

Міністерство охорони здоров'я України
Буковинський державний медичний університет

БУКОВИНСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ВІСНИК

Український науково-практичний журнал

Заснований у лютому 1997 року

Видається 4 рази на рік

Включений до Ulrichsweb™ Global Serials Directory, наукометричних і спеціалізованих баз даних Google Scholar (США), Index Copernicus International (Польща), Scientific Indexing Services (США), Infobase Index (Індія), Ukrainian research & Academy Network (URAN), НБУ ім. Вернадського, “Джерело”

ТОМ 26, № 4 (104)

2022

Редакційна колегія:

головний редактор Т.М. Бойчук,
О.А. Андрієць, О.Б. Беліков, О.С. Годованець, І.І. Заморський,
О.І. Івашук (перший заступник головного редактора),
Т.О. Ілашук, А.Г. Іфтодій, Г.Д. Коваль, О.К. Колоскова,
В.В. Кривецький (заступник головного редактора),
В.В. Максим'юк, Н.В. Пашковська,
Д.В. Проняєв (відповідальний секретар), Л.П. Сидорчук,
С.В. Сокольник, В.К. Ташук, С.С. Ткачук,
О.І. Федів, О.В. Цигикало

Чернівці: БДМУ, 2022

Редакційна рада:

К.М. Амосова (Київ), В.В. Бойко (Харків),
А.І. Гоженко (Одеса), В.М. Запорожан (Одеса),
В.М. Коваленко (Київ), З.М. Митник (Київ),
В.І. Паньків (Київ), В.П. Черних (Харків),
Герхард Дамман (Швейцарія),
Збігнев Копанські (Польща),
Дірк Брутцерт (Бельгія),
Раду Крістіан Дабіша (Румунія)
Віктор Ботнару (Респ. Молдова)

Рекомендовано до друку та до поширення через мережу Інтернет рішенням вченої ради
Буковинського державного медичного університету
(протокол № 7 від 24.11.2022 року)

Буковинський медичний вісник
(Бук. мед. вісник) – науково-
практичний журнал, що рецензується
Bukovinian Medical Herald
(Buk. Med. Herald)

Заснований у лютому 1997 р. Видається 4
рази на рік

Founded in February, 1997 Published four
times annually

Мова видання: українська, англійська

Сфера розповсюдження загальнодержавна,
зарубіжна

Свідоцтво про державну реєстрацію: серія
КВ №15684-4156 ПР від 21.09.2009

Наказом

Міністерства освіти і науки України
від 17 березня 2020 року № 409 журнал
“Буковинський медичний вісник”
включено до категорії "Б" (медичні
спеціальності – 222) переліку наукових
фахових видань України

Адреса редакції: 58002, м. Чернівці,
пл. Театральна, 2

Тел.: (0372) 55-37-54,
52-39-63

Факс: (0372) 55-37-54

e-mail: bmh@bsmu.edu.ua

Адреса електронної версії журналу в
Internet: <http://www.bsmu.edu.ua>

ІСТОРІЯ РОЗВИТКУ ВЧЕННЯ ПРО ЛІМФАТИЧНУ СИСТЕМУ (частина друга)**Д.В. Проняєв, В.В. Кривецький, Т.В. Процак, Б.Ю. Банул, Н.Р. Ємельяненко, В.Л. Волошин***Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна*

Ключові слова: історія, лімфатична система, лімфатичні залози, лімфатичні судини.

Буковинський медичний вісник. 2022. Т. 26, № 4 (104). С. 89-98.

DOI: 10.24061/2413-0737.XXVI.4.104.2022.16

E-mail:
proniaiev@bsmu.edu.ua

Резюме. Вісімнадцяте століття можна вважати часом найвизначніших винаходів у дослідженні лімфатичної системи. Швейцарець Йоган Конрад Пейер (1653–1712) у своїй «*Exercitatio anatomico-medica de glandulis intestinorum earumque usu et affectionibus*» (1677) описав наявність організованих лімфатичних судин у слизовій оболонці тонкої кишки, які названі на його честь Пейєровими бляшками. Олександр Монро з Медичної школи Единбурзького університету був першим, хто детально описав функцію лімфатичної системи. У 1701 році голландський ботанік і анатом Фредерік Рюйш (1638-1731), учень Ван Хорна, описав морфологію і функцію лімфатичних клапанів. Інший голландський анатом, Антон Нюк (1650-1692), застосував техніку ін'єкції ртуті для демонстрації лімфатичної системи. Французький анатом Раймонд В'юссенс (1641-1715), піонер в анатомії серця та анатомії нервової системи, у 1706 році опублікував свою новаторську роботу в «*Nouvelles Découvertes sur le Coeur*» (1706), детально описуючи лімфатичну систему серця. Італійський гістолог і мікроскопіст Марчелло Мальпігі (1628–1689) дав великий поштовх розвитку мікроанатомії своїм піонерським мікроскопом. Новий прогрес у пізнанні лімфатичної системи забезпечили англійці брати Хантери. Вільям Хантер (1718-1783) чітко припустив, що лімфатичні та молочні судини володіють двома різними властивостями, які сприяють формуванню однієї мережі судин, наділених абсорбуючою функцією. Антоніо Лепротті в 1731 році опублікував дисертацію про коріння лімфатичних шляхів людини. Італійський анатом Паоло Масканьї (1755-1815) розробив спеціальний інструмент зі скляними трубками для повільного введення ртуті в лімфатичні судини. У тому ж 1787 році Паоло Ассаліні опублікував есе про лімфатичну систему, де автор намагався продемонструвати існування «повітропровідних» судин. Подібно до Нюка та Масканьї, Вінченз Фоман (1794-1837) використовував ртуть для ін'єкції найменших лімфатичних судин. Іншим внеском у розуміння анатомії лімфатичної системи був французький анатом Марі Філіберт Констан Сеппей (1810-1896), який зміг порахувати клапани в лімфатичних судинах. Польський патолог Альфред Бєсядецький (1839-1889) здійснив великий внесок у вивчення лімфатичної системи шкіри. Завдяки своїм дослідженням він спростував панівну гіпотезу, що кровоносні капіляри в шкірі розташовані всередині лімфатичних судин. Вперше в історії він описав суміжне з'єднання між лімфатичними та кровоносними судинами. У 1858 році Карл Фрідріх Вільгельм Людвіг (1816-1895) висунув гіпотезу про те, що лімфа – це фільтрат крові, який виділяється зі стінки капіляра під впливом внутрішньокapілярного тиску. Після цього британський лікар Вільям Хендлі здійснив значний внесок у розвиток хірургії лімфатичних розладів. У 1908 році він представив свою техніку «лімфангіопластики». Однією з ключових фігур цієї лімфатичної революції та «відродження», безсумнівно, є фінський дослідник Карі Кустая Алітало (1952-сьогодні), який разом зі своєю групою та у співпраці з іншими міжнародними групами здійснив найважливіші відкриття щодо фактору росту/рецепторна система, яка контролює розвиток лімфатичних судин і лімфатичні метастази пухлин.

HISTORY OF THE DEVELOPMENT OF THE LYMPHATIC SYSTEM (part two)**D.V. Proniaiev, V.V. Kryvetskyi, T.V. Protsak, B.Yu. Banul, N.R. Yemeljanenko, V.L. Voloshyn**

Key words: history, lymphatic system, lymphatic glands, lymphatic vessels.

Abstract. The eighteenth century can rightly be considered the time of the most remarkable inventions in studying the lymphatic system. The Swiss Johann Conrad Peyer (1653–1712), in his "*Exercitatio anatomico-medica de glandulis intestinorum*

Сторінки історії

Bukovinian Medical Herald.
2022. V. 26, № 4 (104). P. 89-98.

*earumque usu et affectionibus" (1677) described the presence of organized lymphatic vessels in the mucous membrane of the small intestine, which are named Peyer's plaques in his honor. Alexander Monro from the University of Edinburgh Medical School was the first to describe the function of the lymphatic system in detail. In 1701, Dutch botanist and anatomist Frederick Ruysch (1638-1731), a student of Van Horn, described the morphology and function of lymphatic valves. Another Dutch anatomist, Anton Nyuck (1650-1692), used the mercury injection technique to demonstrate the lymphatic system. The French anatomist Raymond Vuysens (1641-1715), a pioneer in cardiac and nervous system anatomy, published his groundbreaking work in *Nouvelles Découvertes sur le Coeur* (1706) detailing the lymphatic system of the heart. The Italian histologist and microscopist Marcello Malpighi (1628-1689) gave a great impetus to the development of microanatomy with his pioneering microscope. New progress in the knowledge of the lymphatic system was provided by the English Hunter brothers. William Hunter (1718-1783) clearly suggested that lymphatic and milk vessels have two different properties that contribute to the formation of a single network of vessels endowed with an absorbing function. In 1731, Antonio Leprotti published a dissertation on the roots of the human lymphatic system. The Italian anatomist Paolo Mascagni (1755-1815) developed a special instrument with glass tubes for slowly introducing mercury into the lymphatic vessels. In the same year, 1787, Paolo Assalini published an essay on the lymphatic system, where the author tried to demonstrate the existence of "air-conducting" vessels. Like Nyuck and Mascagna, Vincenzo Foman (1794-1837) used mercury to inject the smallest lymphatic vessels. Another contribution to understanding the anatomy of the lymphatic system made the French anatomist Marie Philibert Constant Sappey (1810-1896), who was able to count the valves in the lymphatic vessels. The Polish pathologist Alfred Besiadecki (1839-1889) made a great contribution to the study of the lymphatic system of the skin. Thanks to his research, he refuted the prevailing hypothesis that the blood capillaries in the skin are located inside the lymphatic vessels. For the first time in history, he described the contiguous connection between lymphatic and blood vessels. In 1858, Carl Friedrich Wilhelm Ludwig (1816-1895) proposed the hypothesis that lymph is a filtrate of blood that is released from the capillary wall under the influence of intracapillary pressure. After that, the British doctor William Handley significantly contributed to the development of surgery for lymphatic disorders. In 1908, he introduced his technique of "lymphangioplasty". One of the key figures of this lymphatic revolution and "renaissance" is undoubtedly the Finnish researcher Kari Kustaa Alitalo (1952-present), who, together with his group and in collaboration with other international groups, made the most important discoveries regarding the growth factor/receptor system that controls the development of lymphatic vessels and lymphatic metastases of tumors.*

Вступ. Функції лімфатичної системи можна підсумувати так: детоксикація відходів життєдіяльності організму, зміцнення імунітету, транспортування поживних речовин. Процес становлення вчення про лімфатичну систему пройшов тривалий та цікавий шлях. Вважаємо, що ознайомлення з важливими його історичними віхами зацікавить науковців до більш ретельного дослідження лімфатичної системи [1, 2].

Мета дослідження – з'ясувати сучасний стан вивчення проблеми дослідження анатомічних особливостей лімфатичної системи. Ознайомити читачів з унікальною інформацією з іноземних джерел про історію розвитку вчення про лімфатичну систему. Проаналізувати якомога більше джерел сучасної вітчизняної та зарубіжної наукової літератури.

Матеріал і методи. Для дослідження літератури проаналізовано 15 джерел зарубіжної наукової літератури з електронних баз "PubMed" та

"Національна бібліотека України імені В.І. Вернадського". Користувались методами інформаційно-аналітичного аналізу та порівняльного контент-аналізу. Ключовими словами при пошуку були: історія, лімфатична система, лімфатичні капіляри, лімфатичні судини, лімфатичні протоки.

Результати дослідження та їх обговорення. Лімфатичні судини кишечника були додатково досліджені німецьким анатомом Йоганном Натанаелем Ліберкюном (1711-1756), який виявив «лактеалі» у кишкових ворсинках за допомогою мікроскопічних ін'єкцій і корозійних препаратів, як повідомляється в його «*Dissertatio anatomico-physiologica de fabrica. et actione villorum intestinorum tenuium hominis*», опублікованій у 1745 році. Крім того, швейцарець Йоганн Конрад Пеер (1653-1712) у своїй «*Exercitatio anatomico-medica de glandulis intestinorum earumque usu et affectionibus*» (1677) описав наявність острівців організованого скупчення лімфатичної

тканини у слизовій оболонці тонкої кишки, які названі на його честь Пейеровими бляшками.

Не всі вчені були відкриті та переконані в прогресі анатомічних досліджень. Французький анатом Жан Ріолан (1580-1657) був дуже консервативним і прив'язаним до поглядів стародавніх анатомів і не схвалював нових відкриттів щодо лімфатичної системи. Голландець Луї де Біллс (1624-1669), відомий на той час інтригуючою технікою збереження трупів (*anatomia incruenta* – безкровна анатомія), у своїй «*Inventa anatomica antiquo nova*», опублікованій помертвено в 1692 році, навіть запропонував химерну теорію будови лімфатичної системи, що характеризується протилежною і відцентровою циркуляцією лімфи, що негайно було піддано критиці [3]

Олександр Монро з Медичної школи Единбурзького університету був першим, хто детально описав функцію лімфатичної системи.

У 1701 році голландський ботанік і анатом Фредерік Рюйш (1638-1731), учень Ван Хорна, описав морфологію і функцію лімфатичних клапанів. Відомий своїми інноваційними методами збереження трупів, Рюйш був увічнений на знаменитому груповому портреті «Урок анатомії доктора Фредеріка Рюйша», написаному художником Адріаном Бакером 29 березня 1670 року. На цій картині зображено процес розтину анатомом пахвинного каналу на трупі Паск'є Жоріса, засудженого до страти через повішення. Завдяки своїм консервуючим методам, що



Олександр Монро

Нільс Стенсен



Ян Сваммердам

Йоган Валеус



Джованні Гульєльмо Ріва Йоган Натанаел Ліберкюн



Йоган Конрад Пєєр

Жан Ріолан

складаються з ін'єкції сульфиду ртуті та гліцерину, Рюйш зміг продемонструвати численні півмісяцеві лімфатичні клапани та опублікував свої результати в 1744 році в книзі «*Dilucidatio valvularum in vasis lymphaticis et lacteis*».

Інший голландський анатом, Антон Ньюк (1650-1692), застосував техніку ін'єкції ртуті для демонстрації лімфатичної системи у своїй «*Adenographia curiosa et uteri foemineae anatomie nova*», вперше опублікованій у 1691 році з чудовими ілюстраціями.

Французький анатом Раймонд В'юссенс (1641-1715), піонер в анатомії серця та анатомії нервової системи, у 1706 році опублікував свою новаторську роботу в «*Nouvelles Découvertes sur le Coeur*» (1706), детально описуючи лімфатичну систему серця. Слідом за Мальпігі та Віуссенсом, Вільям Хантер (1718–1783) більш детально описав функцію лімфатичної системи. У 1743 році він почав досліджувати цю систему (він віддавав перевагу терміну «абсорбуюча система»), а в 1746 році навчав студентів, що лімфатичні судини це те саме, що «молочні», і що вони разом складають одну велику загальну систему, розсіяну по всьому тілу.

Італійський гістолог і мікроскопіст Марчелло Мальпігі (1628-1689) дав великий поштовх розвитку мікроанатомії своїм піонерським мікроскопом. Окрім фундаментальної праці щодо ідентифікації кровоносних капілярів («*De pulmonibus observationes anatomicae*», опублікована в 1661 р.), він також описав вузли, що лежать уздовж ходу лімфатичних судин, і

Сторінки історії

білу пульпу (мальпігієві тільця) селезінки.

Прогрес у пізнанні лімфатичної системи забезпечили англійці брати Хантери. Вільям Хантер (1718-1783) припустив, що лімфатичні та молочні судини володіють двома різними властивостями, які сприяють формуванню однієї мережі судин, наділених абсорбуючою функцією. Він зазначив, що барвник, введений в артерії, заповнює вени, але ніколи не потрапляє в лімфатичні судини, якщо артеріальна стінка не пошкоджена. Це просте спостереження дозволило йому зробити важливі фізіологічні висновки: на відміну від вен, лімфатичні судини не зливаються з артеріями; лімфа виводиться з позасудинного та позаклітинного простору; як і вени, лімфа не рухається за допомогою пульсації серця; нарешті, напрямок лімфотoku визначається клапанами. За це дослідження він отримав медаль Коплі в 1769 році [4].

Відомий хірург Джон Хантер (1728-1793), який також займався концепцією ангиогенезу, співпрацював у дослідженні лімфатичних шляхів у кількох видів тварин зі своїм старшим братом Вільямом, і з двома іншими анатомами: Вільямом Гьюсоном і Вільямом Круікшенком. Зокрема, у другій частині «Експериментальних досліджень» («Про лімфатичну систему»), опублікованій у 1774 році, Гьюсон повідомив, що лімфатичні вузли відсутні у риб, їх небагато у птахів і переважно наявні у ссавців. Він також припустив, що тимус і лімфатичні вузли виробляють лімфу, багату глобулярними частинками, попередниками сучасних лімфоцитів. У 1786 році Круікшенк опублікував «Анатомія поглинаючих судин людського тіла» з оновленими ілюстраціями лімфатичних мереж і детальним відстеженням лімфатичного дренажу грудей людини шляхом ін'єкції ртуті.

Спостереження Вільяма Хантера щодо морфофункціональних властивостей лімфатичної системи були підтверджені Олександром Монро III (1733-1817), який поверхнево розглянув цей пункт у своїй шкільній дисертації «Dissertatio medica inauguralis de testibus et semine in variis animalibus» у 1755 році та глибше в «De venis lymphaticis valvulosis et de earum in primis origine», опублікованій у 1757 році. Ця праця викликала тривалу суперечку про пріоритет наукових відкриттів. Нещодавнє відкриття записок 1752 року студента Хантера, в яких згадується функція лімфи, остаточно розв'язало суперечку на користь Хантера. Тим не менш, за століття до цієї суперечки, як було сказано раніше, Гліссон дав правильну інтерпретацію лімфатичних судин, але ні Хантер, ні Монро не знали про його роботу в момент суперечки.

Йоганн Фрідріх Меккель Старший (1724-1774) вводив у лімфатичні судини ртуть. Його спостереження були опубліковані в «Nova experimenta et observationes de finibus venarum ac vasorum lymphaticorum in ductus visceraque excretoria corporis humani, ejusdemque structurae utilitate» і повідомлені листом, адресованим Галлеру «Dissertatio epistolaris de

vasis lymphaticis glandulisque conglobates» [1, 5].

Інші автори також наважувалися на вивчення лімфатичної системи. Антоніо Лепротті в 1731 році опублікував дисертацію про коріння лімфатичних шляхів людини. Як повідомлялося вище, Джон Хантер і Джованні Сографі провели аналогічні дослідження і показали, що між кровоносними і лімфатичними судинами немає прямого зв'язку. Джованні Баттіста Б'янки опублікував у 1743 р. «De lacteorum vasorum positionibus, et fabrica», а про дослідження «молочних» судин також повідомлялося в роботах Джованні Антоніо Бадаріотті в 1743 р., Джованні Баттіста Болонья в 1748 р. та Джузеппе Прато в 1752 р. У 1784 р. Джакомо Реція написав «Observationum anatomiarum, et pathologicarum», що містить історію дослідження лімфатичних судин, з особистими міркуваннями про «молочні залози» та лімфатичні вузли.

Італійський анатом Паоло Масканьї (1755-1815) розробив спеціальний інструмент зі скляними трубками для повільного введення ртуті в лімфатичні судини. Після розтину понад 300 трупів Масканьї в 1784 році опублікував попередні дані в праці «Prodrome d'une ouvrage sur le système des vaisseaux lymphatiques». Книгу написано французькою мовою, оскільки її надіслали до Паризької академії наук для участі в спеціальному конкурсі, присвяченому саме цьому предмету, і Масканьї виграв грошовий приз. У 1787 році повний шедевр був опублікований класичною латинською мовою під назвою «Vasorum



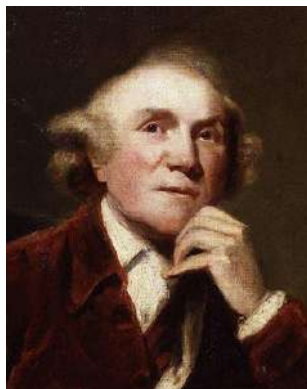
Раймонд В'юссенс

Фредерік Рюїш



Марчелло Мальпігі

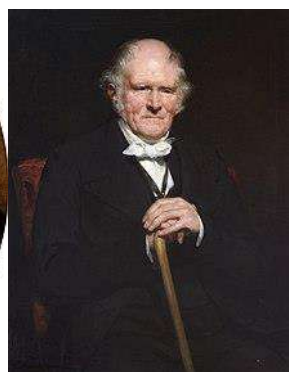
Вільям Хантер



Джон Хантер



Вільям Гьюсон

Вільям Камберленд
Крукишанк

Олександр Монро III



Йоганн Фрідріх Меккель

Паоло Масканьї
Старший

lymphaticorum corporis humani historia et ichnographia», що дозволило автору завоювати славу в усій Європі та заслужити титул «князя анатомів». Термін *ichnographia* лише підкреслює концепцію архітектурної організації, яка відноситься до лімфатичної мережі [6, 7].

У тому ж 1787 році Паоло Ассаліні опублікував есе про лімфатичну систему, де автор намагався продемонструвати існування «повітропровідних» судин. У той час Масканьї надіслав кілька анатомічних зразків (шляхом сушіння або консервування в спирті), що ілюструють лімфатичні шляхи, до музею «La Specola» у Флоренції під керівництвом Феліче Фонтана, а також здійснив внесок у підготовку анатомічних воскових моделей. Деякі препарати з ін'єкцією ртуті також зберігаються в Музеї анатомії людини «Філіппо Чивініні» Пізанського університету.

У своїх роботах про лімфатичну систему Масканьї не тільки вперше оприлюднив чудові анатомічні препарати всієї лімфатичної системи, але й удосконалив свої знання цікавими спостереженнями. Він описав наявність лімфатичних шляхів у твердій мозковій оболонці людини, і цей висновок має велике клінічне значення, як зазначено в сучасних роботах. Він також знайшов помилку в роботі «Експерименти», в якій автор встановлює межу між слизовою оболонкою та некрозною тканиною і описує ретроградний рух в абсорбційних судинах при деяких захворюваннях, що було викладено у латинській випускній дисертації Чарльза Дарвіна (помер у 20 років – дядько більш відомого Чарльза Роберта Дарвіна), перекладеній англійською його батьком Еразмом Дарвіном і опублікованій у 1780 році. Масканьї критикував ідею Дарвіна про те, що лімфатичні судини також наділені ретроградним транспортом [8, 9].

Після інтуїтивних здогадок Бартоліна та Рудбека про існування «екстралактальних» лімфатичних судин, а також спостережень Хантера та Меккеля за лімфатичними судинами, обмеженими відповідно підколінною ділянкою кінцівки, Масканьї мав можливість значно розширити демонстрацію тонкої та крихкої лімфатичної мережі по всьому тілі, включаючи внутрішні органи. Разом з Гарві Масканьї удосконалив концепцію кровообігу за допомогою лімфообігу. Він розрізняв глибокі і поверхневі лімфатичні шляхи, а глибокі лімфатичні шляхи описував відповідно до їх топографічного розподілу. Він також звернув увагу на походження лімфатичних судин і будову лімфатичних вузлів. Він заперечував різницю між артеріальними і венозними лімфатичними шляхами і встановив, що артерії і вени є безперервними, і припустив, що лімфатичні судини виходять з міжтканинних просторів як тонкі сліпі судини, забезпечені мікроскопічними порами. Він розрізняв поверхневі та глибокі лімфатичні залози (лімфатичні вузли) і зауважив, що рано чи пізно лімфа повинна потрапити до такого органа, і з цієї причини він розрізняв аферентні та еферентні лімфатичні судини щодо лімфатичного вузла. Для вивчення будови лімфатичних вузлів Масканьї вводив у них не ртуть, а клей, віск або гіпс відповідної консистенції. Він виявив, що лімфатичні вузли васкуляризовані, як і інші органи, але ртуть, введена в лімфатичний шлях, не просувається в кровеносні судини. Крім того, у лімфатичних вузлах лімфатичні і кровеносні судини є анатомічно незалежними мережами. Спостереження про те, що лімфа до і після перетину лімфатичних вузлів має різний склад, призвело Масканьї до висновку, що лімфатичні вузли призначені для уповільнення потоку лімфатичної рідини, щоб дозволити лімфі зазнати змін у складі. Цей висновок разом із тим фактом, що лімфа може змінювати свій склад залежно від органа, з якого вона походить, і віку суб'єкта пояснює різні прикметники, які використовували дослідники для опису її зовнішнього вигляду [10].

Сторінки історії

Окрім похвали своєму вчителю Масканьї, Реголо Ліппі (1776-1854) опублікував особисті дані про зв'язок між лімфатичними та венозними судинами в «*Illustrazioni fisiologiche e patologiche del sistema linfatico-chilifero mediante la scoperta di un gran numero di comunicazioni di esso col venoso*» (1825), де він заявив, що деякі лімфатичні шляхи можуть виходити з артерій; венозна система починається як з артеріальних, так і з лімфатичних капілярів; деякі «молочні» судини досягають певних поперекових залоз, які дають початок лімфатичним шляхам, названим *chilorojetici-origiferi*, що відкриваються в таз і сечовід; багато лімфатичних шляхів нижньої частини живота відкриваються в місцеві вени. За ці дослідження він отримав «*Prix de physiologie experimentale fondé par M. De Monthyon*» від Королівської академії наук Парижа в 1829 році. Проте досліди Ліппі були різко розкритиковані Бартоломео Паніцца (1785-1867) в «*Osservazioni antropo-zootomico-fisiologiche*», опублікованому у 1830р.

Подібно до Ньюка та Масканьї, Вінченз Фоман (1794-1837) використовував ртуть для ін'єкції найменших лімфатичних судин, про що повідомляється в його основних роботах: «*Anatomische Untersuchungen über die Verbindungen der Saugadern mit den Venen*» і «*Das Saugadersystem der Wirbelthiere*». Його препарати зберігаються в музеях Гейдельберга та Льєжа. У 1795 році Самуель Томас фон Зьоммеррінг (1755-1830) також розглядав патологічні особливості лімфатичних шляхів у своїй праці «*De morbis vasorum absorbentium corporis humani*».

Іншим внеском у розуміння анатомії лімфатичної системи відзначився французький анатом Марі Філіберт Констан Саппей (1810-1896), який опублікував свою роботу в «*Anatomie, physiologie, pathologie des vaisseaux lymphatiques considerés chez l'homme et les vertébrés*» (1874), зміг порохувати клапани в лімфатичних судинах, що значно поглибило знання з анатомії лімфатичної системи, зокрема лімфатичної системи шкіри та лімфатичної системи грудей [1, 11].

Польський патолог Альфред Бесядецький (1839-1889) здійснив великий внесок у вивчення лімфатичної системи шкіри. Завдяки своїм дослідженням він спростував панівну гіпотезу про те, що кровonosні капіляри в шкірі розташовані всередині лімфатичних судин. Вперше в історії він описав суміжне з'єднання лімфатичних та кровonosних судин.

У 1858 році Карл Фрідріх Вільгельм Людвіг (1816-1895) висунув гіпотезу про те, що лімфа – це фільтрат крові, який виділяється зі стінки капіляра під впливом внутрішньокапілярного тиску. Рудольф Петер Генріх Гейденгайн (1834-1897) мав іншу думку щодо гіпотези Людвіга, і в 1891 році припустив, що лімфа є активною секрецією лімфатичного ендотелію. Нарешті, Ернест Генрі Старлінг (1866-1927) показав, що лімфа виникає завдяки силам, які керують рухом рідини через стінку капіляра. Після цього британський лікар Вільям Хендлі здійснив значний внесок у розвиток хірургії

лімфатичних розладів. У 1908 році він представив свою техніку «лімфангіопластики», вводячи шовкові нитки підшкірно з метою створення каналу для лімфатичного дренажу. Від цієї методики врешті-решт відмовилися через післяопераційні інфекції та спонтанний викид стороннього матеріалу.

Румунський анатом Дімітру Герота (1867-1939) замінив ін'єкцію ртуті сумішшю олійної фарби синього кольору в скипидарі та ефірі за допомогою тонкої скляної трубки, але цей метод мав обмежене застосування. Останнім часом використання ін'єкцій неопренового латексу покращило підготовку музейних зразків лімфатичних шляхів. Латекс є ідеальним матеріалом для ін'єкцій лімфатичних шляхів, оскільки він тече без ризику розриву судин і через кілька хвилин твердне в еластичний матеріал. Британський хірург Джон Бернанд Кінмонт (1916-1982) реалізував лімфангіографію для рентгенологічної демонстрації лімфатичної системи, аж до новітніх методів лімфографії та лімфосцинтиграфії за допомогою індоціанінового зеленого, а також винаходу Рамоном Кабанасом у 1977 році терміну «сторожовий лімфатичний вузол», який описує першу групу лімфатичних вузлів, які отримують лімфатичний дренаж від пухлини [12].

У 1939 році Пол Патеке опублікував свою вражаючу роботу про лімфатичну систему серця. Він показав, що серцева лімфатична система ссавців перфузує всі три шари серця, субепікард, міокард і субендокард, і продемонстрував, що серцева лімфатична рідина виходить із субендокарда, проходить через міокард і стікає в місцеві лімфатичні вузли через субепікард.

Професор Мільтіадес Папамільтіадес (1910-1987), грецький анатом, відомий своїми дослідженнями багатьох компонентів лімфатичної системи, першим описав відділи дихальної лімфатичної системи: лімфатичні шляхи легеневої артерії, легеневі бронхи та легеневі сегменти. Він також дуже детально представив анатомію лімфатичних шляхів жіночих статевих органів. Крім того, досяг важливих віх у знанні лімфатичної системи в інших частинах тіла.

Леонетто Компаріні (1924-1999), який керував Інститутом анатомії людини Університету Сієни, досліджував структуру стінок «лімфатичного колектора» людини в поверхневих ділянках. Він продемонстрував, що лімфатичні судини можна розділити на три типи на основі морфології та молекулярних характеристик: лімфатичні капіляри, передзбірні лімфатичні судини (преколектори) та збиральні лімфатичні судини. У 1962 році він досліджував преколектори кінцівок людини і продемонстрував, що преколектори виникають із поглинаючої лімфатичної мережі та стікають у передвузлові колектори. Вони мають звивистий характер та мають різний діаметр. Він показав, що лімфатичні клапани розподілені по лімфатичних судинах нерівномірно, і довгі частини без клапанів можуть чергуватися з короткими частинами з двома або трьома близько розташованими клапанами. Згодом Компаріні описав м'язові елементи лімфатичної стінки,

які розташовані спірально. У 1958 році він здійснив дуже детальну ілюстративну реконструкцію лімфатичних судин печінки. Тривимірні графічні візуалізації були і залишаються надзвичайно оригінальними, оскільки спираліся саме на графічні реконструкції на основі гістологічних препаратів. Ці реконструкції продемонстрували зв'язок лімфатичної системи з навколишніми артеріальними та венозними судинами та жовчними протоками [13].

Зовсім недавно Компаріні та його співробітники виконали комп'ютерну реконструкцію поверхневих лімфатичних преколекторів нижньої кінцівки. Вони продемонстрували морфологічну та структурну різноманітність цих судин, показавши структурну



Альфред Бєсядецький

Дімітру Герота



Паоло Ассаліні



Бартоломео Паницца



Мільтіадес Панамільтіадес

Самуель Томас фон
ЗоммеррінгМарі Філіберт
Констан КанпейКарл Фрідріх
Вільгельм Людвіг

Ернест Генрі Старлінг

простоту поглинаючих лімфатичних шляхів, з яких вони походять в одних місцях, і структуру колекторів в інших. Лімфатичний преколектор характеризується нерівномірним калібром через обмежені частини, унікальне розташування м'язового компонента та нерегулярну, але постійну наявність клапанів, які розташовані не через рівні проміжки, як у колекторі. М'язові клітини спочатку ізольовані, а пізніше зливаються і розташовуються у формі спіралі навколо судини. Короткі збиральні судини протікають у преколектори і перед злиттям набувають тонкого і переривчастого м'язового шару. Профіль просвіту звивистий і нерівномірний, як у поглинаючої лімфатичної системи.

Крім того, Компаріні продемонстрував, що преколектори стегна людини характеризуються чергуванням частин із добре розвинутою м'язовою оболонкою та частин із поглинаючою структурою. Ці морфологічні особливості свідчать про те, що преколектори сприяють поглинанню рідини та просуванню лімфи. Часті міоендотеліальні контакти свідчать про те, що скорочення гладкої мускулатури регулюється локально.

Лімфатичні судини досліджувалися впродовж тривалого часу, але через труднощі їх візуалізації та відсутність доступних молекулярних інструментів, які б спеціально їх розпізнавали, до кінця 1990-х років не було зібрано точної інформації про молекулярні основи лімфангіогенезу і розробку терапевтичних стратегій для лікування розладів, у яких задіяні ці

Сторінки історії

судини. Візуалізація лімфатичних ендотеліальних клітин була значно покращена ідентифікацією лімфатичних специфічних біомаркерів, таких, як рецептор фактора росту судинного ендотелію (VEGFR)-3, фактор транскрипції *prospero homeobox 1* (PROX1), інтегральний мембранний глікопротеїн подопланін і рецептор гіалуронану 1 ендотелію лімфатичних судин (LYVE-1).

Після цих подій були здійснені нові відкриття про центральну нервову систему. У 2012 році вперше запропонована система дренивання центральної нервової системи мишей, яку називають глімфатичною системою. У 2017 році дослідники-новатори задокументували наявність глімфатичної системи в мозку людини. Це вважається шляхом очищення мозку, який використовує периваскулярні тунелі, утворені астрогліальними клітинами, для виведення розчинних відходів білків і метаболітів. Таким чином, це полегшує розподіл незамінних молекул, таких, як глюкоза, ліпіди, фактори росту та нейромодулятори. Цікаво, що дослідники нещодавно виявили, що глімфатична активність значно активніша під час сну, ніж під час неспання [1, 5, 13].

У 2015 році здійснено ще одне важливе відкриття щодо менінгеальної лімфатичної мережі. Дві групи незалежно один від одного показали, що мозкові оболонки мишей містять лімфатичну мережу. Це дослідження підтвердило забуте анатомічне відкриття Маскань в 1787 році щодо лімфатичної мережі мозку та спостереження лімфатичної мережі в твердій оболонці мозку шурів. У 2017 році група продемонструвала менінгеальні лімфатичні судини у людей за допомогою магнітно-резонансної томографії. Отже, нещодавно відкрита глімфатична система та менінгеальна лімфатична мережа функціонують як важливі системи транспорту рідини для центральної нервової системи і мозкових оболонок відповідно.

Візуалізація, а отже, знання лімфатичної системи були значно покращені завдяки введенню лімфографії. У 1931 році Ернані Монтейро вперше описав педальну лімфангіографію шляхом ін'єкції етіодизованої олії в підшкірний простір між пальцями ніг і подальшого проходження цього контрастного матеріалу через лімфатичні судини за допомогою рентгенографії. Джон Бернард Кінмонт здійснив важливий внесок у цю техніку візуалізації в 1952 році. Він використовував підшкірну ін'єкцію патентованого синього барвника, щоб знайти лімфатичні судини, після чого ввів рентгеноконтрастну речовину безпосередньо в ідентифіковану лімфатичну судину. Ця розробка значно сприяла дослідженням лімфатичної системи.

Запровадження методів візуалізації поперечного перерізу, таких, як комп'ютерна томографія, відвернуло увагу від лімфатичної системи головним чином через її складну трудомістку рентгенологічну візуалізацію. Десятиліттями радіологічній візуалізації лімфатичних судин не приділялося уваги. Лише нещодавно візуалізацією лімфи знову зацікавилися, що призвело до винаходу внутрішньовузлової контрастної ін'єкції. Динамічна внутрішньовузлова МР-

лімфангіографія з контрастним посиленням та використанням контрасту, який вводять у поверхневі пахові лімфатичні вузли, з подальшим відслідковуванням його поширення через заочеревинний простір у грудну протоку. Ця нова методика надала багато нових уявлень про анатомію та фізіологію кровотоку центральних (торако-абдомінальних) лімфатичних судин, які раніше не були візуалізовані у високій роздільній здатності та тривимірному зображенні. Динамічна внутрішньовузлова МР-лімфангіографія здійснила значний внесок у знання про патологію лімфатичної системи, такі, як витік з грудної протоки з подальшими хілотораксом. Крім того, цей спосіб може дозволити терапевтичне планування, наприклад емболізацію витоку.

Однією з ключових фігур цієї лімфатичної революції та «відродження», безсумнівно, є фінський дослідник Карі Кустаа Алітало (1952-сьогодні), який разом зі своєю групою та у співпраці з іншими міжнародними групами здійснив найважливіші відкриття щодо фактора росту/рецепторна система, яка контролює розвиток лімфатичних судин і лімфатичні метастази пухлин. Він вперше відкрив рецептор лімфатичного фактора росту, VEGFR-3, а потім виділив його перший ліганд VEGF-C, здійснивши значний внесок у характеристику іншого ліганду під назвою VEGF-D. Крім того, він розпочав дослідження, які показують, що лімфангіогенні фактори в пухлинах значно посилюють метастазування пухлини. Дійсно, розробка інгібітору сигналу VEGFR-3 визначила пригнічення пухлинного лімфангіогенезу та метастазування в регіонарні лімфатичні вузли. Серед виявлених інгібіторів лімфангіогенезу також виявлено розчинну форму VEGFR-3, яка виявилася потужним інгібітором сигналізації VEGF-C/VEGF-D і, як наслідок, новоутворення лімфатичних судин. Роль VEGFR-3 у захворюваннях людини також була підкреслена результатами гетерозиготних місенс-мутацій цього рецептора, які інактивують тирозинкіназний домен при первинній лімфедемі. У 2007 році Таммела та його колеги вперше продемонстрували, що лімфатичні судини можуть відрізнятися від лімфатичних капілярів у дорослих і що генна терапія VEGF-C може індукувати цей ключовий процес [14].

Хоча дослідження попереднього століття розглядали лімфатичну судинну систему як пасивну транзитну систему, останнім часом лімфатична система також була залучена до неочікуваних патологічних процесів - перехід від доброякісного до сильно диспластичного фенотипу пухлин товстої кишки через активність фактора транскрипції та лімфатичний маркер PROX1, або у фізіологічній діяльності - регуляція внутрішньоочного тиску та індукція периферичної толерантності через Aire-незалежну пряму презентацію антигену лімфатичними вузлами LEC [15].

Висновок. Усі вищевикладені важливі дослідження відкрили раніше немислимі перспективи

як для фундаментальних, так і для клінічних досліджень лімфатичної системи та судин та її фундаментальної ролі в широкому діапазоні захворювань людини. Крім того, дослідження останнього десятиліття проклали шлях до майбутніх терапевтичних розробок, таких, як лімфангіогенна терапія, яка може бути корисною для лікування серцево-судинних захворювань, або синтез нових ліків або антитіла, які пригнічують лімфангіогенез у пухлинах.

References

1. Natale G, Bocci G, Ribatti D. Scholars and scientists in the history of the lymphatic system. *J Anat.* 2017 Sep;231(3):417-29. DOI: 10.1111/joa.12644.
2. Irschick R, Siemon C, Brenner E. The history of anatomical research of lymphatics - From the ancient times to the end of the European Renaissance. *Ann Anat.* 2019 May;223:49-69. DOI: 10.1016/j.aanat.2019.01.010.
3. Wiśniewska K, Rybak Z, Szymonowicz M, Kuroпка P, Dobrzyński M. Review on the Lymphatic Vessels in the Dental Pulp. *Biology (Basel).* 2021 Dec;10(12):1257. DOI: 10.3390/biology10121257.
4. Shin M, Lawson ND. Back and forth: History of and new insights on the vertebrate lymphatic valve. *Dev Growth Differ.* 2021 Dec;63(9):523-35. DOI: 10.1111/dgd.12757.
5. Standring S. A brief history of topographical anatomy. *J Anat.* 2016 Jul;229(1):32-62. DOI: 10.1111/joa.12473.
6. Natale G, Limanaqi F, Busceti CL, Mastroiacovo F, Nicoletti F, Puglisi-Allegra S, et al. Glymphatic System as a Gateway to Connect Neurodegeneration From Periphery to CNS. *Front Neurosci.* 2021 Feb 9;15:639140. DOI: 10.3389/fnins.2021.639140.
7. Suy R, Thomis S, Fourneau I. The discovery of the

lymphatic system in the seventeenth century. Part II: the discovery of Chyle vessels. *Acta Chir Belg.* 2016 Oct;116(5):329-35. DOI: 10.1080/00015458.2016.1195587.

8. Natale G, Stouthandel MEJ, Van Hoof T, Bocci G. The lymphatic system in breast cancer: anatomical and molecular approaches. *Medicina (Kaunas).* 2021 Nov 19;57(11):1272. DOI: 10.3390/medicina57111272.

9. Shin M, Nozaki T, Idrizi F, Isogai S, Ogasawara K, Ishida K, Yuge S, Roscoe B, Wolfe SA, Fukuhara S, Mochizuki N, Deguchi T, Lawson ND. Valves are a conserved feature of the zebrafish lymphatic system. *Dev Cell.* 2019 Nov 4;51(3):374-86.e5. DOI: 10.1016/j.devcel.2019.08.019.

10. Bazigou E, Wilson JT, Moore JE. Primary and secondary lymphatic valve development: molecular, functional and mechanical insights. *Microvasc Res.* 2014 Nov;96:38-45. DOI: 10.1016/j.mvr.2014.07.008.

11. Vittet D. Lymphatic collecting vessel maturation and valve morphogenesis. *Microvasc Res.* 2014 Nov;96:31-7. DOI: 10.1016/j.mvr.2014.07.001.

12. Limet R. From Hippocrates to Harvey: twenty centuries of research on circulation. *Rev Med Liege.* 2010 Oct;65(10):562-8.

13. Pasipoularides A. Galen, father of systematic medicine. An essay on the evolution of modern medicine and cardiology. *Int J Cardiol.* 2014 Mar 1;172(1):47-58. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.12.166.

14. Sadeghi S, Ghaffari F, Heydarirad G, Alizadeh M. Galen's place in Avicenna's The Canon of Medicine: Respect, confirmation and criticism. *J Integr Med.* 2020 Jan;18(1):21-5. DOI: 10.1016/j.joim.2019.11.002.

15. Ozhathil DK, Tay MW, Wolf SE, Branski LK. A Narrative review of the history of skin grafting in burn care. *Medicina (Kaunas).* 2021 Apr 15;57(4):380. DOI: 10.3390/medicina57040380.

Відомості про авторів

Проняєв Дмитро Володимирович – д-р мед. наук, доцент, професор кафедри анатомії людини імені М.Г. Туркевича Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна.

<https://orcid.org/0000-0001-8096-4640>

Кривецький Віктор Васильович – д-р мед. наук, професор, завідувач кафедри анатомії людини ім. М.Г. Туркевича Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна.

<http://orcid.org/0000-0002-9902-1113>

Мельник Вероніка Василівна – студентка Івано-Франківського національного медичного університету, м. Івано-Франківськ, Україна.

Процак Тетяна Василівна – канд. мед. наук, доцент, доцент кафедри анатомії людини імені М.Г. Туркевича Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна.

Смеляненко Наталія Романівна – асистент кафедри анатомії людини імені М.Г. Туркевича Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна.

<https://orcid.org/0000-0002-7610-3474>

Волошин Володимир Леонідович – канд. біол. наук, асистент кафедри медичної біології та генетики Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна.

Information about the authors

Proniaiev Dmytro Volodymyrovych – Doctor of Medical Sciences, Professor at the Department of Human Anatomy named after M.H. Turkevych, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

<https://orcid.org/0000-0001-8096-4640>

Kryvetskyi Viktor Vasyliovych – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Human Anatomy named after M.H. Turkevych, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

<http://orcid.org/0000-0002-9902-1113>

Melnyk Veronika Vasyliivna – student of the Ivano-Frankivsk National Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Protsak Tetiana Vasyliivna – Doctor of Philosophy, Associate Professor at the Department of Human Anatomy named after M.H. Turkevych, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Сторінки історії

Banul Bohdana Yuriiivna – Doctor of Philosophy, Associate Professor at the Department of Human Anatomy named after M.H. Turkevych, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

<https://orcid.org/0000-0002-0994-6930>

Yemelianenko Nataliya Romanivna – assistant at the Department of Human Anatomy named after M.H. Turkevych, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

<https://orcid.org/0000-0002-7610-3474>

Voloshyn Volodymyr Leonidovych – Assistant at the Department of Medical Biology and Genetics, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Надійшла до редакції 20.11.22

Рецензент – проф. Боднар О.Б.

*© Д.В. Проняєв, В.В. Кривецький, В.В. Мельник,
Т.В. Процак, Н.Р. Ємельяненко, В.Л. Волошин, 2022*