість потоків, за винятком капілярної мережі, де відбуваються основні процеси масопереносу та обміну речовин у тісному взаємозв'язку з інтерстиціальним простором. Тому катастрофи при пошкодженні ендотелію артерій відбуваються раптово й характеризуються значними клінічними виявами через виражений ішемічний компонент.

Лімфатична система напіввідкрита, з незамкненим контуром, без центрального насосу, з односпрямованим рухом від коренів лімфатичної системи до грудного протоку й далі у венозну систему, а швидкість потоків у лімфатичних судинах мала, навіть у судинах великого діаметра [8, 10, 40]. Тут закладені основи функціонування системи гомеостазу інтерстиціального міжклітинного простору. У цьому зв'язку ураження лімфатичних судин і їх ендотелію відбувається поступово, діє і нагромаджується подібно до міни сповільненої дії, часто не завдаючи видимої шкоди, але значно знижуючи якість життя [5, 6, 24, 27].

Стаття надійшла до редакції 18 жовтня 2016 р.

Генік Степан Миколайович, д. мед. н.,
проф. кафедри загальної хірургії
76007, м. Івано-Франківськ, вул. Квітки-Основ'яненка, 2
Тел. (342) 52-82-40. E-mail: stepan.genyk@ukr.net

© С. М. Генік, 2017

За теорією Старлінга, існує динамічна рівновага між об'ємом рідини, яка фільтрується в артеріальній частині мікроциркуляторного русла, і рідини, що резорбується у венозній її частині. Але лише 90 % рідини резорбується у венозній частині капілярів, а великі молекули й білкові комплекси з 2–4 літрами інтерстиціальної рідини в середньому за добу повертаються в лімфатичні капіляри. Цьому сприяє певна анатомічна організація ендотеліальних лімфатичних клітин [13, 16], оскільки лімфатичні капіляри позбавлені базальної мембрани, а до країв ендотеліальних клітин кріпляться спеціалізовані якірні (опорні) мікрофіламенти, друга частина яких уплетена у сполучнотканинний позаклітинний матрикс. Нагромадження рідини в інтерстиціальному просторі й набухання міжклітинної речовини призводять до натягу якірних філаментів і відкриття міжендотеліальних контактів, через які в просвіт ініціальних лімфатичних капілярів потрапляє рідина, білки тощо [12, 20]. Лише в більших посткапілярних лімфатичних судинах, що утворюються при злитті лімфатичних капілярів, з'являється базальна мембрана і клапанний апарат із ендотеліальних клітин. Усе це пристосовано для виконання необхідних функцій лімфатичної системи, до яких належать дренажування і транспортування білків, метаболітів, жирів, імунних тіл, клітин і їх відломків; детоксикація (біотрансформація, імунне оброблення, зокрема презентація антигенів В-лімфоцитам тощо), регуляція водного гомеостазу [17, 20, 22, 30].

Структурні особливості лімфатичних ендотеліоцитів порівняно з кровоносними — це більші розміри, полігональна форма, великі мітохондрії, рівномірний розподіл РНК, більш витягнена форма ядер, мала електронна щільність цитоплазми, рівномірний розподіл хроматину [31, 33].

Новий ендотелій, зокрема й лімфатичний, у процесі ангиогенезу утворюється лише з уже наявних ендотеліальних клітин. Основою ангиогенезу в людини є ріст мікросудин шляхом так званого спрунту — утворення капілярних бруньок. У нормі в дорослої людини фізіологічна регенерація лімфатичного русла відбувається дуже повільно. Лімфатичні капіляри, їхні відростки — це ланки русла, які дуже пластичні й мають потенцію до перебудови. Підсилений ріст лімфатичних капілярів починається при ушкодженні, застої лімфи на тлі хронічної недостатності кровообігу, реакції запалення, пухлинному рості, пораненнях тощо [2, 21, 31]. Вважають, що первинною відповіддю мікросудин на ангиогенний вплив стає хемотаксичне витягування паростків ендотеліальних клітин у напрямку до джерела індукторів ангиогенезу [19]. Серед індукторів є стимулятори прямої дії, до яких належать вазоактивні речовини, кініни, гепарин, субстанції, що продукуються нейтральними гранулоцитами, макрофагами, лімфоцитами та іншими клітинами

[4, 29, 30]. Особливо сильні стимулятори ангиогенезу — гістамін, лейкотрієн С₄ і флавоноїди [9, 26].

Дисфункція ендотелію лімфатичних судин і капілярів виявляється насамперед порушенням усмоктування і транспортування інтерстиціальної рідини, великих білкових молекул, хіломікронів, а також високобілковим набряком тканин [3, 6, 11].

Основне поняття, що визначає процес транспортування лімфи лімфатичними судинами у нормі і при патологічних станах, — найбільший об'єм, який лімфатичні капіляри й судини можуть пропустити за найбільшого розтягнення і збереження здатності до скорочення. Функціональний резерв — це різниця між максимальною пропускною здатністю і хвилинним об'ємом лімфи [33].

Дисфункція лімфатичного ендотелію може виникати при різних патологічних станах, до яких належать лімфедема різної локалізації, лімфовеозна недостатність, лімфоангіоектазія, гострі й хронічні запалення, метастазовані злоякісні новоутвори [14, 25, 35, 36, 39].

В ангиохірургії порушення дренажної функції лімфатичного регіону виявляється первинною або вторинною лімфедемою, в основному на кінцівках. Поширена думка, що основна проблема при дисфункції провідних шляхів лімфатичної системи — це набряк [1]. Але високобілковий набряк слугує лише пусковим механізмом подальшого каскаду подій, що призводить до деформації ураженої ділянки внаслідок збільшення об'єму жирової тканини, а потім і до прогресивної сполучнотканинної трансформації [16, 23]. Отже, зміни функції лімфатичного ендотелію не можна розглядати окремо від інтерстиціального простору і стану рихлої сполучної тканини.

Підвищене лімфатичне навантаження при гострому запаленні створює динамічну недостатність лімфатичного русла [1]. Якраз лімфатичні судини беруть участь у дренаванні й детоксикації зони гострого запалення. Зменшення набряку свідчить про купірування запалення і сприятливий перебіг процесу. Гострі гнійно-запальні процеси призводять до тимчасової «секвестрації» рідини при адекватному функціональному стані лімфатичного ендотелію [6]. Механічна недостатність лімфатичного дренажу виникає внаслідок обструкції, хірургічного або променевого пошкодження на шляху відтоку лімфи [6, 9]. Водночас об'єм навантаження не змінюється, але зменшується максимальна пропускна здатність за рахунок зниження хвилинного об'єму лімфи. Через перерозтягування й альтерацію виникає вторинна дисфункція ендотелію лімфатичних судин, що призводить до порушення функції лімфангіонів, а також скоротливої і транспортної функції [3]. Важливо, що вторинна дисфункція лімфатичного ендотелію настає паралельно із захворюванням інтерстиціального простору лімфатичного регіону, що зумовлює сполуч-

нотканинну трансформацію, фіксацію якірних філаментів з переходом у лімфедему [10, 28].

У випадку природженого недорозвитку лімфатичного ендотелію та гіпоплазії лімфатичних капілярів і судин недорозвиток лімфангіонів і клапанів може виявитися у вигляді лімфедери не з народження, а внаслідок недостатності функціонального резерву лімфатичного русла після перенесеної травми, бешихи тощо [32]. А різні форми первинної лімфедери кінцівок найчастіше зумовлені мутаціями в різних генах [25, 34].

Останніми десятиліттями завдяки застосуванню амплітудно-частотного вейвлет-аналізу осциляцій кровотоку при лазерній доплерівській флоуметрії з'явилася можливість оцінювати функціональний стан ендотелію на рівні судин мікроциркуляторного русла. Найнижчий частотний діапазон 0,0095—0,021 Гц пов'язують з функціональною активністю мікросудин ендотелію, який віддзеркалює не лише їхню вазомоторну, а й метаболічну функцію [7, 37].

У лікуванні хронічних набряків різної етіології велике значення має можливість впливу на резорбційну, транспортну і пропускну функції лімфатичної системи, а також на мікроциркуляторне кров'яне русло, оскільки всі ці чинники визначають баланс обміну рідини у тканинах. Низький вміст кверцетину в жировій і м'язовій тканинах і нагромадження його в центральній лімфі при пероральному прийомі опосередковано свідчать про відсутність прямого впливу кверцетину на лімфатичний епітелій [15, 18]. Зменшення набряку на ранніх стадіях лімфедери й за хронічної венозної недостатності в разі застосування кверцетину пов'язане з нормалізацією судинної проникливості, зменшенням фільтрації рідини в інтерстиціаль-

ний простір, а отже, зі зниженням лімфатичного навантаження [6, 16, 28].

Експериментальні дослідження показали, що діосмін активізує проліферацію лімфатичного епітелію шляхом брунькування, утворення нових лімфатичних капілярів і сіток, що сприяє збільшенню об'єму резорбції рідини в лімфатичне капілярне русло. Троксерутин не має безпосереднього впливу на лімфатичну систему. Його протинабрякові властивості зумовлені впливом на рівень капілярного кровоносного русла шляхом зниження проникливості судинної стінки, зменшення надходження рідини в інтерстиціальний простір і навантаження на лімфатичну систему [9].

Таким чином, розвиток лімфедери визначають зміни функції лімфатичного ендотелію капілярів і судин, нагромадження рідини з високомолекулярними білковими комплексами, парезом мікроциркуляції, порушенням функції якірних філаментів і вторинною дисфункцією лімфатичного ендотелію з переходом у фіброз і фібросклеротичну трансформацію тканин.

Лімфатичний ендотелій як основна складова частина різних відділів лімфатичної системи відіграє дуже важливу роль у реалізації її дренажно-транспортної та імунологічної функцій при різних патологічних станах [12, 22, 34]. Подальші фундаментальні дослідження порушення функції лімфатичного ендотелію дадуть можливість ефективніше лікувати набряки різного генезу й ендотоксичні агресії. А використання сучасних методів неінвазивної оцінки мікрогемодинамічних процесів у людини відкриває нові перспективи у вивченні мікросудин і пов'язаних із ними метаболічних порушень при різних захворюваннях.

Конфлікту інтересів немає.

Література

- Генник С. М. Роль лімфатичної системи в патогенезі вираженості венозної недостатності // Галицький лікарський вісник. — 2011. — Т. 18, № 3. — С. 120—123.
- Зербино Д. Д. Общая патология лимфатической системы. — К.: Здоровье, 1974. — 160 с.
- Коненков В., Шкурат Г. А., Колесников А. П. Молекулярные и патофизиологические механизмы регуляции лимфангиогенеза // Успехи современной биологии. — 2012. — Т. 132. — С. 155—166.
- Куприянов В. В., Миронов В. А., Миронов А. А., Гурина О. Ю. Ангиогенез. — М., 1993. — 170 с.
- Мясникова М. О. Эффективность Антистакса в лечении остмасткомического отека верхней конечности // Ангиол. и сосуд. хир. — 2012. — Т. 18, № 2. — С. 103—105.
- Нимаев В. В., Любарский М. С., Шевела А. И. Лимфатический эндотелий при некоторых патологических состояниях // Ангиология и сосудистая хирургия. — 2013. — Т. 19, № 2. — С. 34—39.
- Федорович А. А. Эндотелий микрососудов как мишень терапевтического воздействия // Ангиол. и сосуд. хир. — 2013. — Т. 19, № 4. — С. 27—38.
- Шевченко Ю. Л., Асташев П. Е., Матвеев С. А., Гудымович В. Г. Эндотелий — структурная основа системы кровообращения: история проблемы // Вест. Нац. медико-хирургич. центра им. М. И. Пирогова. — 2011. — Т. 6, № 2. — С. 9—15.
- Шишло В. К., Малинин А. А., Дюржанов А. А. Механизмы противоотечного воздействия биофлавоноидов в эксперименте // Ангиол. и сосуд. хир. — 2013. — Т. 19, № 2. — С. 25—34.
- Шляхтунов Е. А., Луд Н. Г., Солодков А. П., Хотетовская Ж. В. Особенности функции эндотелия при вторичной лимфедеме верхней конечности у больных раком молочной железы // Вестн. ВГМУ. — 2010. — Т. 9, № 2. — С. 1—14.
- Aebischer D., Iolyeva M., Halin C. The inflammatory response of lymphatic endothelium // Angiogenesis. — 2014. — Vol. 17, N 2. — P. 383—393.
- Alitalo K. Lymphatic vasculature in disease // Nat. Med. — 2011. — Vol. 17, N 7. — P. 1371—1380.
- Baluk P., Fuxe J., Hushizume H. et al. Functionally specialized junctions between endothelial cells of lymphatic vessels // J. Exp. Med. — 2007. — Vol. 204. — P. 2349—2362.
- Bandinelli F., Milia A. F., Manetti M. et al. Lymphatic endothelial progenitor cells and vascular endothelial growth factor-C in spondyloarthritis and Crohns disease: two overlapping diseases? // Clin. Exp. Rheumatol. — 2015. — Vol. 33, N 2. — P. 195—200.
- Bieger J., Cermak R., Blank R. et al. Tissue distribution of quercetin in pigs after long-term dietary supplementation // J. Nutr. — 2008. — Vol. 138, N 8. — P. 1417—1420.

16. Brorson H., Oklin K., Olsson G., Karlsson M. K. Breast cancer – related chronic arm lymphedema is associated with excess adipose and muscle tissue // *Lymphat. Res. Biol.* – 2009. – Vol. 7, N 1. – P. 3–10.
17. Card C. M., Yu S. S., Swartz M. A. Emerging roles of lymphatic endothelium in regulating adaptive immunity // *J. Clin. Invest.* – 2014. – Vol. 124, N 3. – P. 943–952.
18. Chen I. L., Tsai Y. J., Huang C. M., Tsai T. H. Lymphatic absorption of quercetin and rutin in rat and their pharmacokinetics in systemic plasma // *J. Agric. Food. Chem.* – 2010. – Vol. 58, N 1. – P. 546–551.
19. Connor A. L., Kelley P. M., Tempero P. M. Lymphatic endothelial lineage assemblage during corneal lymphangiogenesis // *Lab. Invest.* – 2016. – Vol. 96, N 3. – P. 270–282.
20. Dejana E., Orsenigo E., Molendin C. et al. Organization and signaling of endothelial cell-to-cell junctions in various regions of the blood and lymphatic vascular trees // *Cell. Tissue. Res.* – 2009. – Vol. 335. – P. 17–35.
21. Karpinich N. O., Caron K. M. Gap junction coupling is required for tumor cell migration through lymphatic endothelium // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2015. – Vol. 35, N 5. – P. 1147–1155.
22. Kedi R. M., Tamburini B. A. Antigen archiving by lymph node stroma: A novel function for the lymphatic endothelium // *Eur. J. Immunol.* – 2015. – Vol. 45, N 10. – P. 2721–2729.
23. Lawrance W., Banerji S., Day A. J. et al. Binding of Hyaluronan of the Native Lymphatic Vessel Endothelial Receptor LYVE-1 is Critically Dependent on Receptor Clustering and Hyaluronan Organization // *J. Biol. Chem.* – 2016. – Vol. 291 (15). – P. 8014–8030.
24. Loukovaara S., Gucciardo E., Repo P., Vihinen H. Indications of lymphatic endothelial differentiation and endothelial progenitor cell activation the pathology of proliferative diabetic retinopathy // *Acta Ophthalmol.* – 2015. – Vol. 93, N 6. – P. 512–523.
25. Newman B., Lose F., Kedda M. A. et al. Possible genetic predisposition to lymphedema after breast cancer // *Lymphat. Res. Biol.* – 2012. – Vol. 10, N 1. – P. 2–13.
26. Nizamutdinova I. T., Maejima D., Nagai T. et al. Involvement of histamine in endothelium – dependent relaxation of mesenteric lymphatic vessels // *Microcirculation.* – 2014. – Vol. 21, N 7. – P. 640–648.
27. Pyszel A., Malyszczak K., Pyszel K. et al. Disability psychological distress and quality of life in breast cancer survivors with arm lymphedema // *Lymphology.* – 2006. – Vol. 39, N 4. – P. 185–192.
28. Rabe E., Stucker M., Esperester A., Schufer E. Efficacy and tolerability of a red-vein-leaf extract in patients suffering from chronic venous insufficiency results of a double-blind placebo-controlled study // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* – 2011. – Vol. 41, N 4. – P. 540–547.
29. Riaby D. A., Ferguson D. J., Johnson L. A., Jackson D. G. Neutrophils rapidly transit inflamed lymphatic vessel endothelium via integrin-dependent proteolysis and lipoxin-induced junctional retraction // *J. Leukoc. Biol.* – 2015. – Vol. 98, N 6. – P. 897–912.
30. Rockson S. G. Inflammatory cytokines and the lymphatic endothelium // *Lymphat. Res. Biol.* – 2014. – Vol. 12, N 3. – P. 123–130.
31. Rohringer S., Holnthoner V. V., Hackl M., Weins A. M. et al. Molecular and cellular effects of in vitro shockwave treatment on lymphatic endothelial cells // *Plos One.* 2014. – Vol. 11, N 9. – P. 114–128.
32. Semo J., Nicenboim J., Yaniv K. Development of the lymphatic system: new questions and paradigms // *Development.* – 2016. – Vol. 143 (6). – P. 924–935.
33. Scallan J. P., Wolpers J. H., Muthuchamy M. et al. Independent and interactive effects of pre-load and after-load on the pump function of the isolated lymphangion // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* – 2012. – Vol. 303, N 7. – P. 809–814.
34. Schuster C., Mildner M., Botta A. et al. Development of Blood and Lymphatic Endothelial Cells in Embryonic and Fetal Human Skin // *Am. J. Pathol.* – 2015. – Vol. 185, N 9. – P. 2563–2574.
35. Schulte-Merker S., Sabine A., Petrova T. V. Lymphatic vascular morphogenesis in development, physiology and disease // *J. Cell Biol.* – 2011. – Vol. 193, N 4. – P. 607–618.
36. Swartz M. A., Lund A. W. Lymphatic and interstitial flow in the tumour microenvironment: linking mechanobiology with immunity // *Nat. Rev. Cancer.* – 2012. – Vol. 12, N 3. – P. 210–219.
37. Thorn C. E., H., Slaff D. W., Shore A. C. An association between vasomotion oxygen extraction // *Am. J. Physiol. Heart. Circ.* – 2011. – Vol. 301. – P. 442–449.
38. Ulvmar M. H., Makinen T. Heterogeneity in the lymphatic vascular system and its origin // *Cardiovasc. Res.* – 2016. – Vol. 29, N 6. – P. 175–183.
39. Vignes S., Bellanger J. Primary interstitial lymphangiectasia (Waldmann's disease) // *Orphanet J. Rare Dis.* – 2008. – N 3. – P. 5–13.
40. Zawieja D. C. Contractile physiology of lymphatics // *Lymphat. Res. Biol.* – 2009. – N 7. – P. 2–9.

Функция лимфатического эндотелия при некоторых заболеваниях

С. Н. Генік

Ивано-Франковский национальный медицинский университет

Представлен обзор данных литературы о дисфункции лимфатического эндотелия, возникающей при различных патологических состояниях. Подчеркивается важная роль воздействия на резорбтивную, транспортную и пропускную функции лимфатической системы в лечении хронических отеков различной этиологии. Рассмотрена связь лимфатической системы с транскapиллярным артериовенозным обменом жидкости в интерстициальном пространстве, которая может быть обусловлена флeбодинамическими, метаболическими, воспалительными и другими факторами. Оценено применение некоторых флавоноидов и ангиопротекторов в лечении хронических отеков различного генеза.

Ключевые слова: эндотелий, лимфатический, отек, микроциркуляция.

Function of lymphatic endothelium during certain diseases

S. M. Genyk

Ivano-Frankivsk National Medical University

Literature review is provided pertaining to state of dysfunction of lymphatic endothelium that develops during a variety of pathologic conditions. Its importance was stressed in treatment of chronic edema of different etiology as also its effect on resorptive, transport and monitoring function of lymphatic system. This review describes the role of lymphatic system in transcapillary arteriovenous fluid exchange in interstitial space, and how it can be influenced by phlebotdynamic, metabolic, inflammatory and other factors. The use of certain flavonoids and vasoprotectors in treatment of chronic edema of different etiology is analysed.

Key words: endothelium, lymphatic, edema, microcirculation.