

# Значение лимфатической системы сердца в развитии и прогрессировании сердечной недостаточности и новых терапевтических подходах ее коррекции при постинфарктном ремоделировании

Корнева Ю. С.<sup>1,2</sup>, Украинец Р. В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. Смоленск;

<sup>2</sup>ОГБУЗ «Смоленский областной институт патологии». Смоленск, Россия

Лимфатические сосуды сердца играют жизненно важную роль в поддержании его гомеостаза как при физиологических, так и при патологических состояниях, обеспечивая своевременный отток метаболитов. Показано, что при инфаркте миокарда и постинфарктном ремоделировании происходит перестройка лимфатического русла, что влечет за собой функциональные нарушения, имеющие большое значение в патогенезе хронической сердечной недостаточности. При этом формируется порочный круг: вследствие прогрессирующего отека миокарда нарастают гипоксия и фиброз интерстициального пространства, усугубляющие отек. Запускаются другие механизмы, связанные с дополнительным повреждением миокарда и снижением его сократительной способности. Нарушение лимфооттока связано с возникновением аритмий. На экспериментальных моделях было показано положительное влияние экзогенной активации лимфангиогенеза в отношении профилактики и лечения сердечной недостаточности, что в дальнейшем может использоваться для коррекции схем лечения. В представленном обзоре рассматривается ремоделирова-

ние лимфатической сети сердца после инфаркта миокарда, а также патогенетические механизмы развития связанных с этим осложнений.

**Ключевые слова:** лимфатические сосуды, лимфангиогенез, инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность.

**Отношения и деятельность:** нет.

**Поступила** 15/05-2019

**Рецензия получена** 10/06-2019

**Принята к публикации** 24/06-2019



**Для цитирования:** Корнева Ю. С., Украинец Р. В. Значение лимфатической системы сердца в развитии и прогрессировании сердечной недостаточности и новых терапевтических подходах ее коррекции при постинфарктном ремоделировании. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(3):2281. doi:10.15829/1728-8800-2020-2281

## The role of the cardiac lymphatic system in the development and progression of heart failure and novel therapeutic approaches for its management in post-infarction cardiac remodeling

Korneva Yu. S.<sup>1,2</sup>, Ukrainets R. V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Smolensk State Medical University. Smolensk; <sup>2</sup>Smolensk Regional Institute of Pathology. Smolensk, Russia

Cardiac lymphatic vessels play a vital role in maintaining homeostasis in both physiological and pathological conditions, providing outflow of metabolites. It has been shown that myocardial infarction and post-infarction cardiac remodeling is accompanied by the lymphatic remodeling, which entails functional disorders and is of great importance in heart failure pathogenesis. As a result of progressive myocardial edema, hypoxia and fibrosis of the interstitial space increase, aggravating edema. Other pathways of additional myocardial damage and contractility reduction are triggered. Lymphatic efflux is associated with arrhythmias. Experimental models showed the positive effect of exogenous activation of lymphangiogenesis in relation to the prevention and treatment of heart failure, which can be further used to improve treatment regimens. This review discusses cardiac lymphatic remodeling after myocardial infarction, as well as the pathogenesis of related complications.

**Key words:** lymphatic vessels, lymphangiogenesis, myocardial infarction, heart failure.

**Relationships and Activities:** none.

Korneva Yu. S.\* ORCID: 0000-0002-8080-904X, Ukrainets R. V. ORCID: 0000-0002-0590-1399.

\*Corresponding author: ksu1546@yandex.ru

**Received:** 15/05-2019

**Revision Received:** 10/06-2019

**Accepted:** 24/06-2019

**For citation:** Korneva Yu. S., Ukrainets R. V. The role of the cardiac lymphatic system in the development and progression of heart failure and novel therapeutic approaches for its management in post-infarction cardiac remodeling. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(3):2281. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2281

ИМ — инфаркт миокарда, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, VEGF — vascular endothelial grow factor.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: ksu1546@yandex.ru

Тел.: +7 (4812) 38-31-02

[Корнева Ю. С.\* — <sup>1</sup>к.м.н., доцент кафедры патологической анатомии, <sup>2</sup>врач-патологоанатом, ORCID: 0000-0002-8080-904X, Украинец Р. В. — ординатор кафедры патологической анатомии, ORCID: 0000-0002-0590-1399].

Инфаркт миокарда (ИМ) и связанное с ним постинфарктное ремоделирование, характеризующееся развитием и прогрессированием хронической сердечной недостаточности (ХСН) и развитием фатальных аритмий, продолжают оставаться значимыми проблемами современной кардиологии, несмотря на значительные достижения в профилактике и лечении этих заболеваний [1-4]. Рассматривая ИМ как заболевание, связанное, в первую очередь, с поражением коронарных артерий, его последствия в виде постинфарктного ремоделирования после организации участка некроза в последнее время связывают также с изменениями со стороны лимфатической сети сердца с развитием ее функциональной несостоятельности и хроническим нарушением лимфооттока, возникающим при воспалении и развитии соединительной ткани [5, 6]. В эксперименте было показано, что блокирование эндогенных факторов, ответственных за лимфангиогенез, ухудшало лимфатический транспорт, способствовало усилению воспалительной реакции в миокарде, приводя к нарастанию дисфункции сердца при ИМ [7]. Возможные механизмы прогрессирующего ухудшения сердечной функции, связанные с этими изменениями, включают увеличение в интерстиции количества метаболитов, обладающих инотропным эффектом, повреждение микроциркуляторного русла и более крупных ветвей коронарных артерий [8, 9], что усугубляет ишемию миокарда. Таким образом, изучение роли лимфатической системы сердца, лимфангиогенеза и его регуляции дает возможность пересмотреть принципы терапевтического воздействия при различных формах ишемической болезни сердца и ХСН для более эффективной профилактики и лечения.

### **Морфофункциональные особенности лимфатической системы сердца**

Лимфатические сосуды сердца играют жизненно важную роль в поддержании гомеостаза при физиологических и патологических состояниях, обеспечивая своевременный отток метаболитов [10]. Наиболее точно изучить анатомию лимфатической системы сердца можно с помощью флуоресцентных методов визуализации, менее информативна инъекция красителей [11]. Обнаруженные в последние десятилетия специфические маркеры, такие как VEGF (vascular endothelial grow factor)-C/VEGFR-3, EphB4/ephrin-B2, Prox-1, подоплантин и Lyve-1, а также VEGF-R3, являющийся специфичным рецептором для эндотелиоцитов лимфатических сосудов, открывают широкие возможности для изучения ремоделирования и регенерации лимфатических сосудов сердца. Блокирование каждого из этих маркеров в экспериментах выявляет сигнальные пути, определяющие формирование лимфатических сосудов сердца [11-13]. Лимфатическая

сеть сердца располагается во всех его слоях, а также в атриовентрикулярных и полулунных клапанах, и представлена лимфатическими капиллярами и собирательными лимфатическими сосудами. В эндокарде лимфатическое капиллярное сплетение лежит параллельно поверхности эндокарда, в плоскости между эндокардом и волокнами Пуркинье [9]. Наибольшая плотность лимфатических капилляров наблюдается в ткани сосочковых мышц и области проводящей системы сердца [14]. Собирающие лимфатические сосуды можно увидеть преимущественно в субэпикардиальных отделах; они объединяются в один или несколько лимфатических стволов, которые дренируются в лимфатические сосуды средостения (правый лимфатический и грудной протоки), а затем в подключичную вену. Клапаны поддерживают ток лимфы в одном направлении, они наиболее многочисленны в лимфатических сосудах эпикарда [9]. Кроме этого, лимфатические сосуды определяются вокруг ветвей коронарных артерий [8]. Эффективность лимфатического оттока зависит как от активного сокращения лимфангионов (активный лимфоотток), так и от сократительной активности миокарда (пассивный лимфоотток): сердечные сокращения обеспечивают внешнее механическое воздействие для эффективного дренажа тканевой жидкости и лимфы [9], что является важной особенностью, запускающей формирование порочного круга при развитии у пациента ХСН того или иного генеза.

### **Изменение лимфатической системы и лимфангиогенез при ИМ**

Исследования демонстрируют связь между лимфангиогенезом и атеросклерозом: лимфатические капилляры обнаружены в области атеросклеротической бляшки, поскольку гладкие миоциты в стенках артерий производят лимфангиогенные факторы, а нарушение лимфангиогенеза может способствовать прогрессированию атеросклеротической бляшки, что само по себе повышает риск развития ИМ [8, 15]. Прекращение коронарного кровотока приводит к некрозу всех структурных элементов миокарда, за которым следует период репарации. При этом отмечается определенный дисбаланс между васкулогенезом и лимфангиогенезом: кровеносные сосуды начинают определяться одновременно с формированием грануляционной ткани, затем по мере формирования и созревания рубца их количество уменьшается. Напротив, лимфатические сосуды появлялись на ранних стадиях формирования грануляционной ткани (с 14 сут.) с последующим нарастанием их количества вплоть до формирования рубца [16, 17]. В периинфарктной зоне в процессе организации ИМ заметно увеличивается количество лимфатических капилляров и сосудов I-III порядков [18], уменьшаясь к 21 сут.

по мере увеличения количества лимфатических сосудов в грануляционной ткани, замещающей очаг некроза [17]. Такие факторы роста как VEGF-A, VEGF-C и VEGF-D стимулируют лимфангиогенез посредством связывания со специфическими рецепторами [10]. Было обнаружено, что жизнеспособные кардиомиоциты вокруг очага некроза синтезируют VEGF-C на всех стадиях организации ИМ [16], кроме того, лимфангиогенезу активно способствует фактор некроза опухоли  $\alpha$ , в обилии выделяющийся из некротизированных клеток в зоне некроза [19], что свидетельствует о биологически детерминированной необходимости стимуляции роста лимфатических сосудов для удаления отечной жидкости, содержащей токсические метаболиты, большое количества белка и макрофаги, удаляющие некротизированные ткани [7], и разобшающей кардиомиоциты, что может стать причиной фатальных аритмий [20] и тяжелой сердечной недостаточности. В периинфарктной зоне также повышается экспрессия таких стимуляторов лимфангиогенеза, как VEGF-D, Pгох-1, Lyve-1 [21]. Доказано, что у пациентов с подозрением или наличием поражения коронарных артерий низкая концентрация VEGF-C в крови связана с более высокой смертностью [22]. VEGF-R3 является ключевой молекулой, регулирующей развитие лимфатических сосудов. Экспериментальная инактивация VEGF-R3 вызывала изменение структуры лимфатической сети сердца и повышала смертность экспериментальных животных после ИМ [23]. В формирующейся грануляционной ткани более чем в 3 раза увеличивается количество подоплатин-позитивных клеток, экспрессирующих VEGF-R3, некоторые из которых экспрессируют рецептор мезенхимальных прогениторных клеток PDGF-Ra. Впоследствии они станут источником формирования рубцовой ткани, другие экспрессируют рецептор для Pгох-1, определяющий выживание эндотелиоцитов лимфатических сосудов [24]. Интересно, что введение мышам с моделированным ИМ прогениторных эндотелиальных клеток приводило к снижению экспрессии лимфангиогенных факторов, уменьшению площади лимфатических капилляров в периинфарктной зоне, одновременно было отмечено нарастание сердечной недостаточности [21]. Хотя возникновение ИМ индуцирует начало мощного лимфангиогенеза, наряду с этим происходит патологическое ремоделирование эпикардиальных преколлекторных и коллекторных сосудов, что приводит к снижению функциональных возможностей лимфатической системы сердца. Как следствие — отек миокарда сохраняется в течение нескольких месяцев после ИМ, захватывая в т.ч. интактный миокард, что еще больше ухудшает сердечную функцию [25].

Таким образом, ремоделирование лимфатического русла направлено на восстановление баланса

интерстициальной жидкости в миокарде, цель которого — максимально возможное сохранение функциональных способностей сердца. Однако развитие склероза и ремоделирование лимфатических коллекторов приводит к формированию хронического отека миокарда, что ускоряет развитие и декомпенсацию ХСН.

### **Патологическое ремоделирование лимфатической системы сердца в постинфарктный период и его роль в формировании ХСН**

Ремоделирование миокарда и его лимфатической системы после рубцевания области инфаркта необратимо нарушает эффективность его сократительной функции, поскольку формирование рубца запускает порочный круг: вследствие прогрессирующего отека миокарда нарастает гипоксия и фиброз интерстициального пространства, усугубляющий отек [26, 27]. При моделировании хронической правожелудочковой недостаточности определили повышение количества матричной рибонуклеиновой кислоты пролил-4-гидроксилазы, ответственной за синтез коллагена, уже через 3 сут. после лигирования легочной артерии с последующим увеличением количества коллагена I и III типов [28]. Патологические эффекты хронического отека миокарда связаны с увеличением его жесткости из-за избытка воды, что повышает потребности миокарда в энергии, а также с расширением за счёт накопления жидкости интерстициального пространства, что приводит к ишемии за счет увеличения расстояния для диффузии кислорода [27]. Длительно существующая лимфедема миокарда приводит к нарушению работы капилляров, что усугубляет ишемию и добавляет, тем самым, еще одно патогенетическое звено в прогрессирование ХСН и усугубление порочного круга [29]. При компьютерной томографии грудной клетки у пациентов с фракцией выброса <35% выявлены увеличенные лимфатические узлы средостения, чаще всего в предтрахеальной группе, у 81% обследованных [30]. Также при экспериментальном лимфостазе наблюдается нарушение кардиостимулирующей функции синусового узла с последующими нарушениями проводимости и развитием аритмий [20], наличие которых, как известно, вносит свой вклад в прогрессирование ХСН. Аналогичный эффект отмечен вследствие механического нарушения путей оттока лимфы из сердца в медиастинальные лимфатические коллекторы у пациентов после удаления легкого [9]. Такие наблюдения, наиболее вероятно, связаны с той анатомической особенностью, что в области проводящей системы сердца имеется наибольшая плотность лимфатических капилляров. Помимо этого, нарушение функции лимфатических сосудов, дренирующих эпикардиальные коронарные артерии, может быть предрасполагающим фактором,

усугубляющим атеросклероз и, соответственно, ишемию миокарда [8, 31]. Исследование сердец у пациентов, подвергшихся трансплантации сердца, показало, что преобладающим механизмом лимфангиогенеза при терминальной сердечной недостаточности является аппозиционный рост исходных лимфатических сосудов, а не их формирование *de novo* из плюрипотентных стволовых клеток или прорастания из уже существующих венозных сосудов [32, 33]. В очагах отека миокарда определяются расширенные лимфатические капилляры с несколько вдавленными стенками и множественными открытыми контактами между эндотелиоцитами, что свидетельствует о попытке активно выполнять свою дренажную функцию [34]; кроме того, как при хронических, так и острых формах ишемической болезни сердца увеличивается количество лимфатических сосудов в эпикарде [35]. В дальнейшем происходит фибрирование интерстициального пространства за счет разрастания коллагеновых волокон [36]. В этих участках лимфатические капилляры немногочисленные и тонкие, что затрудняет адекватный дренаж тканевой жидкости и метаболитов от близлежащих кардиомиоцитов [34].

Таким образом, вторичная лимфедема, формирующаяся в постинфарктном периоде из-за ремоделирования лимфатических сосудов, провоцирует прогрессирование ХСН за счет нескольких механизмов, затрагивающих различные структуры и функции сердца.

### **Возможности терапевтической коррекции дисбаланса лимфоттока для лечения ИМ и ХСН**

Рассмотренные теоретические аспекты подтверждают значимость лимфатической системы сердца в становлении и прогрессировании сердечной патологии. Экспериментально показано, что терапевтическая коррекция морфофункциональных нарушений лимфатической системы сердца при различных заболеваниях, сопровождаемых отеком миокарда, благоприятно сказывается на его сократительной активности и снижает темпы прогрессирования заболеваний [37]. Показано, что при активном дренировании лимфы у пациентов с ХСН ее клинические проявления заметно уменьшались [38]. Экспериментальная активация рецепторов кардиомиоцитов к эстрогену усиливает лимфангиогенез в периинфарктной зоне и уменьшает размер рубца [39]. Используя гиалуронидазу на модели ИМ у собак, исследователи обнаружили ее благоприятное влияние на миокард после ишемии-реперфузии за счет нивелирования отека и сохранения сердечной функции [40]. Аналогичный эффект был достигнут при применении сульфата гепарина, который путем фосфорилирования активирует VEGF-R3 для взаимодействия с VEGF-C, дополнительно стимулирует

лимфангиогенез и улучшает дренажную функцию при ИМ [41]. В настоящее время большое количество исследований посвящено изучению терапевтических эффектов активации лимфангиогенеза при ИМ и ХСН за счет применения VEGF-C [11, 42] и белков, входящих в состав его рецептора [25] в виде интрамиокардиальных инъекций; инъекции EphB4 в миокард также улучшают регенерацию лимфатических сосудов у мышей с ИМ [11]. Известно, что экзогенная активация лимфангиогенеза способствует более эффективной компенсации уже имеющейся сердечной недостаточности и снижает темпы развития гипертрофии миокарда [35]. Применяя этот фактор роста в эксперименте, наблюдали быстрое разрешение острого воспаления при ИМ за счет эффективного дренажа жидкости и подавления воспаления [1, 23]: стимуляция сердечного лимфангиогенеза с помощью VEGF-C улучшает удаление воспалительных клеток после ИМ в лимфатические узлы средостения, и этот процесс зависит от рецептора Lyve-1. Его экспериментальное блокирование у мышей предотвращает контакт и транзит лейкоцитов через эндотелий лимфатических капилляров, что приводит к обострению хронического воспаления и длительному ухудшению сердечной функции [1].

Используя модель мышей, нокаутированных по апелину (angiotensin receptor-like 1), исследователи выявили морфологические и функциональные дефекты лимфатической системы, связанные с провоспалительным статусом. Дефицит апелина увеличивал экспрессию лимфангиогенных факторов роста VEGF-C и VEGF-D, и усиливал лимфангиогенез после ИМ. И наоборот, избыточная экспрессия апелина в ишемизированном сердце сопровождалась восстановлением функционального состояния лимфатической системы, уменьшением ремоделирования матрикса и воспаления. *In vitro* воздействие апелина предотвращает нарушение клеточных соединений в лимфатических эндотелиальных клетках, вызванное гипоксией. Таким образом, апелин может стать новым кандидатом для предотвращения патологического ремоделирования лимфатической системы [6].

Самые последние исследования в отношении коррекции лимфоттока посвящены изучению белка аденомедулина (фактора, секретируемого эпикардом, и ответственного за лимфангиогенез). Сверхэкспрессия у мышей его гена усиливала лимфангиогенез и улучшала сердечную функцию после перенесенного ИМ через регуляцию коннексинов 43, что также может использоваться в качестве терапевтической коррекции [43].

### **Заключение**

Лимфатические сосуды сердца являются необходимым компонентом, регулируя баланс интер-

стициальной жидкости и помогая избежать критических функциональных нарушений в работе сердца при различных патологических процессах. Однако постинфарктное ремоделирование вызывает необратимые изменения в лимфатической сети сердца, что приводит к развитию интерстициального отека и вызванного им интерстициального фиброза, что, в конечном итоге, способствует становлению и усугублению ХСН. Медикаментозная активация лимфангиогенеза в настоящее время является одним из перспективных методов терапии в раннем постинфарктном периоде, а активная под-

держка уже ремоделированной лимфатической системы сердца способствует более эффективной компенсации ХСН. Открытие новых патогенетических механизмов уже давно известных и, на первый взгляд, достаточно изученных патологий позволяет взглянуть под другим углом на возможность их профилактики, лечения, а также откорректировать имеющиеся схемы терапии.

**Отношения и деятельность:** авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## Литература/References

- Vieira JM, Norman S, Villa Del Campo C, et al. The cardiac lymphatic system stimulates resolution of inflammation following myocardial infarction. *J Clin Invest*. 2018;128(8):3402-12. doi:10.1172/JCI97192.
- Curley D, Lavin Plaza B, Shah AM, et al. Molecular imaging of cardiac remodeling after myocardial infarction. *Basic Res Cardiol*. 2018;113(2):10. doi:10.1007/s00395-018-0668-z.
- Castelvecchio S, Careri G, Ambrogi F, et al. Myocardial scar location as detected by cardiac magnetic resonance is associated with the outcome in heart failure patients undergoing surgical ventricular reconstruction. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2018;53(1):143-9. doi:10.1093/ejcts/ezx197.
- Horckmans M, Ring L, Duchene J, et al. Neutrophils orchestrate post-myocardial infarction healing by polarizing macrophages towards a reparative phenotype. *Eur Heart J*. 2017;38(3):187-97. doi:10.1093/eurheartj/ehw002.
- Brakenhielm E, Alitalo K. Cardiac lymphatics in health and disease. *Nat Rev Cardiol*. 2019;16(1):56-68. doi:10.1038/s41569-018-0087-8.
- Tatin F, Renaud-Gabardos E, Godet AC, et al. Apelin modulates pathological remodeling of lymphatic endothelium after myocardial infarction. *JCI Insight*. 2017;2(12):e93887. doi:10.1172/jci.insight.93887.
- Shimizu Y, Polavarapu R, Eskla KL, et al. Impact of Lymphangiogenesis on Cardiac Remodeling After Ischemia and Reperfusion Injury. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(19):e009565. doi:10.1161/JAHA.118.009565.
- Dashkevich A, Hagl C, Beyersdorf F, et al. VEGF Pathways in the Lymphatics of Healthy and Diseased Heart. *Microcirculation*. 2016;23(1):5-14. doi:10.1111/micc.12220.
- Cui Y. The role of lymphatic vessels in the heart. *Pathophysiology*. 2010;17:307-14. doi:10.1016/j.pathophys.2009.07.006. Epub 2009 Nov 25.
- Dennis J, Wang M. An overview of lymphatic vessels and their emerging role in cardiovascular disease. *J Cardiovasc Dis Res*. 2011;2(3):141-52. doi:10.4103/0975-3583.85260.
- Zhang Y, Bai Y, Jing Q, et al. Functions and Regeneration of Mature Cardiac Lymphatic Vessels in Atherosclerosis, Myocardial Infarction, and Heart Failure. *Lymphat Res Biol*. 2018;16(6):507-15. doi:10.1089/lrb.2018.0023.
- Martinez-Corral I, Stanczuk L, Frye M, et al. Vegfr3-CreER T2 mouse, a new genetic tool for targeting the lymphatic system. *Angiogenesis*. 2016;19(3): 433-45. doi:10.1007/s10456-016-9505-x. Epub 2016 Mar 18.
- Adamczyk LA, Gordon K, Kholová I, Meijer-Jorna LB, et al. Lymph vessels: the forgotten second circulation in health and disease. *Virchows Arch*. 2016; 469(1):3-17. doi:10.1007/s00428-016-1945-6. Epub 2016 May 12.
- Karunamuni G. The cardiac lymphatic system: An overview. New York: Springer Science+Biseness Media, 2013 p. 184. ISBN 978-1-4614-6773-1.
- Nakano T, Nakashima Y, Yonemitsu Y, et al. Angiogenesis and lymphangiogenesis and expression of lymphangiogenic factors in the atherosclerotic intima of human coronary arteries. *Hum Pathol*. 2005;36:330-40. doi:10.1016/j.humpath.2005.01.001.
- Ishikawa Y, Akishima-Fukasawa Y, Ito K, et al. Lymphangiogenesis in myocardial remodelling after infarction. *Histopathology*. 2007;51:345-53. doi:10.1111/j.1365-2559.2007.02785.x.
- Sun QN, Wang YF, Guo ZK. Reconstitution of myocardial lymphatic vessels after acute infarction of rat heart. *Lymphology*. 2012;45(2):80-6.
- Stolyarov VV, Lushnikova EL, Zuevskii VP, et al. Morphometric analysis of the lymph system in rat heart during myocardial infarction. *Bull Exp Biol Med*. 2002;134(8):233-6. (In Russ.) Столяров В. В., Лушников Е. Л., Зуевский В. П., и др. Морфометрический анализ лимфатической системы сердца крыс при инфаркте миокарда. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2002;134(8):233-36.
- Hong H, Jiang L, Lin Y, et al. TNF-alpha promotes lymphangiogenesis and lymphatic metastasis of gallbladder cancer through the ERK1/2/AP-1/VEGF-D pathway. *BMC Cancer*. 2016;16(1):240. doi:10.1186/s12885-016-2259-4.
- Solti F, Jellinek H, Gloviczki P, et al. Lymphatic cardiomyopathy: cardiac lymphostasis in the pathogenesis of arrhythmias. *Cor Vasa*. 1982;24(4):259-66.
- Park JH, Yoon JY, Ko SM, et al. Endothelial progenitor cell transplantation decreases lymphangiogenesis and adverse myocardial remodeling in a mouse model of acute myocardial infarction. *Exp Mol Med*. 2011;43:479-85. doi:10.3858/emmm.2011.43.8.054.
- Wada H, Suzuki M, Matsuda M, et al. VEGF-C and Mortality in Patients With Suspected or Known Coronary Artery Disease. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(21):e010355. doi:10.1161/JAHA.118.010355.
- Vuorio T, Ylä-Herttuala E, Laakkonen JP, et al. Downregulation of VEGFR3 signaling alters cardiac lymphatic vessel organization and leads to a higher mortality after acute myocardial infarction. *Sci Rep*. 2018;8(1):16709. doi:10.1038/s41598-018-34770-4.
- Cimini M, Cannatà A, Pasquinelli G, et al. Phenotypically heterogeneous podoplanin-expressing cell populations are associated with the lymphatic vessel growth and fibrogenic responses in the acutely and chronically infarcted myocardium. *PLoS One*. 2017;12(3):e0173927. doi:10.1371/journal.pone.0173927.
- Henri O, Pouehe C, Houssari M, et al. Selective Stimulation of Cardiac Lymphangiogenesis Reduces Myocardial Edema

- and Fibrosis Leading to Improved Cardiac Function Following Myocardial Infarction. *Circulation*. 2016;133(15):1484-97. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020143.
26. Geissler HJ, Bloch W, Förster S, et al. Morphology and density of initial lymphatics in human myocardium determined by immunohistochemistry. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2003;51(5):244-8. doi:10.1055/s-2003-43080.
27. Mehlhorn U, Geissler HJ, Laine GA, et al. Myocardial fluid balance. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2001;20:1220-30. doi:10.1016/s1010-7940(01)01031-4.
28. Davis KL, Laine GA, Geissler HJ, et al. Effects of myocardial edema on the development of myocardial interstitial fibrosis. *Microcirculation*. 2000;7(4):269-80.
29. Solti F, Ungváry G, Gloviczki P, et al. The effect of cardiac lymphostasis on the microcirculation of the heart: effect of cardiac lymphoedema on the development of an arteriovenous shunt circulation. *Lymphology*. 1981;14(3):122-6.
30. Ery WK, Borders RJ, Outwater EK, et al. Location, size, and distribution of mediastinal lymph node enlargement in chronic congestive heart failure. *J Comput Assist Tomogr*. 2003;27(4):485-9. doi:10.1097/00004728-200307000-00005.
31. Eliska O, Eliskova M, Miller AJ. The absence of lymphatics in normal and atherosclerotic coronary arteries in man: a morphologic study. *Lymphology*. 2006;39(2):76-83.
32. Dashkevich A, Bloch W, Antonyan A, et al. Morphological and quantitative changes of the initial myocardial lymphatics in terminal heart failure. *Lymphat Res Biol*. 2009;7(1):21-7. doi:10.1089/lrb.2008.1010.
33. Dashkevich A, Bloch W, Antonyan A, et al. Immunohistochemical study of remodeling of myocardial lymphatic and blood microvascular structures in terminal heart failure: differences between ischemic and dilated cardiomyopathy. *Lymphology*. 2010;43(3):110-7.
34. Marchetti C, Poggi P, Calligaro A, et al. Lymphatic system in human dilated cardiomyopathy. *J Submicrosc Cytol Pathol*. 1988;20(4):701-8.
35. Kholová I, Dragneva G, Cermáková P, et al. Lymphatic vasculature is increased in heart valves, ischaemic and inflamed hearts and in cholesterol-rich and calcified atherosclerotic lesions. *Eur J Clin Invest*. 2011;41(5):487-97. doi:10.1111/j.1365-2362.2010.02431.x.
36. Laine GA, Allen SJ. Left ventricular myocardial edema. Lymph flow, interstitial fibrosis, and cardiac function. *Circ Res*. 1991;68(6):1713-21.
37. Vuorio T, Tirronen A, Ylä-Herttua S. Cardiac Lymphatics — A New Avenue for Therapeutics? *Trends Endocrinol Metab*. 2017;28(4):285-96. doi:10.1016/j.tem.2016.12.002.
38. Witte MH, Dumont AE, Clauss RH, et al. Lymph circulation in congestive heart failure: effect of external thoracic duct drainage. *Circulation*. 1969;39(6):723-33. doi:10.1161/01.cir.39.6.723.
39. Mahmoodzadeh S, Leber J, Zhang X, et al. Cardiomyocyte-specific Estrogen Receptor Alpha Increases Angiogenesis, Lymphangiogenesis and Reduces Fibrosis in the Female Mouse Heart Post-Myocardial Infarction. *J Cell Sci Ther*. 2014;5:153. doi:10.4172/2157-7013.1000153.
40. Yotsumoto G, Moriyama Y, Yamaoka A, et al. Experimental study of cardiac lymph dynamics and edema formation in ischemia/reperfusion injury--with reference to the effect of hyaluronidase. *Angiology*. 1998;49(4):299-305. doi:10.1177/000331979804900408.
41. Johns SC, Yin X, Jeltsch M, et al. Functional Importance of a Proteoglycan Co-Receptor in Pathologic Lymphangiogenesis. *Circ Res*. 2016;119(2):210-21. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.308504.
42. Garmy-Susini B, Pizzinat N, Villeneuve N, et al. Cardiac lymphatic system. *Med Sci (Paris)*. 2017;33(8-9):765-70. doi:10.1051/medsci/20173308022.
43. Trincot CE, Xu W, Zhang H, et al. Adrenomedullin Induces Cardiac Lymphangiogenesis After Myocardial Infarction and Regulates Cardiac Edema Via Connexin 43. *Circ Res*. 2019;124(1):101-13. doi:10.1161/CIRCRESAHA.118.313835.