

История становления учения о прелимфатических путях транспорта жидкости в интерстиции

Ю.Н. Шариков¹, Т.Ю. Цветкова², Т.А. Эсаулова³, В.Г. Черкасова⁴, О.В. Базаева⁵

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Россия

²Независимый исследователь, Москва, Россия

³ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Астрахань, Россия

⁴Медико-биологический университет инноваций и непрерывного образования ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва, Россия

⁵Медицинский центр «Ориго», Астрахань, Россия

АННОТАЦИЯ

В данном обзоре в историческом аспекте рассмотрены вопросы зарождения и смены представлений о путях движения жидкости в интерстиции (прелимфатические пути). В XVI–XVIII веках гипотеза о наличии связи между артериальным и лимфатическим руслом прошла путь от представлений о существовании *артериальных лимфатиков* (позже *vasa serosa*, *соковые каналы*), представляющих собой тончайшие сосуды, до бессосудистых прелимфатических путей, к которым современные исследователи относят не только тканевые каналы, но также парафибрилярные, пара(пери-)васкулярные и периневральные пути. Также в литературе описаны поры и наноканалы интерстиция. Такая эволюция взглядов произошла благодаря многочисленным опытам по идентифицированию прелимфатических путей с помощью инъекции лимфатических путей и интерстиция, использования капсул Guyton разной формы с отверстиями с введенными в них красителями и электронной микроскопии. Эти исследования показали, что интерстициальные пути имеют опосредованное сообщение с сосудистым руслом и в них отсутствует эндотелиальная выстилка. Это позволило считать прелимфатические пути самостоятельными образованиями, не относящимися ни к кровеносной, ни к лимфатической системам. Но исторически за ними закрепилось название *прелимфатические* пути, и изучают их вместе с лимфатической системой. В работе также затронут еще один терминологический вопрос о корнях лимфатической системы, к которым подавляющее большинство ученых относят лимфатические капилляры, а не прелимфатические пути.

Ключевые слова: прелимфатические пути, тканевые каналы, парафибрилярные пути, интерстиций, эндотелий, корни лимфатической системы.

Образец цитирования: Шариков Ю.Н., Цветкова Т.Ю., Эсаулова Т.А., Черкасова В.Г., Базаева О.В. История становления учения о прелимфатических путях транспорта жидкости в интерстиции // Journal of Siberian Medical Sciences. 2025;9(3):128-159. DOI: 10.31549/2542-1174-2025-9-3-128-159

Поступила в редакцию 10.07.2025
Прошла рецензирование 29.07.2025
Принята к публикации 07.08.2025

Автор, ответственный за переписку
Цветкова Татьяна Юрьевна: независимый исследователь. 117485,
г. Москва, ул. ак. Волгина, 19.
E-mail: Tsvetkova_Tatyana@rambler.ru

Received 10.07.2025
Revised 29.07.2025
Accepted 07.08.2025

Corresponding author
Tatyana Yu. Tsvetkova: Independent Researcher, 19, acad. Volgin str., Moscow, 117485, Russia.
E-mail: Tsvetkova_Tatyana@rambler.ru

The history of the question of prelymphatic fluid transport pathways in the interstitium (literature review)

Yu.N. Sharikov¹, T.Yu. Tsvetkova², T.A. Esaulova³, V.G. Cherkasova⁴, O.V. Bazaeva⁵

¹Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russia

²Independent researcher, Moscow, Russia

³Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

⁴Medical and Biological University of Innovations and Continuous Education, Federal Medical and Biological Center named after A.I. Burnazyan, Federal Medical and Biological Agency of Russia, Moscow, Russia

⁵Medical Center "Origo", Astrakhan, Russia

ABSTRACT

The historical aspects of the origin and evolution of ideas about fluid flow pathways (prelymphatic pathways) in the interstitium are examined in this review. In the 16th–18th centuries, the hypothesis of communication between the arterial and lymphatic vessels evolved from ideas about the existence of *arterial lymphatics* (later *vasa serosa*, *juice canals*), which are the thinnest vessels, to non-vascular prelymphatic pathways, which include not only tissue channels, but also parafibrillary, para(perivascular) and perineural pathways according to advanced studies. The literature also describes pores and nanochannels of the interstitium. This evolution of views occurred due to numerous researches aimed to identify prelymphatic pathways using tracer injections of the lymphatic pathways and interstitium, the implantation of Guyton capsules of various shapes with orifices opened into the interstitium and subsequent electron microscopy. These studies showed that interstitial pathways have indirect communication with the vascular bed, and they lack the endothelial lining. This allowed prelymphatic pathways to be considered independent entities that do not relate to either the blood circulatory or lymphatic systems. But historically, they have been called *prelymphatic pathways*, and they are studied together with the lymphatic system. The paper also concerns another terminological issue about the roots of the lymphatic system to which the vast majority of scientists attribute lymphatic capillaries, but not prelymphatic pathways.

Keywords: prelymphatic pathways, tissue channels, parafibrillary pathways, interstitium, endothelium, lymphatic system roots.

Citation example: Sharikov Yu.N., Tsvetkova T.Yu., Esaulova T.A., Cherkasova V.G., Bazaeva O.V. The history of the question of prelymphatic fluid transport pathways in the interstitium (literature review). *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2025;9(3):128-159. DOI: 10.31549/2542-1174-2025-9-3-128-159

В данной работе мы рассматриваем историю зарождения и смены представлений о путях движения жидкости в соединительной ткани. Мы выделили ряд вопросов, которые ставили перед собой исследователи на протяжении столетий: 1) доказательство существования прелимфатических путей в интерстиции; 2) чем представлены прелимфатические пути (тканевые щели, парафибриллярные образования, периваскулярные и периневральные пространства и др.); 3) наличие-отсутствие в прелимфатических путях эндотелиальной выстилки (стенки); 4) связь между прелимфатическими путями и кровеносными и лимфатическими капиллярами – прямая или опосредованная; 5) являются ли прелимфатические пути частью лимфатической системы? 6) терминологический вопрос о корнях лимфатической системы и

In this paper, we consider the history of the origin and evolution of ideas about fluid transport pathways in connective tissue. We have identified a number of questions that researchers have posed to themselves over the centuries: 1) the evidence of the existence of prelymphatic pathways in the interstitium; 2) what are prelymphatic pathways (tissue gaps, parafibrillar formations, perivascular and perineural spaces, etc.); 3) the presence/absence of an endothelial lining (wall) in prelymphatic pathways; 4) the connection between prelymphatic pathways and blood and lymphatic capillaries – direct or indirect; 5) are prelymphatic pathways part of the lymphatic system? 6) the terminological question of the lymphatic system roots and the use of the term *prelymphatic pathways*.

We have constructed our paper not in the order of consideration of the given questions, but in the

использовании термина *прелимфатические пути*.

Структуру нашей статьи мы построили не в порядке рассмотрения приведенных вопросов, а во временном историческом аспекте, так как каждый исследователь касался не одного, а нескольких вопросов. Иногда временная последовательность нарушается для сохранения логической связи между открытиями того или иного факта.

Прежде чем мы рассмотрим поставленные вопросы, остановимся коротко на термине «*vasa serosa*» – серозные сосуды. Такая необходимость вызвана тем, что в XVII в. ученые использовали данное понятие для обозначения различных структур лимфатической системы. Этот термин мог обозначать либо лимфатические сосуды, либо тканевые образования в виде тончайших путей, соединяющих, по мнению ученых тех лет, артериальные и лимфатические капилляры. Olof (Olaus) Rudbeck (1653) в «*Nova exercitatio anatomica*» («Новое анатомическое наблюдение») использовал термин «*vasa serosa*» для обозначения млечных сосудов, открытых Gaspare Aselli в 1622 г. В апреле 1652 г. О. Rudbeck продемонстрировал свои эксперименты шведской королеве Кристине и следующим образом описывал наблюдаемые структуры: «6 марта 1652 года... я заметил многочисленные сосуды, прозрачные, узловатые (англ. nodular), следующие рядом с венами голени и идущие к хилезному пузырьку, chyle vesicle» (Louveau A. et al., 2017). Нет никакого сомнения, что речь шла о лимфатических (млечных) сосудах. Thomas Bartholin (1653), однако, не согласился с термином «*vasa serosa*» (Soemmerring S.Th., 1800). Его слава и авторитет стали причиной принятия предложенного им термина «лимфатические сосуды» (Simon F., Danko J. 2015). И в дальнейшем в анатомической терминологии закрепилось название «*vasa lymphatica*» (Bartholin T., 1659; Chikly B., 1997; Lord Reginald S.A., 1968; Pranghofer S., 2011). В дальнейшем термин «*vasa serosa*» некоторое время использовали для обозначения связующего элемента между кровеносными и лимфатическими капиллярами (прообраз тканевых каналов). Ниже термин «*vasa serosa*» будет использован у ряда исследователей именно в этом значении.

Открытие и описание путей транспорта жидкости (*vasa serosa*) в соединительной ткани, как промежуточной субстанции между кровеносным и лимфатическим руслом, в XVII–XVIII веках связано с множеством имен, в частности, таких как Frederik Ruysch (1638–1731), Herman

temporal historical aspect, since each researcher touched upon not one, but several questions. Sometimes the time sequence is violated in order to preserve the logical connection between the discoveries.

Before we consider the questions posed, let us briefly dwell on the term “*vasa serosa*”, serous vessels. This is necessary because in the 17th century, scientists used this concept to designate various structures of the lymphatic system. This term could designate either lymphatic vessels or tissue formations in the form of the finest pathways connecting, according to scientists of those years, arterial and lymphatic capillaries. Olof (Olaus) Rudbeck (1653) in his “*Nova Exercitatio Anatomica*” (“New Anatomical Observation”) used the term “*vasa serosa*” to refer to the lacteals discovered by Gaspare Aselli in 1622. On April 1652, O. Rudbeck demonstrated his experiments to Queen Christina of Sweden and described the observed structures as follows: “On March 6, 1652... I saw numerous vessels, transparent, nodular, following next to the sural veins and going to the chyle vesicle” (Louveau A. et al., 2017). There is no doubt that these were lymphatic vessels (lacteals, chyloferous vessels). Thomas Bartholin (1653), however, did not agree with the term “*vasa serosa*” (Soemmerring S.Th., 1800). His fame and authority led to the adoption of the term he proposed, “lymphatic vessels” (Simon F., Danko J. 2015). And later, the term “*vasa lymphatica*” was established in the anatomical terminology (Bartholin T., 1659; Chikly B., 1997; Lord Reginald S.A., 1968; Pranghofer S., 2011). Later, the term “*vasa serosa*” was used for some time to designate the link between the blood and lymphatic capillaries (prototype of tissue channels). Below, the term “*vasa serosa*” will be used in reference to works of a number of researchers in this meaning.

The discovery and description of the fluid transport pathways (*vasa serosa*) in connective tissue as an intermediate substance between the blood and lymphatic channels in the 17th–18th centuries is associated with many names, in particular, such as Frederik Ruysch (1638–1731), Herman Boerhaave (1668–1738), Albertus von Haller (1708–1777), Marie François Xavier Bichat (1771–1802), and others. At the end of the 17th century, the anatomist Antonio Nuck (1691) from Leiden (Netherlands) was the first to suggest that the lymphatic vessels are connected with the arteries. Blowing air into the arterial vessels, as well as injecting mercury to confirm this fact, allowed A. Nuck to observe and describe the smallest vascular structures of the lymphatic system. The theory of arterial lymphatics as a

Boerhaave (1668–1738), Albertus von Haller (1708–1777), Marie François Xavier Bichat (1771–1802) и др. В конце XVII в. анатом Antonio Nuck (1691) из г. Лейден (Нидерланды) впервые предположил, что лимфатические сосуды связаны с артериями. Вдувание воздуха в артериальные сосуды, а также введение ртути с помощью инъекций для подтверждения данного факта позволило А. Nuck наблюдать и описать мельчайшие сосудистые структуры лимфатической системы. Из исследований А. Nuck возникла идея об артериальных лимфатиках, как связующем звене между кровеносной и лимфатической системами. Эта теория стала доминирующей в начале XVIII в. и была поддержана, в частности, французским анатомом Raymund de Vieussens (1705) в его труде «*Novum vasorum corporis humani systema*» («Новая сосудистая система человеческого организма»). В результате R. Vieussens (1705), M. Ferrein (1744), а также H. Boerhaave (1735) в начале XVIII в. выдвинули теорию так называемых «серозных сосудов» (*vasa serosa*) – каналов, соединяющих кровеносные и лимфатические сосуды, и настолько тонких, что по ним не проходят эритроциты, а течет чистая серозная жидкость – кровяная плазма. В частности, H. Boerhaave утверждал, что эти сосуды (лимфатические артерии, *vasa neuro-lymphatica* Vieussen, *vasa serosa*) должны заканчиваться как в полостях тела, так и внутри различных органов и, наконец, возвращаться обратно в вены.

Таким образом, ранние опыты А. Nuck (1691) привели к созданию теории существования связи между тончайшими артериями и лимфатической системой (Nuck A., 1691; Pranghofer S., 2011). Эти гипотетические связи сначала были объединены под одним общим термином «*vasa serosa*» [1]. *Vasa serosa*, по мнению сторонников этой теории, которую разделяли многие крупные анатомы и физиологи XVIII в., чрезвычайно многочисленны, и составляют главную и большую часть всех тканей и органов.

William Hunter (1762) и последователи его школы считали, что лимфатические сосуды являются уникальной абсорбционной системой. В отличие от многих исследователей они полагали, что эти сосуды закрыты на периферии и не имеют никаких прямых сообщений с остальной сосудистой сетью, за исключением лимфовенозного слияния в области шеи (очевидно, имеется в виду впадение лимфатических протоков в венозный угол. – Прим. авт.). Однако W. Hunter не мог оставить без внимания все еще господствовавшую в то время и не подвергавшуюся мно-

link between the circulatory and lymphatic systems arose from the research of A. Nuck. This theory became dominant at the beginning of the 18th century, and was supported, in particular, by the French anatomist Raymund de Vieussens (1705) in his work “*Novum Vasorum Corporis Humani Systema*” (“New Vascular System of the Human Body”). As a result, R. Vieussens (1705), M. Ferrein (1744), and H. Boerhaave (1735) at the beginning of the 18th century put forward the theory of the so-called “serous vessels” (*vasa serosa*) – channels connecting the blood and lymphatic vessels, and so thin that erythrocytes do not pass through them, while pure serous fluid – blood plasma – flows. In particular, H. Boerhaave contended that these vessels (lymphatic arteries, *vasa neuro-lymphatica* Vieussen, *vasa serosa*) should end up both in the body cavities and inside various organs and, finally, return back to the veins.

Thus, the early experiments of A. Nuck (1691) led to the creation of a theory of the existence of a connection between the extremely thin arteries and the lymphatic system (Nuck A., 1691; Pranghofer S., 2011). Initially, these hypothetical links were united under one general term “*vasa serosa*” [1]. *Vasa serosa*, according to the supporters of this theory, which was shared by many major anatomists and physiologists of the 18th century, are extremely numerous and make up the main and largest part of all tissues and organs.

William Hunter (1762) and the followers of his school believed that lymphatic vessels are a unique absorption system. Unlike many researchers, they suggested that these vessels are closed at the periphery and have no direct communication with the rest of the vascular network, with the exception of the lymphovenous fusion in the neck (obviously, this refers to the flow of lymphatic ducts into the venous angle. – *Author’s note*). However, W. Hunter could not ignore the theory, which was still prevalent at that time and not questioned by many scientists, that the lymphatic capillaries are a continuation of small arteries or that they derive from serous or other cavities via open tubules. W. Hunter claimed that these hypotheses arose due to the erroneous injection techniques. In this belief, he was supported by A. von Haller (1741) and Paolo Mascagni (1787). As for the connection between arteries and the lymphatic system, A. von Haller (1741) wrote, “We know for sure that not a single artery was torn, no liquid spilled beyond the vessels, but the lymphatic vessels and the thoracic duct itself were filled through the arteries, and I injected the thoracic duct.” When injecting liquids into the lymphatic

гими учеными сомнению теорию о том, что лимфатические капилляры являются продолжением мелких артерий или что они возникают из серозных или других полостей посредством открытых трубочек. W. Hunter утверждал, что эти гипотезы возникли из-за ошибочных методов инъекции. В этом убеждении его поддерживали A. von Haller (1741) и Paolo Mascagni (1787). О связи артерий и лимфатической системы A. von Haller (1741) писал: «Мы точно знаем, что ни одна артерия не была разорвана, никакая жидкость не вылилась за пределы сосудов, однако через артерии были заполнены лимфатические сосуды и сам грудной проток, и я инъецировал грудной проток». При проведении инъекций жидкостей в лимфатическую систему необходимо было в совершенстве владеть данной методикой, поэтому у многих исследователей наливка лимфатической системы была неудачной. P. Mascagni хорошо понимал эти трудности, а при проведении собственных внутрилимфатических инъекций он наблюдал диффузию желатина из соседних артерий и вен сначала в окружающие ткани, а уже потом эта субстанция оказывалась в лимфатических капиллярах. William Cumberland Cruikshank (1790) также наблюдал подобную диффузию цветных красителей из кишечника в млечные сосуды (Ma C. et al., 2021). Таким образом, P. Mascagni и W. Cruikshank показали, что между кровеносными и лимфатическими капиллярами нет прямого сообщения, но существует промежуточная субстанция, которую необходимо преодолеть диффундируемым веществам.

Несмотря на показательные опыты P. Mascagni и W. Cruikshank, рядом ученых, в результате многочисленных неудач по наливке лимфатической системы, был сделан ошибочный вывод, что только в исключительных случаях жидкость, нагнетаемая в артерии, попадала в лимфатические сосуды, что ставило под сомнение существование серозных тканевых сосудов или какой-либо другой промежуточной субстанции в соединительной ткани. Но эти наблюдения не имели такого большого значения в опровержении наличия промежуточного звена между кровеносной и лимфатической системами, как развитие идей Theodor Schwann (1839) и особенно Rudolf Carl Virchow (1858). На основании наблюдений за капиллярами в хвосте головастика T. Schwann предположил, в связи с открытием им клеток в организме животного, что описанные ранее серозные сосуды на самом деле представляют собой сеть анастомозирующих друг с другом отростков клеток, образующих

system, it was necessary to run this technique perfectly, so many researchers failed to fill the lymphatic system. P. Mascagni understood these difficulties well, and when conducting his own intralymphatic injections, he observed the diffusion of gelatin from adjacent arteries and veins first into the surrounding tissues, and only then did the substance ended up in the lymphatic capillaries. William Cumberland Cruikshank (1790) also observed a similar diffusion of colored dyes from the intestine into the lacteals (Ma C. et al., 2021). Thus, P. Mascagni and W. Cruikshank showed that there is no direct communication between the blood and lymphatic capillaries, but there is an intermediate substance that must be come over by diffusing substances.

Despite the model experiments of P. Mascagni and W. Cruikshank, a number of scientists, as a result of numerous failures in lymphatic system filling, made the erroneous conclusion that only in exceptional cases the fluid pumped into the arteries entered lymphatic vessels, which cast doubt on the existence of serous tissue vessels or any other intermediate substance in connective tissue. But these observations were not as significant in refuting the presence of an intermediate link between the circulatory and lymphatic systems as the development of the ideas of Theodor Schwann (1839) and especially Rudolf Karl Virchow (1858). Based on observations of capillaries in the tail of a tadpole, T. Schwann assumed, in connection with his discovery of cells in the animal's body, that the serous vessels described early actually represent a network of cell processes anastomosing with each other and forming channels throughout the body [1]. Later, with the development of cellular theory in the middle of 19th century, the "theory of intracellular movement of tissue juices" arose. R. Virchow (1858) in his "Cellular Pathology" ("Die Cellularpathologie in ihrer Begründung auf physiologische und pathologische Gewebelehre"), pointing to the presence of anastomoses between connective tissue cells, wrote that these anastomoses "form a kind of system of tubes or canals, which should be placed along with the large systems of canals cutting through our body, blood and lymphatic vessels. The open system is a kind of replacement for the old vasa serosa, which turned out to be non-existent". Thus, R. Virchow replaced "serous vessels" with the idea of hollow cells of the connective tissue connecting arteries and lymphatic vessels. Franz von Leydig (1857) in his course on histology depicted lymphatic vessels that arose from connective tissue cells (Davydovsky I.V., 1956; Virchow R., 1858, 1865).

каналы по всему телу [1]. В дальнейшем с развитием клеточного учения в середине XIX в. возникла «теория внутриклеточного движения тканевых соков». R. Virchow (1858) в «Целлюлярной патологии» (“Die Cellularpathologie in ihrer Begründung auf physiologische und pathologische Gewebelehre”), указывая на наличие анастомозов между соединительнотканскими клетками, писал, что эти анастомозы «образуют как бы систему трубок или каналов, которая должна быть поставлена наряду с большими системами каналов, прорезывающими наше тело, кровеносными и лимфатическими сосудами. Открытая система представляет собой как бы замену старых vasa serosa, которые оказались не существующими». Таким образом, R. Virchow заменил серозные сосуды идеей полых клеток соединительной ткани, соединяющих артерии и лимфатические сосуды. Franz von Leydig (1857) в курсе гистологии изобразил лимфатические сосуды, которые возникали из соединительнотканских клеток (Давыдовский И.В., 1956; Virchow R., 1858; Вирхов Р., 1865).

В обоих случаях последователи теории серозных сосудов, а также ученые, объясняющие существование каналов за счет анастомозирующих отростков клеток, предполагали, что лимфа непосредственно переходит из кровеносных сосудов в лимфатические сосуды и что последние связаны с кровеносными сосудами очень тонкой системой трубок (либо vasa serosa, либо отростками клеток).

Однако в дальнейшем, почти через 100 лет после P. Mascagni и W. Cruikshank, блестящие инъекции лимфатической системы Ludwik Karol Teichmann-Stawiariski (1861) привели Wilhelm His Sr. (1861) (у ученого был сын с идентичными инициалами, далее аббревиатуру Sr. опускаем) к четкому пониманию, что истоки лимфатической системы представлены каналами (а не отростками клеток. – Прим. авт.), которые лишены собственной, изолирующей стенки; каналы залегают в соединительной ткани кожи, слизистых оболочках и т.д. Возможность использования термина «серозные сосуды» снова была поставлена под сомнение, так как не было подтверждено наличие стенки из эндотелиальных клеток у этих образований. Однако данный вопрос требовал дальнейших доказательств (такие доказательства были достоверно получены во второй половине XX в., см. далее).

В связи с этим встал вопрос о возникновении и формировании лимфы из плазмы крови, а следовательно, открытой или закрытой является

In both cases, the followers of the theory of serous vessels, as well as the scientists who explain the existence of the canals by anastomosing cell processes, assumed that the lymph passes directly from blood vessels into lymphatic vessels and that the latter are connected to the blood vessels by an extremely fine system of tubes (either vasa serosa or cell processes).

However, later, almost 100 years after P. Mascagni and W. Cruikshank, the brilliant lymphatic system injections by Ludwik Karol Teichmann-Stawiariski (1861) led Wilhelm His Sr. (1861) (the scientist had a son with identical initials, henceforth we will not use the abbreviation Sr.) to a clear understanding that the source of the lymphatic system are represented by canals (and not cell processes. – *Author's note*), which are devoid of their own, insulating wall; the canals are located in the connective tissue of skin, mucous membranes, etc. The possibility of using the term “serous vessels” was again called into question, since the presence of the wall consisting of endothelial cells in these structures was not confirmed. However, this issue required further evidence (such reliable evidence was obtained in the second half of the 20th century, see below).

In this regard, the question arose about the origin and formation of lymph from blood plasma, and, consequently, whether the lymphatic system is open or closed, or, in other words, whether there is a direct or indirect communication between connective tissue formations for fluid transport (whatever they are represented by. – *Author's note*) and lymphatic capillaries, and whether the tissue spaces (prelymphatic pathways) are part of the lymphatic system.

These issues were clarified much later, but one of the first to criticize the experimental and theoretical justifications for the theory of direct (immediate) connection of tissue spaces with lymphatic capillaries was P. Mascagni (1787) [2]. P. Mascagni, describing the relationship of veins and lymphatic vessels in the lymph node in his book “Vasorum Lymphaticorum Corporis Humani Historia et Iconographia” (“History and Iconography of the Lymphatic Vessels of the Human Body”), was the first to express the idea of their special connection. In his opinion, lymphatic vessels and veins are connected by pores. In addition, P. Mascagni knew that suspended particulate matter can penetrate from the peritoneal cavity into the lymphatic system. The obtained facts formed the basis of the theory of “pumping hatches” of the diaphragm peritoneum (Baron M.A., 1958). Afterwards, it was shown that

лимфатическая система или, другими словами, прямая или опосредованная связь имеется между соединительнотканнми образованиями для транспорта жидкости (чем бы они ни были представлены. – *Прим. авт.*) и лимфатическими капиллярами и являются ли тканевые пространства (прелимфатические пути) частью лимфатической системы.

Эти вопросы были выяснены значительно позже, но одним из первых, кто выступил с критикой экспериментальных и теоретических обоснований теории прямого (непосредственного) соединения тканевых пространств с лимфатическими капиллярами, был Р. Mascagni (1787) [2]. Р. Mascagni, описывая взаимоотношение вен и лимфатических сосудов в лимфоузле в своей книге «*Vasorum lymphaticorum corporis humani historia et ichnographia*» («История и иконография лимфатических сосудов организма человека»), впервые высказал мысль об особом их соединении. По его мнению, лимфатические сосуды и вены соединяются порами. Кроме того, Р. Mascagni было известно, что частицы взвесей могут проникать из брюшинной полости в лимфатическую систему. Полученные факты легли в основу теории «насосывающих люков» диафрагмальной брюшины (Барон М.А., 1958). Позже было показано, что последние располагаются не только в области истонченных участков диафрагмальной брюшины, но и в других ее областях (Борисов А.В., 1967, 2005). В сущности, Р. Mascagni оказался пионером особой проблемы, в разработку которой затем весомый вклад внесли Е.Я. Выренков и его ученики (Ивановская школа), а также Б.В. Огнев, Ю.Е. Выренков и их сотрудники (Московская школа). В Новосибирске под руководством Ю.И. Бородина проводились экспериментальные исследования лимфооттока и его соотношения с венозным оттоком в норме и патологии.

Новая смена взглядов связана с именем Friedrich Daniel von Recklinghausen (1862), который в классическом сочинении «*Die Lymphgefäße und ihre Beziehung zum Bindegewebe*» («О лимфатических сосудах и их отношении к соединительной ткани») выдвинул теорию «соковых канальцев» (*saft kanälchen*). F. von Recklinghausen разработал свою теорию в основном на рогавице, пользуясь методом импрегнации серебром и инъекцией свинцовых белил и других красок. В отличие от R. Virchow он считал, что тканевая жидкость течет не внутри клеток, а между ними, по тончайшим, заложенным в основном веществе соединительной ткани особым канальцам,

the latter are located both in the thinned areas of the diaphragm peritoneum and in its other areas (Borisov A.V., 1967, 2005). Essentially, P. Mascagni turned out to be a pioneer of a special problem to the development of which E.Ya. Vyrenkov and his students (the Ivanovo School), as well as B.V. Ognev, Yu.E. Vyrenkov and their colleagues (the Moscow School) made a significant contribution. In Novosibirsk, under the supervision of Yu.I. Borodin, the experimental studies of lymphatic drainage and its relationship with venous outflow in health and in pathology were performed.

A new shift in views is associated with the name of Friedrich Daniel von Recklinghausen (1862), who in his classic work “*Die Lymphgefäße und ihre Beziehung zum Bindegewebe*” (“On the Lymphatic Vessels and Their Relation to the Connective Tissue”) put forward the theory of “juice canals” (*saft kanälchen*). F. von Recklinghausen developed his own theory mainly based on the cornea experiments, using the method of silver impregnation and injection of lead carbonate and other dyes. Unlike R. Virchow, he believed that tissue fluid flows not inside the cells, but between them, through the thinnest special canals located in the main substance of the tissue, which partially surround cells and their processes (possibly, in the later years, these data became the basis of the concept of perivascular, paravascular, perineural, and periaxial spaces. – *Author’s note*). These juice canals, according to F. von Recklinghausen, have no walls and are spaces between fibrous bundles of connective tissue, connected to each other by a homogeneous, dense substance. Juice canals, according to F. von Recklinghausen, directly connect with the lymphatic system, which was consistent with the views of R. Vieussens (1705), M. Ferrein (1744) and H. Boerhaave (1742). Per F. von Recklinghausen, juice canals connect with lymphatic capillaries through openings called “*stigmata*” (or “*stomata*.” – *Author’s note*), located between endothelial cells. The author came to this conclusion based on experimental studies showing that the superficial lymphatic capillaries of the central tendon of the diaphragm connect with the peritoneal cavity through preformed (permanently existing. – *Author’s note*) openings that were found between mesothelial cells (Chernyshenko L.V. et al., 1985). However, F. von Recklinghausen was not completely confident in the results of his research. This is what he writes in “*Die Lymphgefäße und ihre Beziehung zum Bindegewebe*” (“The Lymph Vessels and Their Significance in Connective Tissue”) (1862): “Now the question

которые частично окружают клетки и их отростки (возможно, из этих данных возникло в дальнейшем понятие периваскулярных, параваскулярных, периневральных и периаксиальных пространств. – Прим. авт.). Эти соковые каналы, по F. von Recklinghausen, не имеют стенок и представляют собой промежутки между волокнистыми пучками соединительной ткани, связанными между собой однородным, плотным веществом. Сокровые каналы, по мнению F. von Recklinghausen, состоят в прямом сообщении с лимфатической системой, что согласовывалось с взглядами R. Vieussens (1705), M. Ferrein (1744) и H. Boerhaave (1742). С лимфатическими капиллярами, по представлению F. von Recklinghausen, соковые каналы сообщаются отверстиями «стигмата» (или «стомата». – Прим. авт.), находящимися между эндотелиоцитами. К этому выводу автора привели данные экспериментальных исследований, показывающих, что поверхностные лимфокапилляры сухожильного центра диафрагмы сообщаются с полостью брюшины преформированными (постоянно существующими. – Прим. авт.) отверстиями, обнаруживаемыми между мезотелиоцитами (Чернышенко Л.В. и др., 1985). Однако полной уверенности в результатах своих исследований у F. von Recklinghausen не было. Вот как он это описывает в «Die Lymphgefäße und ihre Beziehung zum Bindegewebe» («Лимфатические сосуды и их связь с соединительной тканью») (1862): «Теперь возникает вопрос: организовано ли это сообщение таким образом, что устья соковых каналов покрыты проницаемыми эпителиальными клетками, или эпителиальная оболочка снабжена отверстиями, соответствующими устьям соковых каналов? Мои исследования не привели к решению этого вопроса. Однако я не хочу скрывать тот факт, что я склоняюсь ко второму предположению. Я ищу эти отверстия между отдельными эпителиальными клетками, особенно в тех местах, где сходятся несколько клеток. Другой вопрос, как соковые каналы связаны с кровеносными сосудами. Раньше я долгое время старался делать инъекции как можно тщательнее неразстворимыми веществами (особенно китайскими чернилами) и продемонстрировать связь между ними».

Этот вывод F. von Recklinghausen (1862) напоминает теорию «насосывающих люков» P. Mascagni (1787). В своем труде L. Landois (1891) пишет, что F. von Recklinghausen считал, что в некоторых органах приводятся в действие особые насосные механизмы и что абдоминальная

arises: is this communication arranged in such a way that stomata of the juice canals are covered with permeable epithelial cells, or is the epithelial membrane provided with openings corresponding to stomata of the juice canals? My research did not lead to this issue solution. However, I do not want to hide the fact that I am inclining to the second assumption. I am looking for these openings between individual epithelial cells, especially in places where several cells converge. Another question is how the juice canals are connected with the blood vessels. In the past, I have long tried to make injections as thoroughly as possible with insoluble substances (especially, Chinese ink) and demonstrate the link between them.”

This conclusion of F. von Recklinghausen (1862) is reminiscent of the theory of “pumping hatches” of P. Mascagni (1787). In his work, L. Landois (1891) writes that F. von Recklinghausen believed that in some organs special pumping patterns are activated, and that the abdominal surface of the central tendon of the diaphragm is provided with stomata or open junctions between the peritoneal cavity and lymphatic vessels. F. von Recklinghausen discovered that milk, applied to the peritoneal surface of the central tendon of the diaphragm, in the form of milk globules, passes through the stomata and enters lymphatic vessels. The central tendon consists of two oppositely directed layers of fibrous tissue (Fig. 1, b, c). When the diaphragm moves during respiration, these layers alternately contract and move apart. Thus, the space alternately expands and contracts, and lymph is drawn into lymphatic vessels through stomata (Fig. 1, h) [3].

Further, L. Landois (1891) describes the same pattern of fluid pumping in the costal pleura. The muscular fascia is another example of such a pattern. When the muscle contracts, the lymph is forced out of the spaces between fascial layers; when it relaxes, the lymph from the muscle, carrying with it some of the waste products of muscular activity, exits the muscle into the fascia, between the layers that are partially separated already [3].

F. von Recklinghausen proposed to consider the juice canals connecting with lymphatic vessels as the beginning of the lymphatic system. If we recognize the juice canal system as the beginning of lymphatic vessels, then it represents a system of “tubes” that drain their own tissue fluid, and the lymphatic vessels themselves play a role of collecting tubes for removing lymph from tissue. F. von Recklinghausen’s theory of prelymphatic pathways caused a lively discussion, but afterwards it

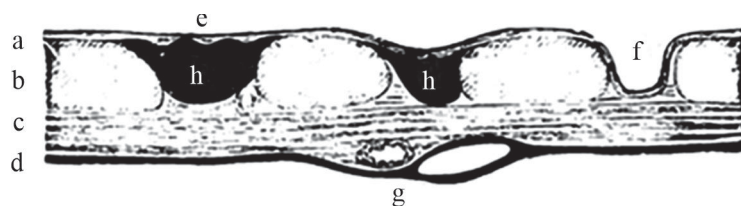


Рис. 1. Сечение сухожильного центра диафрагмы (а – брюшинная поверхность сухожильного центра диафрагмы; b, c – два слоя фиброзной ткани, расположенных в разных направлениях; d – реберная плевра; e – stomata, или открытые сообщения между перитонеальной полостью и лимфатиками в веществе сухожильного центра; f – спавшиеся стенки пространства; g – аналогичный насосный механизм на реберной плевре; h – заполненные лимфатические пространства, черный цвет – лимфа заполняет лимфатики через stomata [3])

Fig. 1. Section of the central tendon of the diaphragm (a – peritoneal surface of the central tendon of the diaphragm; b, c – two oppositely directed layers of fibrous tissue; d – costal pleura; e – stomata, or open junctions between the peritoneal cavity and the lymphatics in the substance of the central tendon; f – collapsed walls of the space; g – a similar pumping pattern on the costal pleura; h – filled lymphatic spaces, black color (lymph fills the lymphatics through the stomata) [3])

поверхность сухожильного центра диафрагмы снабжена устьями или открытыми сообщениями между брюшинной полостью и лимфатическими сосудами. F. von Recklinghausen обнаружил, что молоко, нанесенное на брюшинную поверхность сухожильного центра диафрагмы, в виде молочных шариков проходит через устья и попадает в лимфатические сосуды. Сухожильный центр диафрагмы состоит из двух слоев фиброзной ткани, расположенных в разных направлениях (рис. 1, b, c). Когда диафрагма движется во время дыхания, эти слои попеременно сжимаются и раздвигаются. Таким образом, пространство попеременно расширяется и сжимается, лимфа втягивается в лимфатические сосуды через устья (рис. 1, h) [3].

Дальше L. Landois (1891) описывает такой же механизм перекачки жидкости в реберной плевре. Фасция, покрывающая мышцы, является другим примером подобного механизма. Когда мышца сокращается, лимфа вытесняется из промежутков между слоями фасции; когда она расслабляется, лимфа из мышцы, увлекая за собой часть отходов мышечной деятельности, выходит из мышцы в фасцию, между теперь уже частично разделенными слоями [3].

F. von Recklinghausen предлагал считать соковые каналы, соединяющиеся с лимфатическими сосудами, началом лимфатической системы. Если признать систему соковых канальцев за начало лимфатических сосудов, то она представляет собой систему «трубок», отводящих собственную тканевую жидкость, а сами лимфатические сосуды играют роль собирательных трубок, по которым лимфа удаляется из ткани. Теория F. von Recklinghausen о прелимфатических путях вызвала оживленную дискуссию, но позже об этом на некоторое время было

was forgotten for some time. However, later, research of A.A. Sushko (1966) of lymphatic capillaries of the liver and the data of L.V. Chernyshenko et al. (1985), obtained during the investigation of the lymphatic capillaries of the central tendon of the diaphragm in cats and other laboratory animals using a combined method of injection and impregnation with a solution of silver nitrate, showed that the juice canals (F. von Recklinghausen) are not directly connected with the lumen of lymphatic capillaries.

Thirty years after the researches of F. von Recklinghausen, in the above mentioned work of L. Landois (1891), a report appears on lymphatic spaces, represented by the pericardial space with pericardial fluid or lymph, as well as a large lymphatic space around each air chamber of the lung and between connective tissue fibrils. The author describes within connective tissue (of bone, palatine tonsil, salivary gland, etc.) numerous stellate, irregular or branched spaces, which are connected with each other by numerous tubular processes. In these interconnected spaces, or lymphatic spaces, lie the cellular elements of this tissue. Such spaces, however, are not completely filled with cells, but between the body of the cell and the wall of the space, there is a gap, which may be larger or smaller. These spaces are the so called secretory spaces, or secretory canals, and they represent the commencement of the lymphatics. Between endothelial cells small openings, or stomata, are located (those that F. von Recklinghausen was looking for. – *Author's note*), through which lymphatic capillaries connect with juice canals [3].

Also L. Landois (1891), as referred to other authors, suggests that blood vessels also communicate with juice canals, and that fluid exits thin-walled capillaries through their stomata into these spaces.

забыто. Однако в дальнейшем исследования А.А. Сушко (1966) лимфокапилляров печени и данные Л.В. Чернышенко и соавт. (1985), полученные при изучении лимфокапилляров сухожильного центра диафрагмы кошки и других лабораторных животных комбинированным методом инъекции и импрегнации раствором нитрата серебра, показали, что соковые каналцы (F. von Recklinghausen) не связаны непосредственно с просветом лимфокапилляров.

30 лет спустя после исследований F. von Recklinghausen, в уже упомянутой работе L. Landois (1891) появляется сообщение о лимфатических пространствах, которые представлены перикардиальным пространством с перикардиальной жидкостью или лимфой, а также большим лимфатическим пространством вокруг каждой воздушной камеры легкого и между фибриллами соединительной ткани. Автор описывает внутри соединительной ткани (кости, небной миндалины, слюнной железы и т.д.) многочисленные звездчатые, нерегулярные или разветвленные пространства, которые сообщаются друг с другом многочисленными трубчатыми отростками; в этих сообщающихся пространствах, или лимфатических пространствах, лежат клеточные элементы этой ткани. Эти пространства, однако, не полностью заполнены клетками, но между телом клетки и стенкой пространства существует интервал, который может быть больше или меньше. Эти пространства, как считает L. Landois, являются так называемыми соковыми каналами, и они представляют собой начало лимфатических сосудов (согласно F. von Recklinghausen). Между эндотелиальными клетками находятся небольшие отверстия, или устья (те, которые искал F. von Recklinghausen. – *Прим. авт.*), посредством которых лимфатические капилляры сообщаются с соковыми каналцами [3].

Также L. Landois (1891), со ссылкой на других авторов, предполагает, что кровеносные сосуды также сообщаются с соковыми каналцами и что жидкость выходит из тонкостенных капилляров через их устья в эти пространства. Эта жидкость питает ткани, в то время как отработанные вещества возвращаются в пространства и достигают лимфатических сосудов, которые в конечном итоге выбрасывают их в венозную кровь [3]. В подтверждение этому L. Landois (1891) описывает миграцию лейкоцитов из кровеносных капилляров в лимфатические сосуды через тканевые пространства. Мелкие частицы, содержащиеся в этих пространствах, – например, после нанесения татуировки на кожу и даже жировые

This fluid supplies tissues, while waste products return to the spaces and reach lymphatic vessels, which eventually release them into the venous blood [3]. Consistent with the above mentioned, L. Landois (1891) describes the leukocyte migration from blood capillaries into lymphatic vessels through tissue secretory spaces. Small particles contained in these spaces – for example, after tattooing the skin and even particles of fat after injections – are absorbed by leukocytes and passed through by them to other organs of the body (particles of pigments used for tattooing the finger are usually found in the first lymphatic gland (lymph node. – *Author's note*) on the elbow) [3].

Almost 100 years later, in 1956, S. Magari published a report confirming the finding of F. von Recklinghausen (1862) about the precapillary part of the peritoneal lymphatic system, where there are orifices of invaginations in the mesothelium, reaching the lymphatic capillaries. And after another 20 years, L. Leak (1979) gave the data obtained using a scanning electron microscope on 3–5-month-old mice. He showed that in the peritoneal mesothelium, lacunae are in place through which the peritoneal cavity directly connects with the lymphatic vessels of the diaphragm, i.e. the author confirmed the point of view of P. Mascagni (1787), F. von Recklinghausen (1862), and S. Magari (1956) that the lymphatic vessels of the peritoneum communicate with the peritoneal cavity through “stomata”. Following F. von Recklinghausen, W. His (1863) stated that lymphatic pathways are communicated directly with tissue intercellular spaces that have no walls [4]. The views of Ernst Wilhelm Ritter von Brücke (1854) and C. Ludwig (1861) are very close to the concept of F. von Recklinghausen. These authors believed that the “secretory spaces” of connective tissue, located between muscle fibers, glandular vesicles and other parenchymatous elements, are the commencement of the lymphatic vessel system, and E. von Brücke considered this transition of lymphatic vessels into connective tissue spaces for an absolute postulate.

Of great importance in resolving the issue of the relationship between tissue prelymphatic spaces and lymphatic capillaries would be clear evidence of the absence of walls (endothelial lining) in these spaces, which would allow to conclude that prelymphatic pathways and lymphatic capillaries are not a single structure and should be classified as different ones. Therefore, the discovery of the fact that capillaries, including lymphatic capillaries, are lined with endothelium was one of the most important discoveries in histology. This discovery goes back to

частицы после инъекций – поглощаются лейкоцитами и переносятся ими в другие части тела (частицы пигмента, используемые для татуировки пальца, обычно находятся в первой лимфатической железе (лимфатическом узле. – *Прим. авт.*) на локте) [3].

Почти через 100 лет, в 1956 г., появилось сообщение S. Magari, подтверждающее наблюдение F. von Recklinghausen (1862) о прекапиллярном отрезке лимфатической системы брюшины, где имеются устья инвагинаций в мезотелии, достигающих до лимфатических капилляров. А еще через 20 лет L. Leak (1979) привел данные, полученные в сканирующем электронном микроскопе на 3–5-месячных мышах. Он показал, что в мезотелии брюшины имеются лакуны, через которые полость брюшины непосредственно сообщается с лимфатическими сосудами диафрагмы, т.е. автор подтвердил точку зрения P. Mascagni (1787), F. von Recklinghausen (1862) и S. Magari (1956) о том, что лимфатические сосуды брюшины сообщаются отверстиями «стомата» с брюшинной полостью. Вслед за F. von Recklinghausen W. His (1863) заявил, что лимфоносные пути сообщаются непосредственно с тканевыми межклеточными пространствами, которые не имеют стенок [4]. Очень близки к концепции F. von Recklinghausen взгляды Ernst Wilhelm Ritter von Brücke (1854) и C. Ludwig (1861). Эти авторы считали, что «щелевые пространства» соединительной ткани, заложенные между мышечными волокнами, железистыми пузырьками и другими паренхиматозными элементами, представляют собой начало системы лимфатических сосудов, причем E. von Brücke представлял этот переход лимфатических сосудов в соединительнотканые пространства как абсолютный постулат.

Важное значение в решении вопроса о взаимоотношении тканевых прелимфатических пространств и лимфатических капилляров сыграло бы четкое доказательство отсутствия стенок (эндотелиальной выстилки) у этих пространств, что позволило бы сделать вывод, что прелимфатические пути и лимфатические капилляры не являются единой структурой и их следует относить к различным образованиям. Поэтому открытие того факта, что капилляры, в том числе и лимфатические капилляры, выстланы эндотелием, явилось одним из важнейших открытий в гистологии. Это открытие восходит к работам Henryk Fryderyk Hoyer (1834–1907) 1865 г. Также имена Albert Von Kölliker (1887), Ludwig Teichmann (1861), W. His (1863), C. Ludwig (1861) и F. von

the work of Henryk Fryderyk Hoyer (1834–1907) of 1865. Also the names of Albert Von Kölliker (1887), Ludwig Teichmann (1861), W. His (1863), C. Ludwig (1861), and F. von Recklinghausen (1862) should be associated with the development of the concept of lymphatic capillary as a structure lined with endothelium: capillaries form networks and are blind-ending structures that are similar to the lacteals of intestinal villi. H. Hoyer (1865), W. His (1863) and F. von Recklinghausen (1862) managed to more clearly visualize the boundaries of the lymphatic endothelium using silver nitrate injections, but the study of silver nitrate samples and their incorrect interpretation led F. von Recklinghausen to the error, as F.R. Sabin (1912) believed, that the sources of lymph production (lymph radicles) or tissue spaces are part of the lymphatic system, although the scientist himself in a number of his works claimed that tissue prelymphatic spaces do not have walls and direct connections with blood and lymphatic capillaries. Also, not all scientists confirmed the opinion of F. von Recklinghausen about the presence of stomata and stigmata (pores, orifices) through which lymphatic vessels (capillaries) communicate with tissue channels (lymph radicles), considering positive results as mechanical defects of the technique used. Therefore, by the second half of the 19th century, the question of the relationship of lymphatic vessels to tissue spaces in general and to some special tissue spaces, such as intermeningeal spaces, the subarachnoid space in particular, had not been finally resolved (His W., 1863; Ludwig C., Tomsa W., 1861; Sabin F.R., 1912).

The second half of the 19th century was marked by attempts to understand the mechanism of lymph formation. In this regard, attention was again drawn to the problem of connection between the lymphatic and circulatory systems. At the beginning of the 19th century, it was believed, as described above, that blood plasma directly passes from blood vessels to lymphatic vessels, forming lymph. Indeed, lymph formation is associated with blood flow. But how? Already in the middle of the 19th century, it became clear that there is no direct transition of blood plasma from blood vessels to lymphatic vessels. The long-existing theory of lymphovenous anastomoses, dating back to the old experiments of Stenon in the 17th century with mercury injection into the lymphatic bed (described by Antoine Portal in “De l'Anatomie et de la Chirurgie”, 1770–1773) had not found its microanatomical proof by that time. The German physician and pathologist C. Ludwig (1861) and the Russian physiologist V.V. Pashutin (1885) proposed a filtration theory of

Recklinghausen (1862) следует связывать с развитием концепции лимфатического капилляра как структуры, выстланной эндотелием: капилляры образуют сети и представляют собой слепо заканчивающиеся образования подобно млечным сосудам ворсинки кишки. Н. Hoyer (1865), W. His (1863) и F. von Recklinghausen (1862) с помощью инъекций нитрата серебра удалось более четко визуализировать границы эндотелия лимфатиков, но изучение препаратов с нитратом серебра и их неверная интерпретация привели F. von Recklinghausen к заблуждению, как полагает F.R. Sabin (1912), что истоки формирования лимфы (англ. вариант – lymph radicles) или тканевые пространства являются частью лимфатической системы, хотя сам же ученый в ряде своих работ утверждал, что тканевые прелимфатические пространства не имеют стенок и прямых соединений с кровеносными и лимфатическими капиллярами. Также не все ученые подтверждали мнение F. von Recklinghausen о наличии стомата и стигмата (поры, отверстия), посредством которых лимфатические сосуды (капилляры) соединяются с тканевыми канальцами (lymph radicles), рассматривая положительные результаты как механические дефекты используемой методики. Поэтому ко второй половине XIX в. вопрос об отношении лимфатических сосудов к тканевым пространствам в целом и к некоторым специальным тканевым пространствам, таким как межбололочные пространства, в частности субарахноидальное пространство, не был решен окончательно (His W., 1863; Ludwig C., Tomsa W., 1861; Sabin F.R., 1912).

Вторая половина XIX в. ознаменовалась попытками понять механизм лимфообразования. В этой связи внимание опять было обращено к проблеме сообщения лимфатической и кровеносной систем. В начале XIX в. полагали, как описано выше, что плазма крови непосредственно переходит из кровеносных сосудов в лимфатические, образуя лимфу. Действительно, лимфообразование связано с кровотоком. Но как? Уже в середине XIX в. стало ясно, что прямой переход плазмы крови из кровеносных сосудов в лимфатические сосуды не происходит. Долгое время существовавшая теория лимфовенозных анастомозов, восходящая еще к старым опытам Stenon в XVII в. с инъекцией ртути в лимфатическое русло (описано Antoine Portal в «De l'anatomie et de la chirurgie», 1770–1773) так и не нашла к этому времени своего микроанатомического доказательства. Немецкий врач и патолог С. Ludwig (1861) и российский физиолог

lymph formation from blood plasma. In contrast to this theory, Rudolf Peter Henrich Heidenhain (1880) proposed a secretion theory of lymph origin. Both theories were close to modern ideas about lymph formation in the sense that between blood and lymphatic capillaries, an intermediate link was assumed to exist – connective tissue, into which filtration (Ludwig C., 1861; Pashutin V.V., 1885) or secretion (Heidenhain R., 1880) of fluid from the vascular bed occurs.

One hundred years after the works of F. von Recklinghausen (1862), Arthur C. Guyton (1963) studied the movement of a dye into the surrounding tissue spaces from three capsules of different shapes with holes implanted subcutaneously. Approximately 0,1 ml of a concentrated solution of Evans blue was injected into each of the three capsules. A low pressure of approximately 10 mm Hg was given intracapsularly through a needle and maintained for one hour. Following that, the capsules were cut out. In each case, the dye penetrated all areas of the intracapsular tissue and appeared in the tissues located outside the capsule and adjacent to orifices. Thus, it was shown that fluid could flow through the tissue spaces from the capsule cavity into the surrounding tissues. Since Evans blue binds to tissue fluid proteins, A.C. Guyton also suggested that proteins could pass through the same tissue spaces.

M. Földi (1967, 1968) and J. Casley-Smith (1976) proved the existence of channel-like gaps (spaces) in the interstitium that carry tissue fluid, which is then resorbed into lymphatic capillaries through interendothelial contacts and produce lymph. These “channels”, which have not the endothelial lining (non-vascular pathways of preferential spread of tissue fluid towards the lymphatic pathways) were described by M. Földi (1967, 1969, 1999), M. Földi et al. (2005), and J.R. Casley-Smith (1977) as prelymphatics. In addition, M. Földi (1969) also did not find direct contacts between tissue gaps and lymphatic capillaries anywhere in the human body.

But even earlier the hypothesis about closeness of terminal lymphatic vessels was confirmed in the late 19th – early 20th centuries by Louis-Antoine Ranvier (1869, 1897), William George MacCallum (1903, 1911), Eliot R. Clark (1909), E.R. Clark, Eleanor Linton Clark (1937). All scientists used injection methods. When injecting lymphatic capillaries, the researchers did not find a direct connection of lymphatics (lymphatic capillaries) with the tissue spaces. Lymphatics were distinguished by the integrity of their wall, which could be destroyed only by high

В.В. Пашутин (1885) предложили фильтрационную теорию образования лимфы из кровяной плазмы. В противовес этой теории Rudolf Peter Henrich Heidenhain (1880) была предложена секреторная теория происхождения лимфы. Обе теории приближались к современным представлениям о лимфообразовании в том смысле, что между кровеносными и лимфатическими капиллярами предполагалось существование промежуточного звена – соединительной ткани, в которую происходит фильтрация (С. Ludwig, 1861; В.В. Пашутин, 1885) или секреция (R. Heidenhain, 1880) жидкости из кровеносного русла.

Сто лет спустя после трудов F. von Recklinghausen (1862) Arthur C. Guyton (1963) изучал движение красителя в окружающие тканевые пространства из введенных подкожно трех капсул разной формы с отверстиями. В каждую из трех капсул вводили примерно 0,1 мл концентрированного раствора синего Эванса. Небольшое давление, около 10 мм рт. ст., применяли интракапсулярно через иглу и поддерживали в течение одного часа. По истечении этого времени капсулы вырезали. В каждом случае краситель проникал во все области интракапсулярной ткани и появлялся в тканях за пределами капсулы, прилегающих к отверстиям. Таким образом, было показано, что жидкость могла течь через тканевые пространства из полости капсулы в окружающие ткани. Поскольку синий Эванс соединяется с белками тканевой жидкости, А.С. Guyton также предположил, что белки могли перемещаться через те же самые тканевые пространства.

М. Földi (1967, 1968) и J. Casley-Smith (1976) обосновали существование каналоподобных щелей (пространств) в интерстиции, несущих тканевую жидкость, которая, резорбируясь затем в лимфатические капилляры через межэндотелиальные контакты, образует лимфу. Эти не имеющие эндотелиальной выстилки «каналы», несосудистые пути преимущественного распространения тканевой жидкости в сторону лимфатических путей, описаны М. Földi (1967, 1969, 1999), М. Földi et al. (2005) и J.R. Casley-Smith (1977) как прелимфатики. Кроме того, М. Földi (1969) также нигде в организме не выявил прямые контакты между тканевыми щелями и лимфатическими капиллярами.

Но еще ранее гипотеза о закрытости терминальных лимфатических сосудов была подтверждена в конце XIX – начале XX в. Louis-Antoine Ranvier (1869, 1897), William George MacCallum (1903, 1911), Eliot R. Clark (1909), E.R. Clark,

pressure of the forced fluid and, therefore, were anatomically closed vessels, otherwise the forced fluid would freely flow into tissue spaces. Thus, it was shown that lymphatic capillaries are separated from the surrounding connective tissue by a wall from endothelial cells. This fact seemed to put an end to the debate about whether the lymphatic system is open or closed. This confirmation followed an earlier misleading report by F. von Recklinghausen (1862), who believed that lymphatic vessels connect directly with tissue spaces, despite the fact that, as early as the 18th century the school of W. Hunter et al. (1762) had provided evidence for closeness of the lymphatic system.

At the beginning of the 20th century, an attempt was made to approach the question of the relationship between tissue channels and lymphatic capillaries from the point of view of their development. Lymphatic capillaries have exactly the same relationship to tissue prelymphatic spaces as blood capillaries. Both types of capillaries are foreign structures that grow into the mesenchyme or penetrate her. Tissue spaces are no more a part of the lymphatic system than they are a part of the circulatory system.

S.J. Melzer (1896, 1911), based on the “silver images” of F. von Recklinghausen and others, described two different systems, lymphatic vessels and tissue spaces, and clearly demonstrated the difference in their physiological significance.

Despite the serious criticism of the theory of “juice canals” and “juice gaps” by Paul Rudolf August Bartels (1909) and other authors and the fact of the continuity of the endothelium of blood and lymphatic capillaries well-established at the beginning of the 20th century, as well as new data on the structure and physiology of connective tissue, the views of F. von Recklinghausen and C. Ludwig remained dominant for a long time [2]. The concept of an open lymphatic system was discussed for several decades with varying success [4].

G.G. Cademartiri, O.A. Tazzi (1971) suggest that perilymphatic channels are closely related to the function of the initial lymphatic vessels. Channels filled with interstitial fluid are often, apparently, located near simple junctions of the endothelial lining of lymphatic capillaries (researchers have identified several other types of complex junctions. – *Author’s note*). Fluid from perilymphatic channels can drain into the lymphatic lumen through simple valves when they open (Fig. 2). After the valves close, there will be no backflow (Casley-Smith J.R., 1973; Collan Y., Kalima T., 1974; Taylor A.E. et al., 1973).

Eleanor Linton Clark (1937). Все ученые использовали инъекционные методы. При инъекции лимфатических капилляров исследователи не обнаружили непосредственного соединения лимфатиков (лимфатических капилляров) с тканевыми пространствами. Лимфатики отличались целостностью своей стенки, которую можно было разрушить только большим давлением нагнетаемой жидкости и, следовательно, были анатомически закрытыми сосудами, иначе нагнетаемая жидкость свободно перетекала бы в тканевые пространства. Таким образом, было показано, что лимфатические капилляры отграничены от окружающей соединительной ткани стенкой, образуемой эндотелиоцитами. Этот факт, казалось, подвел черту под дискуссией о том, открытой или закрытой является лимфатическая система. Это подтверждение последовало за более ранним вводящим в заблуждение сообщением F. von Recklinghausen (1862), который считал, что лимфатические сосуды напрямую сообщаются с тканевыми пространствами, несмотря на то, что еще в XVIII в. школа W. Hunter и др. (1762) приводила доказательства закрытости лимфатической системы.

В начале XX в. была предпринята попытка подойти к вопросу о взаимосвязи тканевых каналов и лимфатических капилляров с точки зрения их развития. Лимфатические капилляры имеют точно такое же отношение к тканевым прелимфатическим пространствам, как и кровеносные капилляры. Оба типа капилляров являются чужеродными структурами, которые прорастают в мезенхиму или проникают в нее. Тканевые пространства не более часть лимфатической системы, чем часть кровеносной системы.

S.J. Melzer (1896, 1911), основываясь на «серебряных изображениях» F. von Recklinghausen и других, описывал две различные системы, лимфатические сосуды и тканевые пространства, и хорошо выявил различие их физиологического значения.

Несмотря на серьезную критику теории соковых канальцев и соковых щелей Паулем Рудольфом Августом Бартельсом (1909) и другими авторами и твердо установленный еще в начале XX в. факт непрерывности эндотелия кровеносных и лимфатических капилляров, а также на новые материалы по строению и физиологии соединительной ткани, взгляды F. von Recklinghausen и С. Ludwig оставались господствующими долгое время [2]. Концепция открытой лимфатической системы обсуждалась на протяжении нескольких десятилетий с переменным успехом [4].

T. Kalim, S. Kalima (1975) identified thin perilymphatic channels in the intestinal mesentery, through which tissue fluid flows into lymphatic capillaries and vessels. A number of authors (Collan Y., Kalima T., 1974; Casley-Smith J., 1977; Bert J.L., Pearce R.H., 1984) believe that the migration of fluid and especially macromolecular solutions through the interstitial space is associated with the presence of tissue “channels” whose distal ends are directly adjacent to the wall of the initial lymphatic microvessels. F. Huth, D. Bernhardt (1977) supposed the “perilymphatic” channels are limited by the cytoplasmic processes extending from the basal surface of endothelial cells of lymphatic capillaries.

After receiving irrefutable evidence of the existence of tissue channels as an intermediate substance between the circulatory and lymphatic beds, the efforts of scientists were focused on studying the peculiarities of the distribution of fluid flows (along prelymphatic pathways) in connective tissue.

P.D. McMaster, R.J. Parsons (1939) asked themselves the following question: “Are there real spaces between the tissue elements? If so, does tissue fluid circulate through them?” To answer this question, they conducted the following experiment. A very sharp dissecting needle was used to make a small puncture in the skin near the earlobe of albino mice at approximate 15 magnification. A platinum-iridium solution of approximately 0,005 cm³ was injected through the puncture using a hypodermic needle (platinum – 195,08 atomic mass units (a.m.u) (Da), iridium – 192,22 amu (Da). – *Author’s note*). The dye coming out of lymphatic vessels initially looked like bristles or wavy lines extending from channels, and then uniformly stained the surrounding tissues. The researchers concluded that the dye coming out of lymphatic capillaries of a live mouse spreads in connective tissue along collagen fibers. The close relationship of connective tissue fibers with lymphatic and blood capillaries has been known for a long time, but the fact that fibers are used as pathways along which substances can pass through tissues (including for the transport of macromolecular substances) was not recognized. As a result of these studies, it was shown that transport flows of fluid move along fibers and fibrils (outside and inside the fiber), and the concept of “guide rails” in connective tissue arose [5]. E.R. Clark, E.L. Clark (1937), studying the connection of lymphatic capillaries with blood vessels, demonstrated the relation of connective tissue with lymphatics. These

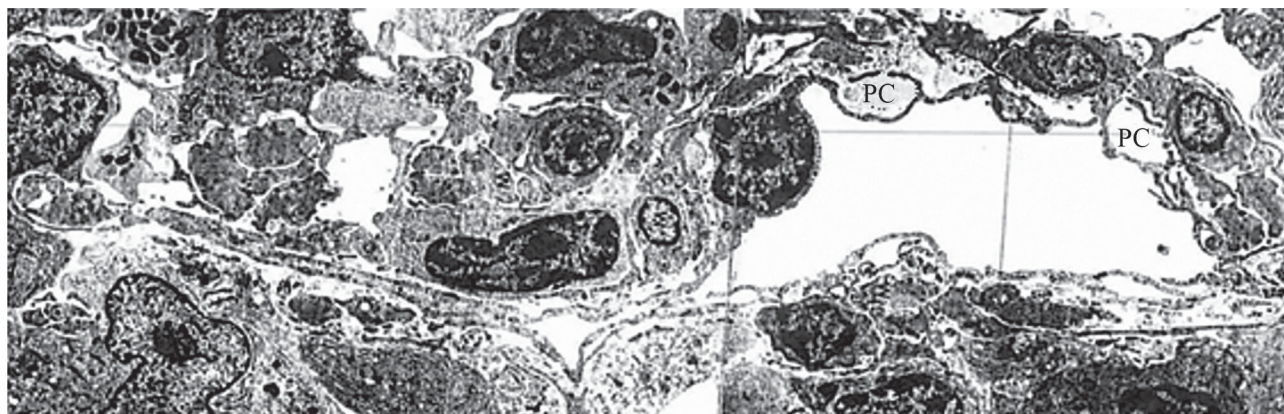


Рис. 2. Частично расширенный и частично сжатый лимфатический капилляр в центральной части кишечной ворсинки. Лимфатический капилляр окружен группами мышечных клеток, а в собственной пластинке находятся лимфоциты, плазматические клетки, фибробласты, эозинофилы и макрофаги. Обратите внимание на появление перилимфатических каналов (PC) в стенке расширенной части лимфатического капилляра (Y. Collan, T.V. Kalima, 1974)

Fig. 2. A partially dilated and partially compressed lymphatic capillary in the central part of the intestinal villus. The lymphatic capillary is surrounded by groups of muscle cells, and the lamina propria contains lymphocytes, plasma cells, fibroblasts, eosinophils and macrophages. Note the appearance of perilymphatic channels (PC) in the wall of the dilated part of the lymphatic capillary (Y. Collan, T.V. Kalima, 1974)

G.G. Cademartiri, O.A. Tazzi (1971) предполагали, что с функцией начальных лимфатических сосудов тесно связаны перилимфатические каналы. Каналы, заполненные интерстициальной жидкостью, часто, по-видимому, расположены около простых соединений эндотелиальной стенки лимфатических капилляров (исследователи выделяли еще несколько типов сложных соединений. – Прим. авт.). Жидкость из перилимфатических каналов может дренироваться в лимфатический просвет через простые клапаны, когда они открываются (рис. 2). После закрытия клапанов обратного тока не будет (Casley-Smith J.R., 1973; Collan Y., Kalima T., 1974; Taylor A.E. et al., 1973).

T. Kalim, S. Kalima (1975) выделили тонкие перилимфатические каналы в брыжейке кишки, по которым тканевая жидкость следует в лимфатические капилляры и сосуды. Ряд авторов считают (Collan Y., Kalima T., 1974; Casley-Smith J., 1977; Bert J.L., Pearce R.H., 1984), что миграция жидкости и особенно растворов макромолекул через интерстициальное пространство связана с наличием тканевых «каналов», дистальные концы которых примыкают непосредственно к стенке инициальных лимфатических микрососудов. F. Nuth, D. Bernhardt (1977) считали, что «перилимфатические» каналы ограничены цитоплазматическими отростками, отходящими от базальной поверхности эндотелиальных клеток лимфатических капилляров.

views were criticized by D.A. Zhdanov (1952), although in some cases he allowed for the possibility of water molecules moving along connective tissue fibers [2, 5]. As for the question of the connection of blood capillaries with the interstitial space, D.A. Zhdanov considered the endothelium of blood capillaries as a semipermeable membrane separating the blood from the “tissue” or “lacunar” fluid filling the “intercellular gaps”, “intratissue spaces or lacunae”, etc.; and this fluid washes the parenchyma cells. It is separated from the lumen of lymphatic capillaries by the endothelial membrane of their wall, which, according to many authors, is penetrated by pre-existing orifices [2].

I. Russu, O. Lucaci (1958), S. Magari (1956, 1957, 1962) and M. Fabian (1969), defending the opinion about the existence of lymphatic gaps in tissues, called them lymphatic precapillaries.

The solution to the question of the existence of channels for free spread of fluid in connective tissue forced scientists to turn to physiological concepts regarding the direction of movement of the capillary filtrate in the interstitium. E.M. Landis, J.R. Pappenheimer (1963) identified two systems of paracapillary transport of interstitial fluid: in one of them, part of the capillary filtrate returns to blood flow; in the other, microflows of fluid are oriented to the roots of the lymphatic system (lymphatic capillaries). And, what is especially important, protein macromolecules also rush into lymphatic capillaries.

После получения неоспоримых доказательств существования тканевых каналов, как промежуточной субстанции между кровеносным и лимфатическим руслами, усилия ученых были направлены на изучение особенностей распределения жидкостных потоков (по прелимфатическим путям) в соединительной ткани.

P.D. McMaster, R.J. Parsons (1939) поставили перед собой следующий вопрос: Существуют ли реальные пространства между форменными элементами тканей? Если да, то осуществляется ли через них циркуляция тканевой жидкости? Для решения этого вопроса они провели следующий эксперимент. Очень острой препаровальной иглой был сделан маленький прокол кожи возле кончика уха белых мышей под линзой, увеличивающей примерно в 15 раз. Через прокол иглой для подкожных инъекций вводили платино-иридиевый раствор объемом примерно 0,005 см³ (платина – 195,08 атомной единицы массы (а.е.м.) (Да), иридий – 192,22 а.е.м. (Да). – *Прим. авт.*). Краситель, выходящий из лимфатических сосудов, сначала выглядел как щетинки или волнистые линии, отходящие от каналов, а затем равномерно окрашивал окружающие ткани. Исследователями был сделан вывод, что краска, выходящая из лимфатических капилляров живой мыши, распространяется в соединительной ткани вдоль коллагеновых волокон. Тесная связь волокон соединительной ткани с лимфатическими и кровеносными капиллярами была известна давно, но тот факт, что волокна используются в качестве путей, по которым вещества могут перемещаться через ткани (в том числе и для транспортировки веществ с большими молекулами), не был признан. В результате этих исследований было показано, что транспортные потоки жидкости движутся вдоль волокон и фибрилл (снаружи и внутри волокна), и возникло представление о «направляющих рельсах» в соединительной ткани [5]. E.R. Clark, E.L. Clark (1937), изучая связь лимфатических капилляров с кровеносными сосудами, продемонстрировали связь соединительной ткани с лимфатиками. Эти взгляды были подвергнуты критике Д.А. Ждановым (1952), хотя в некоторых случаях он допускал возможность перемещения молекул воды по ходу соединительнотканых волокон [2, 5]. Что касается вопроса связи кровеносных капилляров с интерстициальным пространством, то Д.А. Жданов рассматривал эндотелий кровеносных капилляров как полупроницаемую мембрану, отделяющую кровь от «тканевой» или «лакунарной» жидкости, заполняющей «меж-

It is interesting that in the second half of the 20th century some authors continued to share the views of F. Von Recklinghausen, despite the dubiousness of the experimental evidence for his hypothesis. This position was expressed most categorically by A. Silberberg (1979). He argues that the initial lymphatic pathways (terminal lymphatics, lymphatic capillaries) are simply extensions of interstitial channels. The only difference is that some channels (lymphatic capillaries. – *Author's note*) have the endothelial lining, while others (prelymphatic canals. – *Author's note*) have not. But that many scientists have used only this fact as the basis for dividing prelymphatic pathways and lymphatic capillaries. Further, A. Silberberg (1979) expressed the opinion, accepted among lymphologists today, about the exit of fluid from tissue channels through open junctions between endothelial cells; when the closely spaced prelymphatic canals are emptied as a result of the suction action of the terminal part of the lymphatic system, the junctions between the endothelial cells close and temporarily separate the lumen of the lymphatic capillary and the interstitial space [4]. C. Wiederhielm (1972), G. Rutili, and K.E. Arfors (1976) also were proving persistently that the lymphatic capillaries are nothing more than a continuation of the interstitial space [4]. At the same time, S. Rodbard (1975) showed that the lymph composition differs from the capillary ultrafiltrate, which would be impossible if tissue channels were in direct connection with lymphatic capillaries [6]. However, later V.V. Kupriyanov (1981) noted that it is unknown what kind of fluid the prelymphatic channels carry: lymph or prelymph? This question about the identity of lymph and prelymph, as V.A. Shakhlamov and A.P. Tsameryan (1982) point out, requires comprehensive verification.

After obtaining irrefutable evidence of the existence of an intermediate link between blood and lymphatic capillaries, persistent attempts were made to describe in detail the possible pathways of fluid transport in the interstitium. Researchers identified the parafibrillar pathway (interfibrillar spaces) and tissue channels which, although not necessarily, may have their own “walls”, but must be structured formations [6]. According to A.M. Chernukh et al. (1975), if the role of fibrillar elements in prelymphatic fluid flow is sufficiently substantiated, then the participation of tissue channels in this process required further study. However, in some cases, the vagueness of the description of the prelymphatic pathways of fluid transport

клеточные щели», «внутриклеточные пространства или лакуны» и т.п., эта жидкость омывает клетки паренхимы. Она отделена от просвета лимфатических капилляров эндотелиальной мембраной их стенки, которая, по мнению многих авторов, пронизана предсуществующими отверстиями [2].

I. Russu, O. Lucaci (1958), S. Magari (1956, 1957, 1962) и M. Fabian (1969), отстаивая мнение о существовании лимфатических щелей в тканях, называли их лимфатическими прекапиллярами.

Решение вопроса о существовании каналов свободного распространения жидкости в соединительной ткани заставило ученых обратиться к физиологическим представлениям относительно направления перемещения капиллярного фильтрата в интерстиции. Е.М. Landis, J.R. Pappenheimer (1963) выделили две системы паракапиллярного транспорта интерстициальной жидкости: по одной из них часть капиллярного фильтрата возвращается в кровоток, по другой происходит ориентация микропотоков жидкости в корни лимфатической системы (лимфатические капилляры). И, что особенно важно, в лимфатические капилляры устремляются и макромолекулы белков.

Интересно, что во второй половине XX в. некоторые авторы продолжали разделять взгляды F. Von Recklinghausen, несмотря на сомнительность экспериментальных доказательств его гипотезы. Наиболее категорично эта позиция выражена А. Silberberg (1979). Он утверждает, что начальные лимфатические пути (terminal lymphatics, лимфатические капилляры) являются просто расширениями (extensions) интерстициальных каналов. Разница заключается лишь в том, что в одних каналах (в лимфатических капиллярах. – *Прим. авт.*) есть эндотелиальная выстилка, а в других (прелимфатических каналах. – *Прим. авт.*) ее нет. А ведь именно этот факт многими учеными положен в основу разделения прелимфатических путей и лимфатических капилляров. Далее А. Silberberg (1979) высказывает принятое в настоящее время среди лимфологов мнение о выходе жидкости из тканевых каналов через открытые контакты между эндотелиоцитами; когда в результате присасывающего действия терминального отдела лимфатической системы опорожняются близрасположенные прелимфатические каналы, контакты между эндотелиоцитами закрываются и временно разъединяют просвет лимфокапилляра и интерстициального пространства [4]. С. Wiederhielm (1972), G. Rutili и К.Е. Arfors (1976) также настой-

does not allow to determine which of the two pathways is being discussed.

Considerable attention to the morphological identification of tissue channels was paid by J.R. Casley-Smith and his colleagues (1977), J. Schröer, G. Hauck (1969, 1977), G. Hauck et al. (1977, 1978, 1985), Ya.L. Karaganov et al. (1981), V.I. Kozlov et al. (1981, 2005). The works of G. Hauck and J.R. Casley-Smith deserve the greatest attention.

The description of “relatively low-resistance channels” in the interstitium (fluid transport pathways. – *Author’s note*) was presented in a series of works by G. Hauck et al. (1973, 1977, 1978, 1980, 1987) based on intravital microscopic studies of the mesentery of experimental animals using fluorescent indicators – brilliant sulfaflavine (404,37 a.m.u. (Da). – *Author’s note*), FITC (fluorescein isothiocyanate-tagged) albumin; FITC (without albumin) – 389,4 a.m.u. (Da). – *Author’s note*) [6–9]. The researchers studied the transinterstitial pathway between blood microvessels and the terminal section of the lymphatic system of the mesentery. Maximum permeability for FITC albumin was observed in the venular section of the microcirculatory bed, and the intravascular luminescence of the dye was disrupted (which indicated the exit of the dye from the vascular bed. – *Author’s note*) lengthwise long thin fibers, the fluorescence intensity of which depended on the intravascular concentration of the dye (an increase in the fluorescence intensity of the fibers amid a decrease in the concentration of the dye in the vessel. – *Author’s note*). This observation allowed researchers to suggest that the predominant pathway of fluid passage is precisely along the fibers (Clough G., Smaje L.H., 1978). J. Schröer, G. Hauck (1977) assumed that low-resistance water channels around collagen fibrils communicate with prelymphatic pathways and then with terminal lymphatic vessels. A number of authors argue that these channels reflect the position of the elastic fibers along which the injected dyes spread and which also communicate with lymphatic capillaries; therefore, it can be said that such pathways occupy a parafibrillar position in connective tissue (Chernukh A.M. et al., 1975; Hauck G. et al., 1978). I. Rusznyak et al. (1960, 1967) likened the parafibrillar pathway to a liquid film enclosed between two glasses. Later, X. Han et al. (2017) clarified that the transportation of fluid and dissolved substances is carried out more easily through the surfaces of bundles than through their internal spaces [10].

чиво доказывали, что лимфатические капилляры есть не что иное, как продолжение интерстициального пространства [4]. В это же время S. Rodbard (1975) показал, что состав лимфы отличается от капиллярного ультрафильтрата, что было бы невозможно при непосредственном сообщении тканевых каналов с лимфатическими капиллярами [6]. Однако позднее В.В. Куприянов (1981) отмечал, что неизвестно, какую жидкость несут прелимфатические каналы: лимфу или прелимфу? Этот вопрос об идентичности лимфы и прелимфы, как указывают В.А. Шахламов, А.П. Цамерян (1982), требует всесторонней проверки.

После получения неоспоримых доказательств существования промежуточного звена между кровеносными и лимфатическими капиллярами предпринимались настойчивые попытки подробно описать возможные пути транспорта жидкости в интерстиции. Исследователи выделили парафибриллярный путь (межфибриллярные пространства) и тканевые каналы, которые, хотя и не обязательно, могут иметь собственные «стенки», но должны быть структурно оформленными образованиями [6]. По мнению А.М. Чернух и соавт. (1975), если роль фибриллярных элементов в прелимфатическом токе жидкости достаточно обоснована, то участие тканевых каналов в этом процессе требовало дальнейшего изучения. Однако в некоторых случаях нечеткость описания прелимфатических путей транспорта жидкости не позволяет определить, о каком из двух путей идет речь.

Значительное внимание морфологической идентификации тканевых каналов уделяли J.R. Casley-Smith и его сотрудники (1977), J. Schröer, G. Hauck (1969, 1977), G. Hauck et al. (1977, 1978, 1985), Я.Л. Караганов и соавт. (1981), В.И. Козлов и соавт. (1981, 2005). Наибольшего внимания заслуживают работы G. Hauck и J.R. Casley-Smith.

Описание «каналов с относительно малым сопротивлением» в интерстиции (пути транспорта жидкости. – *Прим. авт.*) было представлено в серии работ G. Hauck et al. (1973, 1977, 1978, 1980, 1987) на основе прижизненных микроскопических исследований брыжейки экспериментальных животных с помощью люминесцентных индикаторов – бриллиантсульфафлавина (404,37 а.е.м. (Да). – *Прим. авт.*), ФИТЦ-альбумина (fluorescein isothiocyanate-tagged albumin (альбумин, меченный флуоресцеинизотиоцианатом); ФИТЦ (без альбумина) (389,4 а.е.м. (Да). – *Прим. авт.*) [6–9]. Исследователи изучили трансинтер-

G. Hauck et al. did not detect any endothelial cell-like cellular elements in prelymphatic channels using either light or electron microscopy (Casley-Smith J., 1977). The data of G. Hauck et al. (1979) differ from the results of studies by other authors who observed the distribution (of large-molecular substances. – *Author's note*) of peroxidase dyes (44 173,9 Da. – *Author's note*), glycogen granules (molecular weight of the largest glycogen molecules, containing about 50 000 glucose residues, reaches 8 mln Da. – *Author's note*), and saccharate ferric oxide (43 000 Da. – *Author's note*) along collagen fibers. Another part of the prelymphatic pathway, according to G. Hauck et al., is represented by a system of tissue channels, which are clearly visible during dark field biomicroscopy, and their diameter is equal to the diameter of capillaries. This part of the drainage system is located between the elastic fibers and lymphatic capillaries. According to J.R. Casley-Smith (1977), these prelymphatic pathways are present in organs having no lymphatic capillaries, i.e. in the brain and retina, although later J.R. Casley-Smith also described these channels in the villi of the small intestine and subcutaneous tissue (data are given below).

Thus, according to G. Hauck et al., the prelymphatic pathway of fluid flow connecting the blood and lymphatic capillaries is formed by a system of fibers (parafibrillary pathway) and tissue channels. Later, L.V. Chernyshenko et al. (1985) specified that the direct connection between venular microvessels with high permeability for proteins and lymphatic capillaries is formed by a system of elastic fibers and tissue channels.

In the works of scientists of the J.R. Casley-Smith group (1977, 1978, 1979, 1980, 1983) for detection and morphological identification of interstitial channels various methodological approaches were used, allowing to obtain ultrastructural data on a spatial organization and parameters of these channels. The ion-precipitate technique and the method of studying corrosion preparations using a scanning electron microscope are described in the most detail.

The *ion-precipitate technique* was used to obtain quantitative data and showed a non-homogeneous distribution of ions in the matrix [6]. J.R. Casley-Smith et al. (1976, 1978, 1980, 1982) used the following low-molecular dyes: ferrocyanide, ferritin and methyl methacrylate tracers in a combination with transmission and scanning electron microscopy. The tracers were injected into Guyton capsules implanted under the skin of

стициальный путь между кровеносными микрососудами и терминальным отделом лимфатической системы брыжейки. Максимальная проницаемость для флуоресцентного красителя, связанного с альбумином, наблюдалась в венолярном отделе микроциркуляторного русла, причем внутрисосудистая люминисценция красителя была нарушена (что свидетельствовало о выходе красителя из сосудистого русла. – *Прим. авт.*) вдоль длинных тонких волокон, интенсивность флуоресценции которых зависела от внутрисосудистой концентрации красителя (повышение интенсивности флуоресценции волокон на фоне снижения концентрации красителя в сосудах. – *Прим. авт.*). Это наблюдение дало возможность исследователям высказать предположение о преимущественном пути прохождения жидкости именно по волокнам (Clough G., Smaje L.H., 1978). J. Schröer, G. Hauck (1977) предположили, что водные каналы с низким сопротивлением вокруг коллагеновых фибрилл соединяются с прелимфатическими путями, а затем с терминальными лимфатическими сосудами. Ряд авторов утверждают, что эти каналы отражают положение эластических волокон, вдоль которых и распространяются введенные индикаторы и которые также соединяются с лимфатическими капиллярами; следовательно, можно говорить о том, что такие пути занимают в соединительной ткани парафибрилярное положение (Чернух А.М. и др., 1975; Hauck G. et al., 1978). I. Ruzsnyak et al. (1960, 1967) уподобили парафибрилярный проводящий путь пленке жидкости, заключенной между двумя стеклами. Позже X. Han et al. (2017) уточнили, что транспорт жидкости и растворенных веществ осуществляется более легко через поверхности пучков, чем через их внутренние пространства [10].

Клеточных элементов типа эндотелиоцитов G. Hauck et al. в прелимфатических каналах не выявили ни при световой, ни при электронной микроскопии (J. Casley-Smith, 1977). Данные G. Hauck et al. (1979) отличаются от результатов исследований других авторов, наблюдавших распределение (крупномолекулярных веществ. – *Прим. авт.*) красителей пероксидазы (44 173,9 Да. – *Прим. авт.*), гранул гликогена (молекулярная масса наиболее крупных молекул гликогена, содержащих около 50 000 остатков глюкозы, достигает 8 млн Да. – *Прим. авт.*), сахара окиси железа (43 000 Да. – *Прим. авт.*) вдоль коллагеновых волокон. Другая часть прелимфатического пути, по данным G. Hauck et al., представлена системой тканевых каналов,

experimental animals (see the method above). According to the authors, the density of “interstitial channels” in normal tissues (data on the villi of the small intestine are mainly given) varies from 0,5 to 1,6/ μm^2 of section area. In the connective tissue surrounding the Guyton capsule, they are fewer – 0,48/ μm^2 . The measured radii of the channels are given in the range of 40–100 nm (significantly smaller channel sizes (10 nm diameter) are given below when measuring corrosion replicas by the same authors; perhaps they meant the length of the channels?). In the intestinal villus, these channels are oriented preferentially near the fenestrated areas of the endothelium and connect the arterial and venous parts of capillaries. Based on the distribution, length and diameters of the identified channels, as well as on some assumptions about the values of pressure and concentration, J.R. Casley-Smith (1976) also attempted to calculate the possible change in protein concentration [6]. As a result of these studies, the opinion was confirmed about the presence of a certain spatial position of hydraulically conductive pathways in the capillary wall and in the interstitial space, prelymphatic, including para-fibrillar, pathways for fluid movement to lymphatic capillaries [4].

A more visual representation of the spatial organization of these “channels” was obtained by studying corrosion preparations (replicas) using a scanning electron microscope [6]. Prepolymerized methyl methacrylate (an easily polymerized finely dispersed resin (100 Da. – *Author's note*)), the particle size of which is 10 nm, a well-known tracer of the pathways of large water-soluble molecules, was injected into the vascular bed. After appropriate tissue treatment, it was shown that the tissue “channels” are characterized not only by a fairly narrow diameter, but also by a low density of distribution in the interstitial space, on average 1 “channel” per 1 μm^2 of tissue (which coincides with the data of the ion-precipitate technique. – *Author's note*) (Kupriyanov V.V. et al., 1983; Casley-Smith J.R., Vincent A.H., 1980). The tracer particles penetrated into the interstitium, where they were detected as thread-like precipitates, the diameter of which reached 10 nm, which coincided with the size of the resin particles injected. The resin particles sometimes formed a semblance of intertwining or branching cords in connective tissue. Most of these cords were found between the arterial and venous parts of blood capillaries (as in the previous method. – *Author's note*). They seemed to be connected with the lumens of microvessels, especially those with highly perme-

хорошо выявляемых при биомикроскопии в темном поле, и их диаметр равен диаметру капилляров. Эта часть дренажной системы располагается между эластическими волокнами и лимфокапиллярами. По данным J.R. Casley-Smith (1977) эти прелимфатические пути представлены в органах, где нет лимфокапилляров, т.е. в головном мозге и сетчатке глаза, хотя в дальнейшем J.R. Casley-Smith также описывал эти каналы в ворсинке тонкой кишки и подкожной клетчатке (данные приведены ниже).

Таким образом, по данным G. Nauck et al., прелимфатический путь тока жидкости, соединяющий кровеносные и лимфатические капилляры, образован системой волокон (парафибрилярный путь) и тканевых каналов. Позднее Л.В. Чернышенко и соавт. (1985) уточнили, что прямое сообщение между веноулярными микрососудами с высокой проницаемостью для белков и лимфокапиллярами образовано системой эластических волокон и тканевых каналов.

В работах ученых группы J.R. Casley-Smith (1977, 1978, 1979, 1980, 1983) для выявления и морфологической идентификации интерстициальных каналов использовались различные методические подходы, позволяющие получить ультраструктурные данные о пространственной организации и параметрах этих каналов. Наиболее подробно описаны ион-преципитатная техника и методика изучения коррозионных препаратов с помощью растрового электронного микроскопа.

Ион-преципитатная техника была использована для получения количественной информации и показала неомогенное распределение ионов в матрице [6]. J.R. Casley-Smith et al. (1976, 1978, 1980, 1982) использовали следующие низкомолекулярные индикаторы: ферроцианидные, ферритиновые и метилметакрилатные трассеры в комбинации с методами трансмиссионной и сканирующей электронной микроскопии. Трассеры вводились в имплантированные под кожу экспериментальным животным капсулы Guyton (Гайтон) (методику см. выше). По данным авторов плотность «интерстициальных каналов» в нормальных тканях (преимущественно приведены данные по ворсинке тонкой кишки) варьирует от 0,5 до 1,6/мкм² площади среза. В соединительной ткани, окружающей капсулу Guyton, их меньше – 0,48/мкм². Измеренные радиусы каналов приводятся в диапазоне 40–100 нм (значительно меньшие размеры каналов (диаметр 10 нм) приведены ниже при измерении коррозионных реплик теми же авторами; возможно, они

able walls. The study of corrosion preparations made it possible to establish that the tissue “channels” run almost parallel to each other and often anastomose. At the same time, some model calculations by J.R. Casley-Smith (1976) showed that tissue channels should be numerous precisely in the circumference of venous capillaries, which is associated with a significant predominance of intracellular fenestrae in their walls. Such orientation of tissue channels ensures one of the directions of their paracapillary convection flow of liquid and dissolved substances along the shortest pathway: fenestrae of endothelial cells of arterial segments of capillaries – tissue channels – fenestrae of endothelial cells of venous segments of capillaries.

A number of authors believe that the morphological evidence for the existence of presented by J.R. Casley-Smith et al. also does not seem convincing. Both methods used to identify the channels have a risk of artifacts associated with injection under pressure or preparation of samples for electron microscopy, so the presented findings allow for a different interpretation [1]. However, the presence of tissue channels has been confirmed by many authors in the course of ultrastructural studies (Karaganov Ya.L., Banin V.V., 1981; Kozlov V.I., Krivsky I.L., 2005; Casley-Smith J.R., 1977). X. Han et al. (2017), P.G. de Gennes (1992), A. Lafuma, D. Quere (2003) believe that they are widely presented in the brain, adventitia of blood vessels and nerve fibers, and play a key role in blood circulation.

Below we will describe the work of researchers in subsequent years, which supplement and clarify, and sometimes refute, the data above mentioned.

G. Clough, L.H. Smaje (1978) observed that in some vessels the tracers (Evans blue or fluorescein-dextran) injected into the terminal lymphatic vessels remained within the lymphatic system, while in others left the vessel lumen. Around such vessels, a diffuse area of the tracer was formed, which apparently moved into the surrounding tissues, from where it eventually dissipated after about 10–15 min; or the tracer left the lymphatic system at so-called “leak points”, from three to six, in any terminal vessel 100–150 µm long.

According to V.V. Banin (2000), the open “pre-lymphatic spaces” (prelymphatics) of the mesentery originate from the ends of elastic fibers that are directed radially from the walls of blood microvessels into the surrounding tissue, and the orientation of elastic fibers in the mesentery is not

имели в виду длину каналов?). В ворсинке кишки эти каналы имеют ориентацию предпочтительно у фенестрированных областей эндотелия и связывают артериальные и венозные «колена» капилляров. Основываясь на распределении, длине и диаметрах выявленных каналов, а также на некоторых допущениях о величинах давления и концентраций, J.R. Casley-Smith (1976) также попытался рассчитать возможное изменение концентрации белка [6]. В результате этих исследований подтвердилось мнение о наличии определенного пространственного положения гидравлически проводимых путей в стенке капилляров и в интерстициальном пространстве, прелимфатических, в том числе парафибрилярных, путей перемещения жидкости к лимфатическим капиллярам [4].

Более наглядное представление о пространственной организации этих «каналов» появилось в результате изучения коррозионных препаратов (реplik) с помощью растрового электронного микроскопа (сканирующего электронного микроскопа) [6]. В сосудистое русло вводили предполимеризованный метилметакрилат (легко полимеризующаяся мелкодисперсная смола (100 Да. – *Прим. авт.*)), размер частиц которого составляет 10 нм, известный трассер путей крупных водорастворимых молекул. После соответствующей обработки тканей было показано, что тканевые «каналы» характеризуются не только довольно узким диаметром, но и низкой плотностью распределения в интерстициальном пространстве, в среднем 1 «канал» на 1 мкм² ткани (что совпадает с данными ион-преципитатной техники. – *Прим. авт.*) (Куприянов В.В. и др., 1983; Casley-Smith J.R., Vincent A.H., 1980). Частицы индикатора проникали в интерстиций, где они выявлялись в виде нитеподобных преципитатов, диаметр которых достигал 10 нм, что совпадало с размерами вводимых частиц смолы. Частицы смолы иногда формировали в соединительной ткани подобие переплетающихся или ветвящихся тяжей. Большая часть таких нитей обнаруживалась между артериальными и венозными коленами кровеносных капилляров (как и в предыдущей методике. – *Прим. авт.*). Они казались связанными с просветами микрососудов, особенно тех, стенки которых отличаются высокой проницаемостью. Изучение коррозионных препаратов позволило установить, что тканевые «каналы» следуют почти параллельно друг другу и нередко анастомозируют. Вместе с тем некоторые модельные расчеты J.R. Casley-Smith (1976) показали, что тканевые каналы

random. The spaces, in turn, directly pass through open endothelial gaps into true lymphatic capillaries. Open tissue spaces, including spaces near venules, are, in fact, as V.V. Banin writes, the roots of the lymphatic system (according to modern concepts, the roots of the lymphatic system are the lymphatic capillaries. – *Author's note*) [6]. V.V. Banin also does not exclude that collagen fibers with tightly packed, parallel oriented fibrils, run by analogy with a wick, providing preferential movement of aqueous solutions in the interfibrillar spaces [6]. For morphological identification of tissue channels, V.V. Kupriyanov et al. (1983), as well as J.R. Casley-Smith, used the method of scanning electron microscopy of injected replicas. The data obtained with the help of this method (Karaganov Ya.L. et al., 1981; Gusev S.A., 1981) showed the following: (1) leakage of particles of methyl methacrylate prepolymer or Mercox-CL-2B resin occurs mainly through the walls of venular microvessels (Fig. 3); (2) the resin spread in the segment of the pathway between the blood and lymphatic microvessels characterises a focal pattern; (3) the casts of the interstitial “channels” have a direct relationship with the casts of the initial lymphatics (Fig. 4). These observations once again confirmed the possibility of penetration of low-viscosity resins after their injection into the interstitial (tissue) channels, and then into the roots of the lymphatic system [4]. V.V. Kupriyanov et al. (1983) considered dispersed areas of the interstitium as tissue microcirculation pathways [5]. Despite the numerous studies, V.V. Kupriyanov et al. (1983) recognized that the morphological identification of the “channels” of interstitial transportation is still associated with great difficulties. The authors do not exclude that such channels, with a preserved fluid balance in the tissues, are not fixed, but purely statistical. The authors confirm their assumption by the fact that under conditions of lymphostasis and tissue edema, when the fluid volume increases 100 000 times, the number and size of interstitial channels increases dramatically [4].

In studies performed at the Institute of Clinical and Experimental Lymphology of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, tissue gaps in various organs (myocardium, colon wall, liver, uterine wall, vagina, skeletal muscles, dura mater) have been repeatedly described. The fact that these gaps are functionally connected with the roots of the lymphatic system is supported by the fact that their area increases during lymph stimulation by injecting well-known

должны быть многочисленными именно в окружности венозных капилляров, что связывают со значительным преобладанием в их стенках числа внутриклеточных фенестр. Подобная ориентация тканевых каналов обеспечивает одно из направлений паракапиллярного конвекционного потока жидкости и растворенных в ней веществ по кратчайшему пути: фенестры эндотелиоцитов артериальных сегментов капилляров – тканевые каналы – фенестры эндотелиоцитов венозных сегментов капилляров.

Ряд авторов считает, что морфологические доказательства существования каналов, представленные J.R. Casley-Smith et al., также не кажутся убедительными. Оба метода, использованные для выявления каналов, не лишены опасности артефактов, связанных с инъекцией под давлением или препараткой образцов для электронной микроскопии, поэтому представленные иллюстрации допускают иную интерпретацию [1]. Однако наличие тканевых каналов было подтверждено многими авторами в ходе ультраструктурных исследований (Караганов Я.Л., Банин В.В., 1981; Козлов В.И., Кривский И.Л., 2005; Casley-Smith J.R., 1977). X. Han et al. (2017), P.G. de Gennes (1992), A. Lafuma, D. Quere (2003) считают, что они широко распространены в мозге, адвентиции кровеносных сосудов и нервных волокнах и играют незаменимую роль в кровообращении.

Ниже опишем работы исследователей в последующие годы, которые дополняют и уточняют, а иногда и опровергают приведенные выше данные.

G. Clough, L.H. Smaje (1978) наблюдали, что в одних сосудах индикаторы (синий Эванса или флуоресцеин-декстран), введенные в терминальные лимфатические сосуды, оставались в пределах лимфатической системы, в других – покидали просвет сосуда. Вокруг таких сосудов образовывалась диффузная область индикатора, которая, по-видимому, перемещалась в окружающие ткани, откуда в конечном итоге рассеивалась примерно через 10–15 мин, либо индикатор покидал лимфатическую систему в так называемых «точках утечки», от трех до шести, в любом терминальном сосуде длиной 100–150 мкм.

По данным В.В. Банина (2000) открытые «прелимфатические пространства (prelymphatics) брыжейки берут начало от окончаний эластических волокон, которые радиально направляются от стенок кровеносных микрососудов в окружающую ткань, причем ориентация эластических волокон в брыжейке не случайна. Пространства, в свою очередь, непосредственно пере-

stimulants of the lymphatic system (lidase, glucose). The lymph-stimulating effect of helium-neon laser exposure on tissues led to a significant increase in the area of tissue gaps in the calf muscles of experimental rats, while excessive laser irradiation caused tissue edema with a disarrangement of the architectonics of muscle bundles and intermuscular gaps (Borodin Yu.I. et al., 1999; Konenkov V.I. et al., 2012).

Thus, if we take into account the results of physiological observations concerning the hematology-lymphatic transportation of macromolecules (Grotte G., 1956; Renkin E., Garlick D., 1970; Watson P. et al., 1980), the data on intravital observations of the pathways of distribution of some fluorescent tracers between blood and lymph (Banin V.V., 1981), as well as the above mentioned data on transmission and scanning electron microscopy, then the sufficient grounds appear for asserting the existence of prelymphatic interstitial pathways, including those in the wall of blood microvessels, and initial lymphatics [4, 11–14].

L.V. Chernyshenko et al. (1985), as well as the majority of domestic and foreign researchers, agree with the opinion that the lymphatic system is closed at its sources, as indicated by the different composition of the interstitial fluid and lymph. Taking into account the biological activity of the endothelium, at the end of the 20th century, a point of view was established according to which there are no permanent orifices in the endothelium connecting with the secretory or juice (tissue) channels, and colloids transportation occurs through microvesicles and pores in the endothelium of lymphatic capillaries (Chernyshenko L.V. et al., 1985). In the 20th century, the idea of tissue gaps was continued in the works of G.F. Ivanov (1937) as a concept of perivascular, peri-, and intraadventitial spaces filled with tissue fluid and communicating with lymphatic vessels [5]. As prelymphatics, i.e. the first link of, for example, the lymph region of the central nervous system, V.I. Konenkov et al. (2005) ranked the non-vascular pathways of fluid circulation in the brain matter (pericellular, perivascular, periaxial, and perineural spaces), as well as liquor cavities and tissue gaps of the dura matter. Sizes of tissue gaps vary in width and length. They can be close to zero and can be large – up to tens of centimeters (which, in particular, is observed in the central nervous system) (Pesin Ya.M., Borodin Yu.I., 2015). L.V. Vartanyan (2006) gives data on the channels in the human pia mater formed by collagen fibers without the endothelial lining. The

ходят через открытые межэндотелиальные контакты в истинные лимфатические капилляры. Открытые тканевые пространства, в том числе и пространства около венул, фактически, как пишет В.В. Банин, и являются корнями лимфатической системы (по современным представлениям корнями лимфатической системы являются лимфатические капилляры. – *Прим. авт.*) [6]. В.В. Банин также не исключает, что коллагеновые волокна, с плотно упакованными, параллельно ориентированными фибриллами, «работают» по аналогии с фитилем, обеспечивая предпочтительное продвижение водных растворов в межфибрилярных пространствах [6]. Для морфологической идентификации тканевых каналов В.В. Куприянов и соавт. (1983) так же, как и J.R. Casley-Smith, использовали метод сканирующей электронной микроскопии инъекционных реплик. Данные, полученные с помощью этого метода (Караганов Я.Л. и др., 1981; С.А. Гусев, 1981), показали следующее: 1) утечка частиц предполимера метилметакрилата или смолы Mercox-CL-2B происходит преимущественно через стенки веноулярных микрососудов (рис. 3); 2) распространение смолы на отрезке пути между кровеносными и лимфоносными микрососудами носит очаговый характер; 3) слепки интерстициальных «каналов» обнаруживают непосредственную связь со слепками инициальных лимфатиков (рис. 4). Эти наблюдения еще раз подтвердили возможность проникновения смол с низкой вязкостью после их трансгемокапиллярной инъекции в интерстициальные (тканевые) каналы, а затем в корни лимфатической системы [4]. В.В. Куприянов и соавт. (1983) рассматривали в качестве путей тканевой микроциркуляции разреженные участки интерстиция [5]. Несмотря на многочисленные исследования, В.В. Куприянов и соавт. (1983) признавали, что морфологическая идентификация «каналов» интерстициального транспорта пока еще сопряжена с большими трудностями. Авторы не исключают, что такие каналы при сохранном балансе жидкости в тканях являются не фиксированными, а чисто статистическими. Авторы подтверждают свое предположение тем, что в условиях лимфостаза и тканевого отека, когда объем жидкости увеличивается в 100 тыс. раз, число и размеры интерстициальных каналов резко возрастают [4].

В исследованиях, проводившихся в Институте клинической и экспериментальной лимфологии СО РАМН, многократно описаны тканевые щели в разных органах (миокард, стенка толстой кишки, печень, стенка матки, влагалища, скелет-

author considers these channels as a way of cerebrospinal fluid transition [5].

When resolving the long-discussed issue, whether prelymphatics are pre-formed structures or arise in a situational manner, the authors answered as follows. According to V.I. Konenkov et al. (2012), prelymphatics can be considered pre-formed in the sense that their form is determined by the structure of the connective tissue skeleton of a given biological species, a given individual and a given organ. Depending on these conditions, different structures act as pathways of non-vascular microcirculation (prelymphatics): the gaps between the myocyte bundle filled with loose connective tissue, through which the mobile tissue water seeps; peri- or paravasal loose connective tissue along blood and lymph vessels; perineural sheaths; bundles of collagen fibers in deep skin layers, which can serve as guides for water molecules on their surface. Earlier, in publications of V.V. Kupriyanov (1969, 1974), in a work of G.S. Satyakova (1972) reports of pre-formed prelymphatics were critically evaluated.

W.L. Olszewsky et al. (2009) presented data on the long interstitial pathways of non-vascular microcirculation [15]. The presence of tissue liquid channels in the thickened fascia propria of the leg in lymphedema of the lower extremities was shown. The numerous fascial sheaths and interfascial gaps can be considered long pathways of non-vascular microcirculation. These channels are formed by the bundles of collagen fibers oriented longitudinally along the limb [5]. Such a design, as the authors believe, has high hydraulic conductivity [5]. It is assumed that from tissue gaps into lymphatic capillaries, tissue fluid is resorbed, with which cellular waste products and toxic substances that have penetrated into the intercellular space from the external environment are drained (Pesin Ya.M., Borodin Yu.I., 2015).

V.D. Novikov, G.V. Pravotorov (2003) consider “interstitial channels” as areas of the interstitium with “directed flows” of water, “through which not only liquid, but also nutrients and metabolic products in cells are transported”. Most often, such channels that do not have walls are located along interstitial fibers. Under an electron microscope, N.P. Bgatova’s preparations repeatedly showed sparse interstitial areas (slits) oriented along the length of bundles of collagen fibers, as well as around blood and lymph vessels in the deep layers of the skin, in the mucous membrane of the small intestine of rats [5]. The

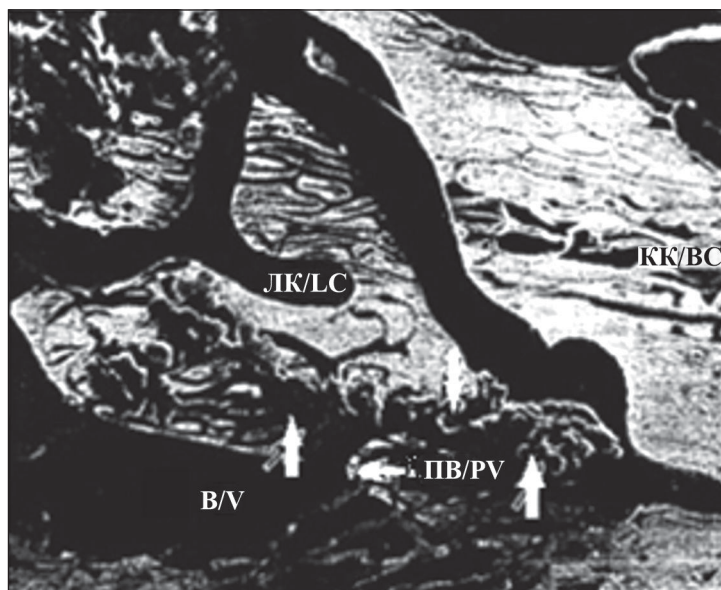


Рис. 3. Выход интерстициальной массы (указан стрелками) через стенку посткапиллярной вены.

Миокард крысы (В – вена; ПВ – посткапиллярная вена; ЛК – лимфатический капилляр; КК – кровеносный капилляр). Сканограмма (Куприянов В.В. и др. Микролимфология. М.: Медицина, 1983)

Fig. 3. The exit of interstitial mass (arrows) through the wall of the postcapillary venule. Rat myocardium (V – venule; PV – postcapillary venule; LC – lymphatic capillary; BC – blood capillary). Scanogram (Kupriyanov V.V. et al. Microlymphology. Moscow: Medicine, 1983)

ные мышцы, твердая мозговая оболочка). То, что эти щели функционально связаны с корнями лимфатической системы, убеждает факт возрастания их площади при лимфостимуляции введением известных лимфостимуляторов (лидаза,

authors also describe the fibrous connective tissue of the mesentery with bundles of collagen fiber arranged parallel to each other, which, apparently, gives also the basis for reports of channels in the mesenteric interstitium [5].

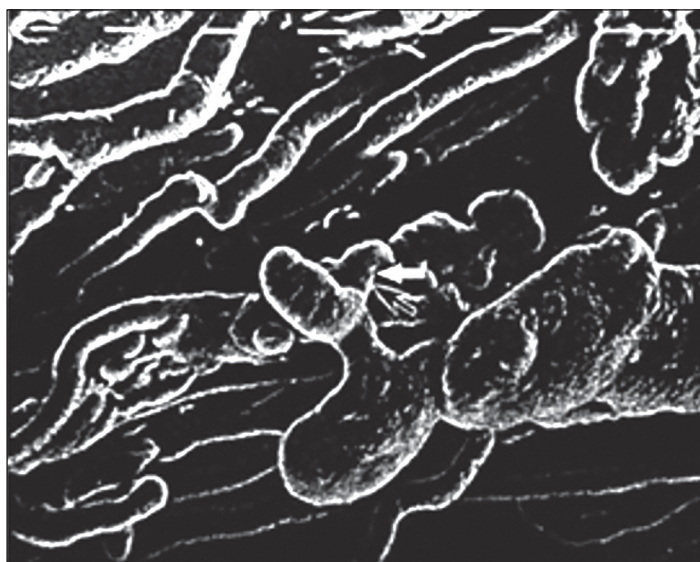


Рис. 4. Проникновение инъекционной массы из интерстициального пространства в инициальные лимфатиксы (указано стрелкой). Миокард крысы. Сканограмма коррозионного препарата (наблюдение С.А. Гусева, 1981) (Куприянов В.В. и др. Микролимфология. М.: Медицина, 1983)

Fig. 4. The penetration of the injection mass from the interstitial space into the initial lymphatics (arrow). Rat myocardium. Scanogram of a corrosion preparation (observation by S.A. Gusev, 1981) (Kupriyanov V.V. et al. Microlymphology. Moscow: Medicine, 1983)

глюкоза). Лимфостимулирующий эффект воздействия гелий-неонового лазера на ткани приводил к значительному увеличению площади тканевых щелей в мышцах голени подопытных крыс, тогда как чрезмерное лазерное облучение вызывало отек ткани с дезорганизацией архитектуры мышечных пучков и межмышечных щелей (Бородин Ю.И. и др., 1999; Коненков В.И. и др., 2012).

Таким образом, если принять во внимание результаты физиологических наблюдений, касающиеся гематолимфатического транспорта макромолекул (Grotte G., 1956; Renkin E., Garlick D., 1970; Watson P. et al., 1980), данные прижизненных наблюдений путей распространения некоторых флуоресцентных зондов между кровью и лимфой (Банин В.В., 1981), а также изложенные выше данные трансмиссионной и сканирующей электронной микроскопии, появляются достаточные основания для утверждения о существовании прелимфатических интерстициальных путей, в том числе и в стенке кровеносных микрососудов, и инициальных лимфатиков [4, 11–14].

Л.В. Чернышенко и соавт. (1985), а также преобладающая группа отечественных и зарубежных исследователей соглашались с мнением, что лимфатическая система в своих истоках закрыта, на что указывает различный состав интерстициальной жидкости и лимфы. В конце XX в., с учетом данных о биологической активности эндотелия, утвердилась точка зрения, согласно которой постоянных отверстий в эндотелии, сообщающихся с соковыми (тканевыми) канальцами, нет, а транспорт коллоидов происходит через микровезикулы и поры в эндотелии лимфокапилляров (Чернышенко Л.В. и др., 1985). В XX в. идея тканевых щелей нашла свое продолжение в работах Г.Ф. Иванова (1937) как представление о периваскулярных, периадвентициальных, интраадвентициальных пространствах, наполненных тканевой жидкостью и сообщающихся с лимфатическими сосудами [5]. К прелимфатикам, т.е. к первому звену, например, лимфатического региона ЦНС, В.И. Коненков и соавт. (2005) отнесли несосудистые пути циркуляции жидкости в веществе мозга (перичеселлюлярные, периваскулярные, периаксиальные и периневральные пространства), а также ликворные полости и тканевые щели твердой мозговой оболочки. Размеры тканевых щелей варьируют по ширине и длине. Они могут быть приближены к нулю и могут быть велики – до десятков сантиметров (что, в частности, наблюдается в центральной нервной системе) (Песин Я.М., Бородин Ю.И., 2015).

Thus, at present, classical concept of lymphatic capillaries as an open drainage network and the complete identity of lymph and interstitial fluid were replaced by the idea of closed or semi-closed lymphatic capillaries and, accordingly, the distinction between lymph and interstitial fluid. It should be added that domestic lymphologists have actually always stood in the positions of such a differentiation [5].

The form of prelymphatics in different organs. It is obvious that the pathways of non-vascular microcirculation in their architecture are different in various organs and structurally are associated with the specifics of the anatomical organization of the studied organ, more precisely, to the organization of its connective tissue skeleton. Apparently, the functional specificity of the organ plays its forming role [5]. Thus, a variety of forms of prelymphatics exists. According to the literature and findings of a number of researchers, the pathways of non-vascular microcirculation in monofunctional organs, for example, skeletal muscles, tendons, fasciae that provide the locomotion, are relatively simply arranged. Here, the prelymphatics are represented by tissue gaps between myocytes or collagen fiber bundles stretched along their length. These gaps in the muscles are filled with the minimum amount of loose connective tissue (perimysium, endomysium), through which the mobile tissue water seeps like through a sponge [5]. In the polyfunctional organs, the structure of lymphatic regions and their non-vascular microcirculatory bed are more complicated, for example, the lymphatic regions of the liver and central nervous systems [5]. In the liver, non-vascular microcirculatory bed is represented by tissue gaps, which, on the one hand, are adjacent to hepatic cords, on the other, to the wall of sinusoidal capillaries, and are known as the Disse space [5].

About the pores of the interstitium. Continuing the topic of tissue channels, we present the data V.A. Bauer et al. (2009), who noted that an important structural feature of the interstitial substance in healthy skin is the presence of pores. We can assume that here we are talking about the tissue channels well-known to us, called pores by the authors of this article. They state that the sizes of pores range from 25 nm to 100–250 nm, which correlates well enough with the size of tissue channels (40–100 nm) given by J.R. Casley-Smith et al. (1978). A morphological characteristic of pores is the absence of a structured wall. In fact, pores are represented by fenestrated defects extending deep into the interstitium (Fig. 5).

Л.В. Вартанян (2006) приводит сведения о каналах в мягкой оболочке головного мозга человека, образованных коллагеновыми волокнами, не имеющих эндотелиальной выстилки. Автор рассматривает эти каналы как пути перемещения ликвора [5].

При решении длительное время обсуждаемого вопроса, являются ли прелимфатики преформированными образованиями или возникают ситуационно, авторы отвечали следующим образом. По мнению В.И. Коненкова и др. (2012) прелимфатики можно считать преформированными в том смысле, что их форма предопределяется структурой соединительнотканного остова данного биологического вида, данного индивида и данного органа. В зависимости от этих условий в качестве путей несосудистой микроциркуляции (прелимфатиков) выступают разные структуры: промежутки (щели) между пучками миоцитов, заполненные рыхлой соединительной тканью, сквозь которую просачивается мобильная тканевая вода; пери- или паравазальная рыхлая соединительная ткань вдоль кровеносных и лимфатических сосудов; периневральные влагиалища; пучки коллагеновых волокон в глубоких слоях кожи, которые могут служить направляющими для молекул воды на их поверхности. Ранее, в публикациях В.В. Куприянова (1969, 1974), в работе Г.С. Сатюковой (1972) критически оценены сообщения о преформированных прелимфатиках.

В работе W.L. Olszewsky et al. (2009) представлены сведения о длинных интерстициальных путях несосудистой микроциркуляции [15]. Было показано наличие тканевых жидкостных каналов в утолщенной собственной фасции голени при лимфедеме нижних конечностей. Длинными путями несосудистой микроциркуляции можно считать многочисленные фасциальные влагиалища и межфасциальные промежутки. Эти каналы образованы пучками коллагеновых волокон, ориентированных по длине конечности [5]. Такая конструкция, как полагают авторы, обладает высокой гидравлической проводимостью [5]. Предполагается, что из тканевых щелей в лимфатические капилляры резорбируется тканевая жидкость, с которой отводятся продукты жизнедеятельности клетки и токсические вещества, проникшие в межклеточное пространство из внешней среды (Песин Я.М., Бородин Ю.И., 2015).

Новиков В.Д., Правоторов Г.В. (2003) рассматривают «интерстициальные каналы» как участки интерстиция с «направленными потоками» воды, «по которым транспортируются не

The authors found that the edges of pores differ significantly from the rest of the interstitial space by a grade of density. This was evidenced by the lower values of the indices of adhesive force in the edges of pores of $28,8 \pm 1,4$ nN ($1 \text{ nN} = 1 \times 10^{-9} \text{ N}$) and in the bottom of pores of $33,3 \pm 1,2$ nN. Thus, the surface of pores is formed by a denser substance compared to the interstitium. This allowed the authors to conclude that these nanoporous formations are well isolated structures of the interstitium. The researchers also note that pores are far from evenly distributed in the interstitial space, which may indicate their high plasticity. Pores can appear in areas of increased metabolic activity and, in contrast, in less active areas to be collapsed with subsequent adhesion and fusion with the interstitium. The authors describe an equally interesting morphological phenomenon: porous structures in the form of nanochannels, which are more clearly visualized in phase contrast mode. Unlike ordinary pores, nanochannels have more structured walls, which are formed by a denser interstitium substance, most likely by aggregated macromolecular complexes. The larger density of the walls of channels is evidenced by their resistance when attempting to dissect them with a hydrophobic cantilever. The diameter of nanochannels ranges from 50 to 350 nm. Nanochannels are often located in the proximity of collagen fibrils, some of them are in direct contact with fibers. The discovered porous structure, according to V.A. Bauer et al. (2009), clearly takes part in water metabolism and, in particular, in the processes of intra- and transdermal water migration. The pores and nanochannels described above, in their properties, resemble tissue channels and, most likely, are the case.

Recently, a lot of information has appeared in the scientific literature about the so-called *G-lymphatic system* [16–18]. This is a paravascular system of clearance of the brain parenchyma, located between the vascular adventitia and vascular astrocytic terminals and was called the G-lymphatic due to the fusion of the words “glial” and “lymphatic” (glial-lymphatic pathways), since its existence depends on the glial cells, and also, due to its functional similarity with the peripheral lymphatic system [19, 20]. Astrocytes are located between neurons and endothelial cells, and their terminal endfeet wrap around blood vessels at the precapillary and capillary level. Thus, astrocytes provide a structural and functional link between blood vessels and neurons [19]. The term “glymphatic system” was proposed by M. Földi et al. to designate the movement of cerebrospinal fluid

только жидкость, но и питательные вещества, и продукты обмена веществ в клетках». Чаще всего такие каналы, не имеющие стенок, располагаются вдоль волокон интерстиция. Под электронным микроскопом на препаратах Н.П. Бгатовой неоднократно видели разреженные участки интерстиция (щели), ориентированные по длиннику пучков коллагеновых волокон, а также вокруг кровеносных и лимфатических сосудов в глубоких слоях кожи, в слизистой оболочке тонкой кишки крыс [5]. Также авторами описана волокнистая соединительная ткань брыжейки с ориентированными параллельно друг другу пучками коллагеновых волокон, что также, по-видимому, дает основание для сообщений о каналах в интерстиции брыжейки [5].

Таким образом, в настоящее время классические представления о лимфатических капиллярах как открытой дренажной сети и о полной идентичности лимфы и интерстициальной жидкости заменилось представлением о закрытых или полужакрытых лимфатических капиллярах и, соответственно, разграничении лимфы и интерстициальной жидкости. К этому необходимо добавить, что отечественные лимфологи фактически всегда стояли на позициях такого разграничения [5].

Форма прелимфатиков в разных органах. Очевидно, что пути несосудистой микроциркуляции по своей архитектуре различны в разных органах и структурно привязаны к специфике анатомической организации органа, точнее, к организации соединительнотканного скелета данного органа. По-видимому, и функциональная специфика органа играет свою формообразующую роль [5]. Из сказанного вытекает многообразие форм прелимфатиков. Судя по данным литературы и наблюдениям ряда исследователей, сравнительно просто организованы пути несосудистой микроциркуляции в монофункциональных органах, например, скелетных мышцах, сухожилиях, фасциях, обеспечивающих функцию локомоции организма. Здесь прелимфатики представлены тканевыми щелями между миоцитами или пучками коллагеновых волокон, вытянутыми по их длиннику. Эти щели в мышцах заполнены минимальным количеством рыхлой соединительной ткани (перимизий, эндомизий), сквозь которую мобильная тканевая вода просачивается, как сквозь губку [5]. В полифункциональных органах лимфатические регионы и их несосудистое микроциркуляторное русло устроены сложнее, например, лимфатические регионы печени и ЦНС [5]. В печени несосудистое

towards the lymphatic system. Other authors describe these channels as the paravascular space of Virchow-Robin or Durand-Fardel [19, 21, 22]. The G-lymphatic pathway was discovered in 2012 in the brain of rats [23–25]. Cerebrospinal fluid enters the brain parenchyma through arterial paravascular spaces, and exits through the extracellular space by venous paravascular spaces, thus leaving the brain [23].

Ya.M. Pesin (2021) describes periaxial spaces into which the tissue fluid from the interstitium of the brain and spinal cord is secreted, and then, in small volumes, is drained into the lymphatic bed of the central nervous system [26]. But already in 1939, P.D. McMaster, R.J. Parsons have shown how a dye, after coming out of lymph vessels, spreads by the peripheral nerve sheaths. In 1928, W. Penfield also observed that in the nervous tissue, the vascular endfeet of astrocytes form a connection between capillary walls and the interstitial tissue of the central nervous system. In addition to cerebral vessels, X. Han et al. (2017) described the presence of a large number of tissue channels in the adventitia of the inferior vena cava, which represent a typical porous medium [10]. Such a porous medium is formed by macromolecules of glycosaminoglycans (in the form of a brush) on the surface of collagen bundles, which can form a transport pathway for liquids. This facilitates the transportation of fluids and solutes across the surfaces of bundles compared to their internal spaces [10, 27–29]. It was shown in the experiments that perivenous loose connective tissue can serve a “green pathway” for the transport of the low molecular weight tracer of sodium fluorescein (332, 306 g/mole), which was injected subcutaneously near the veins of the lower extremities [10, 30, 31].

In conclusion, we will return to the questions posed at the beginning of the article, and answer these questions. Currently, there is no doubt that in the interstitium between blood and lymphatic capillaries an intermediate substance exists. M. Földi (1967, 1968) and J.R. Casley-Smith (1976) substantiated the existence of channel-like gaps (spaces) in the interstitium, prelymphatics, carrying tissue fluid. These prelymphatic pathways are represented by tissue channels, parafibrillar structures, perivascular and perineural spaces. L. Landois (1891) rates among prelymphatic spaces the pericardial space with pericardial fluid, as well as the space around each air chamber of the lung. A number of authors classify intermeningeal spaces, in particular, the subarachnoid space, as the tissue spaces. W.L. Olszewsky et al. (2009) have presented data

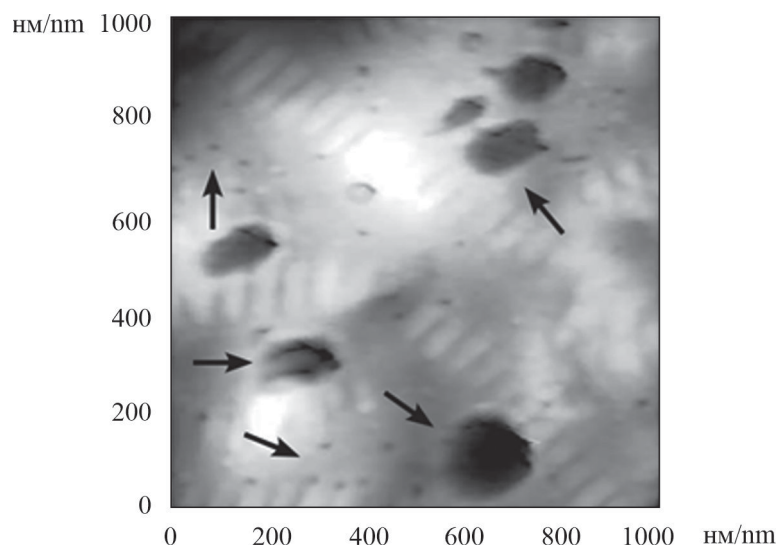


Рис. 5. AFM-скан межуточного вещества здоровой кожи. Размер скана 1000 нм. Демонстрируется участок в формате структуры рельефа поверхности с формировавшимися нано- и мезоканалами в межуточном веществе (AFM – атомно-силовая микроскопия) (Бауэр В.А. и др., 2009)

Fig. 5. The AFM scan of the interstitium of healthy skin. Scan size 1000 nm. The section is demonstrated as a structure of the surface with nano- and mesochannels in the interstitium (AFM – atomic force microscopy) (Bauer V.A. et al., 2009)

микроциркуляторное русло представлено тканевыми щелями, которые, с одной стороны, прилегают к печеночным балкам, с другой – к стенке кровеносных капилляров и известны как пространства Диссе [5].

О порах интерстиция. Продолжая разговор о тканевых каналах, приведем данные В.А. Бауэра и соавт. (2009), которые отмечали, что важной структурной особенностью межуточного вещества в здоровой коже является наличие пор. Мы можем предположить, что речь идет об известных нам тканевых каналах, названных авторами статьи порами. Авторы отмечают, что размеры пор колеблются в пределах от 25 до 100–250 нм, что хорошо коррелирует с размерами тканевых каналов (40–100 нм), приведенных J.R. Casley-Smith et al. в 1978 г. Характерной морфологической особенностью пор является отсутствие структурированной стенки. Фактически поры представлены дырчатыми дефектами, уходящими вглубь интерстиция (рис. 5).

Авторы обнаружили, что края пор по степени плотности существенно отличаются от остального интерстициального пространства. Об этом свидетельствовали более низкие значения показателей адгезионных сил в краях пор $28,8 \pm 1,4$ нН ($1 \text{ нН} = 1 \times 10^{-9} \text{ Н}$) и в области дна пор $33,3 \pm 1,2$ нН. Таким образом, поверхность пор образована более плотной фазой по сравнению с интерстицием. Это позволило авторам сделать вывод, что данные нанопористые образования являются

on long interstitial pathways of non-vascular microcirculation, for example, tissue fluid channels in thickened fascia propria of the leg in lymphedema of the lower extremities. Numerous fascial sheaths and interfascial gaps can be considered long pathways of non-vascular microcirculation. V.A. Bauer et al. (2009) describe the pores and nanochannels in the interstitium. In our opinion, pores and nanochannels are nothing more than the same prelymphatic pathways (tissue canals) described in the earlier studies. Prelymphatic pathways lack the endothelial lining. Currently, classical concept of the lymphatic capillaries as an open drainage network were replaced by an idea of closed or semi-closed lymphatic capillaries and, accordingly, the differentiation of lymph from interstitial fluid. Prelymphatic spaces are no more a part of the lymphatic system than they are a part of the circulatory system. However, historically, the term *prelymphatic paths* was fixed in lymphology, although, based on previous reasoning, this is not correct enough. Often, instead of the term *prelymphatic pathways* (or *prelymfatics*) the term *tissue channels* is used, which are only their component. As for the term *roots of the lymphatic system*, these include lymphatic capillaries, but not prelymphatic pathways, as a number of authors insist.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

достаточно обособленными структурами интерстициального вещества. Также исследователи отмечают, что поры расположены далеко не равномерно в интерстициальном пространстве, что может свидетельствовать об их высокой пластичности. Поры могут появляться в участках повышенной метаболической активности и, наоборот, в менее активных участках коллабироваться с последующим слипанием и слиянием с межклеточным веществом.

Авторы описывают не менее интересный морфологический феномен – пористые структуры в виде наноканалов, которые более четко визуализируются в режиме фазового контраста. В отличие от простых пор наноканалы имеют более структурированные стенки, которые образованы более плотной фазой межклеточного вещества, скорее всего, агрегированными макромолекулярными комплексами. О большей плотности стенок каналов свидетельствует их устойчивость при попытках рассечения гидрофобным кантилевером. Диаметр наноканалов колеблется от 50 до 350 нм. Наноканалы часто располагаются вблизи коллагеновых фибрилл, некоторые из них непосредственно контактируют с волокнами. Обнаруженная пористая структура, по мнению В.А. Бауэра и соавт. (2009), явно принимает участие в водном обмене и, в частности, в процессах внутри- и трансдермальной миграции воды. Описанные выше образования, поры и наноканалы, по своим свойствам напоминают тканевые каналы и, скорее всего, таковыми и являются.

В последнее время в научной литературе появляется много информации о так называемой *Г-лимфатической системе* [16–18]. Это параваскулярная система очистки церебральной паренхимы, расположенная между сосудистой адвентицией и сосудистыми астроцитарными окончаниями, была названа Г-лимфатической из-за слияния слов «глиальный» и «лимфатический» (*glymphatic (glial-lymphatic) pathway*), поскольку само ее существование зависит от глиальных клеток, а также из-за ее функционального сходства с периферической лимфатической системой [19, 20]. Астроциты располагаются между нейронами и эндотелиальными клетками, а их концевые ножки окружают кровеносные сосуды на прекапиллярном и капиллярном уровне. Таким образом, астроциты обеспечивают структурную и функциональную связь между кровеносными сосудами и нейронами [19]. Термин *glymphatic system* был предложен М. Földi et al. для обозначения движения цереброспинальной жидкости по направлению к лимфатической системе. Дру-

гие авторы описывают эти каналы как параваскулярное пространство Вирхова – Робина (Virchow-Robin) или Дюран – Фарделя (Durand-Fardel) [19, 21, 22]. Г-лимфатический путь был обнаружен в 2012 г. в мозге крыс [23–25]. Спинномозговая жидкость поступает в паренхиму мозга по артериальным параваскулярным пространствам, а выходит через внеклеточное пространство – по венозным параваскулярным пространствам, таким образом удаляясь из мозга [23].

Я.М. Песин (2021) описывает периаксиальные пространства, в которые секретируется тканевая жидкость, поступающая из интерстиция головного и спинного мозга, а затем, малыми порциями, отводится в лимфатическое русло нервной системы [26]. Но еще Р.Д. McMaster, R.J. Parsons в 1939 г. показали, как краситель после выхода из лимфатических сосудов распространяется по оболочкам периферических нервов. Также W. Penfield в 1928 г. наблюдал, что в нервной ткани концевые ножки астроцитов образуют связь между стенками капилляров и интерстициальной тканью ЦНС. Кроме сосудов мозга X. Han et al. (2017) описано наличие большого количества тканевых каналов в адвентиции нижней полой вены, представляющих собой типичную пористую среду [10]. Такая пористая среда образована макромолекулами гликозаминогликанов (в виде щетки) на поверхности пучков коллагена, которая может образовывать транспортный путь для жидкостей. Это облегчает транспорт жидкости и растворенных веществ через поверхности пучков по сравнению с их внутренними пространствами [10, 27–29]. В экспериментах было показано, что перивенозная рыхлая соединительная ткань может служить «зеленым путем» для транспортировки низкомолекулярного трассера флуоресцеина натрия (332, 306 г/моль), который вводился подкожно вблизи вен нижних конечностей [10, 30, 31].

В заключение вернемся к вопросам, поставленным в начале статьи, и дадим на них ответы. В настоящее время нет сомнений, что в интерстиции между кровеносными и лимфатическими капиллярами существует промежуточная субстанция. М. Földi (1967, 1968) и J.R. Casley-Smith (1976) обосновали существование каналоподобных щелей (пространств) в интерстиции (прелимфатики), несущих тканевую жидкость. Эти прелимфатические пути представлены тканевыми каналами, парафибрилярными образованиями, периваскулярными и периневральными пространствами. L. Landois (1891) относит к прелимфатическим пространствам перикардиль-

ное пространство с перикардиальной жидкостью, а также пространства вокруг каждой воздушной камеры легкого. Ряд авторов к тканевым пространствам относят межболобочечные пространства, в частности, субарахноидальное пространство. В работе W.L. Olszewsky et al. (2009) представлены сведения о длинных интерстициальных путях несосудистой микроциркуляции, например, тканевые жидкостные каналы в утолщенной собственной фасции голени при лимфедеме нижних конечностей. Длинными путями несосудистой микроциркуляции можно считать многочисленные фасциальные влагалища и межфасциальные промежутки. В.А. Бауэр и соавт. (2009) описывают в интерстиции поры и наноканалы. По нашему мнению поры и наноканалы являются не чем иным, как теми же прелимфатическими путями (тканевыми каналами), описанными в более ранних исследованиях. Прелимфатические пути лишены эндотелиальной выстилки. В настоящее время классические

представления о лимфатических капиллярах как открытой дренажной сети заменилось представлением о закрытых или полузакрытых лимфатических капиллярах и соответственно разграничении лимфы и интерстициальной жидкости. Прелимфатические пространства не более часть лимфатической системы, чем часть кровеносной системы. Однако исторически термин прелимфатические пути закрепился в лимфологии, хотя, исходя из предыдущих рассуждений, это не совсем корректно. Часто вместо термина «прелимфатические пути» (или прелимфатики) используют термин тканевые каналы, которые являются лишь их составляющей. Что касается термина «корни лимфатической системы», то к ним относят лимфатические капилляры, но не прелимфатические пути, как на этом настаивает ряд авторов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Sabin F.R. The development of the lymphatic system. In Keibel F., Mall F.P. (eds.) Manual of Human Embryology. Philadelphia: J.B. Lippincott Company, 1912. Vol. 2. P. 570–751.
2. Жданов Д.А. Общая анатомия и физиология лимфатической системы. Ленинград: Медгиз, 1952. 336 с.
3. Landois L. A Text-book of Human Physiology: Including Histology and Microscopical Anatomy; with Special Reference to the Requirements of Practical Medicine (Translated from the seventh German edition. With additions by William Stirling). London: Charles Griffin and Company, 1891. Vol. 1. 558 p.
4. Куприянов В.В., Бородин Ю.И., Караганов Я.Л., Выренков Ю.Е. Микролимфология. М.: Медицина, 1983. 288 с.
5. Коненков В.И., Бородин Ю.И., Любарский М.С. Лимфология. Новосибирск: Манускрипт, 2012. 1104 с.
6. Банин В.В. Механизмы обмена внутренней среды. М.: Изд-во РГМУ, 2000. 278 с.
7. Castenholz A. Observations on the structural and functional properties of initial lymphatics. Light and electron microscopic studies of the subepithelial lymphatic plexus in the rat tongue. In Casley-Smith J.R., Piller N.B. (eds.) Progress in Lymphology: proceedings of the Xth Intern. Congr. of lymphology, 1985. Adelaide: University of Adelaide Press, 1985. P. 20–23.
8. Castenholz A., Hauck G., Rettberg U. Light and electron microscopic studies of the structural organization of the tissue-lymphatic fluid drainage system in the mesentery: an experimental study // Lymphology. 1991;24(2):82-92.
9. Castenholz A., Zoltzer H. New knowledge of the structural principle of lymph formation // Lymphology. 1989;13(1):23-31.

REFERENCES

1. Sabin F.R. The development of the lymphatic system. In Keibel F., Mall F.P. (eds.) Manual of Human Embryology. Philadelphia: J.B. Lippincott Company, 1912. Vol. 2. P. 570–751.
2. Zhdanov D.A. (1952). General Anatomy and Physiology of the Lymphatic System. Leningrad: Medgiz. 336 p. (In Russ.)
3. Landois L. (1891). A Text-book of Human Physiology: Including Histology and Microscopical Anatomy; with Special Reference to the Requirements of Practical Medicine (Translated from the seventh German edition. With additions by William Stirling). London: Charles Griffin and Company. Vol. 1. 558 p.
4. Kupriyanov V.V., Borodin Yu.I., Karaganov Ya.L., Vyrenkov Yu.E. (1983). Microlymphology. Moscow: Medicine. 288 p. (In Russ.)
5. Konenkov V.I., Borodin Yu.I., Lyubarskiy M.S. (2012). Lymphology. Novosibirsk: Manuscript. 1104 p. (In Russ.)
6. Banin V.V. (2000). Internal Environment Metabolism Mechanisms. Moscow: Publishing House of the RSMU. 278 p. (In Russ.)
7. Castenholz A. (1985). Observations on the structural and functional properties of initial lymphatics. Light and electron microscopic studies of the subepithelial lymphatic plexus in the rat tongue. In Casley-Smith J.R., Piller N.B. (eds.) Progress in Lymphology: proceedings of the Xth Intern. Congr. of lymphology, 1985. Adelaide: University of Adelaide Press. P. 20–23.
8. Castenholz A., Hauck G., Rettberg U. Light and electron microscopic studies of the structural organization of the tissue-lymphatic fluid drainage system in the mesentery: an experimental study. *Lymphology*. 1991;24(2):82-92.
9. Castenholz A., Zoltzer H. New knowledge of the structural principle of lymph formation. *Lymphology*. 1989;13(1):23-31.

10. Han X., Li H., Hua W. et al. Fluid in the tissue channels of vascular adventitia investigated by AFM and TEM // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2017;67(2):173-182. DOI: 10.3233/CH-170284.
11. Банин В.В. Резорбция флюорохромов межклеточными сегментами лимфатических обменных сосудов брюшины // *Физиологический журнал СССР.* 1981;67(1):121-124.
12. Garlick D.G., Renkin E.M. Transport of large molecules from plasma to interstitial fluid and lymph in dogs // *Am. J. Physiol.* 1970;219(6):1595-1605. DOI: 10.1152/ajplegacy.1970.219.6.1595.
13. Grotte G. Passage of dextran molecules across blood-lymph barrier // *Acta Chir. Scand. Suppl.* 1956;211:1-84.
14. Watson P.H., Carr I. A morphometric study of invasion and metastasis in human colorectal carcinoma // *Clin. Exp. Metastasis.* 1987;5(4):311-319. DOI: 10.1007/BF00120726.
15. Olszewsky W.L., Ambujam P.G., Zaleska M., Cakala M. Where do lymph and tissue fluid accumulate in lymphedema of the lower limbs caused by obliteration of lymphatic collectors? // *Lymphology.* 2009;42(3):105-111.
16. Bacyinski A., Xu M., Wang W., Hu J. The paravascular pathway for brain waste clearance: current understanding, significance and controversy // *Front. Neuroanat.* 2017;11:101. DOI: 10.3389/fnana.2017.00101.
17. Jessen N.A., Munk A.S., Lundgaard I., Nedergaard M. The glymphatic system: a beginner's guide // *Neurochem. Res.* 2015;40(12):2583-2599. DOI: 10.1007/s11064-015-1581-6.
18. Kim Y.K., Nam K.I., Song J. The glymphatic system in diabetes-induced dementia // *Front. Neurol.* 2018;9:867. DOI: 10.3389/fneur.2018.00867.
19. Natale G., Limanaqi F., Busceti C.L. et al. Glymphatic system as a gateway to connect neurodegeneration from periphery to CNS // *Front. Neurosci.* 2021;15:639140. DOI: 10.3389/fnins.2021.639140.
20. Natario K.H.P., Aguiar G.B., Vieira M.A.C. The glymphatic system and its relation with neurological diseases // *Rev. Assoc. Med. Bras.* 2021;67(4):620-624. DOI: 10.1590/1806-9282.20200925.
21. Гаврилова Е.А., Отт В.А., Яковлева А.А. и др. Гигантские расширенные периваскулярные пространства: обзор литературы и описание клинического случая // *Учен. зап. СпбГМУ им. акад. И.П. Павлова.* 2021;28(2):45-51. DOI: 10.24884/1607-4181-2021-28-2-45-51.
22. Iliff J.J., Wang M., Liao Y. et al. A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid β // *Sci. Transl. Med.* 2012;4(147):147ra111. DOI: 10.1126/scitranslmed.3003748.
23. Николенко В.Н., Никитина А.Т., Созонова Е.А. и др. Морфология, механизмы регуляции и роль дренажных систем ЦНС в метаболизме тканей мозга // *Лимфология: от фундаментальных исследований к медицинским технологиям. Памяти академика Ю.И. Бородина: сб. тез. докл. XIV Междунар. научн.-практ. конф. (Новосибирск, 26–27 марта 2021 г.).* Новосибирск: ИПЦ НГМУ, 2021. С. 20–25.
24. Plog B.A., Nedergaard M. The glymphatic system in central nervous system health and disease: past, present, and future // *Neuron.* 2019;101(1):15-29. DOI: 10.1016/j.neuron.2018.10.001.
10. Han X., Li H., Hua W. et al. Fluid in the tissue channels of vascular adventitia investigated by AFM and TEM. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2017;67(2):173-182. DOI: 10.3233/CH-170284.
11. Banin V.V. Resorption of fluorochromes by inter-valvular segments of lymphatic metabolic vessels of the peritoneum. *Physiological Journal of the USSR.* 1981;67(1):121-124. (In Russ.)
12. Garlick D.G., Renkin E.M. Transport of large molecules from plasma to interstitial fluid and lymph in dogs. *Am. J. Physiol.* 1970;219(6):1595-1605. DOI: 10.1152/ajplegacy.1970.219.6.1595.
13. Grotte G. Passage of dextran molecules across blood-lymph barrier. *Acta Chir. Scand. Suppl.* 1956;211:1-84.
14. Watson P.H., Carr I. A morphometric study of invasion and metastasis in human colorectal carcinoma. *Clin. Exp. Metastasis.* 1987;5(4):311-319. DOI: 10.1007/BF00120726.
15. Olszewsky W.L., Ambujam P.G., Zaleska M., Cakala M. Where do lymph and tissue fluid accumulate in lymphedema of the lower limbs caused by obliteration of lymphatic collectors? *Lymphology.* 2009;42(3):105-111.
16. Bacyinski A., Xu M., Wang W., Hu J. The paravascular pathway for brain waste clearance: current understanding, significance and controversy. *Front. Neuroanat.* 2017;11:101. DOI: 10.3389/fnana.2017.00101.
17. Jessen N.A., Munk A.S., Lundgaard I., Nedergaard M. The glymphatic system: a beginner's guide. *Neurochem. Res.* 2015;40(12):2583-2599. DOI: 10.1007/s11064-015-1581-6.
18. Kim Y.K., Nam K.I., Song J. The glymphatic system in diabetes-induced dementia. *Front. Neurol.* 2018;9:867. DOI: 10.3389/fneur.2018.00867.
19. Natale G., Limanaqi F., Busceti C.L. et al. Glymphatic system as a gateway to connect neurodegeneration from periphery to CNS. *Front. Neurosci.* 2021;15:639140. DOI: 10.3389/fnins.2021.639140.
20. Natario K.H.P., Aguiar G.B., Vieira M.A.C. The glymphatic system and its relation with neurological diseases. *Rev. Assoc. Med. Bras.* 2021;67(4):620-624. DOI: 10.1590/1806-9282.20200925.
21. Gavrilova E.A., Ott V.A., Yakovleva A.A. et al. Giant expanded perivascular spaces: literature review and description of a clinical case. *The Scientific Notes of Pavlov University.* 2021;28(2):45-51. DOI: 10.24884/1607-4181-2021-28-2-45-51. (In Russ.)
22. Iliff J.J., Wang M., Liao Y. et al. A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid β . *Sci. Transl. Med.* 2012;4(147):147ra111. DOI: 10.1126/scitranslmed.3003748.
23. Nikolenko V.N., Nikitina A.T., Sozonova E.A. et al. (2021). Morphology, regulation mechanisms and the role of drainage systems of the CNS in the metabolism of brain tissue. In *Lymphology: from Fundamental Studies to Medical Technologies. In Memory of Academician Yu.I. Borodin: a collection of theses of reports of the XIV Intern. Scientific and Practical. Conf. (Novosibirsk, March 26–27, 2021).* Novosibirsk. P. 20–25. (In Russ.)
24. Plog B.A., Nedergaard M. The glymphatic system in central nervous system health and disease: past, present, and future.

- ent, and future // *Annu. Rev. Pathol.* 2018;13:379-394. DOI: 10.1146/annurev-pathol-051217-111018.
25. Rasmussen M.K., Mestre H., Nedergaard M. The glymphatic pathway in neurological disorders // *Lancet Neurol.* 2018;17(11):1016-1024. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30318-1.
 26. Песин Я.М. Лимфотропная терапия нейропатической боли при остеохондрозе // *Лимфология: от фундаментальных исследований к медицинским технологиям. Памяти академика Ю.И. Бородин: сб. тез. докл. XIV Междунар. науч.-практ. конф. (Новосибирск, 26–27 марта 2021 г.). Новосибирск: ИПЦ НГМУ, 2021. С. 42–50.*
 27. Abbott R.D., Koptiuch C., Iatridis J.C. et al. Stress and matrix-responsive cytoskeletal remodeling in fibroblasts // *J. Cell. Physiol.* 2013;228(1):50-57. DOI: 10.1002/jcp.24102.
 28. Hulmes D. Collagen diversity, synthesis and assembly. In Fratzl P. (ed.) *Collagen, Structure and Mechanics*. New York: Springer, 2008. Ch. 2. P. 15–47.
 29. Levental I., Georges P.C., Janmey P.A. Soft biological materials and their impact on cell function // *Soft Matter.* 2007;3(3):299-306. DOI: 10.1039/b610522j.
 30. Feng J., Wang F., Han X. et al. A “green pathway” different from simple diffusion in soft matter: Fast molecular transport within micro/nanoscale multiphase porous systems // *Nano Res.* 2014;7(3):434-442. DOI: 10.1007/s12274-014-0409-z.
 31. Li H.Y., Chen M., Yang J.F. et al. Fluid flow along venous adventitia in rabbits: Is it a potential drainage system complementary to vascular circulations? // *PLoS One.* 2012;7(7): e41395. DOI: 10.1371/journal.pone.0041395.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Шариков Юрий Николаевич – канд. мед. наук, доцент кафедры физических методов лечения с курсом клинической лимфологии и эндоэкологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-6970-5960.

Цветкова Татьяна Юрьевна – канд. мед. наук, доцент, независимый исследователь, Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-8746-1015.

Эсаулова Татьяна Алексеевна – д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Астрахань, Россия. ORCID: 0000-0001-8572-6174.

Черкасова Вера Георгиевна – д-р мед. наук, профессор кафедры неврологии с курсами нейрохирургии, превентивной медицины и технологий здоровьесбережения Медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-7372-6457.

Базаева Ольга Викторовна – врач-гастроэнтеролог, Медицинский центр «Ориго», Астрахань, Россия. ORCID: 0009-0000-6821-9007.

ent, and future. *Annu. Rev. Pathol.* 2018;13:379-394. DOI: 10.1146/annurev-pathol-051217-111018.

25. Rasmussen M.K., Mestre H., Nedergaard M. The glymphatic pathway in neurological disorders. *Lancet Neurol.* 2018;17(11):1016-1024. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30318-1.
26. Pesin Ya.M. (2021). Lymphotropic therapy of neuropathic pain in osteochondrosis. In *Lymphology: from Fundamental Studies to Medical Technologies. In Memory of Academician Yu.I. Borodin: a collection of theses of reports of the XIV Intern. Scientific and Practical. Conf. (Novosibirsk, March 26–27, 2021).* Novosibirsk. P. 42–50. (In Russ.)
27. Abbott R.D., Koptiuch C., Iatridis J.C. et al. Stress and matrix-responsive cytoskeletal remodeling in fibroblasts. *J. Cell. Physiol.* 2013;228(1):50-57. DOI: 10.1002/jcp.24102.
28. Hulmes D. (2008). Collagen diversity, synthesis and assembly. In Fratzl P. (ed.) *Collagen, Structure and Mechanics*. New York: Springer. Ch. 2. P. 15–47.
29. Levental I., Georges P.C., Janmey P.A. Soft biological materials and their impact on cell function. *Soft Matter.* 2007;3(3):299-306. DOI: 10.1039/b610522j.
30. Feng J., Wang F., Han X. et al. A “green pathway” different from simple diffusion in soft matter: Fast molecular transport within micro/nanoscale multiphase porous systems. *Nano Res.* 2014;7(3):434-442. DOI: 10.1007/s12274-014-0409-z.
31. Li H.Y., Chen M., Yang J.F. et al. Fluid flow along venous adventitia in rabbits: Is it a potential drainage system complementary to vascular circulations? *PLoS One.* 2012;7(7): e41395. DOI: 10.1371/journal.pone.0041395.

ABOUT THE AUTHORS

Yuriy N. Sharikov – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Physical Methods of Treatment with a Course of Clinical Lymphology and Endoecology, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-6970-5960.

Tatyana Yu. Tsvetkova – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Independent Researcher, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-8746-1015.

Tatyana A. Esaulova – Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Hospital Therapy, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia. ORCID: 0000-0001-8572-6174.

Vera G. Cherkasova – Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Neurology with courses of Neurosurgery, Preventive Medicine and Health-Saving Technologies, Medical and Biological University of Innovations and Continuous Education, Federal Medical and Biological Center named after A.I. Burnazyan, Federal Medical and Biological Agency of Russia, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-7372-6457.

Olga V. Bazaeva – Gastroenterologist, Medical Center “Origo”, Astrakhan, Russia. ORCID: 0009-0000-6821-9007.