
ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

**ЛИМФАНГИОГЕНЕЗ И ОСОБЕННОСТИ ЛИМФАТИЧЕСКОГО ДРЕНАЖА
В РАЗЛИЧНЫХ ОРГАНАХ. ЗНАЧЕНИЕ ДЛЯ СУДЬБЫ ТРАНСПЛАНТАТА**

© 2021 г. М. Н. Панькова^{1,*}, Г. И. Лобов¹

¹Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, Россия

*E-mail: pankova_mn@infran.ru

Поступила в редакцию 30.03.2021 г.

После доработки 23.05.2021 г.

Принята к публикации 24.05.2021 г.

Лимфатические сосуды участвуют в ряде физиологических и патологических процессов и обеспечивают поглощение жидкости, иммунных клеток, макромолекул и липидов из интерстициального пространства. Во время операции по трансплантации органов, являющейся единственным вариантом лечения для пациентов с терминальной недостаточностью внутренних органов, непрерывность лимфатических сосудов между трансплантатом и реципиентом полностью нарушается. Несмотря на значительный прогресс в понимании биологии лимфатической системы, все еще остается неясным вклад восстановления лимфатического дренажа в эффективное функционирование/отторжение аллотрансплантатов. Образование лимфатических сосудов после трансплантации происходит путем лимфангиогенеза, и восстановление лимфатической дренажной системы обеспечивает поддержание баланса интерстициальной жидкости в аллотрансплантате, что уменьшает отек ткани. Новообразованные лимфатические сосуды обеспечивают транспорт иммунных клеток, но хорошо известно, что серьезной проблемой при трансплантации органов является иммунное отторжение и воспаление. С одной стороны, лимфатические сосуды облегчают транспорт антигенпрезентирующих клеток к дренирующим лимфатическим узлам и проникновение иммунных эффекторных клеток в трансплантат, ускоряя индукцию аллоиммунитета и последующее отторжение трансплантата. С другой стороны, они обеспечивают путь выхода лимфоцитов и макрофагов из трансплантата, уменьшая воспаление после трансплантации. Степень участия лимфангиогенеза в развитии острого и хронического отторжения значительно различается в разных органах, и знание этих механизмов необходимо для разработки стратегии терапии, обеспечивающей успешное выживание аллотрансплантата. Первая цель данного обзора – описать роль лимфатических сосудов в поддержании гомеостатической функции органов в физиологических условиях, показать сложность процесса лимфангиогенеза, роль различных факторов в протекании этого процесса при трансплантации, учитывая регионарную специфику. Вторая – привлечь внимание специалистов в области трансплантологии к лимфатической системе, ее роли в судьбе трансплантированных органов и необходимости интенсивного изучения процессов лимфангиогенеза при трансплантации органов.

Ключевые слова: трансплантация органов, отторжение, лимфатический сосуд, гомеостаз, лимфангиогенез

DOI: 10.31857/S0869813921080094

Несмотря на значительные достижения в области фармакотерапии при различных патологических процессах, в ряде случаев, когда никаких сопоставимых по эффективности альтернатив не существует, только трансплантация донорских органов позволяет спасти жизнь многих людей и восстановить основные функции. История трансплантации органов началась 7 марта 1902 г., когда Ullmann сообщил о пересадке почки собаки с исходного места на шею [1]. Спустя несколько месяцев он также первым выполнил ксенотрансплантацию органа человеку (почка свиньи была пересажена пациенту с уремией в область локтевого сгиба). В последующем в разных клиниках были проведены сотни трансплантаций различных органов на животных, в процессе выполнения которых были отработаны основные принципы трансплантации органов. Полученный опыт и разработка новых экспериментальных моделей послужили основой для открытия важнейших иммунологических концепций трансплантации, в том числе механизмов отторжения аллотранспланта и развития методов иммуносупрессии [2].

Первая успешная трансплантация органа от человека к человеку была произведена в декабре 1954 г. в США. Доктор Murray выполнил пересадку почки от живого донора брату-близнецу [3]. Операция была успешной, поскольку, как это мы сейчас хорошо понимаем, у братьев были одинаковые типы HLA, и трансплантированный орган распознавался организмом реципиента как “свой”. В последующие годы информации об иммунном ответе реципиента на несовпадающий HLA донорского органа становилось все больше, что позволило выполнить многочисленные успешные трансплантации сердца, легких, поджелудочной железы и печени [4, 5].

Трансплантация органов принципиально изменила будущее и качество жизни пациентов с терминальной дисфункцией различных органов. История трансплантологии включает большое количество неудач на разных этапах ее развития, однако в последующем, благодаря техническому прогрессу, фармакологической поддержке и инновациям в расширении донорского пула в этой молодой области медицины, было множество хирургических и нехирургических достижений, которые преобразили трансплантацию органов из “экспериментальной” в 1950-х и 60-х годах в современный стандартный метод лечения заболеваний органов-мишеней в терминальной стадии [6].

Согласно данным Всемирного регистра по трансплантации – WHO-ONT [7] все последние годы наблюдается устойчивый рост количества проводимых трансплантаций органов. В 2018 г. их общее количество составило 146840, из них трансплантация почек – 95479, печени – 34074, сердца – 8311, легких – 6475. При трансплантации органов существует несколько серьезных проблем, и если сложные вопросы в области хирургии и микрохирургии в значительной степени решены, то проблема отторжения транспланта, вызванного развитием иммунных реакций организма, несмотря на проведение иммуносупрессивной терапии, по-прежнему остается актуальной (обзоры [8, 9]). Совершенно очевидна необходимость детального изучения особенностей взаимодействия лимфатической системы реципиента (являющейся морфологической основой иммунной системы и играющей ключевую роль в иммунных процессах) и элементов лимфатической системы трансплантированного органа. Тем не менее, изменения транспортных потоков лимфы, происходящие после трансплантации, до недавнего времени практически не учитывались. Возможность восстановления лимфатического дренажа путем лимфангиогенеза и значение этого процесса для развития реакций отторжения трансплантированного органа изучены слабо.

Функциональное значение лимфатической системы заключается в сохранении тканевого гомеостаза и обусловлено тем, что она играет ведущую роль в поддержании баланса тканевой жидкости, удалении из интерстициального пространства экстравазированных белков, обеспечивает своевременный отток от органов крупномолекулярных метаболитов и транспорт липидов, а также принимает непосред-

ственное участие в осуществлении иммунологического контроля. Ей принадлежит решающая роль в механизмах восстановления после многих патологических процессов и трансплантации органов, т.к., с одной стороны, с помощью лимфатического дренажа происходит очистка тканей от продуктов жизнедеятельности, вирусов, бактерий и токсичных белков, что значительно способствует процессам репарации тканей, с другой стороны, лимфатическая сеть обеспечивает исключительную среду, в которой иммунные клетки могут встречаться и реагировать на чужеродные антигены [10–12].

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ЛИМФАТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ

Морфологически лимфатическая система состоит из сети сосудистых структур, в которых образуется лимфа и осуществляется лимфоток, и связанных с ними специализированных лимфоидных органов – лимфатических узлов, где происходят критически важные иммунные реакции. Сеть лимфатических сосудов (ЛС) начинается со слепых лимфатических капилляров (начальных лимфатических сосудов – ЛК), которые являются местом образования лимфы. Сформировавшись, лимфа движется по сети ЛС (преколлекторы, собирающие ЛС, афферентные преходальные ЛС), направляясь к лимфатическим узлам. В лимфатических узлах множественные преходальные афферентные ЛС сливаются в узловое субкапсулярное пространство, которое соединяется с лимфатическими синусами, где происходит взаимодействие компонентов лимфы с различными иммунными клетками. Афферентные лимфатические протоки соединяются с другими пост- и преходальными ЛС сложной лимфатической сети, в итоге образуя грудной проток, из которого лимфа поступает в крупные вены шеи [13].

Как уже указывалось выше, лимфатическая система осуществляет не только гомеостатические функции, но и является основным участником иммунных реакций. В отличие от кровеносных капилляров, ЛК проникаемы для клеток, и дендритные клетки после контакта с антигеном перемещаются в ЛК и с током лимфы поступают в лимфатические узлы. Процесс перехода лимфоцитов и дендритных клеток из интерстициального пространства в ЛК довольно сложен и регулируется лимфатическими эндотелиальными клетками (ЛЭК), которые являются первыми клетками, вступающими в прямой контакт с периферическими антигенами, цитокинами и иммунными клетками, перемещающимися из периферических тканей в лимфатические узлы. Экспрессия МНС-II мышьями ЛЭК была установлена *in vivo* [14, 15], это свидетельствует о том, что они способны выполнять функцию антигенпрезентирующих клеток, а также контролировать скорость перемещения дендритных клеток и Т-лимфоцитов по ЛС [16], тем самым модулируя начало развития иммунного процесса и его интенсивность, т.е. их роль в адаптивном иммунитете намного шире, чем предполагалось ранее.

Первичные лимфоидные органы (костный мозг и тимус) являются основными структурами, производящими Т- и В-клетки, а вторичные лимфоидные органы (селезенка и лимфатические узлы) – это ключевые органы, в которых происходит созревание Т-клеток, презентация антигенов и запуск адаптивных иммунных реакций. Третичные лимфоидные структуры или органы часто развиваются в очагах хронического воспаления, но также могут быть обнаружены изначально в некоторых органах, таких как легкие (бронх-ассоциированная лимфоидная ткань) и желудочно-кишечный тракт (слизистая-ассоциированная лимфоидная ткань) и могут функционировать как местные иммуномодулирующие структуры. Лимфатические сосуды и вторичные лимфоидные органы расположены таким образом, что это позволяет оптимизировать взаимодействие между антигенами, антигенпрезентирующими клетками и врожденными и адаптивными эффекторными клетками.

Лимфа, отводимая с периферии по афферентным ЛС, в физиологических условиях переносит в лимфатические узлы тканеспецифические аутоантигены, что способствует развитию иммунологической толерантности. При патологии (воспаление, опухоли) в лимфе обнаружаются различные цитокины и другие сигнальные молекулы, разнообразные пептиды, которые образуются внеклеточно, в том числе в результате местного катаболизма, деградации внеклеточного матрикса, апоптоза и ремоделирования тканей. Многие из перечисленных веществ взаимодействуют с ЛЭК пренодальных ЛС, которые продуцируют различные вещества, действующие на гладкомышечные клетки ЛС. Изменения сократительной активности гладкомышечных клеток под влиянием физиологически активных веществ, содержащихся в оттекаемой лимфе, включая сигнальные молекулы, продуцируемые ЛЭК, приводят к изменению транспортного потока [17].

Общей отличительной особенностью операций по трансплантации органов является отсутствие хирургического соединения ЛС реципиента и трансплантированного органа, что приводит к нарушению лимфодренажа. Поскольку ЛС обеспечивают постоянный отток от тканей избытка интерстициальной жидкости, нарушение их целостности приводит к накоплению жидкости в межклеточном пространстве и отеку трансплантированного органа, что существенно нарушает его стабильное функциональное состояние. С другой стороны, ЛС являются важными путями доставки антигенпрезентирующих клеток и растворимых антигенов, и их повреждение изменяет локальную и системную иммунобиологию аллотрансплантата, нередко запуская процессы острого и хронического отторжения. Соответственно, восстановление лимфатической сосудистой сети представляется чрезвычайно важным.

ЛИМФАНГИОГЕНЕЗ

Довольно длительное время данные о молекулярной биологии лимфатической системы, которые позволили бы делать заключения о росте и развитии ЛС, оставались крайне скучными, что было обусловлено трудностями в идентификации и выделении ЛЭК. Согласно устоявшимся представлениям, лимфангиогенез представляет собой процесс роста ЛС, во время которого новые ЛС образуются из уже существующих. В последнее десятилетие наблюдается значительный прогресс в наших возможностях для изучения ремоделирования и регенерации ЛС, в основном, благодаря достижениям в идентификации регуляторных молекул и маркеров, специфичных для лимфатического эндотелия [18–20]. Блокирование каждого из этих маркеров в экспериментах, а также использование контролируемых генетических моделей (nockаутных) мышей позволяет выявить сигнальные пути, определяющие формирование ЛС [21–23].

LYVE-1 один из наиболее специфичных и широко используемых маркеров эндотелия ЛС. Несмотря на то, что LYVE-1 может экспрессироваться в эндотелиальных клетках крупных вен, он является индикатором лимфатической эндотелиальной компетентности [24–27], а его экспрессия – одним из первых признаков начала лимфангиогенеза [28]. LYVE-1 конститтивно экспрессируется как на просветной, так и на аблуменальной поверхности лимфатического эндотелия в нормальных условиях и является рецептором гликозаминонгликана гиалуронана (гиалуроновой кислоты) во внеклеточном матриксе [29–31]. Поскольку связывание гиалуроновой кислоты с CD44 может происходить в присутствии LYVE-1 *in vitro* [25], ее LYVE-1-направленная локализация в лимфатических сосудах может обеспечивать субстрат для трансмиграции CD44+ [32]. Принимая во внимание, что внеклеточный матрикс является важным регулятором для морфогенеза ткани и лимфангиогенеза, и взаимодействие с матрицей гиалуронана опосредует миграцию лейкоцитов во время воспаления [29, 32], изменения в экспрессии LYVE-1 будут

отражать прямые функциональные ответы ЛЭК на аллоиммунную реактивность после трансплантации. Учитывая, что молекулярный фенотип собирающих ЛС значительно отличается от ЛК, наличие гладкомышечных клеток в составе стенки сосудов приводит к подавлению LYVE-1 [33]. Собирающие ЛС крысы экспрессируют мРНК LYVE-1 на уровнях, очень похожих, но несколько выше, на таковые в венах, и есть основания полагать, что подавление LYVE-1 за счет контакта с гладкомышечными клетками опосредуется на посттранскрипционном уровне [34], что требует дальнейшего исследования. Дальнейшего изучения требует и вопрос, связанный с функциональной активностью LYVE-1, т.к. в ЛЭК он проявляет относительно низкую аффинность к гиалуронану [31, 34], которая, однако, может меняться, что дает новое понимание молекулярных механизмов, регулирующих взаимодействия лиганда LYVE-1 при воспалении и иммунитете [35].

Подопланин представляет собой небольшой трансмембранный муциноподобный гликопротеин, первоначально описанный в исследованиях, проведенных на подоцитах почек крыс [36]. Он широко экспрессируется в различных тканях и типах клеток, таких как гломерулярные подоциты, альвеолярные клетки I типа, остеоциты, мезотелиальные клетки, сосудистое сплетение, глиальные клетки, некоторые типы нейронов, эндотелий ЛС, различные типы фибробластов, включая опухолевые клетки [37, 38]. Подопланин участвует в эмбриональном развитии [38–40], а во взрослых тканях играет решающую роль в лимфангиогенезе, продукции тромбоцитов в костном мозге и иммунном ответе [41, 42]. Отсутствие подопланина делает невозможным формирование нормальной лимфатической сосудистой сети [42, 43]. Поскольку не выявлено экспрессии подопланина в кровеносных сосудах, его можно рассматривать как надежный маркер ЛЭК [44]. Однако подопланин присутствует в ЛК, но не в сосудах, которые имеют гладкомышечные клетки в составе своей стенки [45].

Prox1 – это фактор транскрипции, который действует как главный регуляторный белок в развитии ЛЭК. Prox1 расположен в ядре, и его экспрессия является взаимоисключающей с экспрессией маркера кровеносных сосудов PAL-E [46]. Выявление его роли в индукции фенотипа ЛЭК позволило получить доказательства независимости развития кровеносных и лимфатических сосудов [46–48]. В лимфатической системе экспрессия Prox1 наблюдается на всем ее протяжении [34].

Среди всех ангиогенных факторов семейство сосудистых эндотелиальных факторов роста (VEGF) считается основным в новообразовании сосудов. В нормальных физиологических условиях ангиогенез и лимфангиогенез – это строго регулируемые процессы, и факторы роста эндотелия сосудов (VEGF) и рецепторы к VEGF (VEGFR) являются ключевыми медиаторами этой регуляции. Семейство VEGF объединяет 5 членов: VEGF-A, -B, -C, -D и PIGF (плацентарный фактор роста), которые представляют собой гликопротеины, стимулирующие формирование новых кровеносных и ЛС и увеличивающие проницаемость сосудов. VEGF-A, -B, -C и -D, а также рецепторы VEGF 1, 2 и 3 различаются как по профилям экспрессии, так и по функциям. Механизмы лимфангиогенеза сходны с процессами ангиогенеза, а их реализация не зависит от образования новых кровеносных сосудов. В то же время некоторые факторы роста (VEGF-C и -D) могут взаимодействовать с рецепторами, расположенными как на лимфатических, так и на кровеносных сосудах, таким образом, одновременно стимулируя процессы ангио- и лимфангиогенеза [49]. VEGF-C индуцирует рост, миграцию и выживание первичных ЛЭК [50], а у трансгенных мышей с избыточной экспрессией VEGF-C развивается гиперплазия ЛС [51, 52].

Среди генов, экспрессируемых преимущественно в лимфатическом эндотелии, VEGFR-3 был первым идентифицированным и является ключевым регулятором его развития. VEGFR-3 представляет собой заякоренную в мемbrane тирозинкиназу, связывающую VEGF-C и VEGF-D, участвующих в лимфангиогенезе [18]. Нейропи-

лин-2 способствует лимфангиигенезу, действуя как корецептор для VEGFR-3 и регулируя его передачу сигналов [53].

Помимо непосредственного участия в лимфангиигенезе, передача сигналов VEGF-C /VEGFR-3 регулирует продукцию хемокинового лиганда CCL21 [54]. Ранее предполагалось, что иммунные клетки пассивно и беспорядочно попадают в афферентные ЛС, однако после идентификации CCR7, высоко экспрессируемого на наивных Т-клетках и зрелых дендритных клетках, было установлено, что данный лиганд регулирует их проникновение [55], в свою очередь, CCL21 участвует в привлечении CCR7 [56]. На экспериментальных моделях трансплантации было показано, что передача сигналов CCL21/CCR7 регулирует перемещение дендритных клеток к вторичным лимфоидным органам, а микроокружение участка трансплантата оказывает сильное влияние на аллоиммунитет и выживаемость трансплантата посредством влияния на данный трафик [57].

VEGF-C и VEGF-D не являются единственными лимфангиигенными факторами, которые стимулируют лимфангиигенез посредством активации VEGFR-3, специфически экспрессируемого на нормальных ЛЭК [58, 59]. Исследования лимфангиигенеза при метастазировании опухолей, в которых эти факторы экспрессировались на чрезвычайно низких уровнях, позволили выявить наличия дополнительных сигнальных систем [44, 60].

Наиболее изучен процесс распространения и прорастания новых ЛС из уже существующих. Явление образования новых ЛС из циркулирующих эндотелиальных клеток-предшественников остается малоизученным, но чрезвычайно важным после трансплантации органа [61]. Ключевую роль в лимфангиигенезе, связанном с отторжением и воспалением, играют макрофаги [62]. Получены данные, что тканевые макрофаги VEGF-3⁺ могут трансдифференцироваться в ЛЭК. Кроме того, макрофаги могут косвенно действовать как основной источник VEGF-C и других лимфоангиогенных факторов, которые стимулируют пролиферацию резидентных ЛЭК [63].

ЛИМФАТИЧЕСКИЙ ДРЕНАЖ СЕРДЦА

Сердце обладает обширной лимфатической сетью, которая представлена ЛК и собирательными ЛС. Она располагается во всех слоях сердца, и в ней различают три капиллярные сети: субэндокардиальную, интрамиокардиальную и субэпикардиальную [64], которые представлены в большем количестве в желудочках, чем в предсердиях [65]. ЛК состоят из тонкого слоя эндотелиальных клеток и образуют относительно плотные сети в виде сетки [65], создавая непрерывное сплетение [66, 67]. Короткие капилляры субэндокардиальной сети погружаются в миокард и сливаются в интрамиокардиальную сеть, капилляры которой переходят в субэпикардиальную сеть. Субэпикардиальная капиллярная сеть, покрывающая поверхность предсердий и желудочков, очень сильно развита и является резервуаром оттока всей лимфы из эндокарда и миокарда [64]. Она лежит в плоскости, параллельной поверхности эндокарда [11]. Наибольшая плотность ЛК наблюдается в ткани сочковых мышц и области проводящей системы сердца [68].

Начальными путями лимфатического оттока сердца являются преколлекторы, которые представляют собой небольшие клапанные сосуды с нерегулярной прерывистой мускулатурой и берут начало из субэпикардиальной капиллярной сети [66]. Причем, наличие клапанов, пропускающих ток лимфы в одном направлении, и почти полное отсутствие гладкомышечных клеток являются отличительным свойством преколлекторов кардиальной лимфатической системы [66, 67] и обеспечивают функциональную взаимосвязь оттока лимфы с фазами сердечного цикла. Продвижение лимфы по ним обусловлено сокращением сердечной мышцы и зависит от силы систолы и продолжительности диастолы сердца [64, 69].

Собирающие ЛС больше по размеру, но конструктивно похожи на преколлекторы, мышечный слой выражен слабо и не зависит от размера сосуда [66]. Их можно наблюдать, преимущественно, под эпикардом, где они сливаются в лимфатические стволы, которые дренируют все сердце. Собирающие субэпикардиальные ЛС желудочков, следя вдоль артериальных ветвей в направлении от верхушки сердца к его основанию, достигают венечной борозды, где образуют левый и правый венечные стволы. Сюда же открывается и большинство ЛС, дренирующих предсердия. В большинстве случаев отток лимфы из правого и левого коллекторных лимфатических стволов сердца идет по разным направлениям в сложную систему лимфатических узлов средостения [64].

Таким образом, принцип организации путей лимфатического дренажа сердца сходен со структурой расположения кровеносных сосудов, кольца которой во взаимно-перпендикулярных плоскостях обеспечивают циркуляцию в условиях постоянной нестабильности конфигурации сердечной стенки. Эффективность лимфатического оттока зависит как от активного сокращения лимфангионов (активный лимфоотток), так и от сократительной активности миокарда (пассивный лимфоотток): сердечные сокращения обеспечивают внешнее механическое воздействие для эффективного дренажа тканевой жидкости и лимфы, что является важной особенностью, запускающей формирование порочного круга при развитии у пациента хронической сердечной недостаточности того или иного генеза [70].

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЛИМФАТИЧЕСКИХ ПУТЕЙ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА

Трансплантация сердца в настоящее время является лучшим методом лечения пациентов с сердечной недостаточностью в терминальной стадии. Отдаленный прогноз больных после трансплантации сердца в первую очередь определяется особенностями взаимодействия организма реципиента и трансплантированного органа, проявляющимися отторжением трансплантата. Будучи максимальным в первые месяцы и снижаясь спустя и более год после трансплантации, риск развития отторжения трансплантата сердца сохраняется пожизненно, что определяет необходимость в постоянной иммуносупрессивной терапии. Однако иммунодепрессанты обладают рядом метаболических, инфекционных, почечных и неопластических побочных эффектов [71] и не предотвращают развитие васкулопатии сердечного аллотрансплантата [72, 73], являющейся основным ограничением долговременной выживаемости трансплантата сердца, которая остается ведущей причиной смертности через 5 лет и более после трансплантации. Гистологически васкулопатия сердечного аллотрансплантата представляет собой сложное взаимодействие между пролиферативными миобластами, макрофагами и Т-лимфоцитами, ведущее к образованию неоинтимы [73].

После трансплантации сердца наблюдаются изменения цитокиновой среды, возникающие в результате ишемического/реперфузионного повреждения, которое активирует лейкоциты донора (DPL) для миграции из трансплантата [74]. DPL могут перемещаться по кровотоку в селезенку посредством обратной трансмиграции или попасть в дренирующие лимфатические узлы через ЛС. Учитывая отсутствие непрерывности ЛС между донором и реципиентом, DPL, выходящие из донорского трансплантата через разорванные концы донорских ЛС, захватываются ЛК реципиента и направляются к дренирующим лимфатическим узлам реципиента, где они вызывают донор-специфический иммунный ответ, управляемый Т-клетками. В модели гетеротопической трансплантации сердца мышей воссоединение ЛС донора с сосудами реципиента происходит к 4-й неделе после трансплантации [75].

В доклинических моделях было показано, что плотность и размер ЛС в пересаженных сердцах увеличиваются, и большинство ЛС имеют донорское, а не реци-

пиентное происхождение [72, 76]. Были отмечены региональные особенности развития ЛС: плотность внутренней лимфатической ткани миокарда аллотрансплантата снижалась более чем в 30 раз за 1 неделю и восстановилась только до 15% от нативного уровня через 8 недель после трансплантации. Напротив, ЛС аллотрансплантата в эпикарде и рядом с ним не показали значительного снижения плотности, но увеличились в размере более чем в 5 раз через 2 недели и имели примерно 3-кратное увеличение через 8 недель после трансплантации. Лимфатические изменения коррелировали во времени со степенью инфильтрации Т-лимфоцитами и макрофагами в аллотрансплантатах, которая достигла пика через 2–3 недели после трансплантации [77]. Имеющиеся данные, полученные при анализе клинических образцов трансплантата сердца, неоднозначны. Так, в ряде исследований повышенная лимфатическая плотность была связана с отторжением, причем ЛС имели реципиентное происхождение [78]. В других исследованиях с использованием лимфатических маркеров показано, что по сравнению с биопсией через 0.5 мес., плотность ЛС, положительных по LYVE-1 и PROX-1, значительно снижается через 1 мес. после трансплантации и в последующем, а пациенты с умеренным отторжением в течение первых 12 месяцев (ISHLT < IIIa) имели значительно более высокую плотность VEGFR-3 через 0.5 мес. по сравнению с пациентами, по крайней мере, с одним эпизодом клинически значимого отторжения [79]. Таким образом, ЛС миокарда демонстрируют значительное изменение фенотипа эндотелия после трансплантации.

Несмотря на то, что исследование лимфангиогенеза при трансплантации сердца начались относительно недавно, т.е. позже, чем при трансплантации почки или роговицы, к настоящему времени показано, что он вовлечен в процессы отторжения/выживаемости аллотрансплантатов. Связанный с трансплантацией лимфангиогенез сопровождается повышением уровней VEGF-C, основным источником которого являются инфильтрирующие трансплантат макрофаги и CD4+ Т-клетки [72]. Ишемия, вызывающая повреждение сердечного трансплантата, приводит к усилиению передачи сигналов VEGF-C/VEGFR3, увеличивает лимфангиогенез, что повышает экспрессию VEGFR3 и продукцию хемоаттрактанта CCL21 ЛС. VEGF-C может оказывать влияние как на VEGFR-3 + ЛС, так и на VEGFR-3 + антиген-представляющих клеток в сердечных аллотрансплантатах [72]. Перенос антиген-представляющих клеток из васкуляризованных аллотрансплантатов во вторичные лимфоидные органы – как селезенку, так и лимфатические узлы – имеет решающее значение для праймирования алloreактивных Т-клеток и развития аллоиммунных ответов [80], и хроническое отторжение увеличивает этот перенос [76, 81]. Данные наблюдения заставляют предположить, что ингибирование лимфангиогенеза может ослабить хроническое отторжение за счет ослабления эффективного потока донорских антигенпредставляющих клеток в лимфатические узлы реципиента [81].

Завершая краткий обзор об изменениях ЛС в сердце и их значении для судьбы аллотрансплантата, необходимо отметить следующее. Большой объем кровотока в миокарде и высокий уровень метаболизма приводят к образованию в миокарде в физиологических условиях значительного объема лимфы, которая оттекает в ЛС эпикарда и далее – в крупные лимфатические коллекторы. Перевязка крупных отводящих ЛС на животных моделях сопровождается отеком, воспалением и быстро развивающимся обширным фиброзом миокарда и значительным снижением сократительной функции желудочков [82, 83]. После трансплантации сердца и восстановления кровотока в миокарде процессы лимфообразования возобновляются, при этом отток лимфы затруднен. Ухудшение оттока лимфы приводят к возрастанию объема интерстициальной жидкости, отеку миокарда и нарушению метаболических процессов, которые и без того нарушены в результате ишемии-реперфузии. Отек миокарда вследствие отсутствия связи между ЛС трансплантированного сердца и ЛС реципиента после трансплантации сердца с последующим развитием

воспаления является решающим фактором активации процессов раннего отторжения аллотрансплантата. В свою очередь, хроническое отторжение приводит к увеличению лимфатического потока от донорского трансплантата к дренирующему лимфатическому узлу, что может быть фактором, способствующим переносу клеток, аллоиммунитету и васкулопатии сердечного аллотрансплантата.

ЛИМФАТИЧЕСКИЙ ДРЕНАЖ ПОЧЕК

Почечные ЛС играют важную роль в контроле давления, объема и содержания белка в интерстициальной жидкости, а также участвуют в активации иммунной системы и воспалительных процессов. В общем плане лимфатическая система почек представлена глубокими и поверхностными ЛС, берущими начало от ЛК, образующих две сети. Поверхностная (интракапсулярная) сеть лежит в толще фиброзной капсулы, ее ЛК неправильной формы и неодинакового калибра образуют анастомозы с лимфатической системой почечной паренхимы. Отводящие ЛС поверхностной сети идут к воротам почки, где сливаются с глубокими ЛС, выходящими из почечного синуса [64].

Глубокая (внутрипочечная) лимфатическая сеть находится непосредственно в паренхиме почки и имеет периартериальное расположение. ЛК коркового слоя берут начало (как внутридольковые) в интерстиции рядом с глюмерулами – сосуды расположены очень близко, но не проникают внутрь, и следуют рядом с афферентными артериолами и междольковыми артериями. У людей ЛС вокруг междольковых вен более развиты, чем ЛС вокруг междольковых артерий [84]. В межлобулярных ЛС нет клапанов, что позволяет лимфе, сформированной в корковом слое, выходить из почки в любом направлении [85]. Капилляры, расположенные рядом с артериями и венами между дольками почки, соединяются в преколлекторы, образуя дуговые сосуды у основания пирамид, ближе к наружной поверхности коркового слоя количество ЛС снижается. Затем следуют междолевые ЛС почечных столбов, которые окончательно сливаются в лимфатические коллекторы ворот почки [86–88].

Преколлекторы содержат отдельные гладкомышечные клетки, а в собирающих сосудах имеется выраженный слой этих клеток. В преколлекторных – дугообразных и междолевых – ЛС и собирающих (прикорневых) ЛС присутствуют клапаны, которые способствуют одностороннему потоку к воротам и лимфатическим узлам аорты [89]. ЛС наиболее многочисленны в интерстиции, окружающей междольковые, дугообразные и междолевые артерии и вены. Почти полное отсутствие ЛС в мозговом веществе в почках без патологии, в том числе подтвержденное в исследованиях с подопланином [84], предрасполагает к гипотезе, что жидкость из интерстиция мозгового вещества дренируется ЛК, расположенным рядом с дуговыми артериями и, возможно, междолевыми сосудами [89]. Дренаж жидкости с находящимися в ней веществами из интерстиция мозгового вещества может осуществляться непосредственно в кровеносные сосуды, что показано в экспериментах с введением меченого альбумина [90] и рассчитано с помощью математических моделей [90, 91]. В корковом веществе удаление интерстициального альбумина является основной функцией ЛС, где градиенты онкотического давления необходимы для канальцевой реабсорбции. В мозговом веществе, где удаление его затруднено, образуется пул интерстициального альбумина [85, 92], который участвует в создании онкотического давления и способствует концентрированию мочи.

Взаимосвязь между интракапсулярной и внутрипочечной сетями была наиболее подробно изучена в работе Holmes и соавт. [93], где показано наличие перфорирующих и коммуницирующих ЛС у собак. В этих сосудах имеется клапан, предотвращающий поток лимфы из капсулы в почечную паренхиму. Различный состав лимфы поверхностных и глубоких сосудов [94] отражает отмеченные морфологиче-

ские черты и функциональные особенности дренирования различных отделов почки. Необходимо отметить, что в нормальных условиях большая часть лимфы отводится внутрипочечной системой [87]. Напротив, при патологических состояниях, таких как обструкция мочеточника, было продемонстрировано увеличение отведения лимфы через интракапсулярную систему [93].

Следуя от ворот почки, одна часть ЛС почки располагается впереди почечной вены, другая — между веной и артерией и третья — позади артерии. Эти группы ЛС почек подходят к поясничным (кавальным или аортальным) лимфатическим узлам. Обе почки также отправляют ЛС кзади от аорты, которые могут влияться непосредственно в грудной проток. Почечные ЛС могут достигать очень удаленных узлов, но, в конечном итоге, большая часть лимфы, оттекающей из почки, собирается в *cisterna chyli* [95].

Двумя основными факторами, которые способствуют образованию почечной лимфы, являются объем интерстициальной жидкости и внутрипочечное венозное давление. Почечный лимфатический приток может быть подавлен в условиях повышенного венозного давления или повышенной проницаемости капилляров. Точно так же почечный лимфатический отток может быть нарушен повышенным центральным венозным давлением. Почечная лимфатическая дисфункция по любой причине приводит к интерстициальному отеку почек [85].

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЛИМФАТИЧЕСКИХ ПУТЕЙ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

Хорошо известными лимфатическими осложнениями трансплантации почки являются развитие у пациентов лимфоцеле и лимфореи. Лимфоцеле — скопление лимфы в забрюшинном пространстве без эпителиальной выстилки [96]. У пациентов с пересаженной почкой лимфоцеле представляет собой псевдокистоз, при котором содержимое лимфы покрыто твердой фиброзной капсулой, часто локализованной вокруг трансплантата [97, 98]. Лимфорея определяется как утечка лимфы из хирургических дренажей или из брюшной стенки через хирургическую рану. По данным ряда авторов, лимфоцеле наблюдается примерно у 0.6–33.9% пациентов, включая бессимптомное протекание [99, 100]. Оно может развиться в течение от 2 нед. до 6 мес. после трансплантации, с пиком развития через 6 недель [97]. Длительное время считалось, что лимфоцеле является чисто хирургическим осложнением, т.к. снижению его образования способствует перевязка всех основных лимфатических сосудов во время подготовки сосудистого русла к операции. Однако лимфатические осложнения могут быть связаны с такими факторами, как диабет, ожирение, нарушения свертывания крови, использование антикоагулянтов, высоких доз диуретиков, иммунодепрессантов и др. (обзор [101]). Тем не менее, считается, что основным триггером возникновения лимфоцеле является острое отторжение трансплантата [100, 102], связь между которыми была описана достаточно давно и в дальнейшем подтверждена в многочисленных наблюдениях [102].

Хроническое отторжение трансплантата (хроническая трансплантационная нефропатия) остается серьезной проблемой, значительно влияющей на отдаленные результаты пересадки почки. Она указывается как одна из основных причин потери ренальных аллотрансплантатов и поражает 5% трансплантатов ежегодно [103]. Хроническая трансплантационная нефропатия связана с прогрессирующей атрофией нефронов и рубцеванием трансплантата, которые рассматриваются как последний общий путь разрушения трансплантата с многофакторным патогенезом, который включает вклад прямого аллоантител-зависимого отторжения и различных аллоантител-независимых процессов, таких как ишемия-реперфузионное повреждение, системная гипертензия, гиперлипидемия и т.д. [104] Основным проявлением хронической трансплантационной нефропатии является дисфункция

трансплантата, которая на ранней стадии может проявляться стойким нарушением канальцевых функций, а в дальнейшем – в виде хронической почечной недостаточности. Специфичными для хронической трансплантационной нефропатии считаются изменения стенок мелких сосудов [105, 106].

Отторжение аллотрансплантата, являющееся воспалительным процессом, характеризуется разрастанием сети ЛС, лимфангиогенезом. Регенерация ЛС начинается через 3 дня после трансплантации почки и, хотя характер повторного соединения и эффективность этих новообразованных ЛС остаются малоизученными, приближается к физиологическому состоянию через 2 нед. [107]. Создание эффективной лимфодренажной системы важно для почечной функции, так двусторонняя почечная лимфатическая перевязка на модели крыс приводила к интерстициальному отеку, фиброзу и почечной недостаточности [108]. В то же время имеются данные, что ухудшение функции почек после лечения острого отторжения было связано с экспрессией ЛС в образцах почечного аллотрансплантата [109]. Использование специфических маркеров для ЛЭК (LYVE-1, Prox-1, подопламина) позволило оценить распределение и плотность ЛС в трансплантате почки во время эпизодов острого отторжения [110, 111]. Первоначально развитие новых ЛС в биоптатах почечного аллотрансплантата человека было отмечено у пациентов с острым отторжением почечного трансплантата, где наблюдалось 50-кратное увеличение плотности ЛС в сочетании с внутрипочечными узловыми лимфоидными инфильтратами с признаками активной пролиферации ЛЭК [110]. Неолимфангиогенез был зарегистрирован более чем у половины пациентов с трансплантацией почки. Несмотря на то, что в ряде исследований не было обнаружено значимой разницы в плотности ЛС в биоптатах при остром отторжении, с более низкими его порогами и при хронической трансплантационной нефропатии [111], в других исследованиях продемонстрировано, что аллотрансплантаты, которые подверглись острому клеточному и опосредованному антителами отторжению, вызвали большее увеличение плотности ЛС [112]. В острой фазе отторжения трансплантата, когда имеет место инфильтрация мононуклеарных клеток интерстиция, паттерн распределения ЛС остается неизмененным, тогда как в биоптатах аллотрансплантата, содержащих воспалительные инфильтраты, богатые лимфоцитами, их распределение изменяется, достигая канальцево-интерстициального пространства [110, 112]. В биоптатах почечного аллотрансплантата с интерстициальным лимфангиогенезом, который наблюдался примерно в 10% биоптатов и был связан с узловыми лимфоидными инфильтратами, отмечена макрофагальная экспрессия фактора роста эндотелия сосудов VEGF-C, что предполагает участие макрофагов в лимфангиогенезе [63, 110, 113]. В дальнейшем было подтверждено, что субпопуляция макрофагов, инфильтрирующих трансплантат, является иммунопозитивной в отношении индуциальной синтазы оксида азота и VEGF-C [114].

Значение индукции лимфангиогенеза путем вовлеченностя в этот процесс макрофагов с помощью Toll-подобного рецептора 4 (TLR4), экспрессируемого в ЛЭК, подтверждается тем, что экспрессия TLR4 значительно повышена в почечных аллотрансплантатах пациентов с острым или хроническим отторжением [115]. Высокая периваскулярная лимфатическая плотность связана с благоприятной функцией аллотрансплантата почки. Периваскулярная лимфатическая сеть может участвовать в подавлении фиброза аллотрансплантата и стабилизации функции трансплантата [116].

Терапия, направленная на стимулирование лимфангиогенеза (например, 9-*cis*-ретиноевой кислоты), улучшает состояние отечности тканей на животных моделях лимфедемы и может играть роль в лечении интерстициального отека почек [117, 118]. Однако эти методы лечения могут быть вредными при трансплантации, поскольку ЛС транспортируют антигенпрезентирующие клетки к лимфатическим узлам, а ЛЭК могут инициировать иммунные ответы [118, 119].

Таким образом, влияние лимфангиогенеза на исход после трансплантации почки неоднозначно. Ранний восстановительный лимфангиогенез, который повторно соединяет почку с системной лимфатической системой, может быть полезным за счет восстановления дренажа, который обеспечивает выведение избытка интерстициальной жидкости с растворенными в ней веществами и облегчает удаление инфильтрирующих клеток. Напротив, лимфангиогенез, происходящий на более позднем этапе жизни пересаженной почки может способствовать образованию лимфоидных фолликулов и хронической травме [120].

ЛИМФАТИЧЕСКИЙ ДРЕНАЖ ЛЕГКИХ

Сеть легочных ЛС осуществляет эффективный дренаж легких, который обеспечивает удаление из них экстравазальной жидкости, мелких частиц и токсичных веществ, что является критически важным для функционирования легких. Лимфатическая система легких состоит из двух сплетений: поверхностного — субплеврального, расположенного в соединительной ткани висцеральной плевры, и глубокого — перибронхо-сосудистого, расположенного в соединительнотканых структурах, окружающих дыхательные пути, легочные артерии и вены. Субплевральная лимфатическая система дренирует субплевральное пространство и максимально развита в нижней доли легкого [121], ее ЛК образуют обширную сетчатую структуру, которая соединяется с общей легочной лимфатической системой. Межальвеолярные ЛК обнаружены в незначительном количестве в межальвеолярных перегородках, полагают, что в нормальных условиях они не играют существенной роли в дренаже интерстициального пространства легкого и предназначены для удаления избытка жидкости в экстремальных условиях [122].

Большинство ЛК располагаются рядом с кровеносными сосудами диаметром 12–15 мкм. Многочисленные небольшие периваскулярные ЛС, которые находятся внутри дольки, вероятно, являются поглощающим отделом системы легких, ответственным за поддержание альвеолярного интерстиция относительно сухим, чтобы обеспечить минимальную толщину воздушно-гематического барьера и, тем самым, оптимизировать диффузию газов. Эндотелиальные клетки ЛК имеют типичную форму дубовых листьев, расположенных черепицеобразно. Основная масса каждого эндотелиоцита прикреплена к окружающему внеклеточному матриксу с помощью якорных (стропных) филаментов, что позволяет ЛК оставаться открытыми даже при повышении интерстициального давления [123]. Далее эти сосуды сливаются в преколлекторы, которые представляют собой начальные лимфодренажные пути и в своей стенке имеют небольшое количество гладкомышечных клеток. Преколлекторы характеризуются наличием участков с чертами ЛК (и, следовательно, обладают абсорбционной способностью) и участков с мышечной оболочкой, которая позволяет продвигать лимфу. Они содержат клапаны, которые препятствуют обратному потоку лимфы. Лимфа из преколлекторов стекает в коллекторные сосуды, имеющие классическое трехслойное строение стенки. В этих сосудах хорошо выражены интима с лимфатическим эндотелием и непрерывной базальной мембраной; медиа, представляющая собой соединительнотканый каркас с хорошо выраженными пучками гладкомышечных клеток; а также адвенция, состоящая в основном из коллагеновых и эластических волокон с небольшим количеством фибробластов. Эти сосуды, по существу, представляют собой цепочки лимфангионов — лимфатических микросердец, разделенных клапанами и способных эффективно прокачивать лимфу в центрипетальном направлении. Лимфатические коллекторы впадают в лимфатические узлы, которые являются важной частью лимфатической системы легких и грудной клетки в целом. В последующем лимфа по крупным эfferентным сосудам поступает из лимфатических узлов в грудной и правый лимфатические протоки.

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЛИМФАТИЧЕСКИХ ПУТЕЙ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ЛЕГКИХ

Несмотря на то, что показатели результатов трансплантации легких значительно улучшились за последние десятилетия, долгосрочные прогнозы выживаемости и анализ причин гибели аллотранспланта все еще остаются хуже, чем при трансплантациях других органов [124]. Развитие первичной дисфункции легочного трансплантата в раннем послеоперационном периоде отрицательно влияет на долгосрочную выживаемость пациентов с трансплантированным легким, даже у тех пациентов, у которых не развивается синдром облитерирующего бронхиолита. Реципиенты трансплантата с первичной дисфункцией имеют значительно более высокий риск ранней смертности, более длительного пребывания в отделении интенсивной терапии и увеличения продолжительности пребывания в больнице с уровнем смертности от 17 до 60% в течение 90-дневного периода [125, 126]. Серьезной проблемой при долгосрочном лечении реципиентов является развитие хронической дисфункции аллотрансплантата легкого, развитию которой способствуют как аллоиммуннозависимые (отторжение), так и аллоиммуннезависимые факторы [127].

Однако первой проблемой, возникающей при трансплантации легких, является повреждение легочной ткани у трансплантата, вызванное смертью мозга донора [128]. Смерть мозга характеризуется двумя гемодинамическими фазами: вначале массивные симпатические разряды приводят к гипертоническому кризу, за которым следует нейрогенная гипотензия. При этом происходит повышение легочного капиллярного давления и проницаемости капиллярного барьера, разрывы капиллярно-альвеолярной мембранны, а кроме того, значительное увеличение экспрессии нейтрофилов CD11b/CD18 в крови и уровней провоспалительных цитокинов в сыворотке и бронхоальвеолярном лаваже [129], что отрицательно влияет на функцию трансплантата после трансплантации. Показано также, что альвеолярные макрофаги активируются в ответ на гибель мозга, и их длительное присутствие в трансплантатах после трансплантации легких может способствовать задержке жидкости [130]. Полная блокада лимфатического дренажа трансплантата вследствие перерезки ЛС во время трансплантации усугубляет данную ситуацию. По данным, приведенным Khan и соавт. [131], 57% реципиентов испытали некардиогенный отек легких в течение первой недели после трансплантации. Возникающий отек оказывает прямое физическое воздействие на альвеолярное пространство, кроме того, содержащиеся в отечной жидкости альбумин и фибриноген влияют на силы поверхностного натяжения альвеол, вызывая их спадение. Важнейшим фактором повреждения легочной ткани является также накопление короткофрагментной гиалуроновой кислоты, которая в естественных условиях удаляется ЛС [132]. Все эти факторы приводят к значительным изменениям газообменной способности легких, и функция легких неизбежно нарушается. Возникновение отека может быть связано с нарушением лимфатического оттока жидкости [133], и восстановление лимфатического дренажа улучшает ситуацию: клинически отек легких постепенно проходит сам по себе у большинства реципиентов трансплантата легких. Оценка лимфатических потоков у экспериментальных животных показала, что восстановление лимфатического дренажа при отсутствии отторжения происходит через 2 недели после трансплантации легких [134, 135]. Иммуногистохимические исследования на модели мышей с трансплантированным легким продемонстрировали установление хорошего лимфатического дренажа путем активного разрастания донорских ЛС в сторону реципиента: ЛС в донорском легком демонстрировали активный рост в течение первых 3 дней после трансплантации с последующим развитием более многочисленных и сложных лимфатических разрастаний и были многочисленными в месте анастомоза к 14-му дню после трансплантации легкого [134].

Экспериментально было продемонстрировано, что отторжение, характеризующееся диффузными инфильтратами мононуклеарных клеток, развивается на более

ранних сроках, т.е. до восстановления лимфатических путей между трансплантатом легкого и реципиентом [135]. Более того, трансплантаты легких в отличие от сердца способны локально обеспечивать подходящую среду для активации аллоиммунных ответов и, следовательно, возникновение отторжения может происходить без участия их лимфатического дренажа [136]. Получены данные, что антиген-представляющие клетки способны напрямую праймировать Т-клетки в легких, не перемещаясь в дренирующие лимфатические узлы [137].

Помимо реабсорбции интерстициальной тканевой жидкости и транспорта иммунных клеток, ЛС поддерживают равновесие гиалуроновой кислоты, удаляя избыточные продукты ее деградации с помощью рецептора LYVE-1 [31]. Гиалуронан с низкой молекулярной массой играет важную роль в развитии синдрома облитерирующего бронхиолита, который является основным препятствием для долгосрочного выживания, через TLR2/4-зависимые пути приводя к увеличению числа нейтрофилов и аллоантigen-специфичных Т-лимфоцитов, в то время как гиалуронан с высокой молекулярной массой снижает воспаление трансплантата [138]. Нарушение лимфатического дренажа ухудшает клиренс фрагментов гиалуроновой кислоты и приводит к ее накоплению, тогда как индукция терапевтического лимфангиогенеза уменьшает отторжение аллотрансплантата, связанное с ее балансом. При остром отторжении обнаруживаются повышенный апоптоз и сниженная пролиферация в легочном лимфатическом эндотелии в аллогенных легочных трансплантатах, что связано с инициацией аллоиммунных ответов. Было показано, что VEGF-C156S устраняет апоптоз ЛЭК, вызванный отторжением, индуцирует пролиферацию ЛЭК, восстанавливает плотность ЛС и функционирование лимфатической сосудистой сети [135].

В ряде исследований показано, что легкие могут являться потенциальным “лимфоидным органом”, т.к. пересаженные легкие мыши развиваются третичную лимфоидную ткань или лимфоидный неогенез [139, 140], это приводит к предположению, что такая внутрилегочная лимфоидная ткань дополняет роль вторичных лимфоидных органов. С одной стороны, она может вносить вклад в местную продукцию специфических для донора антител [141], с другой, может играть защитную или регулирующую роль в иммунном ответе в сочетании с FoxP3 + регуляторными Т-клетками [142], либо опосредованную В-клетками, продуцирующими интерлейкин-10 [143]. Таким образом, постоянные или частые воспалительные стимулы, а также рефрактерные или повторяющиеся эпизоды отторжения, вероятно, будут способствовать созданию провоспалительной среды в легких. Напротив, долговременная стабилизация трансплантата без отторжения, инфекции или других негативных эпизодов даже после развития лимфоидной ткани *de novo*, может привести к созданию противовоспалительной или регуляторной среды в легких аллотрансплантата.

К настоящему времени нет доказательств, что формирование анастомозов между ЛС легочного трансплантата и ЛС реципиента может быть полезным для выживания трансплантированных легких, но есть основание сделать определенные предположения. Доклинические исследования трансплантации тонкой кишки, когда ЛС трансплантата и реципиента сшивались, показали, что микрохирургическая лимфатическая реконструкция значительно улучшает долгосрочную выживаемость трансплантатов [144]. Легкие, подобно желудочно-кишечному тракту, постоянно подвергаются воздействию разнообразных чужеродных антигенов. Демонстрация эффективности лимфатического анастомоза при трансплантации кишечника позволяет предположить, что формирование лимфатических анастомозов может обеспечить определенные преимущества и при трансплантации легких. Помимо этого, в качестве действенной терапевтической стратегии для улучшения результатов при трансплантации легких также может служить быстрое восстановление физиологического легочного лимфатического дренажа с помощью мощных пролимфангийогенных факторов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Развитие такого важного направления в медицине, как трансплантация органов, определяется комплексом самых разных факторов, в т.ч. социальными и юридическими (подбор доноров), обучением специалистов и развитием микрохирургической техники, разработкой методик забора и консервации органов, профилактики и ранней диагностики первичной и вторичной дисфункции аллотрансплантатов. К сожалению, такой физиологический аспект трансплантологии, как необходимость формирования в процессе операции единой лимфатической сосудистой сети трансплантата и реципиента, пока остается за пределами интересов большинства врачей. Между тем, пересечение всех ЛС трансплантата сопровождается выраженным нарушением его гомеостаза (нарушается резорбция и транспорт жидкости, макромолекул и липидов из интерстициального пространства, транспорт иммунных клеток), что приводит к отеку и развитию воспаления, а последнее является важнейшим фактором активации иммунных реакций и отторжения аллотрансплантата. Необходимость восстановления лимфатического дренажа трансплантированного органа очевидна, однако степень участия лимфангиогенеза в развитии острого и хронического отторжения значительно различается в разных органах. Знание этих особенностей необходимо для создания эффективной методики формирования единой лимфатической сети трансплантированного органа и реципиента (формирование анастомозов ЛС во время операции или последующая индукция/подавление лимфангиогенеза), а вопросы, связанные с ним, требуют дальнейших всесторонних исследований.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена в рамках государственной Программы “Фундаментальные научные исследования для долгосрочного развития и обеспечения конкурентоспособности общества и государства (47_110_ДРиОК)”.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

ВКЛАД АВТОРОВ

Определение цели и структуры статьи, редактирование – Г.И.Л.

Написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи – М.Н.П.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Hatzinger M, Stastny M, Grützmacher P, Sohn M* (2016) Die Geschichte der Nierentransplantation [The history of kidney transplantation]. *Der Urologe* 55: 1353–1359.
<https://doi.org/10.1007/s00120-016-0205-3>
2. *Medawar PB* (1945) A second study of the behaviour and fate of skin homografts in rabbits; a report to the War Wounds Committee of the Medical Research Council. *J Anat* 79: 157–176.
3. *Murray JE, Merrill JP, Harrison JH* (1958) Kidney Transplantation Between Seven Pairs of Identical Twins. *Ann Surg* 148: 343–357.
<https://doi.org/10.1097/00000658-195809000-00004>
4. *Hardy JD* (1999) The first lung transplant in man (1963) and the first heart transplant in man (1964). *Transplant Proc* 31: 25–29.
[https://doi.org/10.1016/s0041-1345\(98\)02059-4](https://doi.org/10.1016/s0041-1345(98)02059-4)
5. *White SA, Shaw JA, Sutherland DE* (2009) Pancreas transplantation. *The Lancet* 373: 1808–1817.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60609-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60609-7)
6. *Barker CF, Markmann JF* (2013) Historical Overview of Transplantation. *Cold Spring Harb Perspect Med* 3:a014977.
<https://doi.org/10.1101/cshperspect.a014977>
7. International report on organ donation transplantation activity. Executive summary 2018. In: WHO-ONT.

- <http://www.transplant-observatory.org/global/>. Accessed October 2020
<http://www.transplant-observatory.org/wp-content/uploads/2020/10/glorep2018-2.pdf>
8. *Béland S, Désy O, Vallin P, Basoni C, De Serres SA* (2015) Innate immunity in solid organ transplantation: an update and therapeutic opportunities. *Expert Rev Clin Immunol* 11: 377–389.
<https://doi.org/10.1586/1744666X.2015.1008453>
 9. *Lakkis FG, Li XC* (2018) Innate allorecognition by monocytic cells and its role in graft rejection. *Am J Transplant* 18: 289–292.
<https://doi.org/10.1111/ajt.14436>
 10. *Padera TP, Meijer EF, Munn LL* (2016) The Lymphatic System in Disease Processes and Cancer Progression. *Annu Rev Biomed Eng* 18: 125–158.
<https://doi.org/10.1146/annurev-bioeng-112315-031200>
 11. *Breslin JW, Yang Y, Scallan JP, Sweat RS, Adderley SP, Murfee WL* (2018) Lymphatic Vessel Network Structure and Physiology. *Compr Physiol* 9: 207–299.
<https://doi.org/10.1002/cphy.c180015>
 12. *Oliver G, Kipnis J, Randolph GJ, Harvey NL* (2020) The Lymphatic Vasculature in the 21st Century: Novel Functional Roles in Homeostasis and Disease. *Cell* 182: 270–296.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.06.039>
 13. *Лобов ГИ, Непиущих ЖВ* (2020) Структура и физиология лимфатической сосудистой сети. *Регионарн кровообр и микроцирк* 19: 5–18. [*Lobov GI, Nepiyushchikh ZV* (2020) Structure and physiology of the lymphatic vasculature. *Region Blood Circulat and Microcirculat* 19: 5–18 (In Russ)].
<https://doi.org/10.24884/1682-6655-2020-19-3-5-18>
 14. *Cohen JN, Guidi CJ, Tewalt EF, Qiao H, Rouhani SJ, Ruddell A, Farr AG, Tung KS, Engelhard VH* (2010) Lymph node-resident lymphatic endothelial cells mediate peripheral tolerance via Aire-independent direct antigen presentation. *J Exp Med* 207: 681–688.
<https://doi.org/10.1084/jem.20092465>
 15. *Tewalt EF, Cohen JN, Rouhani SJ, Guidi CJ, Qiao H, Fahl SP, Conaway MR, Bender TP, Tung KS, Vella AT, Adler AJ, Chen L, Engelhard VH* (2012) Lymphatic endothelial cells induce tolerance via PD-L1 and lack of costimulation leading to high-level PD-1 expression on CD8 T cells. *Blood* 120: 4772–4782.
<https://doi.org/10.1182/blood-2012-04-427013>
 16. *Russo E, Teijeira A, Vaahtomeri K, Willrodt AH, Bloch JS, Nitschké M, Santambrogio L, Kerjaschki D, Sixt M, Halin C* (2016) Intralymphatic CCL21 promotes tissue egress of dendritic cells through afferent lymphatic vessels. *Cell Rep* 14: 1723–1734.
<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2016.01.048>
 17. *Орлов РС, Борисова РП, Бубнова НА, Гашев АА, Ерофеев НП, Лобов ГИ, Панькова МН, Петунов СГ* (1991) Лимфатические сосуды: тонус, моторика, регуляция. *Физиол журн СССР им ИМ Сеченова* 77: 140–149. [*Orlov RS, Borisova RP, Bubnova NA, Gashev AA, Erofeev NP, Lobov GI, Pan'kova MN, Petunov SG* (1991) The lymphatic vessels: their tonus, motility and regulation. *Fiziol Zh SSSR im IM Sechenova* 77: 140–149 (In Russ)].
 18. *Wolf K, Hu H, Isaji T, Dardik A* (2019) Molecular identity of arteries, veins, and lymphatics. *J Vasc Surg.* 69: 253–262.
<https://doi.org/10.1016/j.jvs.2018.06.195>
 19. *Kato S, Shimoda H, Ji RC, Miura M* (2006) Lymphangiogenesis and expression of specific molecules as lymphatic endothelial cell markers. *Anat Sci Int* 81: 71–83.
<https://doi.org/10.1111/j.1447-073X.2006.00142.x>
 20. *Zheng W, Aspelund A, Alitalo K* (2014) Lymphangiogenic factors, mechanisms, and applications. *J Clin Invest* 124(3): 878–887.
<https://doi.org/10.1172/JCI71603>
 21. *Martinez-Corral I, Stanczuk L, Frye M, Ulvmar MH, Diéguez-Hurtado R, Olmeda D, Makinen T, Ortega S* (2016) Vegfr3-CreER (T2) mouse, a new genetic tool for targeting the lymphatic system. *Angiogenesis* 19: 433–445.
<https://doi.org/10.1007/s10456-016-9505-x>
 22. *Pham TH, Baluk P, Xu Y, Grigorova I, Bankovich AJ, Pappu R, Coughlin SR, McDonald DM, Schwab SR, Cyster JG* (2010) Lymphatic endothelial cell sphingosine kinase activity is required for lymphocyte egress and lymphatic patterning. *J Exp Med* 207: 17–27.
<https://doi.org/10.1084/jem.20091619>
 23. *Wong BW, Wang X, Zecchin A, Thienpont B, Cornelissen I, Kalucka J, García-Caballero M, Misraiaen R, Huang H, Brüning U, Blacher S, Vinckier S, Goveia J, Knobloch M, Zhao H, Dierkes C, Shi C, Hägerling R, Moral-Dardé V, Wyns S, Lippens M, Jessberger S, Fendt SM, Lutun A, Noel A, Kiefer F, Ghesquière B, Moons L, Schoonjans L, Dewerchin M, Eelen G, Lambrechts D, Carmeliet P* (2017) The role of fatty acid beta-oxidation in lymphangiogenesis. *Nature* 542: 49–54.
<https://doi.org/10.1038/nature21028>
 24. *Jackson D* (2003) The lymphatics revisited: new perspectives from the hyaluronan receptor LYVE-1. *Trends Cardiovasc Med* 13: 1–7.
[https://doi.org/10.1016/s1050-1738\(02\)00189-5](https://doi.org/10.1016/s1050-1738(02)00189-5)
 25. *Banerji S, Ni J, Wang SX, Clasper S, Su J, Tammi R, Jones M, Jackson DG* (1999) LYVE-1, a new homologue of the CD44 glycoprotein, is a lymph-specific receptor for hyaluronan. *J Cell*

- Biol 144:789–801.
<https://doi.org/10.1083/jcb.144.4.789>
26. Jurisic G, Detmar M. (2009) Lymphatic endothelium in health and disease. *Cell Tissue Res* 335: 97–108.
<https://doi.org/10.1007/s00441-008-0644-2>
 27. Maby-El Hajjami H, Petrova TV. (2008) Developmental and pathological lymphangiogenesis: from models to human disease. *Histochem Cell Biol* 130: 1063–1078.
<https://doi.org/10.1007/s00418-008-0525-5>
 28. Escobedo N, Oliver G (2016) Lymphangiogenesis: origin, specification, and cell fate determination. *Annu Rev Cell Dev Biol* 32: 677–691.
<https://doi.org/10.1146/annurev-cellbio-111315-124944>
 29. Ji RC (2006) Lymphatic endothelial cells, lymphangiogenesis, and extracellular matrix. *Lymphat Res Biol* 4: 83–100.
<https://doi.org/10.1089/lrb.2006.4.83>
 30. Lee JY, Spicer AP (2000) Hyaluronan: a multifunctional, megaDalton, stealth molecule. *Curr Opin Cell Biol* 12: 581–586.
[https://doi.org/10.1016/s0955-0674\(00\)00135-6](https://doi.org/10.1016/s0955-0674(00)00135-6)
 31. Prevo R, Banerji S, Ferguson DJ, Clasper S, Jackson DG (2001) Mouse LYVE-1 is an endocytic receptor for hyaluronan in lymphatic endothelium. *J Biol Chem* 276: 19420–19430.
<https://doi.org/10.1074/jbc.M011004200>
 32. Jackson DG (2004) Biology of the lymphatic marker LYVE-1 and applications in research into lymphatic trafficking and lymphangiogenesis. *APMIS* 112: 526–538.
<https://doi.org/10.1111/j.1600-0463.2004.apm11207-0811.x>
 33. Tammela T, Saaristo A, Holopainen T, Lyytikka J, Kotronen A, Pitkonen M, Abo-Ramadan U, Yla-Hertuala S, Petrova TV, Alitalo K (2007) Therapeutic differentiation and maturation of lymphatic vessels after lymph node dissection and transplantation. *Nat Med* 13: 1458–1466.
<https://doi.org/10.1038/nm1689>
 34. Bridenbaugh EA, Wang W, Srimushnam M, Cromer WE, Zawieja SD, Schmidt SE, Jupiter DC, Huang HC, Van Buren V, Zawieja DC (2013) An immunological fingerprint differentiates muscular lymphatics from arteries and veins. *Lymphat Res Biol.* 11: 155–171.
<https://doi.org/10.1089/lrb.2013.0023>
 35. Lawrence W, Banerji S, Day AJ, Bhattacharjee S, Jackson DG (2016) Binding of Hyaluronan to the Native Lymphatic Vessel Endothelial Receptor LYVE-1 Is Critically Dependent on Receptor Clustering and Hyaluronan Organization. *J Biol Chem* 291: 8014–8030.
<https://doi.org/10.1074/jbc.M115.708305>
 36. Breiteneder-Geleff S, Matsui K, Soleiman A, Meraner P, Poczewski H, Kalt R, Schaffner G, Kerjaschki D (1997) Podoplanin, novel 43-kd membrane protein of glomerular epithelial cells, is down-regulated in puromycin nephrosis. *Am J Pathol* 151: 1141–1152.
 37. Ordóñez NG (2006) Podoplanin: a novel diagnostic immunohistochemical marker. *Adv Anat Pathol* 13: 83–88.
<https://doi.org/10.1097/01.pap.0000213007.48479.94>
 38. Quintanilla M, Montero-Montero L, Renart J, Martín-Villar E (2019) Podoplanin in Inflammation and Cancer. *Int J Mol Sci* 20: 707.
<https://doi.org/10.3390/ijms20030707>
 39. Mahtab EA, Vicente-Steijn R, Hahurij ND, Jongbloed MR, Wisse LJ, DeRuiter MC, Uhrin P, Zaujec J, Binder BR, Schalij MJ, Poelmann RE, Gittenberger-de Groot AC (2009) Podoplanin deficient mice show a RhoA-related hypoplasia of the sinus venosus myocardium including the sinoatrial node. *Dev Dyn* 238: 183–193.
<https://doi.org/10.1002/dvdy.21819>
 40. Renart J, Carrasco-Ramirez P, Fernandez-Munoz B, Martin-Villar E, Montero L, Yurrita MM, Quintanilla M (2015) New insights into the role of podoplanin in epithelial-mesenchymal transition. *Int Rev Cell Mol Biol* 317: 185–239.
<https://doi.org/10.1016/bs ircmb.2015.01.009>
 41. Astarita JL, Acton SE, Turley SJ (2012) Podoplanin: Emerging functions in development, the immune system, and cancer. *Front Immunol* 3: 283.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2012.00283>
 42. Navarro-Nunez L, Langan SA, Nash GB, Watson SP (2013) The physiological and pathophysiological roles of platelet CLEC-2. *Thromb Haemost* 109: 991–998.
<https://doi.org/10.1160/TH13-01-0060>
 43. Pan Y, Xia L (2015) Emerging roles of podoplanin in vascular development and homeostasis. *Front Med* 9: 421–430.
<https://doi.org/10.1007/s11684-015-0424-9>
 44. Van der Auwera I, Cao Y, Tille JC, Pepper MS, Jackson DG, Fox SB, Harris AL, Dirix LY, Vermeulen PB (2006) First international consensus on the methodology of lymphangiogenesis quantification in solid human tumours. *Br J Cancer* 95: 1611–1625.
<https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6603445>

45. *Stacker SA, Achen MG, Jussila L, Baldwin ME, Alitalo K* (2002) Lymphangiogenesis and cancer metastasis. *Nat Rev Cancer* 2: 573–583.
<https://doi.org/10.1038/nrc863>
46. *Wilting J, Papoutsi M, Christ B, Nicolaides KH, von Kaisenberg CS, Borges J, Stark GB, Alitalo K, Tomarev SI, Niemeyer C, Rössler J* (2002) The transcription factor Prox1 is a marker for lymphatic endothelial cells in normal and diseased human tissues. *FASEB J* 16: 1271–1273.
<https://doi.org/10.1096/fj.01-1010fje>
47. *Wigle JT, Oliver G* (1999) Prox1 function is required for the development of the murine lymphatic system. *Cell* 98: 769–778.
[https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)81511-1](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)81511-1)
48. *Hong YK, Harvey N, Noh YH, Schacht V, Hirakawa S, Detmar M, Oliver G* (2002) Prox1 is a master control gene in the program specifying lymphatic endothelial cell fate. *Dev Dyn* 225: 351–357.
<https://doi.org/10.1002/dvdy.10163>
49. *Alitalo K, Carmeliet P* (2002) Molecular mechanisms of lymphangiogenesis in health and disease. *Cancer Cells* 4: 219–226.
[https://doi.org/10.1016/s1535-6108\(02\)00051-x](https://doi.org/10.1016/s1535-6108(02)00051-x)
50. *Mäkinen T, Veikkola T, Mustjoki S, Karpanen T, Catimel B, Nice EC, Wise L, Mercer A, Kowalski H, Kerjaschki D, Stacker SA, Achen MG, Alitalo K* (2001) Isolated lymphatic endothelial cells transduce growth, survival and migratory signals via the VEGF-C/D receptor VEGFR-3. *Embo J* 20: 4762.
<https://doi.org/10.1093/emboj/20.17.4762>
51. *Veikkola T, Jussila L, Mäkinen T, Karpanen T, Jeltsch M, Petrova TV, Kubo H, Thurston G, McDonald DM, Achen MG, Stacker SA, Alitalo K* (2001) Signalling via vascular endothelial growth factor receptor-3 is sufficient for lymphangiogenesis in transgenic mice. *Embo J* 20: 1223–1231.
<https://doi.org/10.1093/emboj/20.6.1223>
52. *Jeltsch M, Kaipainen A, Joukov V, Meng X, Lakso M, Rauvala H, Swartz M, Fukumura D, Jain RK, Alitalo K* (1997) Hyperplasia of lymphatic vessels in VEGF-C transgenic mice. *Science* 276: 1423.
<https://doi.org/10.1126/science.276.5317.1423>
53. *Deng Y, Zhang X, Simons M* (2015) Molecular controls of lymphatic VEGFR3 signaling. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 35: 421–429.
<https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.114.304881>
54. *Iwami D, Brinkman CC, Bromberg JS* (2015) Vascular endothelial growth factor c/vascular endothelial growth factor receptor 3 signaling regulates chemokine gradients and lymphocyte migration from tissues to lymphatics. *Transplantation* 99: 668–677.
<https://doi.org/10.1097/TP.0000000000000561>
55. *Bromley SK, Thomas SY, Luster AD* (2005) Chemokine receptor CCR7 guides T cell exit from peripheral tissues and entry into afferent lymphatics. *Nature Immunol* 6: 895.
<https://doi.org/10.1038/ni1240>
56. *Förster R, Davalos-Misslitz AC, Rot A* (2008) CCR7 and its ligands: balancing immunity and tolerance. *Nature Rev Immunol* 8: 362–371.
<https://doi.org/10.1038/nri2297>
57. *Hua J, Stevenson W, Dohman TH, Inomata T, Tahvildari M, Calcagno N, Pirmadjid N, Sadraei Z, Chauhan SK, Dana R* (2016) Graft Site Microenvironment Determines Dendritic Cell Trafficking Through the CCR7-CCL19/21 Axis. *Invest Ophthalmol & Vis Sci* 57: 1457–1467.
<https://doi.org/10.1167/iovs.15-17551>
58. *Oh SJ, Jeltsch MM, Birkenhager R, McCarthy JE, Weich HA, Christ B, Alitalo K, Wilting J* (1997) VEGF and VEGF-C: specific induction of angiogenesis and lymphangiogenesis in the differentiated avian chorioallantoic membrane. *Dev Biol* 188: 96–109.
<https://doi.org/10.1006/dbio.1997.8639>
59. *Achen MG, Jeltsch M, Kukk E, Mäkinen T, Vitali A, Wilks AF, Alitalo K, Stacker SA* (1998) Vascular endothelial growth factor D (VEGF-D) is a ligand for the tyrosine kinases VEGF receptor 2a(Flk1) and VEGF receptor 3(Flt4). *PNAS* 95: 548–553.
<https://doi.org/10.1073/pnas.95.2.548>
60. *Cao Y* (2005) Direct role of PDGF-BB in lymphangiogenesis and lymphatic metastasis. *Cell Cycle* 4: 228–230.
<https://doi.org/10.4161/cc.4.2.1419>
61. *Schoppmann SF, Bayer G, Aumayr K, Taucher S, Geleff S, Rudas M, Kubista E, Hausmaninger H, Samonigg H, Gnant M, Jakesz R, Horvat R, Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group* (2004). Prognostic value of lymphangiogenesis and lymphovascular invasion in invasive breast cancer. *Annals Surgery* 240: 306–312.
<https://doi.org/10.1097/01.sla.0000133355.48672.22>
62. *Maruyama K, Ii M, Cursiefen C, Jackson DG, Keino H, Tomita M, Van Rooijen N, Takenaka H, D'Amore PA, Stein-Streilein J, Losordo DW, Streilein JW* (2005) Inflammation-induced lymphangiogenesis in the cornea arises from CD11b-positive macrophages. *J Clin Invest* 115: 2363.
<https://doi.org/10.1172/JCI23874>
63. *Kerjaschki D, Huttary N, Raab J, Regele H, Bojarski-Nagy K, Bartel G, Kröber SM, Greinix H, Rosenmaier A, Karlhofer F, Wick N, Mazal PR* (2006) Lymphatic endothelial progenitor cells

- contribute to de novo lymphangiogenesis in human renal transplants. *Nat Med* 12: 230–234. <https://doi.org/10.1038/nm1340>
64. Жданов ДА (1952) Общая анатомия и физиология лимфатической системы. Л. Медгиз. [Jdanov DA (1952) Obshhaia anatomiia i fiziologija limfaticeskoj sistemy [General anatomy and physiology of the lymphatic system] L. Medgiz (In Russ)].
65. Shimada T, Morita T, Oya M, Kitamura H (1990) Morphological studies of the cardiac lymphatic system. *Arch Histol Cytol* 53 Suppl: 115–126. https://doi.org/10.1679/aohc.53.suppl_115
66. Sacchi G, Weber E, Aglianò M, Cavina N, Comparini L (1999) Lymphatic vessels of the human heart: precollectors and collecting vessels. A morpho-structural study. *J Osubmicroscopic Cytol Pathol* 31: 515–525 PMID: 10685392
67. Ratajska A, Gula G, Flahrt-Zabost A, Czarnowska E, Ciszek B, Jankowska-Steifer E, Niderla-Bielinska J, Radomska-Lesniewska D (2014) Comparative and developmental anatomy of cardiac lymphatics. *Scient World J* 2014: 183170. <https://doi.org/10.1155/2014/183170>
68. Cui Y (2010) The role of lymphatic vessels in the heart. *Pathophysiology* 17: 307–314. <https://doi.org/10.1016/j.pathophys.2009.07.006>
69. Schertel ER, Daye RM, McClure DE, Lai T, Miyamoto M, Myerowitz PD (1997) Mechanical work-load-myocardial water content relationship in isolated rat hearts. *Am J Physiol* 273: H271–H278. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1997.273.1.H271>
70. Dashkevich A, Hagl C, Beyersdorf F, Nykänen AI, Lemström KB (2016) VEGF Pathways in the Lymphatics of Healthy and Diseased Heart. *Microcirculation* 23: 5–14. <https://doi.org/10.1111/micc.12220>
71. Sayegh MH, Carpenter CB (2004) Transplantation 50 years later – progress, challenges, and promises. *N Engl J Med* 23: 2761–2766. <https://doi.org/10.1056/NEJMMon043418>
72. Nykänen AI, Sandelin H, Krebs R, Keränen MA, Tuuminen R, Kärpänen T, Wu Y, Pytowski B, Koskinen PK, Ylä-Hertuala S, Alitalo K, Lemström KB (2010) Targeting Lymphatic Vessel Activation and CCL21 Production by Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-3 Inhibition Has Novel Immunomodulatory and Antiarteriosclerotic Effects in Cardiac Allografts. *Circulation* 121: 1413–1422. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.910703>
73. Hasegawa T, Visovatti SH, Hyman MC, Hayasaki T, Pinsky DJ (2007) Heterotopic vascularized murine cardiac transplantation to study graft arteriopathy. *Nat Protoc* 2: 471–480. <https://doi.org/10.1038/nprot.2007.48>
74. Beland S, Desy O, Vallin P, Basoni C, De Serres SA (2015) Innate immunity in solid organ transplantation: an update and therapeutic opportunities. *Expert Rev Clin Immunol* 11: 377–389. <https://doi.org/10.1586/1744666X.2015.1008453>
75. Brown K, Badar A, Sunassee K, Fernandes MA, Shariff H, Jurcevic S, Blower PJ, Sacks SH, Muller GE, Wong W (2011) SPECT/CT lymphoscintigraphy of heterotopic cardiac grafts reveals novel sites of lymphatic drainage and T cell priming. *Am J Transplant* 11: 225–234. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2010.03388.x>
76. Edwards LA, Nowocin AK, Jafari N V, Meader LL, Brown K, Sarde A, Lam C, Murray A, Wong W (2018) Chronic Rejection of Cardiac Allografts Is Associated With Increased Lymphatic Flow and Cellular Trafficking. *Circulation* 137: 488–503. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028533>
77. Soong TR, Pathak AP, Asano H, Fox-Talbot K, Baldwin WM 3rd (2010). Lymphatic injury and regeneration in cardiac allografts. *Transplantation* 89: 500–508. <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e3181c73c34>
78. Jonigk D, Lehmann U, Stuht S, Wilhelm M, Haverich A, Kreipe H, Mengel M (2007) Recipient-derived neangiogenesis of arterioles and lymphatics in quilty lesions of cardiac allografts. *Transplantation* 84: 1335–1342. <https://doi.org/10.1097/01.tp.0000287458.72440.75>
79. Geissler HJ, Dashkevich A, Fischer UM, Fries JW, Kuhn-Régnier F, Addicks K, Mehlhorn U, Bloch W (2006) First year changes of myocardial lymphatic endothelial markers in heart transplant recipients. *Eur J Cardiothorac Surg* 29: 767–771. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2005.12.024>
80. Lakkis FG, Arakelov A, Konieczny BT, Inoue Y (2000) Immunologic “ignorance” of vascularized organ transplants in the absence of secondary lymphoid tissue. *Nat Med* 6: 686–688. <https://doi.org/10.1038/76267>
81. Baldwin HS, Drakos SG (2018) Lymphangiogenesis in Chronic Rejection and Coronary Allograft Vasculopathy. *Circulation* 137: 504–507. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031716>
82. Kong XQ, Wang L, Kong DG (2007) Cardiac lymphatic interruption is a major cause for allograft failure after cardiac transplantation. *Lymphat Res Biol* 5: 45–47. <https://doi.org/10.1089/lrb.2007.5108>

83. Brakenhielm E, González A, Díez J (2020) Role of Cardiac Lymphatics in Myocardial Edema and Fibrosis: JACC Review Topic of the Week. *J Am College Cardiol* 76: 735–744.
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.05.076>
84. Ishikawa Y, Akasaka Y, Kiguchi H, Akishima-Fukasawa Y, Hasegawa T, Ito K, Kimura-Matsu-moto M, Ishiguro S, Morita H, Sato S, Soh S, Ishii T (2006) The human renal lymphatics under normal and pathological conditions. *Histopathology* 49: 265–273.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2006.02478.x>
85. Russell PS, Hong J, Windsor JA, Itkin M, Phillips ARJ (2019) Renal Lymphatics: Anatomy, Physiology, and Clinical Implications. *Front Physiol* 10: 251.
<https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00251>
86. Cuttino JT, Clark RL, Charles Jennette J (1989) Microradiographic demonstration of human intrarenal microlymphatic pathways. *Urol Radiol* 11: 83–87.
<https://doi.org/10.1007/BF02926482>
87. McIntosh GH, Morris B (1971) The lymphatics of the kidney and the formation of renal lymph. *J Physiol* 214: 365.
<https://doi.org/10.1113/jphysiol.1971.sp009438>
88. Lee HW, Qin YX, Kim YM, Park EY, Hwang JS, Huo GH, Yang CW, Kim WY, Kim J (2011) Expression of lymphatic endothelium-specific hyaluronan receptor LYVE-1 in the developing mouse kidney. *Cell Tissue Res* 343: 429–444.
<https://doi.org/10.1007/s00441-010-1098-x>
89. Seeger H, Bonani M, Segerer S (2012) The role of lymphatics in renal inflammation. *Nephrol Dialysis Transpl* 27: 2634–2641.
<https://doi.org/10.1093/ndt/gfs140>
90. Tensstad O, Heyeraas KJ, Wiig H, Aukland K (2001) Drainage of plasma proteins from the renal medullary interstitium in rats. *J Physiol* 536: 533–539.
<https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.2001.0533c.xd>
91. Wang W, Michel CC (2000) Modeling exchange of plasma proteins between microcirculation and interstitium of the renal medulla. *Am J Physiol Renal Physiol* 279: F334–F344.
<https://doi.org/10.1152/ajprenal.2000.279.2.F334>
92. Sloikoff LM, Lilienfield LS (1967) Extravascular renal albumin. *Am J Physiol* 212: 400–406.
<https://doi.org/10.1152/ajplegacy.1967.212.2.400>
93. Holmes MJ, O'Morchoe PJ, O'Morchoe CC (1977) Morphology of the intra-renal lymphatic system. Capsular and hilar communications. *Am J Anat* 149: 333–352.
<https://doi.org/10.1002/aja.1001490303>
94. O'morchoe CC, Omorchoe PJ, Donati EJ (1975) Comparison of hilar and capsular renal lymph. *Am J Physiol* 229: 416–421.
<https://doi.org/10.1152/ajplegacy.1975.229.2.416>
95. Cockett AT (1977) Lymphatic network of kidney I. Anatomic and physiologic considerations. *Urology* 9: 125–129.
[https://doi.org/10.1016/0090-4295\(77\)90180-7](https://doi.org/10.1016/0090-4295(77)90180-7)
96. Heyman JH, Orron DE, Leiter E (1989) Percutaneous management of postoperative lymphocele. *Urology* 34: 221–224.
[https://doi.org/10.1016/0090-4295\(89\)90378-6](https://doi.org/10.1016/0090-4295(89)90378-6)
97. Ebazadeh MR, Tavakkoli M (2008) Lymphocele after kidney transplantation. Where are we standing now? *Urology* 5: 144–148.
<https://doi.org/10.22037/uj.v5i3.5>
98. Lima ML, Cotrim CA, Moro JC, Miyaoka R, D'Ancona CA (2012) Laparoscopic treatment of lymphoceles after renal transplantation. *Int Braz J Urol* 38: 215–221.
<https://doi.org/10.1590/s1677-55382012000200009>
99. Howard RJ, Simmons RL, Najarian JS (1976) Prevention of lymphoceles following renal transplantation. *Ann Surg* 184: 166–168.
<https://doi.org/10.1097/00000658-197608000-00005>
100. Khauli RB, Stoff JS, Lovewell T, Ghavamian R, Baker S (1993) Post-transplant lymphoceles: A critical look into the risk factors, pathophysiology and management. *J Urol* 150: 22–26.
[https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)35387-9](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)35387-9)
101. Ranghino A, Segoloni GP, Lasaponara F, Biancone L (2015) Lymphatic disorders after renal transplantation: new insights for an old complication. *Clin Kidney J* 8: 615–622.
<https://doi.org/10.1093/ckj/sfv064>
102. Choudhrie AV, Kumar S, Gnanaraj L, Devasia A, Chacko N, Kekre NS (2012) Symptomatic lymphoceles post renal transplant. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 23: 1162–1168.
<https://doi.org/10.4103/1319-2442.103554>
103. Ponticelli C, Villa M, Cesana B, Montagnino G, Tarantino A (2002) Risk factors for late kidney allograft failure. *Kidney Int* 62: 1848.
<https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2002.00612.x>
104. Yates PJ, Nicholson ML (2006) The aetiology and pathogenesis of chronic allograft nephropathy. *Transpl Immunol* 16: 148.
<https://doi.org/10.1016/j.trim.2006.10.001>

105. Paul LC (1995) Chronic renal transplant loss. *Kidney Int* 47: 1491–1499.
<https://doi.org/10.1038/ki.1995.211>
106. Colvin R (1996) The renal allograft biopsy. *Kidney Int* 50: 1069–1082.
<https://doi.org/10.1038/ki.1996.410>
107. Mobley JE, O'Dell RM (1967) The role of lymphatics in renal transplantation. Renal lymphatic regeneration. *J Surg Res* 7: 231.
[https://doi.org/10.1016/0022-4804\(67\)90057-1](https://doi.org/10.1016/0022-4804(67)90057-1)
108. Zhang T, Guan G, Liu G, Sun J, Chen B, Li X, Hou X, Wang H (2008) Disturbance of lymph circulation develops renal fibrosis in rats with or without contralateral nephrectomy. *Nephrology* 13: 128.
<https://doi.org/10.1111/j.1440-1797.2007.00851.x>
109. Oka K, Namba Y, Ichimaru N, Moriyama T, Kyo M, Kokado Y, Imai E, Takahara S (2009) Clinicopathological study of expression of lymphatic vessels in renal allograft biopsy after treatment for acute rejection. *Transplant Proc* 41: 4154–4158.
<https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2009.09.067>
110. Kerjaschki D, Regele HM, Moosberger I, Nagy-Bojarski K, Watschinger B, Soleiman A, Birner P, Krieger S, Hovorka A, Silberhuber G, Laakkonen P, Petrova T, Langer B, Raab I (2004) Lymphatic neoangiogenesis in human kidney transplants is associated with immunologically active lymphocytic infiltrates. *J Am Soc Nephrol* 15: 603.
<https://doi.org/10.1097/01asn.0000113316.52371.2e>
111. Stuht S, Gwinner W, Franz I, Schwarz A, Jonigk D, Kreipe H, Kerjaschki D, Haller H, Mengel M (2007) Lymphatic neoangiogenesis in human renal allografts: results from sequential protocol biopsies. *Am J Transplant* 7: 377–384.
<https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2006.01638.x>
112. Yamamoto I, Yamaguchi Y, Yamamoto H, Hosoya T, Horita S, Tanabe K, Fuchinoue S, Teraoka S, Tomita H (2006) A pathological analysis of lymphatic vessels in early renal allograft. *Transplant Proc* 38: 3300–3303.
<https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2006.10.095>
113. Elahi MM, Matata BM, Hakim NS (2006) Quiescent interplay between inducible nitric oxide synthase and tumor necrosis factor-alpha: influence on transplant graft vasculopathy in renal allograft dysfunction. *Exp Clin Transplant* 4: 445–450. PMID: 16827641
114. Adair A, Mitchell DR, Kipari T, Qi F, Bellamy CO, Robertson F, Hughes J, Marson LP (2007) Peritubular capillary rarefaction and lymphangiogenesis in chronic allograft failure. *Transplantation* 83: 1542–1550.
<https://doi.org/10.1097/01.tp.0000266689.93615.cd>
115. Kwon J, Park J, Lee D, Kim YS, Jeong HJ (2008) Toll-like receptor expression in patients with renal allograft dysfunction. *Transplant Proc* 40: 3479.
<https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2008.06.073>
116. Tsuchimoto A, Nakano T, Hasegawa S, Masutani K, Matsukuma Y, Eriguchi M, Nagata M, Nishiki T, Kitada H, Tanaka M, Kitazono T, Tsuruya K (2016) The potential role of perivascular lymphatic vessels in preservation of kidney allograft function. *Clin Exp Nephrol* 21: 721–731.
<https://doi.org/10.1007/s10157-016-1338-9>
117. Choi I, Lee S, Kyoung Chung H, Suk Lee Y, Eui Kim K, Choi D, Park EK, Yang D, Ecoiffier T, Monahan J, Chen W, Aguilar B, Lee HN, Yoo J, Koh CJ, Chen L, Wong AK, Hong YK (2012) 9-cis retinoic acid promotes lymphangiogenesis and enhances lymphatic vessel regeneration: therapeutic implications of 9-cis retinoic acid for secondary lymphedema. *Circulation* 125: 872–882.
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.030296>
118. Yazdani S, Navis G, Hillebrands J-L, van Goor H, van den Born J (2014) Lymphangiogenesis in renal diseases: passive bystander or active participant? *Expert Rev Mol Med* 16: e15.
<https://doi.org/10.1017/erm.2014.18>
119. Hesselink DA, Vaessen LM, Hop WC, Schoordijk W, Ijzermans JN, Baan CC, Weimar W (2005) The effects of renal transplantation on circulating dendritic cells. *Clin Exp Immunol* 140: 384–393.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2005.02755.x>
120. Vass DG, Hughes J, Marson LP (2009) Restorative and rejection-associated lymphangiogenesis after renal transplantation: friend or foe? *Transplantation* 88: 1237–1239.
<https://doi.org/10.1097/TP.0b013e3181c1afa7>
121. Weber E, Sozio F, Borghini A, Sestini P, Renzoni E (2018) Pulmonary lymphatic vessel morphology: a review. *Ann Anat* 218: 110–117.
<https://doi.org/10.1016/j.aanat.2018.02.011>
122. Kulkarni RM, Herman A, Ikegami M, Greenberg JM, Akeson AL (2011) Lymphatic ontogeny and effect of hypoplasia in developing lung. *Mech Dev* 128: 29–40.
<https://doi.org/10.1016/j.mod.2010.09.003>
123. Solito R, Alessandrini C, Fruschelli M, Pucci AM, Gerli R (1997) An immunological correlation between the anchoring filaments of initial lymph vessels and the neighboring elastic fibers: a unified morphofunctional concept. *Lymphology* 30: 194–202. PMID: 9476251
124. Chambers DC, Cherikh WS, Harhay MO, Hayes DJr, Hsieh E, Khush KK, Meiser B, Potena L, Rossano JW, Toll AE, Singh TP, Sadavarte A, Zuckermann A, Stehlík J (2019) International So-

- society for Heart and Lung Transplantation. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-sixth adult lung and heart-lung transplantation Report-2019; Focus theme: Donor and recipient size match. *J Heart Lung Transplant* 38:1042–1055.
<https://doi.org/10.1016/j.healun.2019.08.001>
125. *Whitson BA, Prekker ME, Herrington CS, Whelan TP, Radosevich DM, Hertz MI, Dahlberg PS* (2007) Primary graft dysfunction and long-term pulmonary function after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 26: 1004–1011.
<https://doi.org/10.1016/j.healun.2007.07.018>
126. *Carter YM, Davis RD* (2006) Primary graft dysfunction in lung transplantation. *Semin Respir Crit Care Med* 27: 501–507.
<https://doi.org/10.1055/s-2006-954608>
127. *Sato M* (2013) Chronic lung allograft dysfunction after lung transplantation: the moving target. *Gen Thoracic Cardiovasc Surg* 61: 67–78.
<https://doi.org/10.1007/s11748-012-0167-3>
128. *Cui Y, Liu K, Lamattina AM, Visner G, El-Chemaly S* (2017) Lymphatic Vessels: The Next Frontier in Lung Transplant. *Ann Am Thorac Soc* 14: S226–S232.
<https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201606-465MG>
129. *Avalonitis VS, Wigfield CH, Kirby JA, Dark JH* (2005) The hemodynamic mechanisms of lung injury and systemic inflammatory response following brain death in the transplant donor. *Am J Transplant* 5: 684–693.
<https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2005.00755.x>
130. *Watts RP, Thom O, Fraser JF* (2013) Inflammatory signalling associated with brain dead organ donation: from brain injury to brain stem death and posttransplant ischaemia reperfusion injury. *J Transplant* 2013: 521369.
<https://doi.org/10.1155/2013/521369>
131. *Khan SU, Salloum J, O'Donovan PB, Mascha EJ, Mehta AC, Matthay MA, Arroliga AC* (1999) Acute pulmonary edema after lung transplantation: the pulmonary reimplantation response. *Chest* 116: 187–194.
<https://doi.org/10.1378/chest.116.1.187>
132. *Shrestha S, Cho W, Stump B, Imani J, Lamattina AM, Louis PH, Pazzanese J, Rosas IO, Visner G, Perrella MA, El-Chemaly S* (2020) FK506 induces lung lymphatic endothelial cell senescence and downregulates LYVE-1 expression, with associated decreased hyaluronan uptake. *Mol Med* (Cambridge, Mass) 26: 75.
<https://doi.org/10.1186/s10020-020-00204-z>
133. *Belmaati E, Jensen C, Kofoed KF, Iversen M, Steffensen I, Nielsen MB* (2009) Primary graft dysfunction; possible evaluation by high resolution computed tomography, and suggestions for a scoring system. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 9: 859–867.
<https://doi.org/10.1510/icvts.2009.207852>
134. *Outtz Reed H, Wang L, Kahn ML, Hancock WW* (2020) Donor-host Lymphatic Anastomosis After Murine Lung Transplantation. *Transplantation* 104: 511–515.
<https://doi.org/10.1097/TP.0000000000003041>
135. *Cui Y, Liu K, Monzon-Medina ME, Padera RF, Wang H, George G, Toprak D, Abdenour E, D'Agostino E, Goldberg HJ, Perrella MA, Forteza RM, Rosas IO, Visner G, El-Chemaly S* (2015) Therapeutic lymphangiogenesis ameliorates established acute lung allograft rejection. *J Clin Invest* 125: 4255–4268.
<https://doi.org/10.1172/JCI79693>
136. *Gelman AE, Li W, Richardson SB, Zinselmeyer BH, Lai J, Okazaki M, Kornfeld CG, Kreisel FH, Sugimoto S, Tietjens JR, Dempster J, Patterson GA, Krupnick AS, Miller MJ, Kreisel D* (2009) Cutting edge: Acute lung allograft rejection is independent of secondary lymphoid organs. *J Immunol* 182: 3969–3973.
<https://doi.org/10.4049/jimmunol.0803514>
137. *Constant SL, Brogdon JL, Piggott DA, Herrick CA, Visintin I, Ruddle NH, Bottomly K* (2002) Resident lung antigen-presenting cells have the capacity to promote Th2 T cell differentiation in situ. *J Clin Invest* 110: 1441–1448.
<https://doi.org/10.1172/JCI16109>
138. *Todd JL, Wang X, Sugimoto S, Kennedy VE, Zhang HL, Pavlisko EN, Kelly FL, Huang H, Kreisel D, Palmer SM, Gelman AE* (2014) Hyaluronan contributes to bronchiolitis obliterans syndrome and stimulates lung allograft rejection through activation of innate immunity. *Am J Respir Crit Care Med*189: 556–566
<https://doi.org/10.1164/rccm.201308-1481OC>
139. *Reed HO, Wang L, Sonett J, Chen M, Yang J, Li L, Aradi P, Jakus Z, D'Armiento J, Hancock WW, Kahn ML* (2019) Lymphatic impairment leads to pulmonary tertiary lymphoid organ formation and alveolar damage. *J Clin Invest* 129:2514–1292526.
<https://doi.org/10.1172/JCI125044>
140. *Wagnetz D, Sato M, Hirayama S, Matsuda Y, Juvet SC, Yeung JC, Guan Z, Zhang L, Liu M, Waddell TK, Keshavjee S* (2012) Rejection of tracheal allograft by intrapulmonary lymphoid

- neogenesis in the absence of secondary lymphoid organs. *Transplantation* 93: 1212–1220.
<https://doi.org/10.1097/TP.0b013e318250fbf5>
141. Miyamoto E, Motoyama H, Sato M, Aoyama A, Menju T, Shikuma K, Sowa T, Yoshizawa A, Saito M, Takahagi A, Tanaka S, Takahashi M, Ohata K, Kondo T, Hijiya K, Chen-Yoshikawa TF, Date H (2017) Association of Local Intrapulmonary Production of Antibodies Specific to Donor Major Histocompatibility Complex Class I With the Progression of Chronic Rejection of Lung Allografts. *Transplantation* 101: e156–e165.
<https://doi.org/10.1097/TP.0000000000001665>
 142. Li W, Bribiesco AC, Nava RG, Brescia AA, Ibricevic A, Spahn JH, Brody SL, Ritter JH, Gelman AE, Krupnick AS, Miller MJ, Kreisel D (2012) Lung transplant acceptance is facilitated by early events in the graft and is associated with lymphoid neogenesis. *Mucosal Immunol* 5: 544–554.
<https://doi.org/10.1038/mi.2012.30>
 143. Koenig A, Thaunat O (2016) Lymphoid Neogenesis and Tertiary Lymphoid Organs in Transplanted Organs. *Front Immunol* 7: 646.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00646>
 144. Kellersmann R, Zhong R, Gao ZH, Garcia B, Zhang Z, Kiyochi H, Xing JJ, Grant D (1998) Beneficial effects of microsurgical lymphatic reconstruction after intestinal transplantation in rats. *Transplant Proc* 30: 2642.
[https://doi.org/10.1016/s0041-1345\(98\)00764-7](https://doi.org/10.1016/s0041-1345(98)00764-7)

Lymphangiogenesis and Features of Lymphatic Drainage in Different Organs. Importance for the Allograft Future

M. N. Pankova^{a,*} and G. I. Lobov^a

^a*Pavlov Institute of Physiology of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia*

*e-mail: pankova_mn@infran.ru

Lymphatic vessels are involved in a number of physiological and pathological processes and provide the uptake of fluid, immune cells, macromolecules, and lipids from the interstitial space. During solid organ transplant surgery, the lymphatic vessel continuum between graft and recipient is completely disrupted, and in despite of remarkable progress in the understanding of lymphatic biology, there is still unclear contribution of lymphatic restoration in effective function/ rejection of allografts. Lymphatic formation after transplantation is due to lymphangiogenesis, and the regeneration of a lymphatic drainage system provides a maintaining of interstitial fluid balance in the allograft and might reduce tissue edema. Newly formed lymphatic vessels provide transport of immune cells but well known a significant problem in organ transplantation is immune rejection and inflammation. On the one hand, lymphatic vessels facilitates the transport of antigen-presenting cells to the draining lymph nodes and entry of immune effector cells into the graft, accelerating the induction of alloimmunity and subsequent graft rejection. On the other hand, they provide exit route for lymphocytes and macrophages from graft reducing inflammation after transplantation. The degree of the participation of lymphangiogenesis in the development of acute and chronic rejection is significantly different in various organs, and knowledge of these mechanisms is needed to develop strategies of therapy providing success allograft survival. Data on the features of lymphangiogenesis, the structure of the lymphatic pathways and the role of lymphatic vessels for development of the acute and chronic rejection in the heart, kidneys and lungs are presented in this review.

Keywords: solid organ transplantation, rejection, lymphatic vessel, homeostasis, lymphangiogenesis