

doi: 10.25005/2074-0581-2022-24-3-369-378

ФУНКЦИОНАЛЬНО-АНАТОМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЛИМФОВЕНОЗНОГО СОУСТЬЯ

Ш.Х. ГАНЦЕВ^{1,2}, Д.Т. АРЫБЖАНОВ³, Ш.Р. КЗЫРГАЛИН¹, К.Ш. ГАНЦЕВ¹, А.В. МАНСУРОВА¹, М.Ш. МИРЗОЕВ⁴

¹ Кафедра онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИДПО, Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Республика Башкортостан, Российская Федерация

² НИИ онкологии, Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Республика Башкортостан, Российская Федерация

³ Кафедра хирургических дисциплин № 2, Южно-Казахстанская медицинская академия, Шымкент, Республика Казахстан

⁴ Областной онкологический центр, Бокhtar, Республика Таджикистан

В статье представлен материал, отражающий общее представление о лимфатической системе и детальное описание строения терминального отдела грудного лимфатического протока (ГЛП) и лимфовеенозного соустья (ЛВС). Приведены их клинико-анатомические особенности функционирования, роль ЛВС в регуляции тока лимфы и разделении двух систем (кровеносной и лимфатической). Представленные данные расширяют понятия о морфологических и функциональных характеристиках левого центрального ЛВС, его клапанов и ГЛП, а также несут информацию об анатомической гетерогенности изучаемого комплекса тканей. Морфофункциональные характеристики строения данного соустья помогут расширить представления о логистике тока лимфы и механизме работы клапанов ЛВС.

Ключевые слова: лимфатическая система, грудной лимфатический проток, лимфовеенозное соустье, клапан.

Для цитирования: Ганцев ШХ, Арыбжанов ДТ, Кыргалин ШР, Ганцев КШ, Мансурова АВ, Мирзоев МШ. Функционально-анатомические особенности лимфовеенозного соустья. *Вестник Авиценны*. 2022;24(3):369-78. Available from: <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2022-24-3-369-378>

FUNCTIONAL AND ANATOMICAL FEATURES OF THE LYMPHOVENOUS JUNCTION

SH.KH. GANTSEV^{1,2}, D.T. ARYBZHANOV³, SH.R. KZYRGALIN¹, K.SH. GANTSEV¹, A.V. MANSUROVA¹, M.SH. MIRZOEV⁴

¹ Department of Oncology with Courses in Oncology and Pathological Anatomy of IDPO, Bashkir State Medical University, Ufa, Republic of Bashkortostan, Russian Federation

² Research Institute of Oncology, Bashkir State Medical University, Ufa, Republic of Bashkortostan, Russian Federation

³ Department of Surgical Disciplines № 2, South Kazakhstan Medical Academy, Shymkent, Republic of Kazakhstan

⁴ Regional Cancer Center, Bokhtar, Republic of Tajikistan

The article presents a general description of the lymphatic system and detailed characteristics of the structure of the terminal thoracic duct (TD) and lymphovenous junction (LVJ): their clinical and anatomical features, the role of LVJ in regulating lymph flow, and the separating two systems (circulatory and lymphatic). The presented data expand the concept of the structural and functional characteristics of the left central LVJ, its valves, and TD, and also provides information about the anatomical heterogeneity of the studied tissue complex. The morphological and functional characteristics of LVJ will help to better understand the logistics of the lymph flow and the mechanism of the LVJ valves' work.

Keywords: Lymphatic system, thoracic duct, lymphovenous junction, ostial valve.

For citation: Gantsev ShKh, Arybzhanov DT, Kzyrgalin ShR, Gantsev KSh, Mansurova AV, Mirzoev MSh. Funktsional'no-anatomicheskie osobennosti limfovenoznogo soust'ya [Functional and anatomical features of the lymphovenous junction]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2022;24(3):369-78. Available from: <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2022-24-3-369-378>

ВВЕДЕНИЕ

Лимфатическая система (ЛС) является частью сосудистой системы и осуществляет дополнительный (медленный, безнапорный) дренаж органов, коллатеральный по отношению к венам [1]. Хотя система кровообращения изучена широко, ЛС получила гораздо меньше научного и медицинского внимания из-за её «неуловимой» морфологии и таинственной патофизиологии [2]. Лимфовеенозное соединение (ЛВС), является частью грудного лимфатического протока (ГЛП), который считается главным транспортным сосудом лимфатической системы. Строение ЛВС изменчиво, зависит от строения и положения конечного отрезка лимфатического коллектора, его терминального клапана, венозных клапанов, механизм работы которых является уникальным и малоизученным. Предыдущие описания этих клапанов часто противоречат друг другу, а их точная форма и функция у человека остаются неясными [3].

INTRODUCTION

The lymphatic system (LS) is a part of the vascular system and provides additional (slow, non-pressure) drainage of organs, collateral to the veins [1]. Although the circulatory system has been extensively studied, the LS has received much less scientific and medical attention due to its "obscured" morphology and mysterious pathophysiology [2]. The lymphovenous junction (LVJ) is part of the thoracic duct (TD), which is considered the main transporting vessel of the lymphatic system. The morphology of the LVJ is variable, depending on the structure and position of the final segment of the lymphatic collector, its terminal valve, and venous valves, the working mechanism of which is unique and poorly understood. Previous descriptions of these valves often contradict each other, and their precise structure and function in humans remain unclear [3].

Интерес к этому соединению возрастает по мере осознания его роли в оттоке и регуляции потока лимфы, а также при заболеваниях различных органов и систем. Таким образом, несмотря на колоссальное значение ЛВС в организме, его роль и функция до сих пор остаются до конца неясными. Ответы на данные вопросы могут носить как фундаментальный, так и прикладной характер для анатомии.

В связи с этим, актуально изучение функциональных характеристик строения левого центрального ЛВС и определение его роли в логистике лимфы. Данное соустье имеет, действительно, исключительное значение, так как лимфа и кровь, как разновидности жидкой соединительной ткани в полостях сосудов, объединяют тканевые жидкости всех органов в их тканевых каналах в единую циркуляционную систему организма (гуморальная связь).

ГЛП и его роль в лимфатической системе

ЛС состоит из сетей лимфатических капилляров; внутриорганных лимфатических сосудов, отводящих лимфу из лимфатических капилляров; внеорганных лимфатических сосудов, отводящих лимфу из лимфатических сосудов органов в лимфатические узлы и более крупных лимфатических сосудов, отводящих лимфу из лимфоузлов в лимфатические стволы (правые и левые яремные, подключичные, бронхосредостенные, поясничные) и, далее, в лимфатические протоки, слева и справа впадающие в вены шеи в области левого и правого венозного угла Пирогова [4, 5].

ГЛП является крупнейшим сосудом лимфатической системы. Он отводит большую часть лимфы тела обратно в кровеносные сосуды через ЛВС. Обычно устье протока открывается в левый венозный угол или в конечный отдел образующих его вен [6]. Лимфа, впадающая в крупные вены, составляет менее 0,05% венозного возврата. Этот гораздо более медленный транспорт лимфы, примерно 8-12 л в день, половина объёма которой возвращается в большой круг кровообращения через лимфатические узлы, а другая половина – через крупные вены, и это заставляет систему выступать в качестве дополнительного резервуара для жидкостей, образующихся за счёт фильтрации плазмы через стенки микрососудов и интерстициальное пространство [7]. Лимфа содержит белок, пищевые липиды, метаболиты, электролиты, витамины, иммуноглобулины и лимфоциты.

В устье ГП имеется парный клапан, образованный внутренней его оболочкой, такие двустворчатые клапаны располагаются вдоль просвета ГЛП и, по разным источникам, насчитывают от 7 до 14 и препятствуют обратному току лимфы и забрасыванию крови из вены. Предыдущие описания этого клапана часто противоречат друг другу, а его точная форма и функция у человека остаются неясными [8].

Перед впадением в вены ГЛП и другие коллекторы часто образуют «дельту», т.е. разветвляются на более мелкие сосуды. Форма «дельты» и диаметр образующих её сосудов имеют значение при дренировании протока, которое применяется в клинике при тяжёлых заболеваниях, ожогах, отравлениях, особенно при реанимации больных. При этом, насыщенная токсическими веществами лимфа из шейной части ГЛП выводится из организма, очищается (подвергается лимфосорбции) и затем возвращается в одну из поверхностных вен.

Анатомическая гетерогенность терминального отдела ГЛП и ЛВС

Паттерн ветвления терминального отдела ГЛП (ТОГЛП) и расположение его впадения (ЛВС) в левый венозный угол сильно варьируют. ГЛП обычно впадает во внутреннюю яремную вену,

A deeper understanding of its role in the outflow and regulation of lymph flow, as well as in diseases of various organs and systems, increases interest in the LVJ. Thus, despite the high importance of LVJ in the body, its role is still not completely clear. The answers to these questions will be beneficial to both fundamental and applied anatomy.

In this regard, it is important to study the functional characteristics of the left central LVJ structure and determine its role in lymph flow logistics. This junction is, indeed, of exceptional importance, since lymph and blood, as types of liquid connective tissue in the vascular lumen, combine the tissue fluids of all organs in their tissue channels into a single circulatory system of the body.

TD and its role in the LS

The LS consists of networks of lymphatic capillaries, intra-organ lymphatic vessels that drain lymph from the lymphatic capillaries, extra-organ lymphatic vessels that collect lymph from the intra-organ lymphatic vessels and deliver it to the lymph nodes, and larger lymphatic vessels draining lymph from the lymph nodes to the lymphatic trunks (right and left jugular, subclavian, bronchomediastinal, lumbar) and, further, into the lymphatic ducts, entering the left and right veins of the neck in the region of the left and right Pirogov's venous angle [4, 5].

The TD is the largest vessel of the lymphatic system. It diverts most of the body's lymph back to the blood vessels via the LVJ. Usually, the ostium of the duct opens into the left venous angle or into the final segment of the veins forming it [6]. Lymph flowing into large veins accounts for less than 0.05% of venous return. This lymph flow is much slower, approximately 8-12 liters per day, half of which is returned to the systemic circulation through the lymph nodes and the other half - through the large veins, and this causes the system to act as an additional reservoir for fluids formed due to plasma filtration through the walls of microvessels and the interstitial space [7]. Lymph contains protein, dietary lipids, metabolites, electrolytes, vitamins, immunoglobulins, and lymphocytes.

At the TD ostium, there is a paired valve formed by its inner layer; such bicuspid valves are located along the lumen of the TD and, according to various sources, their number varies from 7 to 14, and they prevent the reverse flow of lymph and regurgitation of blood from the vein. Previous descriptions of this valve often contradicted each other, and its precise form and function in humans remain unclear [8].

Before joining the veins, the TD and other collectors often form a "delta", i.e. branch into smaller vessels. The shape of the "delta" and the diameter of the vessels forming it are important for the drainage of the duct, which is used in the treatment of serious illnesses, burns, and poisoning, especially in the resuscitation of patients. During this procedure lymph saturated with toxic substances from the cervical part of the TD is removed from the body, undergoes purification (through lymphosorption) and then returned to one of the superficial veins.

Anatomical heterogeneity of the terminal TD and LVJ

The branching pattern of the terminal part of the TD (TPTD) and the location of its confluence (LVJ) into the left venous angle are very variable. The TD usually drains into the internal jugular vein, subclavian vein, or directly into the venous angle. TD can

подключичную вену или непосредственно в венозный угол. ГЛП может существовать как один сосуд, тогда одиночный тип ТОГЛП остаётся единым на всём пути пролегания от уровня входа в грудную клетку и до ЛВС. Также ГЛП может иметь несколько терминальных ветвей, состоящих из двух или более протоков, сходящихся или расходящихся в любой точке, что определяется как множественный тип ТОГЛП, каждый тип при этом имеет собственное сообщение с венами. Терминальное расширение (ампула, мешочек, ампулярное расширение) ГЛП также часто описывается [9], и может присутствовать у 40% людей. В некоторых исследованиях сообщается, что ГЛП заканчивается в лимфатическом мешке.

У людей диаметр ТОГЛП колеблется от 2 до 5 мм [10]. При наличии нескольких протоков в ТОГЛП диаметр колеблется от 0,5 до 3 мм на каждый проток. Этот диаметр увеличивается с возрастом примерно на 0,02 мм за год жизни [11], хотя связь между возрастом и диаметром оспаривается [10]. ГЛП косо проникает в венозную стенку и сужается, открываясь в просвет прилегающей вены.

В ТОГЛП различают два типа клапанов: один длинный двустворчатый «лоскутчатый» устьевой клапан, расположенный в месте открытия ЛВС, и несколько более коротких двустворчатых полулунных клапанов, расположенных проксимальнее ТОГЛП перед ЛВС. Устьевой клапан состоит из двух лоскутных створок. Эти створки обычно расположены косо по отношению к терминальному просвету ГЛП из-за косо прикрепления ГЛП к стенке вены, располагая одну из створок анатомически выше другой.

У человека первый двустворчатый полулунный клапан часто располагается в пределах 10 мм от устья клапана в ТОГЛП. Проксимальнее этого с переменными интервалами 2,5-12 мм наблюдаются несколько других двустворчатых полулунных клапанов. Створки двустворчатых полулунных клапанов выходят в просвет ГЛП, предотвращая ретроградный кровоток. Полулунные клапаны variabelно распределены по ходу ГЛП с наибольшим их количеством в шейном отделе. Эти клапаны обычно двустворчатые (рис. 1, 2А, 2В), хотя иногда могут формироваться трёх- и одностворчатые клапаны (рис. 2С, 2Д). Положение клапана связано с участками повышенного давления из-за сдавливания соседними структурами средостения, например, там, где ГЛП пересекается аортой и пищеводом [12].

По некоторым данным зарубежных исследователей было выявлено, что исследования трупов показывают частоту обнаружения ЛВС от 74% до 100%. При этом, используя ультразвуковое исследование *in vivo* [10], можно было визуализировать ТОГЛП в 96% случаев, но клапаны, расположенные непосредственно в ЛВС, были видны только у 40% участников исследования (n=585) [13].

Таким образом, ЛВС и ТОГЛП снабжены уникальным механизмом клапанной системы, который способен регулировать ток лимфы и предотвращать заброс крови в лимфатический коллектор. Несмотря на это, по до конца невыясненным причинам, в ряде случаев, клапаны в ТОГЛП и ЛВС могут и вовсе отсутствовать, что говорит об анатомической гетерогенности данного комплекса.

Рис. 1 Макропрепарат клапана ЛВС (собственные данные, фотография объективом 50 мм, F 1.8). Пример асимметричного двустворчатого полулунного клапана. Свободные края створок клапана сливались с обеих сторон, образуя два контрфорса (чёрные стрелки)

Fig. 1 Gross specimen of the ostial valve (own data, photograph with a 50 mm lens, F 1.8). An example of an asymmetric bicuspid semilunar valve. The free edges of the valve flaps merged on both sides, forming two abutments (black arrows)

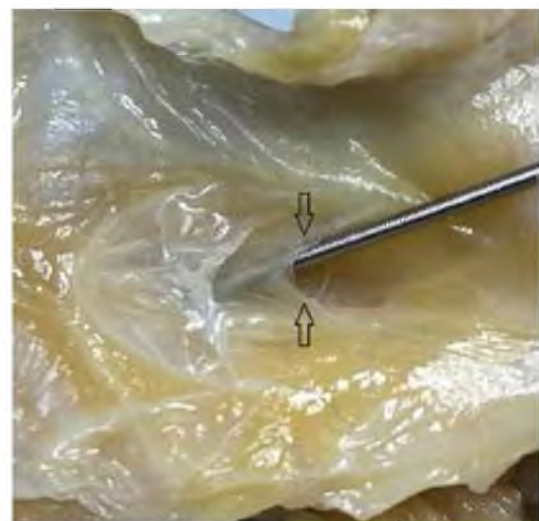
exist as a single duct, in this case, a single type of TPTD persists along the entire path from the level of the thoracic outlet to the LVJ. TD may also have several terminal branches, consisting of two or more ducts, converging or diverging at any point, which is defined as a multiple type of TPTD, while each branch has its own communication with the veins. Terminal dilatation (ampulla, pouch, ampullary dilatation) of TD is also often described [9], and may be present in 40% of people. Some studies report that TD ends up in the lymph sac.

In humans, the diameter of TPTD ranges from 2 to 5 mm [10]. In the presence of several ducts in TPTD, the diameter ranges from 0.5 to 3 mm for each duct. This diameter increases with age by about 0.02 mm per year of life [11], although the relationship between age and diameter is disputed [10]. TD obliquely penetrates the venous wall and narrows, opening into the lumen of the receiving vein.

Two types of valves are distinguished in TPTD: one long bicuspid “patchy” ostial valve located at the opening of the LVJ, and several shorter bicuspid semilunar valves located proximal to the TPTD before the LVJ. The ostial valve consists of two patchy cusps. These cusps are usually located obliquely with respect to the terminal lumen of the TD due to the oblique attachment of the TD to the vein wall, placing one of the cusps anatomically higher than the other.

In humans, the first bicuspid semilunar valve is often located within 10 mm of the orifice of the valve in the TPTD. Proximal to it, several other bicuspid semilunar valves are observed at variable intervals of 2.5-12 mm. The leaflets of the bicuspid semilunar valves protrude into the lumen of the TD, preventing retrograde blood flow. The semilunar valves are variably distributed along the TD, with the largest number in the cervical region. These valves are usually bicuspid (Figures 1, 2A, 2B), although tricuspid and unicuspid valves can occasionally be seen (Figures 2C, 2D). The position of the valve is associated with areas of increased pressure due to compression by adjacent structures of the mediastinum, for example, where the TD is crossed by the aorta and esophagus [12].

According to some data, the frequency of detection of LVJ in the cadavers varies from 74% to 100%. At the same time, using *in vivo* ultrasound [10], it was possible to visualize TPTD in 96% of cases, but the valves located directly in the LVJ were visible only in 40% of study participants (n=585) [13].



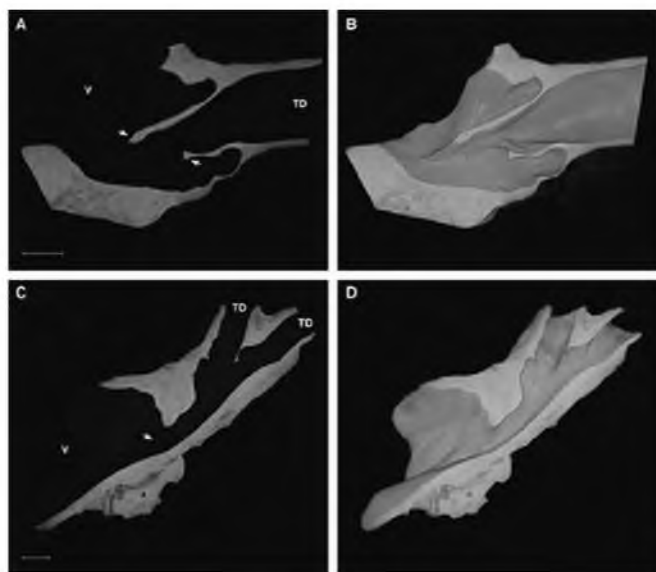


Рис. 2 Микрокомпьютерная томография клапанных и бесклапанных ЛВС (масштабная линейка А, В – 1 мм; С, D – 0,7 мм). А – двустворчатый полулунный клапан (стрелки); В – объемная визуализация разреза А; С – бесклапанный ЛВС (стрелка); D – объемная визуализация разреза С; V – венозный просвет; TD – грудной проток [8]

Fig. 2 Microcomputed tomography of valvular and valveless LVJ (scale bar A, B – 1 mm; C, D – 0.7 mm). A – bicuspid semilunar valve (arrows); B – volumetric visualization of section A; C – valveless LVJ (arrow); D – volumetric visualization of section C; V – venous lumen; TD – thoracic duct [8]

Thus, LVJ and TPTD are equipped with a unique mechanism of the valvular system, which is able to regulate the lymph flow and prevent blood from regurgitation into the lymphatic collector. Despite this, for completely unclear reasons, in some cases, valves in TPTD and LVJ may be completely absent, which indicates the anatomical heterogeneity of this complex.

Histological structure of TPTD and LVJ

The TD wall consists of three well-developed layers: intima, media, and adventitia. In the terminal region, the TD has a thin intima formed by endothelial cells and a thin subendothelial layer. The subendothelial layer consists of a complex of longitudinally and obliquely arranged smooth muscle cells and connective tissue. Laminin, fibronectin, and collagen types I and III are present in it. Unlike the rest of the TD, its terminal part is devoid of an internal elastic lamina. The middle layer contains several compact circular smooth muscle fibers, elastic fibers, and type I and III collagen fibers. Adventitia is the thickest layer of the TD and includes a connective tissue complex of laminin, and collagen type I and III. The wall thickness in young people is approximately 0.45 mm, decreasing by about 20% in older people with predominantly smooth muscle cell loss.

It was also determined that the LVJ has a thinner intima, consisting of a thin endothelium and a thicker subendothelial layer [14]. The endothelium is clearly distinguished by staining, and the subendothelial layer is characterized by the presence of smooth muscle cells, elastic, and collagenous fibers. LVJ contains an internal elastic lamina, which forms a thin mesh-like structure in contrast to the TPTD. In addition, the elastic lamina is surrounded by two or three layers of longitudinally arranged smooth muscle cells. In the media, thin muscle fibers are found, forming bundles arranged longitudinally, some of which run in different directions. This layer contains loose connective tissue (including type I and III collagen) and elastic fibers. The layer of smooth muscle fibers of the TD wall extends to the bases of the cusps of the ostial valves, but not to the cusps themselves [15].

Thus, the histological structure of the LVJ is a unique combination of muscle, connective tissue and elastic fibers (Fig. 3). The coordinated contraction of the muscle bundles and the muscle

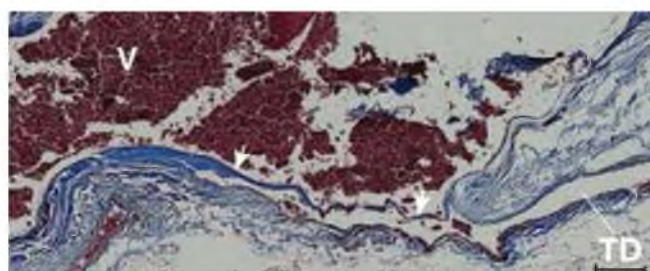
Особенности гистологического строения ТОГЛП и ЛВС

Стенка ГЛП состоит из трёх хорошо развитых слоёв: интимы, меди и адвентиции. В терминальной области ГЛП имеет тонкую интиму, образованную эндотелиальными клетками, и тонкий субэндотелиальный слой. Субэндотелиальный слой состоит из комплекса продольно и косо расположенных гладкомышечных клеток и соединительной ткани. Присутствуют ламинин, фибронектин и коллаген I и III типов. В отличие от остальной части ГЛП, терминальная его часть лишена внутренней эластичной пластинки. Средний слой содержит несколько компактных кольцевых гладкомышечных волокон, эластических волокон и коллагеновых волокон типа I и III. Адвентиция имеет наибольшую толщину стенки ГЛП и включает соединительнотканый комплекс ламинина и коллагена типа I и III. Толщина стенки у молодых людей составляет примерно 0,45 мм, уменьшаясь примерно на 20% у пожилых людей с потерей преимущественно гладкой мускулатуры.

По данным зарубежных исследователей было также определено, что ЛВС имеет более тонкую интиму, состоящую из тонкого эндотелия и более толстого субэндотелиального слоя [14]. Эндотелий чётко выделяется при окрашивании, а субэндотелиальный слой характеризуется наличием гладкомышечных клеток, эластических и коллагеновых волокон. ЛВС содержит внутреннюю эластическую пластинку, в отличие от терминальной стенки ГЛП, образующую тонкую сеткообразную структуру. Кроме того, пластинку окружают два-три слоя продольно расположенных гладкомышечных клеток. В меди обнаруживаются тонкие мышечные волокна, образующие пучки, расположенные продольно, некоторые из которых ориентированы в других направлениях. В этом слое обнаруживаются редкая соединительная ткань (включая коллаген I и III типов) и эластические волокна. Слой гладких мышечных волокон стенки ГЛП распространяется на основания створок устьевых клапанов, но не на сами створки [15].

Рис. 3 Микрофотография ЛВС (трихромное окрашивание по Массону, масштабная линейка – 200 мкм). ГЛП (TD) сливается с веной (V) по касательной. Клапан в ЛВС имеется (стрелки). Коллаген окрашивается в синий цвет, гладкомышечные клетки (и эритроциты) – в красный цвет [8]

Fig. 3 Micrograph of LVJ (Masson's trichrome staining, scale bar – 200 μ m). TD tangentially merges with the vein (V). There is a valve in the LVJ (arrows). Collagen stains blue, smooth muscle cells (and erythrocytes) stain red [8]



Таким образом, гистологическое строение ЛВС представляет собой уникальное сочетание мышечной, соединительной тканей и эластических волокон (рис. 3). Координированное сокращение мышечных пучков и мышечного сфинктера способствует укорочению и сужению устьевого отрезка лимфатического коллектора, регулируя ток лимфы.

Функционирование ЛВС

Механизм функционирования ЛВС по сей день является малоизученным. Ряд авторов утверждает, что несколько факторов определяют давление в ТОГЛП. Продукция и объём лимфы в ГЛП являются важными детерминантами давления в ТОГЛП. При повышении продукции лимфы и увеличении объёма ГЛП у собак наблюдалось повышение давления в ТОГЛП [16]. Это также наблюдалось в других исследованиях на собаках с использованием положительного давления в конце выдоха и с нагрузкой жидкостью. Эти исследования показали, что повышение давления в ТОГЛП является результатом повышенной продукции лимфы и увеличения её объёма, что и является движущей силой лимфотока в ГЛП [17, 18].

Давление в ТОГЛП также зависит от передаваемых пульсаций аорты. При измерении давления в ТОГЛП у людей и собак наблюдались небольшие колебания в 2 мм Hg, коррелирующие с частотой сердечных сокращений [19, 20]. Регулярная компрессия ГЛП соседней аортой способствует антеградному току лимфы при наличии двустворчатых клапанов [20].

Наблюдения за людьми и животными выявили циклические изменения терминального давления в ЛВС, которые коррелируют с дыхательным циклом. В периоды апноэ циклические изменения давления в ТОГЛП и ЛВС, наблюдаемые при дыхании, утрачиваются [19]. Исследования на собаках показывают, что ТОГЛП поддерживает градиент давления, при котором давление в нём выше, чем в принимающей вене, в течение всего времени нормального спокойного дыхания. Величина этого градиента снижается во время вдоха и достигает пика во время выдоха. Градиент колеблется от 2 до 8 мм Hg на протяжении всего дыхательного цикла [19].

Было обнаружено, что напряжение венозной стенки является основным фактором, определяющим открытие и закрытие устьев клапана у трупных образцов. Устьевой клапан уникален тем, что его проходимость зависит от напряжения венозной стенки. Когда стенка вены находится под напряжением, створки устьевого клапана натягиваются, и две створки встречаются посередине. Это закрывает отверстие ЛВС и предотвращает ток лимфы через него [15, 19]. Хотя прямой визуализации устьевого клапана при нормальной физиологии у живых пациентов не проводилось, считается, что устьевой клапан закрывается в начале выдоха. Это соответствует внезапному повышению давления в ТОГЛП и центрального венозного давления (ЦВД) с последующим прекращением антеградного лимфотока в ТОГЛП, упомянутого ранее [19, 21]. Устьевые клапаны открываются, когда натяжение стенок вены снижается, а створки устьев клапанов отступают к краям отверстия ЛВС, обеспечивая антеградный кровоток [15, 19]. Считается, что это происходит во время вдоха, когда ЦВД, напряжение венозной стенки и величина градиента давления между ТОГЛП и венозной стенкой уменьшаются [16, 19, 20]. Полулунные клапаны, обнаруженные в ТОГЛП, закрываются, когда происходит ретроградный ток лимфы, заполняя створки и соприкасаясь с ними. Следовательно, в отличие от устьевого клапана, эти полулунные клапаны открываются во время антеградного потока и закрываются, чтобы предотвратить ретроградный поток, независимо от напряжения стенки ГЛП [15, 19, 22].

sphincter contributes to the shortening and narrowing of the ostial segment of the lymphatic collector, regulating the lymph flow.

LVJ operation

The mechanism of LVJ functioning to this day is poorly understood. A number of authors suggest that several factors determine the pressure in TPTD. The production and volume of lymph in the TD are important determinants of pressure in the TPTD. With an increase in lymph production and an increase in the volume of TD in dogs, pressure in the TPTD also increases [16], as was confirmed in other studies in dogs using positive pressure at the end of expiration and fluid loading. These studies have shown that the increase in pressure in TPTD is a result of the increased production of lymph and an increase in its volume, which is the driving force of lymph flow in the TD [17, 18].

The pressure in the TPTD also depends on the transmitted aortic pulsations. When measuring pressure in TPTD in humans and dogs, small (2 mm Hg) fluctuations were observed, correlating with heart rate [19, 20]. Regular compression of the TD by the adjacent aorta promotes antegrade lymph flow in the presence of bicuspid valves [20].

Cyclical changes in terminal pressure in the LVJ correlate with the respiratory cycle, as was observed in dogs and people. During periods of apnea, cyclic changes in pressure in the TPTD and LVJ observed during respiration are lost [19]. Studies in dogs show that TPTD maintains higher pressure than in the receiving vein during the entire time of quiet breathing. The magnitude of this gradient decreases during inspiration and peaks during expiration. The gradient varies from 2 to 8 mm Hg throughout the entire respiratory cycle [19].

It has been found that venous wall tension is the main factor determining the opening and closing of valve orifices in cadaveric specimens. The ostial valve is unique in that its permeability depends on the tension of the venous wall. When the vein wall is under tension, the cusps of the valve tighten and the two cusps meet in the middle of the duct. This closes the LVJ lumen and prevents lymph flow through it [15, 19]. Although direct visualization of the ostial valve has not been obtained in patients in physiological condition, it is believed that the ostial valve orifice closes at the beginning of expiration. It is in agreement with an observation of a sudden increase in pressure in the TPTD and central venous pressure (CVP) with subsequent cessation of antegrade lymph flow in the TPTD mentioned earlier [19, 21]. The ostial valves open when the tension of the vein walls decreases, and the cusps recede towards the edges of the LVJ lumen, providing antegrade blood flow [15, 19]. It is believed that this occurs during inspiration, when the CVP, the tension of the venous wall, and the magnitude of the pressure gradient between TPTD and the venous wall decrease [16, 19, 20]. The semilunar valves in TPTD close, when retrograde lymphatic flow occurs, filling the cusps and coming into contact with them. Therefore, unlike the ostial valve, these semilunar valves open during antegrade flow and close to prevent retrograde flow, regardless of TD wall tension [15, 19, 22].

Venous reflux in TPTD

In published studies, there is insufficient data to unequivocally determine whether venous blood reflux in TPTD is a physiological or pathological phenomenon. Anatomically, the ostial

Венозный рефлюкс в ТОГЛП

В опубликованных исследованиях недостаточно данных для однозначного определения, является ли рефлюкс венозной крови в ТОГЛП физиологическим или патологическим явлением. Анатомически устьевого клапан с косым впадением ГЛП в венозную стенку и сужением просвета ГЛП в ЛВС ограничивает ретроградный поток через ЛВС. Физиологически ограничение ретроградного кровотока наблюдается даже тогда, когда венозное давление оттока превышает давление притока в ГЛП. Визуализирующие исследования выявляют венозный контрастный рефлюкс у 9-20% пациентов при компьютерной томографии и у 10% при УЗИ высокого разрешения [10, 11, 23]. УЗИ высокого разрешения также показало, что рефлюкс венозной крови был ограничен двустворчатными полулунными клапанами в проксимальном отделе ГЛП [10]. У потенциально здоровых обследуемых это объяснялось некоторой степенью клапанной недостаточности, с предположением, что это патология [10]. Среди ТОГЛП, наблюдаемых Seeger M et al (2009), 0,3% не содержали устьевых или полулунных клапанов. В указанных двух наблюдениях наблюдалось увеличение диаметра ТОГЛП на 200-400% во время пробы Вальсальвы [10]. Эти механизмы, предотвращающие венозный рефлюкс, вероятно, защищают тонкостенный ТОГЛП от чрезмерного растяжения в нормальных физиологических состояниях.

Тромбоцитарно-опосредованный гемостаз в ЛВС

По данным научной литературы, опосредованный тромбоцитами гемостаз в ЛВС предотвращает обратный ток венозной крови в лимфатическую систему и необходим как для установления, так и для поддержания сегрегации крови и лимфы [24]. В отличие от гемостаза, опосредованного тромбоцитами, который возникает после повреждения эндотелиальных клеток в кровеносных сосудах, тромбоцитарный гемостаз в ЛВС включает взаимодействие тромбоцитов с неповрежденными лимфатическими эндотелиальными клетками в ЛВС. Это взаимодействие активирует тромбоциты, что приводит к образованию тромбоцитарной пробки и образованию тромба именно в ЛВС [24]. Пионерские исследования Abtahian F et al (2003), проведенные в лаборатории Кана, определили роль гемопоэтических клеток в разграничении крови и лимфы с использованием мышей, лишённых иммунных рецепторов, активируемых сигнальными белками тромбоцитов, цитозольным белком 2 лимфоцитов (Lcp2, также известным как Slp76) или ассоциированная с селезёнкой тирозинкиназа (Syk) [25]. У этих мышей были обнаружены заполненные кровью лимфатические сосуды, хилоторакс и хилёзный асцит, демонстрирующие нарушение лимфатической системы [24-26]. Облучённые мыши дикого типа, которым трансплантировали гемопоэтические клетки с дефицитом Lcp2, повторяли фенотип мышей с нокаутом Lcp2, подтверждая представление о том, что Lcp2 и Syk необходимы именно для функционирования гемопоэтических клеток, в частности для разграничения кровь-лимфа [25, 27], таким образом, подтверждая роль гемопоэтических клеток в непосредственной связи с ЛВС.

Эти результаты поднимают интересный вопрос: как тромб в ЛВС предотвращает обратный ток венозной крови, но обеспечивает беспрепятственный антероградный ток лимфы? Недавняя работа продемонстрировала, что геликазный хромодомен ДНК-связывающего белка 4 (Chd4), компонент репрессивного комплекса белков ремоделинга хроматина (NuRD), необходим для установления разделения кровь-лимфа у мышей [28]. LEC-специфическое (лимфатические эндотелиальные клетки (lymphatic endothelial cells)) удаление Chd4 у мышей увеличивает

valve together with an oblique influx of TD into the venous wall and narrowing of the lumen of the TD in the LVJ limit the retrograde flow through the LVJ. Physiologically, restriction of retrograde blood flow is observed even when the venous outflow pressure exceeds the inflow pressure in the TD. Imaging studies reveal venous contrast reflux in 9-20% of patients on computed tomography and in 10% on high-resolution ultrasound images [10, 11, 23]. High-resolution ultrasound also showed that venous reflux was limited to bicuspid semilunar valves in the proximal TD [10]. In potentially healthy subjects, this was explained by some degree of valvular insufficiency, with the assumption that this is a pathological phenomenon [10]. Among the TPTDs observed by Seeger M et al (2009), 0.3% did not contain ostial or semilunar valves. In these two observations, an increase in the diameter of the TPTD by 200-400% was observed during the Valsalva maneuver [10]. These mechanisms that prevent venous reflux are likely to protect thin-walled TPTD from overstretching under normal physiological conditions.

Platelet-mediated hemostasis in the LVJ

According to the literature data, platelet-mediated hemostasis in the LVJ prevents the backflow of venous blood into the lymphatic system and is required both to establish and maintain segregation of blood and lymph [24]. Unlike platelet-mediated hemostasis, which occurs when endothelial cells in blood vessels are damaged, platelet-mediated hemostasis in the LVS involves the interaction of platelets with intact lymphatic endothelial cells of the LVS. This interaction activates platelets, which leads to the formation of a platelet plug and a thrombus particularly in the LVS [24]. Pioneer studies (Abtahian F et al, 2003) have defined the role of hematopoietic cells in blood-lymph separation using mice lacking the hematopoietic intracellular signaling protein SLP-76 or Syk [25]. Blood-filled lymphatic vessels, chylothorax, and chylous ascites have been found in these mice, demonstrating a disorder of the lymphatic system [24-26]. Irradiated wild-type mice transplanted with Lcp2-deficient hematopoietic cells replicated the phenotype of Lcp2 knockout mice, confirming the idea that Lcp2 and Syk are necessary for the functioning of hematopoietic cells, in particular, for blood-lymph separation [25, 27], thus confirming the role of hematopoietic cells in direct connection with the LVJ.

These results raise an interesting question: how does a thrombus in the LVJ prevent backflow of venous blood but ensure unimpeded anterograde lymphatic flow? Recent study demonstrated that Chromodomain-Helicase-DNA-Binding Protein 4 (CHD4), a component of the chromatin remodeling protein repressive complex (NuRD), is required to establish blood-lymph separation in mice [28]. LEC-specific (lymphatic endothelial cells) deletion of CHD4 in mice increases the expression of the Plau gene-encoded urokinase plasminogen activator, an anticoagulant enzyme, leading to thrombus dissolution in the LVJ. Genetic deletion of the Plau gene abolished both thrombus formation and defective blood-lymph separation in CHD4 null embryos. Despite the rescue of the embryonic phenotype, CHD4-null/Plau null pups did not recover at birth, suggesting Plau-independent clot dissolution at a later stage of development [28]. Currently, three models have been proposed to explain how LVJ can maintain direct lymph flow and prevent blood reflux [29]. First, the dynamic lymphovenous clot model suggests that thrombi in the LVJ block retrograde blood flow, increasing pressure in the jugular lymphat-

экспрессию активатора плазминогена урокиназы, кодируемого геном *Plau*, антикоагулянтного фермента, что приводит к растворению тромба в ЛВС. Генетическая делеция гена *Plau* устраняла как образование тромбов, так и дефект разделения кровь-лимфа у эмбрионов с нулевым *Chd4*. Несмотря на спасение эмбрионального фенотипа, *Chd4*-null/*Plau* нулевые детёныши не восстанавливались при рождении, что свидетельствует о независимом от *Plau* растворении сгустка на более позднем этапе развития [28]. В настоящее время предложено три модели для объяснения того, как ЛВС может поддерживать прямой отток лимфы и предотвращать рефлюкс крови [29]. Во-первых, модель динамического лимфопенозного сгустка предполагает, что тромбы в ЛВС блокируют ретроградный кровоток, повышая давление в ярённом лимфатическом мешке или грудном протоке. Повышенное лимфатическое давление превышает пороговое значение, смещает тромб и обеспечивает транзитный антероградный ток лимфы [29]. Во-вторых, модель покоящегося клапана, опосредованного давлением, предполагает, что некоторые ЛВС обеспечивают антероградный ток лимфы, в то время как другие предотвращают ретроградный венозный кровоток [29]. Наконец, модель лизиса лимфатической жидкости утверждает, что прямой ток лимфы возникает, когда факторы лизиса сгустка накапливаются в лимфе в непосредственной близости от ЛЕС. Локальное повышение этих факторов способствует растворению тромба и транзитному антероградному току лимфы. Напротив, контакт венозной крови с ЛЕС устраняет локальное накопление литических факторов, способствуя образованию сгустков и восстанавливая сегрегацию крови и лимфы [29].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Терминальный отдел грудного лимфатического протока характеризуется выраженной анатомической изменчивостью и сложными физиологическими и функциональными механизмами, управляющими током лимфы в месте соединения грудного лимфатического протока с венозной системой. Уникальный клапанный комплекс лимфопенозного соустья, который по данным авторов, может, как присутствовать, так и отсутствовать вообще, способен под влиянием таких факторов, как давление (напряжение венозной стенки), пульсация аорты, объём лимфы и дыхательный цикл, самостоятельно регулировать ток лимфы в системе, однако точный механизм функционирования исследуемого анатомического образования остаётся малоизученным. Таким образом, несмотря на колоссальное значение лимфопенозного соединения в организме, его роль и функция до сих пор остаются до конца неясными. Существует потребность в дальнейшем детальном исследовании анатомии, нормальной физиологии грудного лимфатического протока и лимфопенозного соустья.

ic sac or TD. Elevated lymphatic pressure exceeds the threshold value, displaces the thrombus, and provides transient antero- grade lymph flow [29]. Second, the pressure-mediated resting valve model suggests that some LVJs provide antero- grade lymph flow, while others prevent retrograde venous flow [29]. Finally, the lymphatic fluid lysis model shows that direct lymph flow occurs when clot lysis factors accumulate in the lymph in close proximity to the LEC. A local increase of these factors contributes to the dissolution of the thrombus and transient antero- grade lymph flow. On the contrary, contact of venous blood with LEC eliminates the local accumulation of lytic factors, promoting the formation of clots and restoring blood and lymph segregation [29].

CONCLUSION

The terminal TD is characterized by pronounced anatomical variability and complex physiological and functional mechanisms that control the lymph flow at the junction of the TD and the venous system. The unique valvular complex of the LVJ, which, according to the authors, may or may not be present at all, is able, under the influence of certain factors, such as pressure (venous wall tension), aortic pulsation, lymph volume and respiratory cycle, to independently regulate the lymph flow in the system, however, the exact mechanism of functioning of the studied anatomical structure remains poorly understood. Thus, despite the high importance of the LVJ in the body, its role and function are still not completely clear. There is a need for further detailed study of the anatomy and normal physiology of the TD and LVJ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Петренко ВМ. Лимфатическая система: определение. *Успехи современного естествознания*. 2011;3:23-7.
2. Осикбаева СО, Даутова МБ, Бауэдимова АМ. Лимфатическая система и её важность для организма. *Вестник КазНМУ*. 2017;2:237-40.
3. Петренко ВМ. Лимфатическая и лимфоидная системы: определение. *Известия высших учебных заведений, Поволжский регион*. 2009;4(12):12-20.
4. Байтингер ВФ, Дудников АВ, Курочкина ОС. История изучения лимфатической системы. *Вопросы реконструктивной и пластической хирургии*. 2017;3:67-73.

REFERENCES

1. Petrenko VM. Limfaticeskaya sistema: opredelenie [Lymphatic system: Definition]. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya*. 2011;3:23-7.
2. Osikbaeva SO, Dautova MB, Bauedimova AM. Limfaticeskaya sistema i eyo vazhnost' dlya organizma [The lymphatic system and its importance for the body]. *Vestnik KazNMU*. 2017;2:237-40.
3. Petrenko VM. Limfaticeskaya i limfoidnaya sistemy: opredelenie [Lymphatic and lymphoid systems: Definition]. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy, Povolzhskiy region*. 2009;4(12):12-20.
4. Baytinger VF, Dudnikov AV, Kurochkina OS. Istoriya izucheniya limfaticeskoy sistemy [The history of the study of the lymphatic system]. *Voprosy rekonstruktivnoy i plasticheskoy khirurgii*. 2017;3:67-73.

5. Gantsev SH, Gantsev K, Kzyrgalin S. *Atlas of Lymphatic System in Cancer: Sentinel Lymph Node, Lymphangiogenesis and Neolymphogenesis*. Switzerland: Springer Nature AG; 2020. 62 p.
6. Standing S. *Gray's Anatomy International Edition: The Anatomical Basis of Clinical Practice 41 edition*. Amsterdam: Elsevier Health Sciences; 2015. 1584 p.
7. Breslin JW, Yang Y, Scallan JP, Sweat RS, Adderley SP, Murfee WL. Lymphatic vessel network structure and physiology. *Comprehensive Physiology*. 2019;9:207-99. Available from: <https://doi.org/10.1002/cphy.c180015>
8. O'Hagan LA, Windsor JA, Phillips ARJ, Itkin M, Russell PS, Mirjalili SA. Anatomy of the lymphovenous valve of the thoracic duct in humans. *J Anat*. 2020;236(6):1146-53. Available from: <https://doi.org/10.1111/joa.13167>.
9. Bautch VL, Caron KM. Blood and lymphatic vessel formation. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2015;7(3):a008268. Available from: <https://doi.org/10.1101/cshperspect>
10. Seeger M, Bewig B, Günther R, Schafmayer C, Vollnberg B, Rubin D, et al. Terminal part of thoracic duct: High-resolution US imaging. *Radiology*. 2009;252(3):897-904. Available from: <https://doi.org/10.1148/radiol.2531082036>
11. Kammerer FJ, Schlude B, Kuefner MA, Schlechtweg P, Hammon M, Uder M, et al. Morphology of the distal thoracic duct and the right lymphatic duct in different head and neck pathologies: An imaging based study. *Head & Face Medicine*. 2016;12:15. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13005-016-0108-y>
12. Bernier-Latmani J, Petrova TV. Intestinal lymphatic vasculature: Structure, mechanisms and functions. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14(9):510-26. Available from: <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.79>
13. Wang HW, Escott AB, Phang KL, Petrov MS, Phillips AR, Windsor JA. Indications, techniques, and clinical outcomes of thoracic duct interventions in patients: A forgotten literature? *J Surg Res*. 2016;204(1):213-27. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jss.2016.04.050>
14. Shimada K, Sato I. Morphological and histological analysis of the thoracic duct at the jugulo-subclavian junction in Japanese cadavers. *Clinical Anatomy*. 1997;10:163-72.
15. El Zawahry MD, Sayed NM, El-Awady HM, Abdel-Latif A, El-Gindy MA. Study of the gross, microscopic and functional anatomy of the thoracic duct and the lympho-venous junction. *International Surgery*. 1983;68:135-8.
16. Gutelius JR, Shizgal HM. Resistance at the junction of the subclavian vein of the thoracic duct. *Arch Surg*. 1966;93:755-8. Available from: <https://doi.org/10.1001/archsurg.1966.01330050059008>
17. Sakai T, Yabuki S, Chang K, Kambayashi T, Nakamura R, Takeyasu N, et al. The effect of elevated systemic venous pressure on the thoracic duct and peripheral lymph flow in dogs. *Lymphology*. 1985;18:64-7.
18. Haider M, Shad H, Mendler N. Thoracic duct lymph and PEEP studies in dogs under anesthesia. I. Lymph formation and the effect of thoracic duct fistula on lymph flow. *Intensive Care Med*. 1987;13:183. Available from: <https://doi.org/10.1007/BF00254702>
19. Pflug J, Calnan J. Thoracic duct valves in angulus venosus. *Br J Surg*. 1968;55:911-6. Available from: <https://doi.org/10.1002/bjs.1800551208>
20. Kinnaert P. Measurement of pressure in the cervical thoracic duct in humans. *Br J Surg*. 1973;60:558-61. Available from: <https://doi.org/10.1002/bjs.1800600717>
21. Dumont AE. The capacity of the thoracic duct and venous junction. *Am J Med Science*. 1975;269:292-301. Available from: <https://doi.org/10.1097/0000441-197505000-00001>
22. Langford RJ. Valves in the subsidiary lymph trunks in the neck. *J Craniomaxillofac Surg*. 2002;30(2):121-4. Available from: <https://doi.org/10.1054/jcms.2002.0298>
23. Liu ME, Branstetter BF 4th, Whetstone J, Escott EJ. Normal CT appearance of the distal thoracic duct. *Am J Roentgenol*. 2006;187(6):1615-20. Available from: <https://doi.org/10.2214/AJR.05.1173>
24. Hess PR, Rawnsley DR, Jakus Z, Yang Y, Sweet DT, Fu J, et al. Platelets mediate lymphovenous hemostasis to maintain blood-lymphatic separation throughout life. *The Journal of Clinical Investigation*. 2014;124(1):273-84. Available from: <https://doi.org/10.1172/JCI70422>
25. Abtahian F, Guerriero A, Sebzda E, Lu MM, Zhou R, Mocsai A, et al. Regulation of blood and lymphatic vascular separation by signaling proteins SLP-76 and Syk. *Science*. 2003;299(5604):247-51. Available from: <https://doi.org/10.1126/science.1079477>
26. Bertozzi CC, Schmaier AA, Mericko P, Hess PR, Zou Z, Chen M, et al. Platelets regulate lymphatic vascular development through CLEC-2-SLP-76 signaling. *Blood*. 2010;116(4):661-70. Available from: <https://doi.org/10.1182/blood-2010-02-270876>
5. Gantsev SH, Gantsev K, Kzyrgalin S. *Atlas of Lymphatic System in Cancer: Sentinel Lymph Node, Lymphangiogenesis and Neolymphogenesis*. Switzerland: Springer Nature AG; 2020. 62 p.
6. Standing S. *Gray's Anatomy International Edition: The Anatomical Basis of Clinical Practice 41 edition*. Amsterdam: Elsevier Health Sciences; 2015. 1584 p.
7. Breslin JW, Yang Y, Scallan JP, Sweat RS, Adderley SP, Murfee WL. Lymphatic vessel network structure and physiology. *Comprehensive Physiology*. 2019;9:207-99. Available from: <https://doi.org/10.1002/cphy.c180015>
8. O'Hagan LA, Windsor JA, Phillips ARJ, Itkin M, Russell PS, Mirjalili SA. Anatomy of the lymphovenous valve of the thoracic duct in humans. *J Anat*. 2020;236(6):1146-53. Available from: <https://doi.org/10.1111/joa.13167>.
9. Bautch VL, Caron KM. Blood and lymphatic vessel formation. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2015;7(3):a008268. Available from: <https://doi.org/10.1101/cshperspect>
10. Seeger M, Bewig B, Günther R, Schafmayer C, Vollnberg B, Rubin D, et al. Terminal part of thoracic duct: High-resolution US imaging. *Radiology*. 2009;252(3):897-904. Available from: <https://doi.org/10.1148/radiol.2531082036>
11. Kammerer FJ, Schlude B, Kuefner MA, Schlechtweg P, Hammon M, Uder M, et al. Morphology of the distal thoracic duct and the right lymphatic duct in different head and neck pathologies: An imaging based study. *Head & Face Medicine*. 2016;12:15. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13005-016-0108-y>
12. Bernier-Latmani J, Petrova TV. Intestinal lymphatic vasculature: Structure, mechanisms and functions. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14(9):510-26. Available from: <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.79>
13. Wang HW, Escott AB, Phang KL, Petrov MS, Phillips AR, Windsor JA. Indications, techniques, and clinical outcomes of thoracic duct interventions in patients: A forgotten literature? *J Surg Res*. 2016;204(1):213-27. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jss.2016.04.050>
14. Shimada K, Sato I. Morphological and histological analysis of the thoracic duct at the jugulo-subclavian junction in Japanese cadavers. *Clinical Anatomy*. 1997;10:163-72.
15. El Zawahry MD, Sayed NM, El-Awady HM, Abdel-Latif A, El-Gindy MA. Study of the gross, microscopic and functional anatomy of the thoracic duct and the lympho-venous junction. *International Surgery*. 1983;68:135-8.
16. Gutelius JR, Shizgal HM. Resistance at the junction of the subclavian vein of the thoracic duct. *Arch Surg*. 1966;93:755-8. Available from: <https://doi.org/10.1001/archsurg.1966.01330050059008>
17. Sakai T, Yabuki S, Chang K, Kambayashi T, Nakamura R, Takeyasu N, et al. The effect of elevated systemic venous pressure on the thoracic duct and peripheral lymph flow in dogs. *Lymphology*. 1985;18:64-7.
18. Haider M, Shad H, Mendler N. Thoracic duct lymph and PEEP studies in dogs under anesthesia. I. Lymph formation and the effect of thoracic duct fistula on lymph flow. *Intensive Care Med*. 1987;13:183. Available from: <https://doi.org/10.1007/BF00254702>
19. Pflug J, Calnan J. Thoracic duct valves in angulus venosus. *Br J Surg*. 1968;55:911-6. Available from: <https://doi.org/10.1002/bjs.1800551208>
20. Kinnaert P. Measurement of pressure in the cervical thoracic duct in humans. *Br J Surg*. 1973;60:558-61. Available from: <https://doi.org/10.1002/bjs.1800600717>
21. Dumont AE. The capacity of the thoracic duct and venous junction. *Am J Med Science*. 1975;269:292-301. Available from: <https://doi.org/10.1097/0000441-197505000-00001>
22. Langford RJ. Valves in the subsidiary lymph trunks in the neck. *J Craniomaxillofac Surg*. 2002;30(2):121-4. Available from: <https://doi.org/10.1054/jcms.2002.0298>
23. Liu ME, Branstetter BF 4th, Whetstone J, Escott EJ. Normal CT appearance of the distal thoracic duct. *Am J Roentgenol*. 2006;187(6):1615-20. Available from: <https://doi.org/10.2214/AJR.05.1173>
24. Hess PR, Rawnsley DR, Jakus Z, Yang Y, Sweet DT, Fu J, et al. Platelets mediate lymphovenous hemostasis to maintain blood-lymphatic separation throughout life. *The Journal of Clinical Investigation*. 2014;124(1):273-84. Available from: <https://doi.org/10.1172/JCI70422>
25. Abtahian F, Guerriero A, Sebzda E, Lu MM, Zhou R, Mocsai A, et al. Regulation of blood and lymphatic vascular separation by signaling proteins SLP-76 and Syk. *Science*. 2003;299(5604):247-51. Available from: <https://doi.org/10.1126/science.1079477>
26. Bertozzi CC, Schmaier AA, Mericko P, Hess PR, Zou Z, Chen M, et al. Platelets regulate lymphatic vascular development through CLEC-2-SLP-76 signaling. *Blood*. 2010;116(4):661-70. Available from: <https://doi.org/10.1182/blood-2010-02-270876>

27. Sebzda E, Hibbard C, Sweeney S, Abtahian F, Bezman N, Clemens G, et al. Mutant mice Syk and Slp-76 detect the contribution of cell-autonomous hematopoietic cells to vascular development. *Developmental Cell*. 2006;11:349-61. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2006.07.007>
28. Crosswhite PL, Podsiadlowska JJ, Curtis CD, Gao S, Xia L, Srinivasan RS, et al. CHD4-regulated plasmin activation impacts lymphovenous hemostasis and hepatic vascular integrity. *J Clin Invest*. 2016;126(6):2254-66. Available from: <https://doi.org/10.1172/JCI84652>
29. Welsh JD, Kahn ML, Sweet DT. Lymphovenous hemostasis and the role of platelets in regulating lymphatic flow and lymphatic vessel maturation. *Blood*. 2016;128(9):1169-73. Available from: <https://doi.org/10.1182/blood-2016-04-636415>
27. Sebzda E, Hibbard C, Sweeney S, Abtahian F, Bezman N, Clemens G, et al. Mutant mice Syk and Slp-76 detect the contribution of cell-autonomous hematopoietic cells to vascular development. *Developmental Cell*. 2006;11:349-61. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2006.07.007>
28. Crosswhite PL, Podsiadlowska JJ, Curtis CD, Gao S, Xia L, Srinivasan RS, et al. CHD4-regulated plasmin activation impacts lymphovenous hemostasis and hepatic vascular integrity. *J Clin Invest*. 2016;126(6):2254-66. Available from: <https://doi.org/10.1172/JCI84652>
29. Welsh JD, Kahn ML, Sweet DT. Lymphovenous hemostasis and the role of platelets in regulating lymphatic flow and lymphatic vessel maturation. *Blood*. 2016;128(9):1169-73. Available from: <https://doi.org/10.1182/blood-2016-04-636415>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Ганцев Шамиль Ханафиевич, академик Академии наук Республики Башкортостан и Российской академии естественных наук, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИДПО, Башкирский государственный медицинский университет; директор НИИ онкологии, Башкирский государственный медицинский университет

Scopus ID: 6701838431

ORCID ID: 0000-0003-2047-963X

SPIN-код: 6846-7150

Author ID: 580306

E-mail: prfg@mail.ru

Арыбжанов Дауранбек Турсункулович, кандидат медицинских наук, профессор кафедры хирургических дисциплин № 2, Южно-Казахстанская медицинская академия

ORCID ID: 0000-0002-0237-9064

E-mail: davran_a@mail.ru

Кзыргалин Шамиль Римович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИДПО, Башкирский государственный медицинский университет

Researcher ID: O-7699-2017

Scopus ID: 55649126100

ORCID ID: 0000-0001-9721-108X

SPIN-код: 6538-2732

Author ID: 655807

E-mail: ufa.shamil@gmail.com

Ганцев Камил Шамильевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИДПО, Башкирский государственный медицинский университет

Scopus ID: 6504698469

ORCID ID: 0000-0002-7562-5684

SPIN-код: 9955-0228

Author ID: 294919

E-mail: gantseff@mail.ru

Мансурова Алина Вячеславовна, ассистент кафедры онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИДПО, Башкирский государственный медицинский университет

Researcher ID: GMW-4745-2022

ORCID ID: 0000-0002-8026-8781

SPIN-код: 8097-2913

Author ID: 1160857

E-mail: alinkan804@mail.ru

Мирзоев Махмадали Шамсуллоевич, врач-онколог, Областной онкологический центр г. Боктар

ORCID ID: 0000-0002-0916-439X

E-mail: m.mahmad82@mail.ru

Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов

Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получили

AUTHOR INFORMATION

Gantsev Shamil Khanafievich, Academician of the Academy of Sciences of the Republic of Bashkortostan and the Russian Academy of Natural Sciences, Doctor of Medical Sciences, Full Professor, Head of the Department of Oncology with Courses in Oncology and Pathological Anatomy of IDPO, Bashkir State Medical University; Director of the Research Institute of Oncology of Bashkir State Medical University

Scopus ID: 6701838431

ORCID ID: 0000-0003-2047-963X

SPIN: 6846-7150

Author ID: 580306

E-mail: prfg@mail.ru

Arybzhonov Dauranbek Tursunkulovich, Candidate of Medical Sciences, Professor of the Department of Surgical Disciplines № 2, South Kazakhstan Medical Academy

ORCID ID: 0000-0002-0237-9064

E-mail: davran_a@mail.ru

Kzyrgalin Shamil Rimovich, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Oncology with Courses in Oncology and Pathological Anatomy of IDPO, Bashkir State Medical University

Researcher ID: O-7699-2017

Scopus ID: 55649126100

ORCID ID: 0000-0001-9721-108X

SPIN: 6538-2732

Author ID: 655807

E-mail: ufa.shamil@gmail.com

Gantsev Kamil Shamilevich, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Oncology with Courses in Oncology and Pathological Anatomy of IDPO, Bashkir State Medical University

Scopus ID: 6504698469

ORCID ID: 0000-0002-7562-5684

SPIN: 9955-0228

Author ID: 294919

E-mail: gantseff@mail.ru

Mansurova Alina Vyacheslavovna, Assistant of the Department of Oncology with Courses in Oncology and Pathological Anatomy of IDPO, Bashkir State Medical University

Researcher ID: GMW-4745-2022

ORCID ID: 0000-0002-8026-8781

SPIN: 8097-2913

Author ID: 1160857

E-mail: alinkan804@mail.ru

Mirzoev Makhmadali Shamsulloevich, Oncologist, Bokhtar Regional Cancer Center

ORCID ID: 0000-0002-0916-439X

E-mail: m.mahmad82@mail.ru

Information about support in the form of grants, equipment, medications

The authors did not receive financial support from manufacturers of medicines and medical equipment

Конфликт интересов: отсутствует

Conflict of interests: The authors have no conflicts of interest

✉ **АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:**

Мансурова Алина Вячеславовна

ассистент кафедры онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИДПО, Башкирский государственный медицинский университет

450008, Российская Федерация, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина, 3
Тел.: +7 (917) 8046599
E-mail: alinkan804@mail.ru

✉ **ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:**

Mansurova Alina Vyacheslavovna

Assistant of the Department of Oncology with Courses in Oncology and Pathological Anatomy of IDPO, Bashkir State Medical University

450008, Russian Federation, Republic of Bashkortostan, Ufa, Lenin str., 3
Tel.: +7 (917) 8046599
E-mail: alinkan804@mail.ru

ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайна исследования: ГШХ, ГКШ
Сбор материала: АДТ, КШР, МАВ, ММШ
Анализ полученных данных: ГШХ, АДТ, КШР, ГКШ
Подготовка текста: АДТ, КШР, МАВ, ММШ
Редактирование: ГШХ, ГКШ
Общая ответственность: ГШХ

Поступила 14.07.22
Принята в печать 29.09.22

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: GShKh, GKSh
Data collection: ADT, KShR, MAV, MMSh
Analysis and interpretation: GShKh, ADT, KShR, GKSh
Writing the article: ADT, KShR, MAV, MMSh
Critical revision of the article: GShKh, GKSh
Overall responsibility: GShKh

Submitted 14.07.22
Accepted 29.09.22