

Интерстиций: биоуправление и дренажный перенос жидкостей, кристаллоидов, биополимеров и клеток

Летягин А.

Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск, Россия

Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал

ИЦиГ СО РАН, Новосибирск, Россия

letyaginay@bionet.nsc.ru

Ключевые слова: интерстиций; интерстициальная жидкость; дальние экстравааскулярные каналы; дренажные возможности; визуализация; биоуправление

Мотивация и цель: Интерстиций как компонент соединительной ткани диффузно распространяется по всему организму в виде пространственной структуры, контактирует со всеми тканями, обеспечивает движение жидкостей, кристаллоидов, биополимеров и клеток. Кроме этого, интерстициальная жидкость, перемещающаяся через фиброзные матрицы и каналы интерстициальной ткани (= дальние внесосудистые пути) на достаточно большие расстояния, может являться проводником для электромагнитных сигналов различной частоты и интенсивности. Анализ строения и функционирования гликокаликса эндотелиоцитов венозной части капилляров и венул, и лимфатических капилляров и сосудов, данные об изменениях лимфатической системы у глубоководных животных и у людей во время орбитального полета (формирование ангравитационной лимфедемы) поставили вопрос о пересмотре схемы Starling’a массопереноса интерстициальной жидкости (ISF) в микроциркуляторном компартменте интерстиция. До недавнего времени был непонятен механизм хорошего эффекта компрессионной терапии лимфедемы, когда регионарные лимфатические сосуды и узлы субтотально гипоплазированы.

Методы и алгоритмы: В научной литературе в последние 10–15 лет получены данные для новой интерпретации морфологической картины интерстиция с помощью технологий: «классическое» инъектирование микрочастиц туши в сочетании с фазовоконтрастной микроскопией и иммуногистохимией; прижизненной флюоресцентной эндостереомикроскопии (pCLM) *in vivo* (в том числе на человеке) с различными флюоресцентными трассерами (флюоресцеин, флюоресцеинизотиоцианат, ферроцианид); сканирующей (SEM) и просвечивающей (TEM) электронной микроскопии; конфокальной лазерной сканирующей микроскопии (CLSM); прижизненной магнитно-резонансной томографии (MPT) с Gd-содержащими контрастными веществами. 3D-восстановление изображений интерстициальных каналов показали их наличие на локальном (регионарном) и на организменном («дальние экстравааскулярные пути») уровне. Каждый путь имеет три части:

- (1) Диффузный (нераспознаваемый) интерстиций с сетевыми волокнистыми матрицами и межфазной зоной, секретирующий ISF;
- (2) Периневральные, паравенозные, параартериальные и перифасциальные дальние пути транспортировки ISF на большие расстояния;

(3) Зона абсорбции ISF в диффузном интерстиции органов, способных утилизировать, метаболизировать или экскретировать во внешнюю среду часть ISF и растворенные в ней метаболиты.

Количество этих работ закономерно увеличивается, в том числе в ведущих мировых журналах (Nature, Scientific Reports). Тем не менее, эти публикации попали под критику: дискуссия на страницах European Journal of Anatomy (официальный журнал Spanish Association of Anatomy), пришла к выводу, что «основное вещество» отождествляется с «тканевой жидкостью» (ISF), в которую погружена фиброзная сетка соединительной ткани, а «отверстия», показанные при прижизненной микроскопии и в криофиксированных образцах, имеют размер до 20–70 мкм [1].

Результаты: Интерстиций, как орган, самый большой в человеческом организме, а объем ISF в интерстиции более чем в три раза превышает объем сердечно-сосудистой и лимфатической систем. Надо также отметить, что внесосудистые потоки в периваскулярных пространствах (PVS) головного мозга были открыты Durand-Fardel, Rudolf Virchow и Charles Robin еще в середине XIX века, а периваскулярный путь вдоль адвентициальной оболочки церебральных вен был идентифицирован как лимфатическая система мозга [2, 3]. Напрашивается вывод, что это прямой аналог интерстициальных каналов в теле человека.

Выводы: Новая интерпретация «легализует» третью дренажную систему организма («дальние экстраваскулярные пути» интерстиция), где ISF движется по системе внесосудистых путей, сформированных коллагено-эластиновыми волоконными матрицами, и частично – за счет мембран фиброцитов. Требуется понимание иерархии физических, химических и биологических механизмов, наличие белков-аналогов аквапорина 4 (AQP4), образующих водопроводящие каналы; энергоэффективность и энергозависимость функционирования каналов интерстиция с биофизической точки зрения.

Финансирование: Исследование поддержано Государственным заданием НИИКЭЛ-филиал ИЦиГ СО РАН (№ FWNR-2022-0012).

Interstitium: biofeedback and drainage transport of fluids, crystalloids, biopolymers and cells

Letyagin A.

Institute of Cytology and Genetics, SB RAS, Novosibirsk, Russia

Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, SB RAS, Novosibirsk, Russia

letyaginay@bionet.nsc.ru

Key words: interstitium; interstitial fluid; long-distance extravascular channels; drainage capabilities; visualization; biofeedback

Motivation and Aim: The interstitium, as a component of connective tissue, diffuses throughout the body in the form of a spatial structure, contacts all tissues, and ensures the movement of fluids, crystalloids, biopolymers and cells. In addition, interstitial fluid moving through fibrous matrices and channels of interstitial tissue (= long-distance extravascular pathways) over sufficiently long distances can be a conductor for

electromagnetic signals of various frequencies and intensities. Analysis of the structure and functioning of the glycocalyx of endothelial cells of the venous part of capillaries and venules, and lymphatic capillaries and vessels, data on changes in the lymphatic system in deep-sea animals and in humans during orbital flight (formation of gravitational lymphedema) raised the question of revising Starling's scheme of mass transfer of interstitial fluid (ISF) in the microcirculatory compartment of the interstitium. Until recently, the mechanism for the good effect of compression therapy for lymphedema, when regional lymphatic vessels and nodes are subtotally hypoplastic, was unclear.

Methods and Algorithms: In the scientific literature in the last 10–15 years, data have been obtained for a new interpretation of the morphological picture of the interstitium using technologies: “classical” injection of ink microparticles in combination with phase-contrast microscopy and immunohistochemistry; intravital fluorescent endostereomicroscopy (pCLM) *in vivo* (including on humans) with various fluorescent tracers (fluorescein, fluorescein isothiocyanate, ferrocyanide); scanning (SEM) and transmission (TEM) electron microscopy; confocal laser scanning microscopy (CLSM); intravital magnetic resonance imaging (MRI) with Gd-containing contrast agents. 3D reconstruction of images of interstitial channels showed their presence at the local (regional) and organismal (“long-distance extravascular pathways”) level. Each pathway has three parts:

- (1) Diffuse (unrecognizable) interstitium with network-like fibrous matrices and an interphase zone segregating the ISF;
- (2) Perineural, paravenous, paraarterial, and perifascial long-distance transport pathways for ISF;
- (3) The absorption zone of ISF in the diffuse interstitium of organs capable of utilizing, metabolizing or excreting part of the ISF and metabolites dissolved in it into the external environment.

The number of these works is naturally increasing, including in the world's leading journals (Nature, Scientific Reports). However, these publications came under criticism: a discussion in the pages of the European Journal of Anatomy (the official journal of the Spanish Association of Anatomy) concluded that the “ground substance” is identified with the “tissue fluid” (ISF), in which the fibrous meshwork is immersed connective tissue, and the “holes” shown during intravital microscopy and in cryofixed samples have a size of up to 20–70 μm [1].

Results: The interstitium, as an organ, is the largest in the human body, and the volume of ISF in the interstitium is more than three times that of the cardiovascular and lymphatic systems. It should also be noted that extravascular flows in the perivascular spaces (PVS) of the brain were discovered by Durand-Fardel, Rudolf Virchow and Charles Robin in the mid-19th century, and the perivascular path along the adventitia of the cerebral veins was identified as the glymphatic system of the brain [2, 3]. The conclusion suggests itself that this is a direct analogue of the interstitial channels in the human body.

Conclusion: The new interpretation “legalizes” the third drainage system of the body (“long-distance extravascular pathways” interstitium), where ISF moves along a system of extravascular pathways formed by collagen-elastin fiber matrices, and partly due to fibrocyte membranes. An understanding of the hierarchy of physical, chemical and biological mechanisms is required, the presence of analogue proteins of aquaporin 4

(AQP4) that form water-conducting channels; energy efficiency and energy dependence of the functioning of interstitial channels from a biophysical point of view.

Funding: The study is supported by the State assignment RICEЛ – branch of the Institute of Cytology and Genetics SB RAS (No. FWNR-2022-0012).

Список литературы/References

1. Benias P.C. et al. Structure and Distribution of an Unrecognized Interstitium in Human Tissues. *Sci Rep.* 2018;8(1):4947. doi 10.1038/s41598-018-23062-6
2. Iliff J.J. 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
3. Rennels M.L., Gregory T.F., Blaumanis O.R. et al. Evidence for a ‘Paravascular’ fluid circulation in the mammalian central nervous system, provided by the rapid distribution of tracer protein throughout the brain from the subarachnoid space. *Brain Res.* 1985;326(1):47-63. doi 10.1016/0006-8993(85)91383-6