

рошо изучено на классических примерах острого промиелоцитарного лейкоза (ОПЛ) и острого миелолейкоза (ОМЛ), несущих транслокацию t(8;21) или сопровождающихся аномалиями 16 хромосомы. При ОПЛ в 95% случаев образуется транслокация t(15;17), ведущая к появлению химерного белка PML/RARA. В норме продукт одного из генов-участников транслокации ядерный рецептор RARA образует комплекс с корепрессорами (SMRT, N-CoR, Sin3a) и гистондеацетилазой HDAC, блокирующий транскрипцию регулируемых генов. Этот комплекс разрушается при присоединении лиганда RARA — ретиноевой кислоты — и транскрипция становится возможна. При образовании химерного протеина PML/RARA репрессирующий комплекс не реагирует на ретиноевую кислоту в физиологических концентрациях. Фармакологические концентрации ретиноевой кислоты, в тысячи раз превышающие физиологические, способны вызвать диссоциацию репрессирующего комплекса и запустить механизм дифференцировки. Полностью трансретиноевая кислота (АТРА), как дифференцирующий агент в терапии ОПЛ представляет собой типичный пример препарата с эпигенетическим действием: не изменяя структуру ДНК, она приводит к разрушению репрессирующего комплекса, деацетилирующего гистоны регуляторных элементов генов, ответственных за дифференцировку клеток. При ОМЛ, сопровождающихся t(8;21) или аномалиями 16 хромосомы с вовлечением генов ETO(MTG8), AML1(RUNX1) и CBFB, происходит нарушение образования нормального транскрипционного комплекса CBF. Этот комплекс состоит

из продуктов генов c/EBP α , AML1(RUNX1) и CBFB и обладает гистонацетилазной активностью, потенцируя экспрессию группы генов, отвечающих за нормальную дифференцировку гемопоэтических клеток. В последнее время исследуется огромное количество химических соединений, обладающих функцией ингибиторов гистондеацетилаз, однако большинство из них пока проходят первую или вторую фазу клинических испытаний. Применение направленной терапии с использованием веществ, модифицирующих действие гистондеацетилаз и ДНК-метилтрансфераз, синтетических siRNA, сделает возможным изменение цикла жизни злокачественной клетки, возврат её к нормальной дифференцировке и естественному апоптозу, что, несомненно, приведёт к возникновению качественно нового этапа в лечении гемобластозов.

**НАЧАЛЬНЫЕ ЭТАПЫ
ФОРМИРОВАНИЯ ЛЕВОГО
ПОДКЛЮЧИЧНОГО
ЛИМФАТИЧЕСКОГО СТВОЛА
У ПЛОДОВ ЧЕЛОВЕКА**

В.М Петренко

*Санкт-Петербургская
государственная медицинская академия
им. И.И.Мечникова*

Из подмышечных лимфоузлов (ЛУ) выходят лимфатические сосуды (ЛС), которые объединяются в 1-2 левых подключичных лимфатических ствола (ПЛС), один впадает в конец грудного протока (ГП), другой — в подключичную вену (Cloquet Н., 1822). Д.А.Жданов (1945) разделил эфферентные ЛС подмышечных ЛУ на 3 пути лимфооттока — медиальный (передний грудной)



Рис. 1. Грудной проток женщины 70 лет: 1,2 — верхний грудной и шейный «островки»; 3 — левый яремный лимфатический ствол, впадает в начало низкой, пологой шейной дуги протока сверху, слева и сзади, отрезан от нижнего глубокого латерального лимфатического узла, располагавшегося позади внутренней яремной вены, и отклонен кпереди; 4 — левый подключичный лимфатический ствол, идет от крупного подключичного лимфоузла, впадает в проток слева и сзади, около его соединения с левым венозным углом шеи. Фрагмент музейного препарата, изготовленного В.М.Петренко (2007) без предварительной инъекции.

из подключичных / дельтовидно-грудных ЛУ; латеральный (верхний плечевой) из подгрудных / межгрудных ЛУ; задний, из подлопаточных ЛУ, идет позади подмышечного сосудисто-нервного пучка, вдоль поперечной шейной цепи. Д.А.Жданов составил классификацию левых ПЛС по их происхождению: 1) из медиального пути — 50%, в т.ч. в виде одного крупного ствола — 29,35% случаев; 2) из медиально-

го и латерального путей — 25% препаратов; 3) из медиального и заднего путей — 10,87% препаратов; 4) из всех трех путей — 13,04% случаев. Левый ПЛС редко (2,18% препаратов) выходит не из медиального, а из латерального пути, с одинаковой частотой самостоятельно или при участии заднего пути. По Д.А.Жданову, левый ПЛС одинаково часто впадает в конец ГП или в вены. Латеральный и медиальный пути ПЛС начинаются от одноименных подмышечных ЛУ и проходят через верхушечные подмышечные ЛУ, латеральный путь слева формирует коллатеральный левый ПЛС в 12% случаев, но чаще заканчивается только в верхушечных (20%) или также в других подмышечных и в глубоких шейных ЛУ; задний путь обычно заканчивается в этих ЛУ (Мисник В.П., 1978). Морфогенез ПЛС у плодов не описан. Известно, что подмышечный лимфатический мешок (ПЛМ) преобразуется в подмышечные ЛУ и связанные с ними ЛС, а из этого сплетения так или иначе выходит ПЛС (Бушмакин Н.Д., 1911; Иосифов Г.М., 1930). ПЛМ появляется в начале 7-й нед эмбриогенеза человека как латеральный карман в основании яремного лимфатического мешка (ЯЛМ), расширяется вокруг новообразованной подмышечной вены; комплекс этой вены и ПЛМ возникает на месте густого сплетения латеральных притоков прекардинальной вены, дренирующих интенсивно растущую закладку верхней конечности, она удаляется от ЯЛМ по мере удлинения шеи эмбриона и ключицы (Петренко В.М., 1998). Связи ЯЛМ, ПЛМ и паратрахеального лимфатического сплетения вокруг подключичной, внутренней

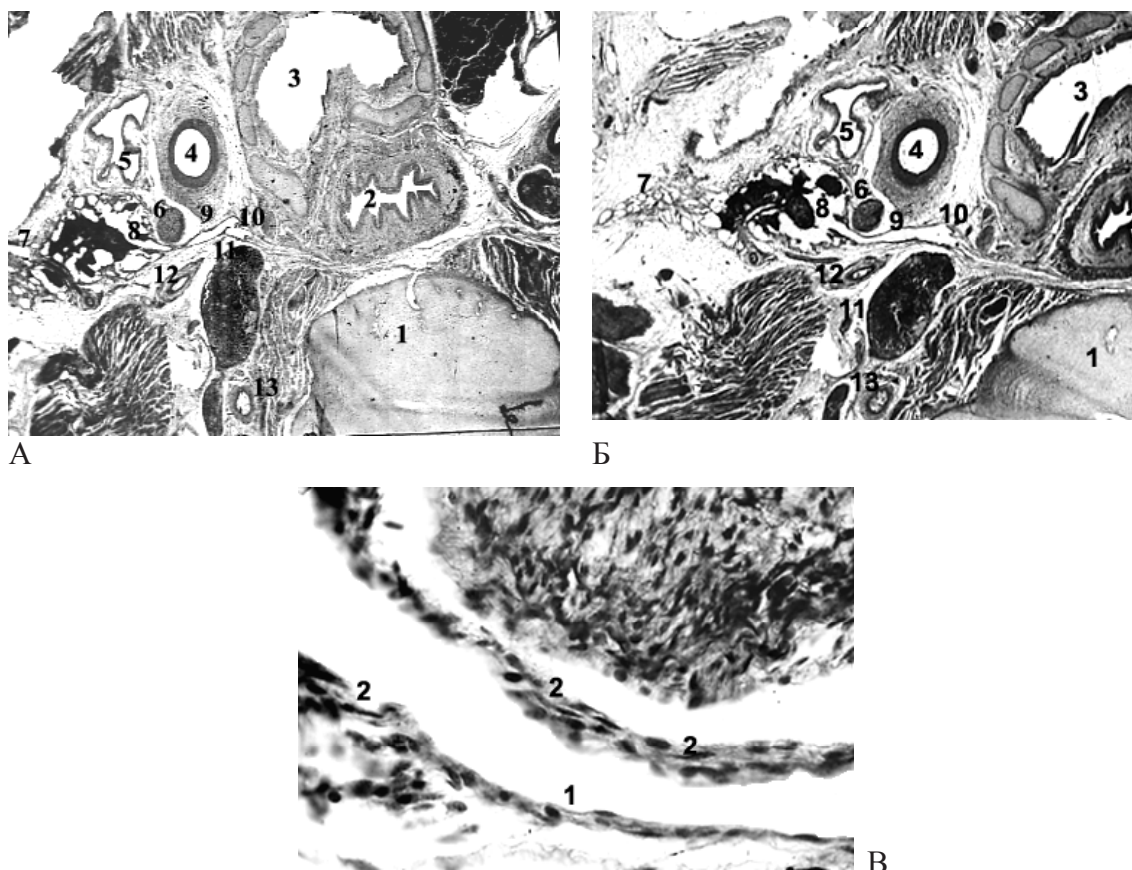


Рис. 2. Плод человека 65 мм длины (11 нед), поперечные срезы. А,Б: 1 — тело позвонка; 2 — пищевод; 3 — трахея; 4 — левая общая сонная артерия; 5 — левая внутренняя яремная вена; 6 — левый блуждающий нерв; 7 — лимфатическое сплетение; 8 — нижний глубокий шейный лимфоузел, воротный синус; 9 — левый яремный ствол; 10 — грудной проток (шейная часть) и его клапаны, дистальный (А) и проксимальный (Б); 11 — звездчатый узел; 12,13 — нижняя щитовидная и позвоночная артерии. В: 1 — эндотелий; 2 — гладкие миоциты в стенке яремного ствола. Пикрофуксин. Ув.: А,Б — 30; В — 400.



Рис. 3. Плод 45 мм длины (начало 10-й нед), поперечный срез: 1 — медиальный отросток яремного лимфатического мешка; 2 — закладка глубокого шейного лимфоузла; 3 — медиальный яремный лимфатический ствол; 4 — пищевод; 5 — внутренняя яремная вена; 6 — блуждающий нерв; 7 — общая сонная артерия; 8 — шейный симпатический узел. Пикрофуксин. Ув. 80.

и наружной яремных вен сходятся и сужаются между ключицей и I ребром (закладка ПЛС). Начальные этапы формирования левого ПЛС изучены мной на сериях поперечных и фронтальных срезах шейно-грудной части 8 плодов человека 45-79 мм длины (9,5-12 нед) толщиной 5-7 мкм, окрашенных пикрофуксином по Ван Гизон.

У плода 10 нед ПЛМ пересечен ветвями подмышечной артерии и пучками плечевого сплетения, полиморфные инвагинации в его полости содержат кровеносные сосуды, рыхлая соединительная ткань трансформируется в лимфоидную. Рост зачатков подмышечных ЛУ сопровождается редукцией ПЛМ с преобразованием его полости в сеть каналов — синусы ЛУ и соединяющие их ЛС. Из сети выходят 3 ПЛС: задний деформирован ветвями подлежащей подключичной артерии и как сплетение ЛС продолжается позади наружной яремной вены в ЯЛМ; верхний (латеральный) ПЛС залегает между подключичной мышцей и подключичной веной, нижний (медиальный) ПЛС — между подключичной веной и I ребром, поднимается вверх впереди подключичной вены, под задним краем ключицы соединяется с латеральным ПЛС. Объединенный левый ПЛС расширяется между устьями вен, подключичной (ниже) и наружной яремной (выше), открывается на латеральной стенке луковицы внутренней яремной вены, причем в устьях обеих вен и ПЛС находятся клапаны. Над наружной яремной веной находится закладка глубокого шейного ЛУ, его эфферентный ЛС направляется медиально и вверх, к месту соединения ЯЛМ с внутренней яремной веной. Между этим шейным ЛУ (конец поперечной шейной цепи

ЛУ) и левым ПЛС определяется сеть ЛС, продолжающаяся в сплетение ЛС и ЛУ на месте ЯЛМ и рядом проходящий ГП..

Заключение

Левый ПЛС дифференцируется у плодов человека 3-го мес на месте эмбриональных анастомозов ПЛМ и ЯЛМ, между ключицей и I ребром, впереди и выше подключичной вены, ниже наружной яремной вены, в процессе расчленения левого ПЛМ множественными закладками подмышечных ЛУ. У плодов 11-12 нед короткий левый ПЛС имеет признаки четвертой формы его дефинитивного состояния по Д.А.Жданову, когда все ЛС медиального и латерального путей лимфооттока из подмышечных ЛУ сливаются в один ствол. Левый ПЛС связан с ЯЛМ и его производными у плодов 3-го мес в яремном углу (внутренней и наружной яремных вен) посредством латерального лимфатического сплетения шеи между закладками подмышечных и нижнего яремного ЛУ, из последнего берет начало левый латеральный яремный лимфатический ствол. Его сосудистые связи с левым ПЛС, как и связи корней ПЛС видоизменяются различным образом в процессе вариабельного морфогенеза шейных и подмышечных ЛУ. В результате возникают разные дефинитивные варианты строения и топографии левого ПЛС, в т.ч. путем частичной редукции его фетальных корней, особенно заднего пути лимфооттока из подмышечных ЛУ, и неравномерного расширения его анастомозов с левым ЯЛМ и ГП.