

МЕХАНИЗМЫ ЛИМФАНГИОГЕНЕЗА В ЭМБРИОГЕНЕЗЕ И НАСЛЕДСТВЕННАЯ ПАТОЛОГИЯ ЛИМФАТИЧЕСКИХ СОСУДОВ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

© Александр Дмитриевич Кашин¹, Мария Александровна Здорикова¹, Иван Добромиров Димов², Наталья Рафаиловна Карелина², Ирина Сергеевна Сесорова¹

¹ Ивановская государственная медицинская академия. 153012, Россия, Ивановская область, г. Иваново, Шереметевский пр., 8

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2

Контактная информация: Иван Добромиров Димов — к.б.н., ассистент кафедры анатомии человека. E-mail: doktordimov@mail.ru

Аннотация: В статье приведены основные молекулярные механизмы формирования лимфатических сосудов в онтогенезе. Приведены морфологические доказательства того, что лимфатический эндотелий имеет происхождение как из «венозных», так и из «не венозных» предшественников в разных эмбриональных тканях. Проанализирована роль лимфангиогенеза в развитии наследственных патологий лимфатической системы. Образование и специализация лимфатического эндотелия зависит и контролируется рядом белков: Prox1, CCBE, VEGF-C, VEGFR-3 и CCBE1, CoupTFII, Gata2 и Hhex и других на более поздней стадии развития. Наблюдение лимфагенеза на модельном объекте показало, что синтез фактора транскрипции Prox1 является критическим в образовании лимфатических сосудов. При его блокаде в случае нормального развития кровеносной системы лимфатическая система не образуется. Синтез Prox1 приводит к увеличению другого транскрипционного фактора — белка Sox18, мутация которого приводит к формированию редкого наследственного синдрома гипотрихоз–лимфедема–телеангиэктазия, последствиями которого, в том числе, являются нарушения формирования лимфатических сосудов. Наиболее тяжелые патологии наблюдаются в результате мутаций ключевых белков-участников лимфангиогенеза. Мутации рецептора лимфогенного фактора роста VEGFR3, транскрипционного фактора Sox18, генов *FOXC2* и *FAT4* принимают участие в разных этапах формирования лимфатических сосудов и приводят к возникновению различных синдромов, последствиями которых является лимфедема.

Ключевые слова: лимфангиогенез, лимфатическая система, лимфатические сосуды, белки, лимфатический эндотелий, лимфедема

LYMPHANGIOGENESIS MECHANISMS IN EMBRYOGENESIS AND THE LYMPHATIC VESSELS' HEREDITARY PATHOLOGY. REVIEW

© Aleksandr D. Kashin¹, Maria A. Zdorikova¹, Ivan D. Dimov², Natalia R. Karelina², Irina S. Sesorova¹

¹ Ivanovo State Medical Academy. 153012, Russia, Ivanovo region, Ivanovo, Sheremetevsky pr., 8

² Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

Contact Information: Ivan D. Dimov – Candidate of Biological Sciences, Assistant at the Department of Human Anatomy. E-mail: doktordimov@mail.ru

Abstract: The review describes basic molecular mechanisms of the formation of lymphatic vessels in ontogenesis. Morphological evidence has been obtained that the lymphatic endothelium is derived from both “venous” and “non-venous” precursors in different embryonic tissues. The role of lymphangiogenesis in the development of hereditary pathologies of the lymphatic system is analyzed. The formation and specification of lymphatic endothelium is dependent and controlled by a number of proteins: Prox1, CCBE, VEGF-C, VEGFR-3 and CCBE1, CoupTFII, Gata2 and Hhex, and others at a later stage of development. Observation of lymphagenesis on a model object [zebrafish] showed that

the synthesis of the transcription factor Prox1 is critical in the formation of lymphatic system. If it is blocked, then with the normal development of the circulatory system, the lymphatic system does not form. In turn, the synthesis of Prox1 leads to an increase in another transcription factor, the Sox18 protein, the mutation of which leads to the formation of a rare hereditary hypotrichosis – lymphedema – telangiectasia syndrome, the consequences of which, among other things, are disorders in the formation of lymphatic vessels. Thus, the most severe pathologies are observed as a result of mutations of key proteins participating in lymphangiogenesis. Mutations in the VEGFR3 lymphogenous growth factor receptor, Sox18 transcription factor, FOXC2 and FAT4 gene are involved in different stages of lymphatic vessel formation and lead to various syndromes, the consequences of which are lymphedema.

Key words: lymphangiogenesis, lymphatic system, lymphatic vessels, proteins, lymphatic endothelium, lymphedema

Эмбриональное происхождение лимфатических сосудов было исследовано уже в начале XX века [11]. В последние годы появились новые методы визуализации клеточной и молекулярной биологии, которые позволили значительно дополнить наши знания об этом процессе и продвинуться в понимании патогенеза лимфатической системы. В данном обзоре будут представлены ключевые молекулярные механизмы формирования лимфатических сосудов в онтогенезе и роль лимфангиогенеза в развитии наследственных патологий лимфатической системы. Традиционно считается, что лимфатические сосуды (ЛС) развиваются из венозных сосудов [1, 2, 11]. В то же время получены морфологические доказательства, что лимфатический эндотелий имеет происхождение как из «венозных», так и «невенозных» предшественников в разных эмбриональных тканях [4, 12].

Помимо транс-дифференцировки из венозного эндотелия, эмбриональным источником лимфатического эндотелия становятся: гемогенный эндотелий брыжеечных лимфатических сосудов [12]; группы клеток капилляров дермы [13], не дифференцированная популяция [14] клеток дорсальной дермальной лимфатической сосудистой сети; популяция клеток предшественников на вентральной стороне сердца [3, 15]. Наблюдение лимфагенеза на модельном объекте показало, что через 5 дней после оплодотворения яйцеклетки рыбки данио рерио между дорсальной аортой и задней кардиальной веной обнаруживаются тонкие и извитые ЛС, способные захватывать вещества из интерстиция [5, 16].

Образование и спецификация лимфатического эндотелия зависит и контролируется рядом белков: Prox1, CCBE, VEGF-C, VEGFR-3 и CCBE1 [17], Sox18 [18], CoupTFII [19], Gata2 [20] и Nhex [21] и ряда других на более поздней стадии развития. Критическим в образовании лимфатических сосудов является синтез фактора транскрипции Prox1 (Prospero-related homeobox protein-1). Если у эмбриона данио рерио заблокировать синтез данного белка, то у взрослой рыбки при нормальном развитии кровеносной системы лимфатическая система не образуется [16].

У мышей на девятой неделе эмбриогенеза на одной стороне кардиальной вены некоторые эндотелиальные клетки (ЭК) начинают экспрессировать белок Prox1 и белок-рецептор LYVE1 [22]. Повышенная концентрация белков Prox1, Coup TFII и Sox18 в эндотелиальных клетках определенного

участка вены вызывает образование в стенке венозного сосуда почек и запускает процесс их дифференцировки [23]. В свою очередь, синтез Prox1 приводит к увеличению другого транскрипционного фактора — белка Sox18. Будущие эндотелиальные клетки лимфатических сосудов мигрируют от центральных венозных сосудов и, сливаясь, образуют в интерстиции эмбриональные лимфатические мешки лимфатических сосудов (яремные, подвздошные, срединные, подмышечные), которые впоследствии дадут начало первичному лимфатическому сплетению.

Образование мешков ЛС происходит в тех областях, где мезодерма синтезирует специфический фактор роста эндотелия сосудов VEGF C-типа. Он имеет специфические рецепторы фактора роста сосудистого эндотелия VEGFR-3 (тип 3) и VEGFR-2 (тип 2), обладающие тирозинкиназной активностью [24]. Фактор роста эндотелия сосудов VEGF C-типа взаимодействует с сосудистым эндотелием через данные рецепторы, и влияет на их устойчивость к повреждающим факторам, модулирует миграцию и пролиферацию клеток. VEGF C-типа является специфическим фактором роста лимфатических сосудов. На примере модели рыбки данио рерио у данного фактора роста эндотелия была обнаружена способность к формированию паттернов Тьюринга, что приводит к возможности контроля образования лимфатических сосудов у эмбрионов рыбок за счет его взаимодействия с коллагеном I и MMP2.

Для прорастания лимфатических сосудов важно повышение синтеза белка нейропиллина-2 (Nrp2) и β 1-интегрин, которые присутствуют на поверхности эндотелиальных клеток [25]. Нейропиллин-2 специфически взаимодействует с VEGF-C и запускает процесс миграции эндотелиальных клеток и образования сосудистых почек. Антитела против нейропиллина-2, которые препятствуют связыванию VEGF-C, подавляют миграцию, но не пролиферацию эндотелиальных клеток лимфатических сосудов.

Молекула адгезии, белок β 1-интегрин образует комплексы фокальной адгезии с внутриклеточными киназами и адаптерными белками в ответ на механический стимул, увеличивает объем интерстициального пространства и способствует фосфорилированию и активации киназы VEGFR3-рецептора [26]. Показано, что антитела против β 1-интегрин подавляют точную подвижность и индуцированную VEGF-C [6, 26].

Комплекс VEGF-C-VEGFR-3 запускает миграцию и связывание между собой эндотелиальных клеток, в то время как комплекс VEGF-C-VEGFR-2 способствует увеличению размеров лимфатического сосуда, но не влияет на образование отростков [27]. При удалении у мышей одного из генов, кодирующих рецептор, возникает недоразвитая лимфатическая система, которая вовсе не образуется при удалении обоих генов [24]. Первые эмбриональные лимфатические капилляры располагаются в непосредственной близости от эмбриональных артериальных сосудов, что реализуется через систему сигнальной трансдукции, действующую на основе белков Notch/Dll4 [28]. По-видимому, такая локализация не случайна и важна для последующей нормальной работы внутристеночного «клапана», она связана с изменением давления в интерстиции за счет пульсации артерий.

После образования первичного лимфатического сплетения, запускается процесс дифференцировки лимфаносного русла. Так, у мышей, начиная с 15-го дня эмбриогенеза русло дифференцируется на лимфатический капилляр, преколлекторы и коллекторы. Первым признаком образования собирательных лимфатических сосудов является временное повышение синтеза фактора транскрипции Foxc2 [29]. Этот ген относится к семейству Forkhead транскрипционных факторов, которые характеризуются различными ДНК-связывающими forkhead доменами.

При блокаде или удалении белка Foxc2 созревание лимфатических капилляров в собирательные сосуды и образование клапанов лимфатических сосудов тормозятся [29]. Кроме того, для созревания ЛС необходимы: взаимодействие белков Foxc2 и NFAT [29] и функционирование белка ephrin-B2 [28].

В последующем в эндотелии лимфатического капилляра снижается синтез Prox1, VEGFR-3, LYVE1 и Ccl21, клетка начинает синтезировать и секретировать компоненты базальной мембраны, к которой снаружи начинают примыкать гладкие мышечные клетки (ГМК).

ГМК лимфатических сосудов отличаются от гладких миоцитов кровеносных сосудов как структурой, так и функциональными особенностями. Они синтезируют и содержат факторы, которые характерны как для гладкой мышечной ткани, так и поперечнополосатых мышечных волокон [30]. Как и в кровеносных сосудах для привлечения мышечных клеток важна экспрессия белка PDGFB в эндотелии собирающих лимфатических сосудов и его опосредованное связывание с матриксом [31]. Привлечение ГМК к будущим ЛС также регулируется с помощью взаимодействия семафорина и нейротропина, в частности, через Sema3a и нейротропин-1 [32], а также ангиопоэтин-2 [33].

Поляризация клеток, формирование и поддержание просвета являются ключевыми взаимозависимыми событиями в развитии лимфатических сосудов. Формирование правильной полярности эндотелиальных клеток важно не только для роста и функционирования сосудов, поскольку клетка должна правильно реагировать на прорастание и управляющие молекулы, но и для развития клапана.

Были выявлены ключевые регуляторы полярности эпителиальных клеток: Celsr1, Vangl2, Pkd1, Pkd2, и Fat4, которые также важны для развития клапана [34]. Белки полярности обеспечивают связь с цитоскелетом, лежащих в основе изменений формы и ориентации клеток [35]. Удлинение эндотелиальных клеток индуцируется механическим сигналом потока жидкости в сосудах [34]. В регуляции диаметра сосуда, а также целостности межклеточных контактов решающее значение имеет взаимодействие белков Rasip1 и Ras [36].

На месте устья сосудистой почки начинает формироваться клапан, за образование которого отвечают белки: Foxc2, NFAT, эфрин-B2 [ephrin-B2]. Мутации каждого из них ведут к нарушению образования створок клапанов. Дефект створки возникает также при потере α -интегрина [37].

Во время всего периода онтогенеза эндотелиальные клетки клапанов активно синтезируют факторы транскрипции Foxc2 и Prox1 [29]. Кроме того, для формирования правильной конструкции клапана важна форма и ориентация эндотелиальных клеток, которые поддерживают белки полярности и цитоскелет [35].

Генетические дефекты участников лимфангиогенеза приводят к развитию ряда патологий лимфатической системы, подробный обзор которых представлен в статье Оливера с соавт., 2020 г. [39]. При этом наиболее тяжелые патологии наблюдаются в результате мутаций ключевых участников лимфангиогенеза.

Так, мутация рецептора лимфогенного фактора роста VEGFR3, изменяющая его тирозин-киназную активность, приводит к врожденной двусторонней лимфедеме нижних конечностей или синдрому Нонне–Милроя [40]. Данный синдром наследуется по аутосомно-доминантному типу с неполной пенетрантностью. Лимфедема — это хроническое прогрессирующее заболевание, характеризующееся постоянным отеком мягких тканей, в основном нижних конечностей, которое связано с нарушением оттока лимфы по лимфатическим сосудам. Синдром Нонне–Милроя характерен тем, что отеки ног обнаруживаются уже при рождении.

Мутация транскрипционного фактора Sox18 приводит к формированию редкого наследственного синдрома гипотрихоз–лимфедема–телеангиэктазия, демонстрирующего, в том числе, нарушения лимфангиогенеза [41]. Соответственно, характерными признаками являются отеки конечностей, сосудистые звездочки (сосудистые расширения невоспалительного характера), которые проявляются на ладонях и подошвах чаще, чем на коже головы, ногах и гениталиях, и гипотрихоз или алопеция (патологическое выпадение волос, вплоть до их полной потери). Данный синдром связан как с аутосомно-доминантным, так и с аутосомно-рецессивным типом наследования. Лимфедема обычно проявляется в нижних конечностях в период полового созревания. Волосы обычно выпадают в младенчестве.

Мутация гена FOXC2 вызывает синдром лимфедемы-дистихиаза, при котором наблюдается дистихиаз (рост ресниц в несколько рядов) при рождении и двусторонняя лимфедема

ма нижних конечностей, развивающаяся в период полового созревания. Этот дефект связан с аномальным развитием и нарушением функции клапанов и структуры эндотелиального монослоя в собирательных лимфатических сосудах [39].

Большинство мутаций гена *FOXC2* представляют собой вставки или делеции нескольких пар нуклеотидов. Данные генетические изменения приводят к синтезу усеченных форм соответствующего белка. Дупликация и мутация со сдвигом рамки считывания приводит к тому же результату [7, 8, 9, 10].

В норме белок, кодируемый геном *FOXC2*, представляет собой транскрипционный фактор, который обладает доменом разветвленной головки (forkhead domain), предназначенным для связывания с ДНК. Этот белок участвует в развитии мезенхимальных тканей, в том числе лимфатических сосудов, области глаз, легких, почек, вен.

Люди с синдромом лимфедемы-дистихиаза имеют дополнительный ряд ресниц при рождении, а лимфедема у них развивается позже, в период полового созревания или после 40 лет, в очень редких случаях не развивается совсем. У мужчин обычно лимфедема появляется раньше, чем у женщин. Лечение синдрома лимфедемы-дистихиаза в настоящее время не найдено. Метод иммуногистохимии применялся для исследования этого заболевания на животной модели [42].

Недавно были обнаружены редкие варианты гена *LAMA5*, которые способны вызывать нарушения нормального функционирования лимфатической системы. Мутации гена *LAMA5* встречались в сочетании с мутациями генов *FOXC2* или *FLT4* у пациентов с синдромом лимфедемы-дистихиаза и синдромом Нонне–Милроя соответственно. Однако точный вклад мутаций гена *LAMA5* в развитие этих заболеваний пока не определен [43].

Белок ССВЕ важен для протеолитического расщепления и активации комплекса VEGFR3-VEGFC, поскольку он контролирует процесс отпочковывание будущих ЭК ЛС от эндотелия эмбриональных вен. Этот белок очень консервативен, а его мутация у человека вызывает наследственную болезнь — лимфатическую дисплазию с задержкой роста и умственного развития [44].

Лимфатическая дисплазия, приводящая к лимфедеме, объясняется несколькими возможными этиологическими причинами. Большинство пациентов с лимфедемой имеют гипоплазию или аплазию периферических лимфатических сосудов, а у некоторых детей отмечается недостаточность лимфатических клапанов, из-за которой лимфа течет в обратном направлении из грудного протока. Лимфатическая дисплазия является редкой причиной врожденного хилоторакса, при которой выявляются цитозный асцит и лимфедема, она описана у пациентов с рефрактерным врожденным хилотораксом, связанным с трисомией 21 [45].

Мутация гена *FAT4*, вызывающая формирование атипичного катгерина, идентифицирована у пациентов с синдромом Хеннекама (Тип-2), у которых происходит нарушение развития клапанов лимфатических сосудов, структуры эндотелиального монослоя и, как следствие, развивается периферическая лимфедема. Тип-3 этого синдрома также приводит к

формированию лимфедемы. Заболевание вызвано мутацией гена *ADAMTS3*, кодирующего фермент, необходимый для активации белка VEGF-C.

Таким образом, большинство генов, мутации которых вызывают тяжелые патологии лимфатической системы, участвуют в разных этапах лимфангиогенеза в процессе эмбрионального развития. Детальное понимание молекулярных механизмов расширяет наши представления о формировании патологий лимфатических сосудов человека и открывает новые возможности для разработки перспективных методов их лечения...

ЛИТЕРАТУРА

1. Казакова Т.Е., Димов И.Д., Карелина Н.Р., Сесорова И.С., Кашин А.Д., Миронов А.А. Ультраструктура энтероцита кишечной ворсинки мыши в состоянии относительного функционального покоя. Вестник новых медицинских технологий. 2018; 25 (4): 46–50.
2. Карелина Н.Г. Морфогенез, микроскопическая анатомия и ультраструктура ворсинок тощей кишки (экспериментально-морфологическое исследование): автореферат дис. ... доктора медицинских наук. М.; 1993.
3. Карелина Н.Р., Димов И.Д., Пелих К.И., Беззусенко Г.В., Сесорова И.С., Миронов А.А. Структурно-функциональные основы всасывания в кишечной ворсинке. Russian Biomedical Research. 2017; 2 (2): 34–43.
4. Карелина Н.Р., Димов И.Д., Казакова Т.Е., Сесорова И.С. Энтероцит и всасывание липидов. Морфология. 2018; 153 (3): 129–129а.
5. Миронов А. А., Миронов В.А. Микроангиоархитектоника (внутриорганные кровеносные русла). Иваново; 1990.
6. Миронов А.А. Комиссарчик Я.Ю. Методы электронной микроскопии в биологии и медицине. СПб.: Наука; 1994.
7. Сесорова И.С., Казакова Т.Е., Димов И.Д., Миронов А.А. Транспорт липидов через комплекс гольджи в энтероците кишечной ворсинки. Морфология. 2019; 155 (2): 257.
8. Струков Д.В., Александрович Ю.С., Васильев А.Г. Актуальные проблемы сепсиса и септического шока. Педиатр. 2014; 5 (2): 81–87.
9. Трашков А.П., Панченко А.В., Каюкова Е.С., Кораблев Р.В., Печатникова В.А., Васильев А.Г., Анисимов В.Н. Лейкемия Р-388 у мышей линии CDF1 как тест-система опухоль-ассоциированного неоангиогенеза и гиперкоагуляции. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2014; 158 (10): 500–502.
10. Трашков А.П., Васильев А.Г., Коваленко А.Л., Тагиров Н.С. Метаболическая терапия мочекаменной болезни на различных моделях поражения почек у крыс. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2015; 78 (3): 17–21.
11. Sabin F.R. On the origin of the lymphatic system from the veins and the development of the lymph hearts and thoracic duct in the pig. Am. J. Anat. 1902; 1: 367–389.
12. Stanczuk L., Martinez-Corral I., Ulvmar M.H., Zhang, Y., Laviña B., Fruttiger M., Adams R.H., Saur D., Betsholtz C., Ortega S. et al.

- cKit Lineage Hemogenic Endothelium-Derived Cells Contribute to Mesenteric Lymphatic Vessels. *Cell Rep.* 2015; 10: 1708–1721.
13. Pichol-Thievend C., Betterman K.L., Liu X., Ma W., Skoczylas R., Lesieur E., Bos F.L., Schulte D., Schulte-Merker S., Hogan B.M. et al. A blood capillary plexus-derived population of progenitor cells contributes to genesis of the dermal lymphatic vasculature during embryonic development. *Development.* 2018; 145.
 14. Martinez-Corral I., Ulvmar M.H., Stanczuk L., Tatin F., Kizhatil K., John S.W., Alitalo K., Ortega S., Makinen T. Nonvenous origin of dermal lymphatic vasculature. *Circ. Res.* 2015; 116:1649–1654.
 15. Lioux G., Liu X., Temino S., Oxendine M., Ayala E., Ortega S., Kelly R.G., Oliver G., Torres M. A Second Heart Field-Derived Vasculogenic Niche Contributes to Cardiac Lymphatics. *Cell.* 2020; 52: 350–363.
 16. Yaniv K., Isogai S., Castranova D., Dye L., Hitomi J., Weinstein B.M. Live imaging of lymphatic development in the zebrafish. *Nat. Med.* 2006; 12: 711–716.
 17. D'Amico G., Jones D.T., Nye E., Sapienza K., Ramjuan A.R., Reynolds L.E. et al. Regulation of lymphatic-blood vessel separation by endothelial Rac1. *Development.* 2009; 136: 4043–4053.
 18. Francois M., Caprini A., Hosking B., Orsenigo F., Wilhelm D., Browne C., Paavonen K., Karnezis T., Shayan R., Downes M., et al. Sox18 induces development of the lymphatic vasculature in mice. *Nature.* 2008; 456: 643–647.
 19. Srinivasan R.S., Geng X., Yang Y., Wang Y., Mukatira S., Studer M., Porto M.P., Lagutin O., and Oliver G. The nuclear hormone receptor CoupTFII is required for the initiation and early maintenance of Prox1 expression in lymphatic endothelial cells. *Genes Dev.* 2010; 24: 696–707.
 20. Kazenwadel J., Betterman K.L., Chong C.E., Stokes P.H., Lee Y.K., Secker G.A., Agalarov Y., Demir C.S., Lawrence D.M., Sutton D.L. GATA2 is required for lymphatic vessel valve development and maintenance. *J. Clin. Invest.* 2015; 125: 2979–2994.
 21. Gauvrit, S, Villasenor, A, Strlic B., Kitchen P., Collins M.M., Marin-Juez R., Guenther S., Maischein H.M., Fukuda N., Canham M.A. et al. HHEX is a transcriptional regulator of the VEGFC/FLT4/PROX1 signaling axis during vascular development. *Nat. Commun.* 2018; 9: 2704.
 22. Wigle J.T., Oliver G. Prox1 function is required for the development of the murine lymphatic system. *Cell.* 1999; 98: 769–778.
 23. François M., Harvey N.L., Hogan B.M. The transcriptional control of lymphatic vascular development. *Physiology [Bethesda].* 2011; 26: 146–155.
 24. Karkkainen M.J., Haiko P., Sainio K., Partanen J., Taipale J., Petrova T.V. et al. Vascular endothelial growth factor C is required for sprouting of the first lymphatic vessels from embryonic veins. *Nat. Immunol.* 2004; 5: 74–80.
 25. Yuan L., Moyon D., Pardanaud L., Breant C., Karkkainen M.J., Alitalo K., Eichmann A. Abnormal lymphatic vessel development in neuropilin 2 mutant mice. *Development.* 2002; 129: 4797–4806.
 26. Planas-Paz L., Strlic B., Goedecke A., Breier G., Fassler, R., Lammer E. Mechanoinduction of lymph vessel expansion. *EMBO J.* 2012; 31: 788–804.
 27. Wirzenius M., Tammela T., Uutela M., He Y., Odorisio T., Zambruno G. et al. Distinct vascular endothelial growth factor signals for lymphatic vessel enlargement and sprouting. *J. Exp. Med.* 2007; 204: 1431–1440.
 28. Wang Y., Nakayama M., Pitulescu M.E., Schmidt T.S., Bochenek M.L., Sakakibara A. et al. Ephrin-B2 controls VEGF-induced angiogenesis and lymphangiogenesis. *Nature.* 2010; 465: 483–486.
 29. Normén C., Ivanov K.I., Cheng J., Zangger N., Delorenzi M., Jaquet M. et al. FOXC2 controls formation and maturation of lymphatic collecting vessels through cooperation with NFATc1. *J. Cell. Biol.* 2009; 185: 439–457.
 30. Muthuchamy M., Gashev A., Boswell N., Dawson N., Zawieja D. Molecular and functional analyses of the contractile apparatus in lymphatic muscle. *FASEB J.* 2003; 17: 920–922.
 31. Wang Y., Jin Y., Mae M.A., Zhang Y., Ortsater H., Betsholtz C., Makinen T., and Jakobsson L. Smooth muscle cell recruitment to lymphatic vessels requires PDGFB and impacts vessel size but not identity. *Development.* 2017; 144: 3590–3601.
 32. Bouvree K., Brunet I., Del Toro R., Gordon E., Prahst C., Cristofaro B., Mathivet T., Xu Y., Soueïd J., Fortuna V., et al. Semaphorin3A, Neuropilin-1, and PlexinA1 are required for lymphatic valve formation. *Circ. Res.* 2012; 111: 437–445.
 33. Dellinger M., Hunter R., Bernas M., Gale N., Yancopoulos G., Erickson R., Witte, M. Defective remodeling and maturation of the lymphatic vasculature in Angiopoietin-2 deficient mice. *Dev. Biol.* 2008; 319: 309–320.
 34. Betterman K.L., Sutton D.L., Secker G.A., Kazenwadel J., Oszmianna A., Lim L., Miura N., Sorokin L., Hogan B.M., Kahn M.L., et al. Atypical cadherin FAT4 orchestrates lymphatic endothelial cell polarity in response to flow. *J. Clin. Invest.* 2020; 130: 3315–3328.
 35. Bazigou E., Makinen T. Flow control in our vessels: vascular valves make sure there is no way back. *Cell. Mol. Life Sci.* 2013; 70: 1055–1066.
 36. Liu X., Gu X., Ma W., Oxendine M., Gil H.J., Davis G.E., Cleaver O., Oliver G. Rasip1 controls lymphatic vessel lumen maintenance by regulating endothelial cell junctions. *Development.* 2018; 145.
 37. Bazigou E., Xie S., Chen C., Weston A., Miura N., Sorokin L. et al. Integrin-alpha9 is required for fibronectin matrix assembly during lymphatic valve morphogenesis. *Dev. Cell.* 2009; 17: 175–186.
 38. Wirzenius M., Tammela T., Uutela M., He Y., Odorisio T., Zambruno G. et al. Distinct vascular endothelial growth factor signals for lymphatic vessel enlargement and sprouting. *J. Exp. Med.* 2007; 204: 1431–1440.
 39. Oliver G., Kipnis J., Randolph G. J., Harvey N. L. The Lymphatic Vasculature in the 21st Century: Novel Functional Roles in Homeostasis and Disease. *Cell.* 2020; 182: 270–296.
 40. Butler M.G., Dagenais S.L., Rockson S.G., Glover T.W. A novel VEGFR3 mutation causes Milroy disease. *Am. J. Med. Genet. A.* 2007; 143A: 1212–1217.
 41. Francois M., Caprini A., Hosking B., Orsenigo F., Wilhelm D., Browne C., Paavonen K., Karnezis T., Shayan R., Downes M., et al. Sox18 induces development of the lymphatic vasculature in mice. *Nature.* 2008; 456: 643–647.
 42. Dagenais S.L., Hartsough R.L., Erickson R.P., Witte M.H., Butler M.G., Glover T.W. Foxc2 is expressed in developing lymphatic vessels and other tissues associated with lymphedema-distichiasis syndrome. *Gene Expr Patterns.* 2004; 4: 611–619.

43. Liu N. F., Yu Z. Y., Sun D., Lou Y. Rare Variants in LAMA5 Gene associated with FLT4 and FOXC2 Mutations in Primary Lymphedema May Contribute to Severity. *Lymphology*. 2016; 49: 192–204.
44. Hogan B.M., Bos F.L., Bussmann J., Witte M., Chi N.C., Duckers H.J., Schulte-Merker S. Ccbe1 is required for embryonic lymphangiogenesis and venous sprouting. *Nat. Genet*. 2009; 41: 396–398.
45. Ochiai M., Hikino S., Nakayama H., Ohga S., et al. Nonimmune hydrops fetalis due to generalized lymphatic dysplasia in an infant with Robertsonian trisomy 21. *Am J Perinatol* 2006; 23: 63–66.

REFERENCES

1. Kazakova T.E., Dimov I.D., Karelina N.R., Sesorova I.S., Kashin A.D., Mironov A.A. Ul'trastruktura enterocita kishechnoj vorsinki myshi v sostoyanii otnositel'nogo funktsional'nogo pokoya [Ultrastructure of mouse intestinal villus enterocyte in a state of relative functional rest]. *Vestnik novykh medicinskih tekhnologij*. 2018; 25(4): 46–50. (in Russian).
2. Karelina N.G. Morfogenez, mikroskopicheskaya anatomiya i ul'trastruktura vorsinok toshchej kishki [Morphogenesis, microscopic anatomy, and ultrastructure of jejunum villi] (eksperimental'no-morfologicheskoe issledovanie): avtoreferat dis. ... doktora medicinskih nauk. M.; 1993. (in Russian).
3. Karelina N.R., Dimov I.D., Pelih K.I., Beznusenko G.V., Sesorova I.S., Mironov A.A. Strukturno-funktsional'nye osnovy vsasyvaniya v kishechnoj vorsinke [Structural and functional basis of absorption in the intestinal villi]. *Russian Biomedical Research*. 2017; 2 (2): 34–43. (in Russian).
4. Karelina N.R., Sesorova I.S., Beznusenko G.V., SHishlo V.K., Sesorov V.V., Kazakova T.E., Mironov A.A. Ul'trastrukturnye osnovy processa obrazovaniya limfy [Ultrastructural basics of lymph formation]. *Morfologiya*. 2017; 151 (2): 7–19. (in Russian).
5. Mironov, A. A., Mironov V.A. Mikroangioarhitektonika (vnutrior-gannoe krovenosnoe ruslo) [Microangioarchitectonics (intraorgan bloodstream)]. Ivanovo; 1990. (in Russian).
6. Mironov, A.A., Komissarchik YA.YU., Mironov V.A. Metody elektronnoj mikroskopii v biologii i medicine [Electron microscopy methods in biology and medicine]. Sankt-Peterburg: Nauka; 1994. (in Russian).
7. Sesorova I.S., Kazakova T.E., Dimov I.D., Mironov A.A. Transport lipidov cherez kompleks gol'dzhi v enterocite kishechnoj vorsinki [Lipid transport through the golgi complex in enterocyte of intestinal villi]. *Morfologiya*. 2019; 155 (2): 257. (in Russian).
8. Strukov D.V., Aleksandrovich Yu.S., Vasiliev A.G. [Actual problems of sepsis and septic shock]. *Pediatr*. 2014; 5(2): 81–87. (in Russian).
9. Trashkov A.P., Panchenko A.V., Kayukova E.S., Korablev R.V., Pechatnikova V.A., Vasiliev A.G., Anisimov V.N. [R-388 Leukemia in CDF1 mice as a tumor-associated neoangiogenesis and hypercoagulation test system]. *Byulleten' ehksperimental'noj biologii i mediciny*. 2014; 158(10): 500–502. (in Russian).
10. Trashkov A.P., Vasiliev A.G., Kovalenko A.L., Tagirov N.S. Metabolicheskaya terapiya mochekamennoy bolezni na razlichnykh modelyakh porazheniya pochek u krysa [Metabolic therapy of urolithiasis in various kidney affection models in rats]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 2015; 78 (3): 17–21. (in Russian).
11. Sabin F.R. On the origin of the lymphatic system from the veins and the development of the lymph hearts and thoracic duct in the pig. *Am. J. Anat*. 1902; 1: 367–389.
12. Stanczuk L., Martinez-Corral I., Ulvmar M.H., Zhang, Y., Laviña B., Fruttiger M., Adams R.H., Saur D., Betsholtz C., Ortega S. et al. cKit Lineage Hemogenic Endothelium-Derived Cells Contribute to Mesenteric Lymphatic Vessels. *Cell Rep*. 2015; 10: 1708–1721.
13. Pichol-Thievend C., Betterman K.L., Liu X., Ma W., Skoczylas R., Lesieur E., Bos F.L., Schulte D., Schulte-Merker S., Hogan B.M. et al. A blood capillary plexus-derived population of progenitor cells contributes to genesis of the dermal lymphatic vasculature during embryonic development. *Development*. 2018; 145.
14. Martinez-Corral I., Ulvmar M.H., Stanczuk L., Tatin F., Kizhatil K., John S.W., Alitalo K., Ortega S., Makinen T. Nonvenous origin of dermal lymphatic vasculature. *Circ. Res*. 2015; 116:1649–1654.
15. Lioux G., Liu X., Temino S., Oxendine M., Ayala E., Ortega S., Kelly R.G., Oliver G., Torres M. A Second Heart Field-Derived Vasculogenic Niche Contributes to Cardiac Lymphatics. *Cell*. 2020; 52: 350–363.
16. Yaniv K., Isogai S., Castranova D., Dye L., Hitomi J., Weinstein B.M. Live imaging of lymphatic development in the zebrafish. *Nat. Med*. 2006; 12: 711–716.
17. D'Amico G., Jones D.T., Nye E., Sapienza K., Ramjuan A.R., Reynolds L.E. et al. Regulation of lymphatic-blood vessel separation by endothelial Rac1. *Development*. 2009; 136: 4043–4053.
18. Francois M., Caprini A., Hosking B., Orsenigo F., Wilhelm D., Browne C., Paavonen K., Karnezis T., Shayan R., Downes M., et al. Sox18 induces development of the lymphatic vasculature in mice. *Nature*. 2008; 456: 643–647.
19. Srinivasan R.S., Geng X., Yang Y., Wang Y., Mukatira S., Studer M., Porto M.P., Lagutin O., and Oliver G. The nuclear hormone receptor CoupTFII is required for the initiation and early maintenance of Prox1 expression in lymphatic endothelial cells. *Genes Dev*. 2010; 24: 696–707.
20. Kazenwadel J., Betterman K.L., Chong C.E., Stokes P.H., Lee Y.K., Secker G.A., Agalarov Y., Demir C.S., Lawrence D.M., Sutton D.L. GATA2 is required for lymphatic vessel valve development and maintenance. *J. Clin. Invest*. 2015; 125: 2979–2994.
21. Gauvrit, S, Villasenor, A, Strlic B., Kitchen P., Collins M.M., Marin-Juez R., Guenther S., Maischein H.M., Fukuda N., Canham M.A. et al. HHEX is a transcriptional regulator of the VEGFC/FLT4/PROX1 signaling axis during vascular development. *Nat. Commun*. 2018; 9: 2704.
22. Wigle J.T., Oliver G. Prox1 function is required for the development of the murine lymphatic system. *Cell*. 1999; 98: 769–778.
23. François M., Harvey N.L., Hogan B.M. The transcriptional control of lymphatic vascular development. *Physiology [Bethesda]*. 2011; 26: 146–155.
24. Karkkainen M.J., Haiko P., Sainio K., Partanen J., Taipale J., Petrova T.V. et al. Vascular endothelial growth factor C is required for sprouting of the first lymphatic vessels from embryonic veins. *Nat. Immunol*. 2004; 5: 74–80.
25. Yuan L., Moyon D., Pardanaud L., Breant C., Karkkainen M.J., Alitalo K., Eichmann A. Abnormal lymphatic vessel development in neuropilin 2 mutant mice. *Development*. 2002; 129: 4797–4806.

26. Planas-Paz L., Strlic B., Goedecke A., Breier G., Fassler, R., Lammer E. Mechanoinduction of lymph vessel expansion. *EMBO J.* 2012; 31: 788–804.
27. Wirzenius M., Tammela T., Uutela M., He Y., Odorisio T., Zambruno G. et al. Distinct vascular endothelial growth factor signals for lymphatic vessel enlargement and sprouting. *J. Exp. Med.* 2007; 204: 1431–1440.
28. Wang Y., Nakayama M., Pitulescu M.E., Schmidt T.S., Bochenek M.L., Sakakibara A. et al. Ephrin-B2 controls VEGF-induced angiogenesis and lymphangiogenesis. *Nature.* 2010; 465: 483–486.
29. Norrmén C., Ivanov K.I., Cheng J., Zangger N., Delorenzi M., Jaquet M. et al. FOXC2 controls formation and maturation of lymphatic collecting vessels through cooperation with NFATc1. *J. Cell. Biol.* 2009; 185: 439–457.
30. Muthuchamy M., Gashev A., Boswell N., Dawson N., Zawieja D. Molecular and functional analyses of the contractile apparatus in lymphatic muscle. *FASEB J.* 2003; 17: 920–922.
31. Wang Y., Jin Y., Mae M.A., Zhang Y., Ortsater H., Betsholtz C., Makinen T., and Jakobsson L. Smooth muscle cell recruitment to lymphatic vessels requires PDGFB and impacts vessel size but not identity. *Development.* 2017; 144: 3590–3601.
32. Bouvree K., Brunet I., Del Toro R., Gordon E., Prahst C., Cristofaro B., Mathivet T., Xu Y., Soueid J., Fortuna V., et al. Semaphorin3A, Neuropilin-1, and PlexinA1 are required for lymphatic valve formation. *Circ. Res.* 2012; 111: 437–445.
33. Dellinger M., Hunter R., Bernas M., Gale N., Yancopoulos G., Erickson R., Witte, M. Defective remodeling and maturation of the lymphatic vasculature in Angiopoietin-2 deficient mice. *Dev. Biol.* 2008; 319: 309–320.
34. Betterman K.L., Sutton D.L., Secker G.A., Kazenwadel J., Oszmianna A., Lim L., Miura N., Sorokin L., Hogan B.M., Kahn M.L., et al. Atypical cadherin FAT4 orchestrates lymphatic endothelial cell polarity in response to flow. *J. Clin. Invest.* 2020; 130: 3315–3328.
35. Bazigou E., Makinen T. Flow control in our vessels: vascular valves make sure there is no way back. *Cell. Mol. Life Sci.* 2013; 70: 1055–1066.
36. Liu X., Gu X., Ma W., Oxendine M., Gil H.J., Davis G.E., Cleaver O., Oliver G. Rasip1 controls lymphatic vessel lumen maintenance by regulating endothelial cell junctions. *Development.* 2018; 145.
37. Bazigou E., Xie S., Chen C., Weston A., Miura N., Sorokin L. et al. Integrin-alpha9 is required for fibronectin matrix assembly during lymphatic valve morphogenesis. *Dev. Cell.* 2009; 17: 175–186.
38. Wirzenius M., Tammela T., Uutela M., He Y., Odorisio T., Zambruno G. et al. Distinct vascular endothelial growth factor signals for lymphatic vessel enlargement and sprouting. *J. Exp. Med.* 2007; 204: 1431–1440.
39. Oliver G., Kipnis J., Randolph G. J., Harvey N. L. The Lymphatic Vasculature in the 21st Century: Novel Functional Roles in Homeostasis and Disease. *Cell.* 2020; 182: 270–296.
40. Butler M.G., Dagenais S.L., Rockson S.G., Glover T.W. A novel VEGFR3 mutation causes Milroy disease. *Am. J. Med. Genet. A.* 2007; 143A: 1212–1217.
41. Francois M., Caprini A., Hosking B., Orsenigo F., Wilhelm D., Browne C., Paavonen K., Karnezis T., Shayan R., Downes M., et al. Sox18 induces development of the lymphatic vasculature in mice. *Nature.* 2008; 456: 643–647.
42. Dagenais S.L., Hartsough R.L., Erickson R.P., Witte M.H., Butler M.G., Glover T.W. Foxc2 is expressed in developing lymphatic vessels and other tissues associated with lymphedema-distichiasis syndrome. *Gene Expr Patterns.* 2004; 4: 611–619.
43. Liu N. F., Yu Z. Y., Sun D., Lou Y. Rare Variants in LAMA5 Gene associated with FLT4 and FOXC2 Mutations in Primary Lymphedema May Contribute to Severity. *Lymphology.* 2016; 49: 192–204.
44. Hogan B.M., Bos F.L., Bussmann J., Witte M., Chi N.C., Duckers H.J., Schulte-Merker S. Ccbe1 is required for embryonic lymphangiogenesis and venous sprouting. *Nat. Genet.* 2009; 41: 396–398.
45. Ochiai M., Hikino S., Nakayama H., Ohga S., et al. Nonimmune hydrops fetalis due to generalized lymphatic dysplasia in an infant with Robertsonian trisomy 21. *Am J Perinatol* 2006; 23: 63–66.