

## ЛИМФОТРОПНАЯ ТЕРАПИЯ: ИСТОРИЯ, ДОСТИЖЕНИЯ, ПЕРСПЕКТИВЫ

Н.А. Гаряева, ООО «Международный Центр Клинической Лимфологии»

И.Г. Завгородний, ООО «Международный Центр Клинической Лимфологии»

К.П. Гаряев, ООО «Международный Центр Клинической Лимфологии»

### Для цитирования:

Гаряева Н.А., Завгородний И.Г., Гаряев К.П. Лимфотропная терапия: история, достижения, перспективы // Вестник Пермского федерального исследовательского центра. – 2023. – № 2. – С. 17–26.  
<https://doi.org/10.7242/2658-705X/2023.2.2>

В статье приводится роль советской, российской и европейской школ лимфологов в развитии лимфотропной терапии как метода лекарственной коррекции структур и функций лимфатической системы и влияния лимфотропной терапии на патогенез инфекционных, дегенеративных, аллергических и аутоиммунных заболеваний в контексте морфологии и физиологии лимфатической системы. Сообщаются данные об эффективности лимфотропной терапии, основанные на роли лимфатической системы в механизмах развития эндогенной интоксикации; местные и системные эффекты лимфотропной терапии, обусловленные морфофункциональными особенностями самой лимфатической системы. Лимфотропная терапия рассматривается как альтернативный способ доставки модифицированных лекарственных препаратов к очагу поражения по путям сосудистого (лимфатического) и внесосудистого (интерстициального) транспорта. Приводится обзор внедрений лимфотропной терапии в различные области клинической практики. Кроме того, авторы анализируют проблемы и перспективы дальнейших исследований применения метода в России и в мире.

**Ключевые слова:** лимфология, патогенез, непрямая эндолимфатическая терапия, лимфотропная терапия, лимфатический регион, интерстиций, интерстициальный транспорт, лимфотропная интерстициальная инъекция, лекарственный раствор.

### **Лимфатическая система и патогенез заболеваний**

Лимфология является интегральной медицинской наукой и занимается изучением системы лимфатического сосудистого и внесосудистого транспорта и системы лимфоидных органов, объединяемых учеными в лимфатическую систему. Лимфатическая система обеспечивает важные функции: дренажную, детоксикационную, иммунную, метаболическую и

водный баланс в тканях [20, 41]. Структурное и функциональное состояние органов и систем, а также начало, течение и исход заболеваний зависит от адекватной работы лимфатической системы [23].

Помимо патогенеза бактериальных инфекционных заболеваний, распространения онкологического процесса, развития отеков конечностей и органов уже известны данные, что лимфатическая система связана с развитием атеросклероза,

сердечной недостаточности, внутривенной гипертензии и др. Так, экспериментальная обструкция лимфатических коллекторов у животных достоверно приводила к усилению атерогенеза [45]. Неадекватность лимфатического дренажа из миокарда и увеличение интерстициального давления негативно влияет на сократительную способность мышцы сердца, усиливая сердечную недостаточность [3, 36]. Лимфатические капилляры присутствуют в твердой мозговой оболочке и отвечают за дренаж ликвора, ослабление которого приводит к внутривенной гипертензии [28]. Нарушение иммунной и детоксикационной функции лимфатической системы способствует возникновению глаукомы, ухудшает прогноз при болезни Альцгеймера [34, 35, 37], рассеянном склерозе [40].

Следовательно, воздействие на структуры и функции лимфатической системы должно являться важным компонентом лечения заболеваний. Однако упоминание лимфатической системы в клинических медицинских дисциплинах встречается только в онкологии, когда стадирование заболевания и выбор тактики лечения зависят от наличия метастазов в регионарных лимфатических узлах. Еще реже лимфатическая система упоминается в качестве объекта терапии: первичный рак лимфатических узлов, первичное или вторичное повреждение лимфатических коллекторов (лимфедема).

Перед медицинской наукой стоит проблема внедрения методов терапевтической коррекции структур и функций лимфатической системы как важного участника патогенеза при лечении острых и хронических заболеваний: инфекционных болезней, атеросклероза, диабета, аутоиммунной патологии и других – в качестве самостоятельной терапевтической мишени.

По данным анализа истории фундаментальной и клинической лимфологии, в Советском Союзе первым малоинвазивным лекарственным методом со своим анатомо-физиологическим обоснованием

и широким клиническим внедрением является метод непрямой эндолимфатической терапии (лимфотропной терапии).

### **Предпосылки возникновения лимфотропной терапии**

Предпосылками возникновения метода лимфотропной терапии являются результаты изучения морфологии и физиологии лимфатической системы. Путь от идеи лекарственного воздействия на структуры и функции лимфатической системы до клинического применения проходил в несколько этапов.

Первый этап (1930–1950 гг.) характеризовался проведением контрастирования нетоксичными красителями элементов лимфатической системы в прижизненных условиях; изучением способности лимфатической системы поглощать и транспортировать не только контрастные вещества, но и фармацевтические субстанции; исследованием связи патогенеза инфекционных заболеваний и лимфатической системы.

Полученные данные показали, что существуют вещества, не проникающие в лимфатическую систему (кристаллоиды) и вещества белкового характера, активно транспортируемые по лимфатической системе. Кроме того, показано, что проникновению в лимфатические капилляры способствует сцепление вещества с белками (Goldstein, 1949).

Вещества, транспортируемые по лимфатической системе, условно были названы «лимфотропными». Этот термин впервые встречается в работах чешского исследователя Прокопа Малека, когда он поднимает вопрос о необходимости влияния на инфекционные процессы через пути распространения инфекций по лимфатической системе. Он также обозначает проблему изначального отсутствия «лимфотропности» у большинства антибактериальных препаратов для достижения нужной концентрации в лимфатических узлах [6]. В этот период уже стало известно, что неполное уничтожение микроорганизмов связывают с недостаточностью

концентрации лекарственных веществ в лимфатических узлах (Schachter, 1948; Планелес, 1950 и др.).

В течение второго этапа эксперименты по патофизиологическому обоснованию прямой эндолимфатической терапии (1950 – 1980 гг.) связаны с введением лекарственных веществ интранодулярно (в лимфатический узел) или непосредственно в лимфатический сосуд путем его пункции и катетеризации. В этот период проведены исследования широких групп препаратов: цитостатиков, иммуномодуляторов, антибиотиков [19].

Однако в этот период формирования и развития клинической лимфологии стало понятно, что метод прямой эндолимфатической терапии, несмотря на свой лечебный эффект, достаточно инвазивен, требует навыков микрохирургии, поэтому не может быть широко использован в первичном здравоохранении [24].

В то же время накопленные данные позволили сделать вывод о возможности фармакологической коррекции структур и функций лимфатического региона, не прибегая непосредственно к пункции лимфатического сосуда или лимфатического узла. Этот подход получил название «метод непрямой эндолимфатической терапии» или позднее – «лимфотропной терапии» [11, 12].

Приказом Минздрава СССР № 722 от 23.05.1986 г. рекомендовано широкое внедрение методов практической лимфологии в практическое здравоохранение, в том числе лимфотропной терапии, а в 1987 г. Минздравом СССР издано и утверждено соответствующее инструктивное письмо [24].

#### **Лимфотропная терапия: медицинский смысл**

Разработанная Ю.И. Бородиным теория лимфатического региона – фундаментальное обоснование лимфотропной терапии [18]. Суть этой теории сводится к следующему: каждый орган или анатомическая область тела имеют свой лимфатический регион, состоящий из интерсти-

ция (околочлеточное пространство), лимфатических капилляров, сосудов и лимфатических узлов.

Лимфотропная терапия подразумевает интерстициальное введение лекарственной смеси с двумя терапевтическими целями: воздействия на структуры и функции собственно лимфатического региона [23] и создания лекарственного депо приближенно к пораженному органу. Состав лекарственной смеси выбирается в зависимости от характера патологии и искомого терапевтического действия [11].

В фармакологии известны различные способы системного лекарственного введения (например, перорального, внутривенного, внутримышечного) и местного лекарственного воздействия (например, внутрисуставного, внутрикостного введения). Лимфотропное введение по своей технологической и смысловой направленности может быть детализировано как местная интерстициальная лимфотропная инъекция.

«Интерстициальность» указывает на создание лекарственного депо в интерстиции лимфатического региона пораженного органа или скомпрометированной анатомической области для последующего насыщения лимфатической системы из этого лекарственного депо, а также для достижения лекарственной субстанцией пораженного очага по каналам интерстициального транспорта [4].

Местная или локальная инъекция определяет преимущественно местный эффект проводимой терапии. Следует отметить, что интерстициальное введение не обязательно является подкожным в его классическом понимании с точки зрения глубины проникновения иглы (под кожу, но не в мышцу). Интерстициальная инъекция может проводиться ретробульбарно, внутривенно, в некоторых случаях – внутримышечно, во время проведения хирургических операций на органах брюшной полости – в образования брюшины (связки, брыжейки, сальник).

«Лимфотропность» накладывает ограничения на параметры самой лекарственной смеси, которая не должна оказывать

повреждающее действие на интерстиций зоны введения и блокировать интерстициальный транспорт. Кроме того, понятие «лимфотропность» указывает на направленность терапевтического действия на лимфатический регион органа.

Эффективный транспорт лимфы и содержащегося в ней лекарственного препарата осуществляется благодаря активным сокращениям лимфангионов – структурно-функциональных единиц лимфатического сосуда. Фармакологически возможно влиять на транспортную функцию, ускоряя продвижение лекарства к регионарному лимфатическому узлу или замедляя моторику лимфангионов, что позволяет обеспечивать большее распространение лекарственной смеси по интерстицию и более длительное нахождение лекарства в инициальном звене лимфатического региона [13].

Таким образом, лимфотропная терапия подразумевает, что целевая лекарственная смесь предварительно прошла исследование *in vitro* на предмет гидравлической проводимости через интерстиций с определением эффектов морфофункционального состояния интерстиция [8]. Предпочтительно также наличие хромотографической оценки концентрации компонентов лекарственной смеси для оценки местной и системной лекарственной нагрузки и планирования дозозависимого эффекта [8]. Таким образом, соблюдение методологии создания модифицированных лекарственных растворов для лимфотропного введения является необходимым условием безопасности и эффективности лимфотропного введения.

#### **Лимфотропная терапия – экспериментальные и клинические данные**

В настоящее время распространено применение метода лимфотропной терапии с использованием антибиотиков при ЛОР-патологии с введением лекарственной смеси, преимущественно в зону поднижнечелюстных лимфоузлов [21]. Лимфотропное применение антибиотиков, например цефтриаксона, у детей при лече-

нии бактериальной ангины приводило к значимому сокращению сроков лечения на фоне снижения среднесуточной дозы антибиотика до  $\frac{1}{3}$  от рекомендованной [9].

Показана способность гормональных и иммуностропных препаратов при лимфотропном введении в дозировках  $\frac{1}{3}$  –  $\frac{1}{5}$  от суточной дозы в короткий срок купировать симптомы аллергических заболеваний респираторного тракта у детей, в т.ч. бронхиальной астмы в период обострения [1, 10].

Наряду с другими исследованиями в отношении лимфотропного лечения туберкулеза легких и других бронхолегочных болезней [15, 16, 17], для лечения туберкулеза легкого проводилось исследование лимфотропного введения изониазида. Показано, что лимфотропное введение 1% и 10%-ного изониазида позволило создать значимо более высокие и длительно сохраняющиеся концентрации антибиотика в корнях легкого и регионарных лимфоузлах, превышающие бактериостатические, по сравнению с внутримышечным или внутривенным введением, на фоне меньших токсических эффектов [18, 29].

В онкологии приведена доказательная база возможности лимфотропного введения смеси цитостатиков: циклофосфана, метотрексата, 5-фторурацила на предмет морфофункциональной сохранности интерстиция зоны лимфотропного введения при условии кратно сниженной разовой и курсовой дозы цитостатиков. В результате клинической апробации получены данные о достижении искомого лечебного эффекта у пациентов с низким уровнем побочных эффектов [42].

В хирургии и флебологии получены данные физиологических экспериментов, свидетельствующие о том, что сократительная активность лимфангионов может быть индуцирована фармакологическим воздействием альфа-адреномиметика [27]. Испытания лимфотропного введения лекарственной смеси с вхождением мезатона в клинику продемонстрировали положительный эффект с уровнем ответа на лечение 90% в виде уменьшения лимфатического отека конечности в течение

первого курса лечения [38]. Лимфотропная терапия использовалась в лечении постоперационной лимфедемы нижнечелюстной области [43].

Показана возможность создавать эффективное лекарственное депо лекарственной смеси нестероидных противовоспалительных препаратов, анестетиков, кортикостероидов посредством лимфотропной инъекции в область межкостного пространства у онкологических пациентов с выраженным болевым синдромом, что приводило к значимому уменьшению болевого синдрома на фоне неэффективности перорального приема, становилось доступно снижение дозы или полная отмена наркотических анальгетиков [5].

В кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии лимфологический и иммунологический патогенез атеросклероза, при котором перекисное окисление липидов и неадекватность функций лимфатической системы приводят к росту размера атеросклеротической бляшки, обуславливает возможность лимфотропного введения метаболитов, антигипоксантов и антиоксидантов в лимфатический регион пораженных артерий. Клиническая апробация показала высокую корреляцию между количеством проведенных лимфотропных инъекций и уменьшением стеноза артерий [7].

В эксперименте на крысах показано, что при инфицировании патогенной флорой полости матки достоверно снижается корково-мозговой индекс регионарных лимфатических узлов. Несмотря на проведение экспериментальной внутримышечной антибиотикотерапии, происходило разрастание соединительной ткани в лимфатических регионарных узлах матки, а склерозирование последних, безусловно, отражается на иммунологической и лимфодренажной функции лимфатического региона матки. Проведение лимфотропной антибиотикотерапии позволяло восстановить показатель корково-мозгового индекса лимфоузла, фиброзирование соединительнотканного матрикса не происходило [6]. На основании этих и других данных проводилось внедрение

лимфотропного введения в гинекологии с положительным эффектом [14]. Данное клиничко-экспериментальное исследование позволяет понять механизм хронизации бактериальных инфекций. Также известны внедрения лимфотропного введения лекарственных комбинаций в клиническую практику в офтальмологии [32], общей хирургии [31] и других отраслях медицины.

### **Проблемы и условия развития лимфотропной терапии в России и мире**

По теме эндолимфатической терапии в период 1960 – 1980 гг. исследования преимущественно проводились на территории СССР и Чехословакии. Большинство публикаций осуществлялись на русском языке и не переводились на английский язык; они не содержатся в электронных базах медицинских библиотек, о чем свидетельствует сравнительный информационный поиск по Национальной медицинской библиотеке: обнаруживается только 53 вхождения по поисковым запросам «лимфотропная терапия» или «лимфотропная инъекция» – все публикации на русском языке [26].

Дальнейшее развитие концепции лимфотропной терапии в 1990–2010 гг. происходило в ином климате финансирования и межведомственного взаимодействия. Координация исследовательской, образовательной и клинической работы между научными, образовательными и медицинскими учреждениями ввиду их разной подчиненности и разных уставных целей не производилась. В условиях такой конъюнктуры процесс зарождения научной гипотезы, проведение фундаментальных доклинических исследований, клинических исследований, внедрение их в практику лечебных учреждений, внесение необходимых дополнений в программы высшего и последиplomного медицинского образования для дальнейшего распространения технологий и преемственности становится крайне сложной и длительной задачей.

Многоэтапность этого процесса является сдерживающим фактором развития и внедрения новых методов лимфотропной терапии, несмотря на большое количество гипотез, подлежащих тестированию, например, лечения болезни Альцгеймера путем лимфатического дренажа при накоплении бета-амилоида в тканях головного мозга; снижения влияния герпесвирусов на формирование нейровоспаления и внутричерепной гипертензии – вероятных причин симптомов аутизма.

Вторым сдерживающим фактором выступает широта и специфика научного поля, диктующая необходимость наличия оснащенной базы для морфологических, физиологических, патологических, биохимических методов исследований, а не только доступ к клинической базе.

Третьим барьером развития следует отметить существующую в фармацевтической промышленности парадигму необходимости проведения клинических исследований в качестве обязательного условия для внесения изменения в инструкцию. В противном случае применение метода является затруднительным в практике врача. Лимфотропная терапия подразумевает новый объект лечения (назначение) – структуры и функции лимфатической системы пораженного органа; иной путь введения лекарственных веществ (способ применения) – чаще схожий с подкожным; сниженную дозировку используемых лекарственных средств –  $\frac{1}{2}$  или  $\frac{1}{4}$  рекомендованной разовой дозы. Следовательно, отступление от инструкции будет считаться отступлением от стандартов, вызывать юридические риски, не будет подлежать оплате со стороны страховых компаний.

Причина заключается в правовом поле, сформированном Федеральным законом об обращении лекарственных средств, который требует участия фармацевтической компании. Таким образом, для проведения клинических исследований только одной нозологии, где допустимо использование пяти различных антибактериальных препаратов, необходи-

мо привлечение до пяти различных фармацевтических компаний-производителей для согласования таких исследований в Министерстве здравоохранения. В связи с этим исследования по определению не могут быть независимыми.

Реализация этого процесса возможна только при наличии исследователя, являющегося не только приверженцем лимфологической научной школы, непосредственно вовлеченного в исследования по указанной теме, но и имеющего необходимые финансовые и бюрократические полномочия, как на уровне учреждения, так и на уровне министерства.

Несмотря на это, в условиях современной России разработка и внедрение методов лимфотропной терапии продолжилась отдельными лимфологическими школами на территории Российской Федерации (Москва, Санкт-Петербург, Новосибирск, Омск, Пермь), а также в Узбекистане (Андижан), Кыргызстане (Бишкек), Молдове (Кишинев).

В этом списке отдельно следует отметить роль Научно-исследовательского института Клинической и Экспериментальной Лимфологии Сибирского отделения РАМН (НИИ КиЭЛ), созданного в 1991 в г. Новосибирске, возглавляемого в первые 15 лет академиком Бородиным Юрием Ивановичем, который и выступал интегратором научных исследований института с практической реализацией в клинике института и образовательным процессом на кафедре анатомии человека Новосибирского медицинского университета, где являлся сначала заведующим, а впоследствии профессором кафедры. На дату публикации НИИКЭЛ стал структурным подразделением Института Цитологии и Генетики СО РАН.

Другим примером успешной интеграции научной, клинической и образовательной деятельности в области клинической лимфологии на территории России стала работа Пермской школы лимфологии, где исследования осуществлялись не только на базе медицинской академии, но и в частной научной организации. Кроме

того, с 1997 по 2007 г. при заведовании кафедрой профессором Гаряевой Надеждой Александровной в образовательный процесс была внедрена системная трехуровневая программа по теоретической и клинической лимфологии для студентов, интернов, ординаторов и врачей факультета усовершенствования, а сама кафедра была переименована в кафедру с курсом клинической лимфологии. Впоследствии, даже ввиду сворачивания научной деятельности в рамках медицинской академии, исследования продолжились в частной научной организации ООО «Международный Центр Клинической Лимфологии», в том числе с защитой диссертации и внедрением в клиническую практику на базе частной медицинской клиники ООО «Пермский Медицинский Центр».

Современные исследования чаще посвящены поиску точных молекулярных мишеней и генетических механизмов воздействия на заболевания. Тем не менее, актуальность поиска средств воздействия на патогенез заболеваний через лимфатическую систему набирает рейтинг и за рубежом. Актуальны исследования, направленные на повышение эффективности использования имеющихся лекарственных средств с помощью альтернативных способов применения: изучались возможности подкожного введения всех групп антибиотиков [39], однако, в отличие от наших исследований, не была учтена концентрация, рН лекарственного раствора и возможности интерстициального транспорта [8].

В другой работе показана более высокая эффективность лимфотропного введения цитостатика паклитаксела, связанного с наночастицами, на экспериментальной модели метастатического рака предстательной железы по сравнению с внутривенным введением [33].

### Заключение

Лимфотропная терапия является естественным продуктом эволюции физиологических и морфологических исследований лимфатической системы в течение последних 80 лет: от классификации

«лимфотропности» различных диагностических и лекарственных веществ до лимфотропного введения антибиотиков, цитостатиков, гормонов, нестероидных противовоспалительных препаратов и других с лечебной целью.

Метод позволяет осуществлять направленную фармакологическую коррекцию структур и функций лимфатической системы благодаря созданию интерстициального лекарственного депо и повышения концентрации лекарственных веществ в пораженных органах и лимфатических узлах при многих патологиях: от бактериального инфекционного поражения носовых пазух до лекарственного лечения лимфедемы.

С другой стороны, специфика географии проведения исследований лимфатической системы в XX веке, ограниченная странами Восточной Европы и СССР, обуславливает малоизвестность метода за пределами стран СНГ.

Высокие материально-технические требования к проведению исследований на фоне ограниченного количества исследователей-лимфологов создают ситуацию, когда клиническая апробация новых методов лечения, основанных на большом клиническом опыте и понимании роли лимфатической системы в организме, происходит раньше, чем фундаментальные и клинические исследования. Тем не менее, все используемые препараты являются зарегистрированными лекарственными средствами и не несут угрозы для пациента.

Наличие законодательных барьеров ограничивает возможность проведения клинических исследований для более широкого внедрения метода в клиническую практику. Так, лимфотропная терапия болевого синдрома не является распространенным методом, но не противоречит действующим инструкциям к лекарственным препаратам. Лимфотропная химиотерапия, наоборот, не может быть внедрена широко, так как у большинства химиопрепаратов в соответствии с инструкцией недоступно подкожное или даже внутримышечное введение.

Таким образом, наибольшее использование метода лимфотропной терапии происходит в тех случаях, когда характер заболевания и клиническая картина могут обусловить использование лекарственных средств off-label за счет отсутствия эффекта предыдущей терапии и не несут юридических рисков для практикующих врачей.

Проведение исследований по эффективности и безопасности методов лимфотропной терапии в ближайшие 5–10 лет может существенно повысить способность влиять на патогенез заболеваний с использованием существующих на рынке медикаментов в первичном и специализированном звене медицинской помощи.

#### Библиографический список

1. *Акатова А.А., Гаряева Н.А., Балаболкин И.И.* [и др.] Обоснование и эффективность лимфотропного лечения ринколейкином сочетанной аллергической патологии у детей экологически нагруженных территорий // *Фундаментальная и клиническая лимфология – практическому здравоохранению: материалы науч.-практ. конф.* – Пермь, 2003. – С. 24–28.
2. *Выренков Ю.Е.* Клиническая лимфология. Итоги и перспективы развития. // *Вестник лимфологии*, 2012. – № 4. – С. 4–10. [https://lymphologyjournal.com/catalog/detail.php?SECTION\\_ID=788&ID=17955](https://lymphologyjournal.com/catalog/detail.php?SECTION_ID=788&ID=17955)
3. *Гаряева Н.А.* Морфофункциональные особенности лимфангионов сердца в норме и при экспериментальном застое лимфы: автореф. дис... канд. мед. наук – Симферополь, 1987. – 47 с.
4. *Гаряева Н.А.* Основные понятия, определения и термины в лимфологии // *Методические рекомендации к проведению занятий по теме «Лимфатическая система» для студентов и врачей ФУВ медицинских вузов.* – Пермь: ПГМА, 2001. – 18 с.
5. *Гаряева Н.А., Медянцова А.С.* [и др.] Метод лимфотропного лечения болевого синдрома у онкологических пациентов // *Бородинские чтения: материалы науч.-практ. конф., посвящ. 90-летию академика РАН Ю.И. Бородина.* – Новосибирск: ИПЦ НГМУ, 2019. – С. 96–104.
6. *Гаряева Н.А., Голдырева Е.В.* Морфология регионарных лимфатических узлов матки крысы в условиях лимфотропной терапии гнойного метрэндомиометрита // *Фундаментальная и клиническая лимфология – практическому здравоохранению: материалы науч.-практ. конф.* – Пермь, 2001. – С. 44–47.
7. *Гаряева Н.А., Завгородний И.Г., Гаряев К.П.* Лимфотропная терапия атеросклероза каротидных артерий // *Бородинские чтения: материалы междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 85-летию НГМУ.* – Новосибирск: ИПЦ НГМУ, 2020. – Т. 1. – С. 108–115.
8. *Гаряева Н.А., Шилов А.Б., Завгородний И.Г.* Технология создания модифицированного лекарственного раствора лимфотропной инъекции / *Междунар. конф., 28–29 октября 2008 года.* – Новосибирск: Манускрипт, 2008. – Т. 1. – С. 79.
9. *Гаряева Н.А., Акатова А.А., Цветкова Т.Ю.* [и др.] Патент РФ № 2001126915/14 от 03.10.2001.
10. *Гаряева Н.А., Акатова А.А., Цветкова Т.Ю.* [и др.] Патент РФ № 2001126916/14 от 03.10.2001.
11. *Гаряева Н.А.* Лимфотропная терапия как технология лимфатического доступа // *Фундаментальная и клиническая лимфология – практическому здравоохранению: материалы науч.-практ. конф.* – Пермь, 2001, – С. 40–44.
12. *Гаряева Н.А.* Научное обоснование лимфотропной терапии // *Проблемы лимфологии и интерстициального массопереноса: материалы науч. конф.* – Новосибирск, 2004. – С. 239–244.
13. *Гаряева Н.А., Завгородний И.Г., Пеленева И.М.* Местные и системные эффекты лимфотропной терапии // *Фундаментальная и клиническая лимфология – практическому здравоохранению: материалы науч.-практ. конф.* – Пермь, 2001. – С. 54–58.
14. *Голдырева Е.В., Гаряева Н.А.* Целесообразность лимфотропной антибиотикотерапии при хронических воспалительных заболеваниях женских половых органов // *Фундаментальная и клиническая лимфология – практическому здравоохранению: материалы науч.-практ. конф.* – Пермь, 2001. – С. 47–49.
15. *Джугостран В.Я.* Непрямая эндолимфатическая химио- и антибиотикотерапия в лечении туберкулёза и неспецифических заболеваний лёгких // *Туберкулёз сегодня: проблемы и перспективы: сб. докл.* – М., 2000. – С. 128–130.
16. *Джумабаев С.У., Махмуджанов М.А., Маматов В.Ю.* Лимфотропная претрахеальная антибиотикотерапия — эффективный способ профилактики и лечения бронхолегочных осложнений // *Материалы междунар. симпозиума.* – Новосибирск, 1995. – С. 100–102.
17. *Джумабаев С.У., Рахимов М.С., Хакимов В.А.* Региональная лимфотропная терапия // *Хирургия.* – 1990. – № 11. – С. 70–73.



18. *Завгородний И.Г., Гаряева Н.А., Пеленева И.М., Акатова А.А.* Анатомо-топографическое обоснование и применение метода лимфотропной терапии при инфильтративном туберкулезе легких // Проблемы экспериментальной, клинической и профилактической лимфологии: материалы науч.-практ. конф. – Новосибирск, 2002. – С. 156–159.
19. Клиническая лимфология. Первая Всесоюзная конференция (Тезисы докладов). Ред. *Ю.М. Левин*. – М., Подольск, 1985. – 274 с.
20. *Коненков В.И., Бородин Ю.И., Любарский М.С.* Лимфология. – Новосибирск: Изд. дом «Манускрипт», 2012. — 1104 с.
21. *Кротов С.Ю., Путалова И.Н., Кротов Ю.А.* Методы системной и регионарной лимфотропной терапии в оториноларингологии // Российская оториноларингология. – 2020. – Т. 19. – № 4. – С. 82–89.
22. *Левин Ю.М.* Эндозкологическая медицина и эпицентральная терапия. Новые принципы и методы. – М.: Щербинская типография. 2000. – 343 с.
23. *Левин Ю.М.* Основы лечебной лимфологии. – М.: Медицина, 1986. – 287 с.
24. Лимфотропное введение лекарственных препаратов, утверждено Ученым медицинским советом Минздрава СССР, 1987 г. / Инструктивное письмо об использовании методов лимфотропной терапии, сост. *Левин Ю.М.* – 10 с.
25. *Малек Прокон* Вопросы патофизиологии лимфатической системы. – Прага, 1963. – 174 с.
26. Национальная медицинская библиотека [Электронный ресурс] – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=%22lymphotropic+therapy%22> (дата обращения 25.11.2022).
27. *Орлов Р.С., Борисов А.В., Борисова Р.П.* Лимфатические сосуды. Структура и механизмы сократительной активности. – Л.: Наука, 1983. – 254 с.
28. *Пахтусова Н.А.* Роль лимфатической системы в оттоке жидкости из полости черепа у детей раннего возраста // Проблемы лимфологии и интерстициального массопереноса: материалы науч. конф. – Новосибирск, 2004. – С. 12–15.
29. *Пеленева И.М.* Клинико-экспериментальное обоснование оптимизации технологий лимфологического профиля в лечении больных туберкулезом легких: автореф. дис... д-ра. мед. наук. – Новосибирск, 2005. – 38 с.
30. *Пеленева И.М., Гаряева Н.А., Бурухина Л.В.* Эндолимфатическая терапия при туберкулезе и неспецифических заболеваниях лёгких // Метод. пособие. – Пермь: ГОУ ВПО ПГМА им. ак. Е.А. Вагнера, 2009. – 36 с.
31. *Самарцев В.А., Саноаков П.Я., Дьяченко М.И.* Лимфотропная терапия при эндоскопической хирургии холелитиаза и его осложнений // Фундаментальная и клиническая лимфология – практическому здравоохранению: материалы II науч.-практ. конф. – Пермь, 2003. – С. 127–128.
32. *Субботина И.Н.* Регионарная лимфотропная терапия в комплексном лечении постоперационных иридоциклитов // Фундаментальная и клиническая лимфология – практическому здравоохранению: материалы II науч.-практ. конф. – Пермь, 2003. – С. 129–132.
33. *Adjei I.* Nanoparticle-mediated cancer therapy for primary and metastasized tumors. PhD. Thesis, 154 p. [https://etd.ohiolink.edu/apexprod/rws\\_olink/r/1501/10?clear=10&p10\\_accession\\_num=case1386342707](https://etd.ohiolink.edu/apexprod/rws_olink/r/1501/10?clear=10&p10_accession_num=case1386342707)
34. *Chachaj A., Gąsiorowski K., Szuba A.* [et. al.] Lymphatic system in the brain clearance mechanisms - new therapeutic perspectives for Alzheimer's disease. *Curr Neuropharmacol.* 2022 Apr 11. doi: 10.2174/1570159X20666220411091332.
35. *Da Mesquita S., Louveau A.* [et. al.] Functional aspects of meningeal lymphatics in ageing and Alzheimer's disease. *Nature.* 2018 Aug;560(7717):185–191. doi: 10.1038/s41586-018-0368-8.
36. *Desai K.V., Laine G.A., Stewart R.H., Cox C.S. Jr., Quick C.M., Allen S.J., Fischer U.M.* Mechanics of the left ventricular myocardial interstitium: effects of acute and chronic myocardial edema // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2008 Jun; 294(6):H2428-34. doi: 10.1152/ajpheart.00860.2007. Epub 2008 Mar 28. PMID: 18375722.
37. *Ding D., Wang X.* [et. al.] Research on the Glial-Lymphatic System and Its Relationship With Alzheimer's Disease. *Front Neurosci.* 2021 Jun 16;15:605586. doi: 10.3389/fnins.2021.605586.
38. *Gariaeva N.A., Zavgornii I.G., Garyaev K.P.* [et. al.] Lymlym Study To Investigate Efficacy And Safety Of Lymphotropic Treatment (Indirect Endolymphatic Injections) Of Secondary And Primary Lymphedema // XVIII Congress of Lymphology. *Lymphology* (54) (2021) suppl. – Athens, 2021. – P. 102.
39. *Hernández-Ruiz V., Forestier E., Gavazzi G.* [et. al.] Subcutaneous Antibiotic Therapy: The Why, How, Which Drugs and When. *Journal of the American Medical Directors Association*, 22(1), 50-55.e6. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2020.04.035>.
40. *Louveau A., Da Mesquita S., Kipnis J.* Lymphatics in Neurological Disorders: A Neuro-Lympho-Vascular Component of Multiple Sclerosis and Alzheimer's Disease? *Neuron.* 2016 Sep. 7;91(5):957-973. doi: 10.1016/j.neuron.2016.08.027.
41. *Michael Foldi.* Foldi's textbook of Lymphology. 3<sup>rd</sup> ed. – 658 p.

42. Gariaeva N., Zavgorodnii I. [et. al.] 1 Fundamental grounds for lymphotropic chemotherapy // Lymphology journal Progress in Lymphology XXV, Proceedings of the 25<sup>th</sup> Congress of Lymphology XXV, San Francisco, California September 7-11, 2015, 73–77 pp, 2015.
43. Semkin V.A., Vozgoment O.V., Nadtochiy A.G., Ivanova A.A. Limfotropnaya terapiya pri lechenii patsientov s vtorichnoi limfedemoi chelyustno-litsevoi oblasti [Lymphotropic therapy in the treatment of patients with postoperative secondary lymphedema of the maxillofacial region] // Stomatologiya (Mosk). 2022;101(4):47-52. Russian. doi: 10.17116/stomat202210104147. PMID: 35943500.
44. Vyrenkov Yu.E. Clinical Lymphology Results and development prospects // Vestnik limfologii. 2012;4:4–10. (in Russ.). [https://lymphology-journal.com/catalog/detail.php?SECTION\\_ID=788&ID=17955](https://lymphology-journal.com/catalog/detail.php?SECTION_ID=788&ID=17955) 10.
45. Xu X., Lin H., Lv H., Zhang M., Zhang Y. Adventitial lymphatic vessels—An important role in atherosclerosis. // Med. Hypotheses. 2007;69:1238–1241.
46. Yeni H. Yücel, Kirsten Cardinell, Shireen Khattak, Xun Zhou, Michael Lapinski, Fang Cheng, Neeru Gupta Active Lymphatic Drainage From the Eye Measured by Noninvasive Photoacoustic Imaging of Near-Infrared Nanoparticles. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2018;59(7):2699-2707. doi: <https://doi.org/10.1167/iops.17-22850>.

## LYMPHOTROPIC THERAPY: HISTORY, ACHIEVEMENTS, PROSPECTS

Gariaeva N.A., Zavgorodnii I.G., Garyaev K.P.

LLC «International Center of Clinical Lymphology»

### For citation:

Gariaeva N.A., Zavgorodnii I.G., Garyaev K.P. Lymphotropic therapy: history, achievements, outlook // Perm Federal Research Center Journal. – 2023. – № 2. – P. 17–26. <https://doi.org/10.7242/2658-705X/2023.2.2>

In the article, the role of the Soviet, Russian and European schools of lymphologists is assessed in development of the lymphotropic therapy as a method of medical correction of structures and functions of lymphatic system. The influence of lymphotropic therapy on pathogenesis of infectious, degenerative, allergic, and autoimmune diseases in the context of morphology and physiology of the lymphatic system is described. The paper provides data on the effectiveness of lymphotropic therapy, describes local and systemic effects of lymphotropic therapy. Lymphotropic therapy is considered as an alternative way to deliver modified drug compositions to the lesion site via vascular (lymphatic) and extravascular (interstitial) transport. An overview of the implementation of lymphotropic therapy in various areas of clinical practice is given. In addition, the authors analyze the problems and prospects for further research on the application of lymphotropic therapy in Russia and abroad.

**Key words:** *lymphology, pathogenesis, indirect endolymphatic therapy, lymphotropic therapy, lymphatic region, interstice, interstitial transport, lymphotropic interstitial injection, drug composition.*

### Сведения об авторах

Гаряева Надежда Александровна, доктор медицинских наук, профессор, директор, Общество с ограниченной ответственностью «Международный центр клинической лимфологии» (ООО «МЦКЛ»); e-mail: [garyaeva@mail.ru](mailto:garyaeva@mail.ru)

Завгородний Игорь Геннадьевич, кандидат медицинских наук, профессор, старший научный сотрудник, ООО «МЦКЛ»); e-mail: [izavg@mail.ru](mailto:izavg@mail.ru)

Гаряев Константин Павлович, заместитель директора, ООО «МЦКЛ»); e-mail: [ceo@lymphatech.ru](mailto:ceo@lymphatech.ru)

Материал поступил в редакцию: 15.02.2023 г.