

Артамонова Елена Викторовна

**ЭНДОЭКОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВЛИЯНИЯ МАЛЫХ И
СВЕРХМАЛЫХ ДОЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ НА
ЛИМФАТИЧЕСКИЙ ДРЕНАЖ
(ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)**

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

03.02.08 – экология (медицинские науки)

Москва - 2012

Работа выполнена на кафедре экологии человека экологического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Российский университет дружбы народов».

Научный руководитель:

Кандидат медицинских наук, доцент

Родионова Ольга Михайловна

Зав. кафедрой экологии человека
Экологического факультета
ФГБОУ ВПО РУДН

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, профессор

Юматов Евгений Антонович

Кафедра нормальной физиологии
ГБОУ ВПО Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова
Минздравсоцразвития России

Доктор медицинских наук, профессор

Радыш Иван Васильевич

Зав. кафедрой управления
сестринской деятельности
медицинского факультета
ФГБОУ ВПО РУДН

Ведущая организация:

ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова Минздравсоцразвития России.

Защита диссертации состоится 29 мая 2012 г. в 14 ч. 30 мин. на заседании Совета по защите докторских и кандидатских диссертаций Д 212.203.17 при Российском университете дружбы народов по адресу: 113095, г. Москва, Подольское шоссе, д. 8/5.

С диссертацией можно ознакомиться в читальном зале УНИБЦ (Научная библиотека) Российского университета дружбы народов (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6).

Автореферат размещен на сайте www.rudn.ru

Автореферат разослан «_____» _____ 2012 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
кандидат биологических наук, доцент

Е.А. Карпухина

Актуальность проблемы. Современные подходы к оценке здоровья базируются на основополагающих теоретических представлениях о единстве организма с окружающей его средой. Способность организма приспосабливаться к меняющимся условиям окружающей среды, его адаптационные возможности можно рассматривать как меру здоровья (Казначеев, 1980; Гаркави, 1969-2006 гг.). Организм человека находится в непрерывной связи с окружающей природой, геофизическими компонентами Земли и Вселенной. Взаимодействие, взаимообусловленность и гармония этих факторов обеспечивают сохранение здоровья человека, гомеостаз и стабилизацию его адаптивных регуляторных систем (Вернадский, 1926.; Чижевский, 1964.; Моисеев, 1999; Агаджанян, 2006).

Ключевым условием существования и нормальной деятельности клеток является постоянство среды их обитания. Сравнительно недавно в научной литературе появились такие понятия как «эндоэкология» (Реймерс, 1994), «эндоэкологическая реабилитация» (Левин, 2008), «микроэкологические нарушения» (Бородин, 2007). Эндоэкологическое направление медицины изучает возможности управления функциями лимфатической системы, методы санации внеклеточного (эндоэкологического) сектора и эндоэкологической реабилитации на клеточно-организменном уровне (Левин, 2005). Согласно с эндоэкологическим законом, который сформулирован Ю.М. Левиным (2002), нарушения гомеостатических функций тканевого и лимфатического гуморального транспорта, внеклеточных тканей и лимфатической системы являются постоянными составляющими патологического процесса, независимо от этиологии (Левин, 2005).

Загрязнение окружающей среды сопровождается увеличением токсической нагрузки на организм человека, требует постоянных усилий по приспособлению к повреждающим воздействиям измененных воздуха, воды, пищи. Более 80% экзотоксинов и эндогенных метаболитов, циркулирующих в организме, локализуются в интерстициальном пространстве, накапливаются там и длительно сохраняются.

(Левин, 2003; Бородин, 2007). Накопление в окологлеточном пространстве токсинов различного генеза приводит к гомеостатическим и метаболическим нарушениям. Из-за замедления удаления из клетки вредных метаболитов происходит самоотравление организма (Бородин, 2011).

Удаление и нейтрализация веществ, опасных для организма, осуществляется функциональным синергизмом трёх гомеостатических систем: лимфатической, лимфоидной (иммунной), системой рыхлой соединительной ткани, образующих единый дренажно-детоксикационный комплекс. Посредством механизма лимфатического дренажа чистота эндоекологического пространства обеспечивается поддержанием постоянного движения жидкости, омывающей клетки, или интерстициального гуморального транспорта (ИГТ) (Левин, 2009; Банин, 2000). Таким образом, интерстициальный гуморальный транспорт и лимфатический дренаж играют ключевую роль в поддержании экологического равновесия внутренней среды организма.

В отечественной и зарубежной литературе имеется значительное число исследований, посвящённых изучению влияния на внеклеточный гуморальный транспорт лекарственных препаратов с разным механизмом действия (Левин, 1969-2012; Топорова, 1992, 2000, 2002, 2009; Свиридкина, 2007), физиопроцедур (Диженина, 2008), массажа (Шариков, 2006), физических упражнений (Ионов, 1999).

В практической медицине неоднократно предпринимались попытки изучения влияния веществ как в малых (Кравков, 1904-1905, 1924), так и в сверхмалых дозах на организм (Штарк, 1978; Davenas E. et al., 1987; Бурлакова и др., 1986-2008; Эпштейн и др., 1999-2003; Зилов и др., 2000), однако вопрос о влиянии веществ в малых и сверхмалых дозах на интерстициальный транспорт и лимфатический дренаж остаётся до настоящего времени недостаточно разработанным,

Необходимо учитывать, что в процессе жизнедеятельности биологические объекты постоянно находятся под воздействием физических, химических или биологических факторов, кумулятивный эффект воздействия малых и сверхмалых доз которых, при попадании во внутреннюю среду организма, может быть физиологически значимым (Ключников, 2002; Попова, 2011). Безусловно, особо важное значение проблема влияния на организм человека малых и сверхмалых доз различных веществ приобретает в свете бурного

развития нанотехнологий и наноматериалов, в том числе в биологических и медицинских отраслях (Захидов, 2010; Александровская, 2010).

Изучению биологических эффектов малых и сверхмалых доз лекарственных веществ на скорость интерстициального транспорта и лимфатического дренажа тканей и посвящена настоящая работа.

Цель исследования:

Изучить влияние на скорость лимфатического дренажа тканей малых и сверхмалых доз ряда лекарственных веществ, обладающих лимфотропным действием, которые включены в Государственный Реестр.

Задачи:

1. Провести скрининговые исследования для выделения группы лекарственных препаратов, влияющих на дренажную функцию лимфатической системы.

2. Изучить влияние на скорость лимфатического дренажа малых и сверхмалых доз ряда известных лекарственных веществ растительного, органического и неорганического происхождения.

3. Исследовать зависимость «доза-эффект» скорости лимфатического дренажа тканей и интерстициального транспорта от воздействия малых и сверхмалых доз лекарственных препаратов.

4. Разработать практические рекомендации по использованию ряда известных лекарственных веществ растительного, органического и неорганического происхождения, с учётом открытых новых возможностей влиять на состояние дренажной функции лимфатической системы.

Научная новизна заключается в том, что впервые показаны:

1. эффект влияния на скорость лимфатического дренажа тканей малых и сверхмалых доз ряда лекарственных веществ разного происхождения (растительные, органические, неорганические) в разных степенях разведения;

2. качественная идентичность лимфотропных эффектов малых и сверхмалых доз лекарственных веществ с лимфотропным эффектом этих же веществ в макродозах;

3. сохранение лимфотропной активности малых и сверхмалых доз веществ с одновременным исчезновением побочных эффектов, наблюдаемых при действии этих же веществ в макродозах;

4. немонотонная, полимодальная зависимость «доза-эффект» при воздействии малых и сверхмалых доз ряда лекарственных веществ на лимфатический дренаж тканей и, следовательно, на состояние интерстициального гуморального транспорта;

Теоретическая значимость. Анализ результатов проведенной работы позволяет прояснить некоторые патогенетические механизмы развития экологически зависимых заболеваний, процессов преждевременного старения и раскрыть новые аспекты действия препаратов, известных своими лимфотропными свойствами.

Практическая значимость.

Работа выполнена в рамках Федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» по теме «Создание системы управления интерстициальным транспортом метаболитов клеточного и внеклеточного происхождения» № 02.740.11.0095.

Проведенные исследования позволили впервые продемонстрировать наличие способности влиять на активность лимфатического дренажа тканей и интерстициальный гуморальный транспорт малых и сверхмалых доз ряда известных лекарственных препаратов, входящих в Государственный Реестр,

разрешенных к применению решением Минздрава РФ об использовании метода фитотерапии и гомеопатии в практическом здравоохранении:

1. Методические рекомендации 2000/63 от 24.04.2000 г.
2. Приказы Минздрава РФ № 257, 1997 г. и № 142, 1999 г.
3. Приказ Минздрава РФ № 335 от 25.11.1995 г. о разрешении метода гомеопатии в практическом здравоохранении.

Результаты исследований, показывающие выраженное влияние малых и сверхмалых доз ряда изученных лекарственных препаратов на дренажную функцию лимфатической системы, дают основание рекомендовать их применение, с учётом их вновь открытых свойств, только под наблюдением врача.

Степень внедрения.

Материалы диссертации используются в учебной работе кафедры экологии человека экологического факультета РУДН и в дополнительном профессиональном образовании медицинских работников по программе «Школа клинической лимфологии и эндозэкологии» в рамках учебной работы кафедры клинической лимфологии и эндозэкологии факультета повышения квалификации медицинских работников РУДН.

Материалы диссертации и методы исследования используются при проведении экспериментальных работ студентами и аспирантами экологического факультета РУДН.

Положения, выносимые на защиту

- Малые и сверхмалые дозы ряда лекарственных веществ, независимо от природы происхождения, оказывают влияние на эндозэкологическое пространство организма человека, посредством изменения активности дренажной функции

лимфатической системы и интерстициального гуморального транспорта.

- Воздействие малых и сверхмалых доз лекарственных препаратов изменяет зависимость «доза-эффект» дренажной функции лимфатической системы.
- Применение малых и сверхмалых доз лекарственных веществ, без учёта их влияния на дренажную функцию лимфатической системы, следует рассматривать как возможный ятрогенный фактор.
- Способность ряда различных веществ в малых и сверхмалых дозах изменять состояние внутренней среды организма может быть экологически значимым фактором.

Апробация работы.

По результатам исследований опубликована 21 работа, в том числе 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК.

Материалы диссертации доложены на российских и международных конференциях, съездах и симпозиумах: Московская область, Костино, 2009; Москва, 2010, 2011, 2012; Греесе, 2010.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 142 страницах, состоит из введения, обзора литературы, главы «Объекты и методы исследования», 3-х глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов и списка литературы, включающего 321 отечественный и 71 зарубежный источники, иллюстрирована 15 таблицами и 37 рисунками.

Глава 1. Введение и аналитический обзор литературы

Во введении обоснована актуальность темы диссертации, сформулированы цель и задачи исследования.

В аналитическом обзоре представлен полный анализ состояния проблемы изучения экологической значимости малых и сверхмалых доз физических, химических, биологических факторов внешней среды. Рассмотрены и проанализированы литературные данные и результаты экспериментальных работ по изучению роли лимфатической системы в сохранении гомеостаза и формировании адаптационных механизмов. Подробно дана характеристика значимости предыдущих работ по изучению возможности управления гуморальным транспортом и влияния на уровне среды обитания клеток.

Глава 2. Материалы и методы исследования

Исследования выполнялись на базе экологического факультета и вивария медицинского факультета РУДН (Москва).

Экспериментальные исследования проведены на 445 зрелых (6-ти месячных) мышах СНК, массой 25-30 г разводки питомника РАМН «Столбовая» Московской области (сертификат имеется). Животные содержались в соответствии с Правилами Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей. Животных содержали на стандартном рационе (гранулированный корм ПК 120-3 согласно приказу N 1179 МЗ СССР от 10.10.83, ГОСТ Р 50258-92). Опыты проводили в осенне-зимний и весенне-летний периоды, в вечерние часы.

Во время эксперимента мыши находились под нембуталовым наркозом (5 мг/100 г массы внутримышечно), после окончания животные забивались введением летальных доз нембутала.

Изучались скорость интерстициального гуморального транспорта (ИГТ) и лимфатического дренажа (ЛД) тканей. Исследуемые препараты давались мышам *per os*, в водном растворе один раз в день, три дня (1 животное - 15 мл воды + 1 доза (10^{-4}) - 1 клетка). Для определения состояния ИГТ и ЛД тканей использовали общепринятую методику изучения микроциркуляции в брыжейке тонкой кишки методом витальной микроскопии в проходящем свете (Топорова, 1992; Чернух и др., 1975). В процессе подготовительного этапа работы была разработана экспериментальная модель и создана установка для определения времени удаления из тканей, введённого в них лимфотропного красителя (рис.1).

Скорость ИГТ и ЛД тканей определяли по времени (мин), за которое происходило полное выведение из ткани брыжейки предварительно введенного в неё лимфотропного маркера с помощью прецизионного шприца MicroliterTM Syringes фирмы Hamilton Bonaduz AG (Швейцария). После введения красителя в дозе 0,002 мл 2% раствора появлялась хорошо визуализируемая метка в виде синего пятна с четкими границами (рис.2).



Рис.1. Установка для определения времени удаления из тканей введённого в них лимфотропного красителя

Известно, что краситель Evans blau в тканях соединяется с белками интерстициальной жидкости и вместе с ними направляется в сторону лимфатических капилляров, чему способствует коллоидная структура красителя (Ойвин, 1956). В связи с этим время полного удаления пятна маркера служит показателем не только скорости ИГТ, но и сопряженного с ним процесса ЛД тканей.

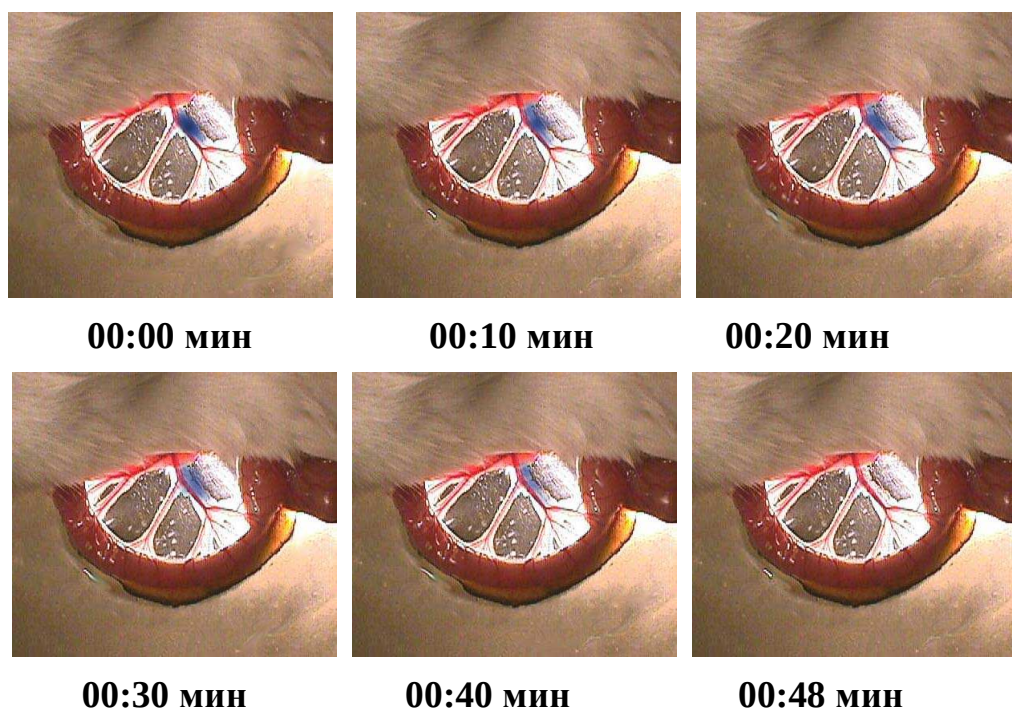


Рис. 2. Исследование скорости ИГТ и ЛД в брыжейке мышей

На протяжении всего эксперимента температура мышей поддерживалась на уровне 37°C, а брыжейка кишки капельным способом орошалась подогретым изотоническим раствором NaCl. О состоянии животного судили

по частоте дыхания и перистальтических сокращений кишки, окраске видимых слизистых покровов.

Работа проведена в два этапа.

На **первом этапе** проведён скрининг лекарственных препаратов различных групп, обладающих лимфотропным действием. Полученные результаты позволили выявить максимально перспективные монопрепараты для дальнейших исследований:

Таблица 1

Характеристика используемых в исследованиях монопрепаратов, обладающих способностью влиять на скорость ИГТ и АД тканей у зрелых мышей, в зависимости от степени разведения

Группа	Препарат		Производитель
Растительного происхождения	Belladonna Rhus toxicodendron	Красавка Сумах ядовитый	Фирма «ОЛЛО» и аптека «Доктор-Н»
Органического происхождения	Adrenalinum Apis mellifica Sepia Tuberculinum Medorrhinum	Секрет МВ надпочечников Пчелиный яд Каракатица аптечная Туберкулин Коха Neisseria gonorrhoeae (ифицированные ткани)	Московский эндокринный завод Фирма «ОЛЛО» и аптека «Доктор-Н»
Неорганического происхождения	Sulphur Mercurius solubilis	Сера Амидонитрат ртути	Фирма «ОЛЛО» и аптека «Доктор-Н»

На **втором этапе** проведены исследования в трёх блоках (40 серий) экспериментов. Отобранные на первом этапе лекарственные препараты исследовались в различных степенях разведения.

В первом блоке, состоящем из **8 серий** экспериментов, определяли показатели скорости ИГТ и АД тканей при действии лекарственных веществ растительного происхождения в зависимости от степени разведения. Влияние препаратов Belladonna (10^{-3} , 10^{-12} , 10^{-60} , контроль) на АД тканей и ИГТ изучили в 4-х сериях из 45 опытов. Влияние препаратов Rhus toxicodendron (10^{-3} , 10^{-12} , 10^{-60} , контроль) на АД тканей и ИГТ также изучили в 4-х сериях из 45 опытов.

Во втором блоке, состоящем из 22 серий экспериментов и 245-и опытов, определяли показатели скорости ИГТ и ЛД тканей при действии лекарственных веществ органического происхождения в зависимости от степени разведения. Влияние препаратов Adrenalinum ($0,1\%$ p-p; 10^{-16} , 10^{-60} , контроль) изучили в 4-х сериях из 45 опытов. Влияние препаратов Apis mellifica (10^{-3} , 10^{-12} , 10^{-60} , контроль) и Sepia (10^{-3} , 10^{-12} , 10^{-60} , контроль) на ЛД тканей и ИГТ изучили в 8-и сериях из 90 опытов. Влияние препаратов Tuberculinum (10^{-12} , 10^{-60} , 10^{-400} , 10^{-2000} , контроль) и Medorrhinum (10^{-12} , 10^{-60} , 10^{-400} , 10^{-2000} , контроль) на ЛД тканей и ИГТ изучили в 10-и сериях из 110-и опытов.

В третьем блоке, состоящем из 10 серий экспериментов, определяли показатели скорости ИГТ и ЛД тканей при действии лекарственных веществ неорганического происхождения в зависимости от степени разведения. Влияние препаратов Sulphur (10^{-12} , 10^{-60} , 10^{-400} , 10^{-2000} , контроль) и Mercurius solubilis (10^{-12} , 10^{-60} , 10^{-400} , 10^{-2000} , контроль) на ЛД тканей и ИГТ изучили в 10-и сериях из 110-и опытов.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета прикладных программ Statistika v 6.0 с использованием критерия Стьюдента для малых выборок. Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимался $\leq 0,05$.

Глава 3. Собственные исследования: дренажная функция лимфатической системы при воздействии малых и сверхмалых доз лекарственных препаратов растительного происхождения

В первом блоке в восьми сериях на 90 животных исследовалось влияние растительных препаратов Belladonna и Rhus toxicodendron в малых и сверхмалых дозах (МиСМД): 10^{-3} , 10^{-12} , 10^{-60} на дренажную функцию лимфатической системы. При воздействии Belladonna и Rhus toxicodendron, независимо от степени разведения, отмечилось увеличение времени удаления метки лимфотропного красителя, что указывает на торможение лимфатического дренажа (ЛД) и интерстициального

гуморального транспорта (ИГТ). От степени разведения зависит выраженность эффекта торможения. Увеличение времени выведения метки у *Belladonna* происходит при увеличении степени разведения (уменьшении дозы), а у *Rhus toxicodendron* – при уменьшении степени разведения (табл. 2). При этом, наблюдается немонотонная зависимость «доза-эффект». Проявления признаков токсического поражения не отмечалось.

Дополнительные наблюдения: на фоне действия препарата *Belladonna* 10^{-12} у двух животных появился жидкий стул; на фоне действия препарата *Rhus toxicodendron* 10^{-12} у двух животных отметилась выраженная двигательная активность, что проявилось быстрым бегом вокруг поилки.

Таблица 2

Время удаления лимфотропного красителя из брыжейки мышей при воздействии *Belladonna*, *Rhus toxicodendron* в зависимости от степени разведения

Препараты	$M \pm m$ (n=10)	% от контроля	P
Контроль	$41,9 \pm 0,6$	100	<0,05
Bell 10^{-3}	$42,4 \pm 1,4$	+1,1	>0,05
Bell 10^{-12}	$65 \pm 2,4$	+55	<0,05
Bell 10^{-60}	$58,7 \pm 2,2$	+40	<0,05
Rhus 10^{-3}	$53,2 \pm 2$	+ 27	<0,05
Rhus tox 10^{-12}	$47,4 \pm 2,4$	+ 13	<0,05
Rhus tox 10^{-60}	$42,2 \pm 1,4$	+ 1	>0,05

Глава 4. Собственные исследования: дренажная функция лимфатической системы при воздействии малых и сверхмалых доз лекарственных препаратов органического происхождения

Во втором блоке в восьми сериях на 90 животных исследовалось влияние препаратов органического

происхождения Apis и Seria в МиСМД: 10^{-3} , 10^{-12} , 10^{-60} на дренажную функцию лимфатической системы. При воздействии Apis и Seria, независимо от степени разведения, отмечилось увеличение времени удаления метки лимфотропного красителя, что указывает на торможение лимфатического дренажа (ЛД) и интерстициального гуморального транспорта (ИГТ) (табл. 3). От степени разведения зависит выраженность торможения ЛД. Отмечается немонотонная зависимость «доза-эффект». И у Apis, и у Seria максимальное увеличение времени выведения метки при действии 10^{-60} степени разведения. Проявлений токсического поражения при действии Apis не наблюдалось.

Таблица 3

Время удаления лимфотропного красителя из брыжейки мышей при
воздействии Apis, Seria в зависимости от степени разведения

Препараты	$M \pm m$ (n=10)	% от контроля	P
Контроль	$41,9 \pm 0,6$	100	<0,05
Apis 10^{-3}	$56,6 \pm 2,5$	+ 35	<0,05
Apis 10^{-12}	$53,3 \pm 1,6$	+ 27	<0,05
Apis 10^{-60}	$76,4 \pm 2,5$	+ 82	<0,05
Seria 10^{-3}	$48,6 \pm 1,8$	+ 15	<0,05
Seria 10^{-12}	$49 \pm 1,8$	+ 17	<0,05
Seria 10^{-60}	$104,4 \pm 6,4$	+ 149	<0,05

Во втором блоке в четырёх сериях на 45 животных исследовалось влияние препарата органического происхождения Adrenalinum в терапевтической дозе 0,1% и СМД: 10^{-16} , 10^{-60} на дренажную функцию лимфатической системы. При воздействии препарата Adrenalinum 0,1% отмечилось

уменьшение времени выведения метки лимфотропного красителя из тканей, т.е. стимуляция АД. С увеличением степени разведения (уменьшением дозы) до Adrenalinum 10^{-16} наблюдается усиление выраженности стимуляции АД. Однако, при действии Adrenalinum 10^{-60} эффект активации АД сменяется на противоположный эффект торможения (табл. 4).

Таблица 4

Время удаления лимфотропного красителя из брыжейки мышей при воздействии препаратов Adrenalinum в зависимости от степени разведения

Препараты	$M \pm m (n=10)$	% от контроля	P
Контроль	$43.3 \pm 1,1$	100	$< 0,05$
Adrenalinum 0,1%	$39,6 \pm 1,9$	- 9	0,05
Adrenalinum 10^{-16}	$30 \pm 0,2$	- 31	$<0,05$
Adrenalinum 10^{-60}	$48,3 \pm 1,2$	+ 12	$<0,05$

Во втором блоке в десяти сериях на 110 животных исследовалось влияние препаратов органического происхождения Tuberculin и Medorrhinum в МиСМД: 10^{-12} , 10^{-60} , 10^{-400} , 10^{-2000} на дренажную функцию лимфатической системы. В зависимости от степени разведения, при действии Tuberculinum и Medorrhinum отмечилось как увеличение времени, так и уменьшение времени выведения метки лимфотропного красителя из тканей (табл. 5). Максимальная выраженность активации АД происходит при действии Tuberculinum и Medorrhinum в 10^{-12} степени разведения. При увеличении степени разведения снижается выраженность активации АД. Стимулирующее действие на АД тканей у Tuberculinum проявляется в 10^{-12} , 10^{-60} , 10^{-400} степенях разведения, у Medorrhinum – в 10^{-12} , 10^{-60} . При увеличении степени разведения у Tuberculinum до 10^{-2000} , а у Medorrhinum до 10^{-400} и 10^{-2000} отмечается изменение

эффекта стимуляции на противоположный эффект торможения. При этом у Medorrhinum отмечается усиление торможения АД при увеличении степени разведения. Что проявилось увеличением времени выведения метки лимфотропного красителя из тканей.

Таблица 5

Время удаления лимфотропного красителя из брыжейки мышей при воздействии препаратов Tuberculinum Medorrhinum в зависимости от степени разведения

Препараты	$M \pm m (n=10)$	% от контроля	P
Контроль	$41,9 \pm 0,6$	100	$<0,05$
Tub 10^{-12}	$29,7 \pm 1,8$	- 29	$<0,05$
Tub 10^{-60}	$30,6 \pm 1,4$	- 27	$<0,05$
Tub 10^{-400}	$41,3 \pm 2,2$	- 1	$>0,05$
Tub 10^{-2000}	$49,8 \pm 1,8$	+ 19	$<0,05$
Med 10^{-12}	$30,8 \pm 0,8$	- 26	$<0,05$
Med 10^{-60}	$36,9 \pm 0,7$	- 12	$<0,05$
Med 10^{-400}	$49,5 \pm 1,0$	+ 18	$>0,05$
Med 10^{-2000}	$51,2 \pm 2,6$	+ 22	$<0,05$

Глава 5. Собственные исследования: дренажная функция лимфатической системы при воздействии малых и сверхмалых доз лекарственных препаратов неорганического происхождения

В третьем блоке в десяти сериях на 110 животных исследовалось влияние препаратов неорганического

происхождения Sulphur и Mercurius solubilis в МиСМД: 10^{-12} , 10^{-60} , 10^{-400} , 10^{-2000} на дренажную функцию лимфатической системы. В зависимости от степени разведения, при действии Sulphur и Mercurius solubilis отметилось как увеличение времени, так и уменьшение времени выведения метки лимфотропного красителя из тканей (табл. 6). Максимальная выраженность подавления АД происходит при действии Sulphur в 10^{-60} степени разведения, при действии Mercurius solubilis в 10^{-12} степени разведения. При увеличении степени разведения снижается выраженность торможения АД. При увеличении степени разведения у Sulphur до 10^{-400} и 10^{-2000} , а у Mercurius solubilis до 10^{-2000} отмечается изменение эффекта торможения на противоположный эффект активации АД. При этом у Mercurius solubilis отмечается уменьшение торможения АД при увеличении степени разведения.

Стимулирующее действие на АД тканей у Sulphur проявляется в 10^{-400} и 10^{-2000} степенях разведения, у Mercurius solubilis – в 10^{-2000} . Что проявилось уменьшением времени выведения метки лимфотропного красителя из тканей.

Дополнительные наблюдения: на фоне действия препарата Sulphur 10^{-60} две мышки постоянно макали лапки в поилку с водой.

Таблица 6

Время удаления лимфотропного красителя из брыжейки мышей при воздействии препаратов Sulphur и Mercurius solubilis в зависимости от степени разведения

Препараты	$M \pm m$ (n=10)	% от контроля	P
Контроль	$41,9 \pm 0,6$	100	<0,05
Sulph 10^{-12}	$45 \pm 1,6$	+ 7	<0,05
Sulph 10^{-60}	$48,9 \pm 1,7$	+ 19	<0,05

Sulph 10^{-400}	$32 \pm 1,0$	- 24	<0,05
Sulph 10^{-2000}	$30,2 \pm 1,0$	- 38	<0,05
Merc- sol 10^{-12}	$70,8 \pm 2,5$	+ 69	<0,05
Merc- sol 10^{-60}	$50,6 \pm 2,3$	+ 21	<0,05
Merc- sol 10^{-400}	$48,2 \pm 3,3$	+ 15	<0,05
Merc- sol 10^{-2000}	$40,5 \pm 1,4$	- 3	<0,05

Глава 6. Обсуждение полученных результатов

Проведенные экспериментальные исследования посвящены выяснению влияния на состояние лимфатического дренажа малых и сверхмалых доз лекарственных веществ, входящих в Государственный Реестр, и отобранных по изучению их лимфотропного действия. Полученные нами данные указывают на изменения ИГТ и ЛД как в сторону торможения, так и в сторону стимуляции. В данных исследованиях также показана зависимость характера изменений (стимуляция или торможение) и их выраженность от степени разведения в каждой группе препаратов различной природы происхождения.

Полученные результаты совпадают с литературными данными о влиянии малых и сверхмалых доз (МиСМД) биологически активных веществ (БАВ) на биологические объекты (БО). Ранее установлено, что действие МиСМД БАВ на БО имеет следующие характерные проявления (Бурлакова Е.Б., 1990, 1994, 2000; Болдырева Л.Б., 2008, 2011; Эпштейн О.И., 1999, 2008 гг):

1. Кинетический парадокс: высокоэффективное воздействие МиСМД БАВ на БО (клетку, организм) при наличии в БО этого БАВ, но в дозах на несколько порядков выше.
2. Изменение чувствительности (как правило, увеличение) БО к последующим воздействиям МиСМД БАВ.
3. Зависимость эффекта (подавление или стимуляция) от начальных характеристик объекта воздействия.

4. Немонотонная, полимодальная зависимость «доза-эффект»: максимумы активности в определённых интервалах доз разделяются «мёртвыми зонами»; одинаковые эффекты для доз отличных на 5-8 порядков; изменение знака эффекта (стимуляция или торможение) в дозовой зависимости.
5. Исчезновение побочных эффектов при уменьшении дозы БАВ и сохранении активности МиСМД БАВ.

По мнению некоторых авторов, вышеперечисленные свойства МиСМД БАВ определяют эффекты действия МиСМД БАВ на БО (Болдырева, 2012; Эпштейн, 1999, 2008): 1. Эффект «непосредственной» тонкой молекулярно-клеточной активности, выявленный экспериментальными методами Е.Б. Бурлаковой, Бенвенисте (1999). 2. Эффект гиперергических реакций организма на МиСМД БАВ или эффект гомеопатии, когда патогенез патологического состояния больного совпадает с патогенезом состояния, вызванного действием БАВ (принцип подобия) (Ганеман, 1796; Гараев, 1988). 3. Эффект бипатии заключается в том, что СМД модифицирует эффекты обычной дозы (Эпштейн, 2008).

В нашей работе прослеживается два эффекта действия МиСМД БАВ на биологические объекты. Первый эффект выражается в сохранении идентичности лимфотропных свойств у СМД веществ и выраженности действия, т.е. изменения активности ЛД тканей и ИГТ. Второй эффект, возможно, отмечается при появлении дополнительных наблюдений при испытании МиСМД препаратов: на фоне действия препарата *Belladonna* 10^{-12} у двух животных появился жидкий стул; на фоне действия препарата *Rhus toxicodendron* 10^{-12} у двух животных отметилась выраженная двигательная активность, что проявилось быстрым бегом вокруг поилки; на фоне действия препарата *Sulphur* 10^{-60} две мышки постоянно макали лапки в поилку с водой. Эти наблюдения можно объяснить состоянием идиосинкразии, проявившейся гиперергической реакцией, что совпадает с литературными данными. (Вавилова, 1994; Кларк, 2001). Результаты данной экспериментальной работы подтверждают наличие 2, 4 и 5 из вышеперечисленных свойств МиСМД БАВ при воздействии на БО: изменения активности ЛД

как в сторону активации, так и в сторону торможения. «Знак» эффекта и его выраженность имеют зависимость от дозы. Проявление первого свойства можно только предположить, т.к. невозможно с точностью установить дозу испытываемого вещества в БО (клетках, тканях). Проявление третьего свойства трудно оценить, т.к. изначальное состояние объекта воздействия идентично (все животные здоровы, условия содержания одинаковы).

Согласно предложенной Л.Б. Болдыревой интерпретации действия МиСМД БАВ на биологические объекты, наличие описанных выше характеристик объясняется состоянием сверхтекучих спиновых токов, возникающих между спиновыми структурами, создаваемыми сверхтекучим физическим вакуумом СМД БАВ и биологическим объектом (Болдырева, 2008, 2011). Если рассматривать СМД как квантовые объекты, а водную среду организма, как среду со свойствами сверхтекучего физического вакуума, то такая интерпретация объясняет полученные результаты данной работы.

Выводы

1.Скрининговые исследования лекарственных веществ, выбранных из литературных источников по своим лимфотропным свойствам, позволили выделить группу препаратов (n=15) различного происхождения, обладающих способностью воздействовать на скорость лимфатического дренажа (стимуляция/торможение), в зависимости от степени разведения (10^{-3} , 10^{-12} , 10^{-60} , 10^{-400} , 10^{-2000}).

2. Тормозящим действием на лимфатический дренаж тканей обладают:

- растительные препараты *Belladonna* и *Rhus toxicodendron* во всех степенях разведения (10^{-3} , 10^{-12} , 10^{-60});

- органические препараты *Apis* и *Sepia* во всех степенях разведения (10^{-3} , 10^{-12} , 10^{-60});

- органические препараты в следующих степенях разведения *Adrenalinum* 10^{-60} , *Tuberculinum* 10^{-2000} , *Medorrhinum* 10^{-400} и 10^{-2000} ;

- препараты неорганической природы в следующих степенях разведения: Sulphur 10^{-12} и 10^{-60} , Mercurius solubilis 10^{-12} , 10^{-60} и 10^{-400} .

3. Стимулирующим действием на лимфатический дренаж тканей обладают:

- препараты органической природы в следующих степенях разведения: Adrenalinum 0,1% и в 10^{-16} , Tuberculinum 10^{-12} , 10^{-60} и 10^{-400} , Medorrhinum в 10^{-12} и 10^{-60} ;

- препараты неорганической природы в следующих степенях разведения: Sulphur 10^{-400} и 10^{-2000} , Mercurius solubilis 10^{-2000} .

4. Изменяют эффект на противоположный по мере увеличения степени разведения следующие вещества:

- Sulphur и Mercurius solubilis изменяют торможение на стимуляцию;

- Adrenalinum, Tuberculinum, Medorrhinum изменяют стимуляцию на торможение.

5. Выявлены следующие характерные проявления действия малых и сверхмалых доз исследованных лекарственных препаратов на активность дренажной функции лимфатической системы и интерстициального гуморального транспорта:

- высокая чувствительность биологических объектов к воздействию лекарственных веществ в малых и сверхмалых дозах;

- исчезновение побочных эффектов макродоз исследуемых лекарственных препаратов;

- немонотонная полимодальная зависимость «доза-эффект» и смена знака эффекта (активация/стимуляция) в зависимости от степени разведения лекарства.

Практические рекомендации

Материалы проведённых исследований указывают на необходимость организации дальнейших экспериментальных исследований для изучения роли малых и сверхмалых доз различных веществ в нарушениях гомеостаза, в возникновении и развитии экологозависимых заболеваний.

Следует применять изученные лекарственные вещества в малых и сверхмалых дозах только строго по назначению и под наблюдением врача, с учётом их вновь открытых свойств влиять на дренажную функцию лимфатической системы и интерстициальный гуморальный транспорт.

Рассматривать необоснованное использование лекарственных веществ в малых и сверхмалых дозах, как возможный ятрогенный фактор.

Необходимо рассматривать контакт и воздействие на организм человека различных веществ, находящихся в

окружающей среде в малых и сверхмалых дозах, как возможный экологически значимый фактор.

Список работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Родионова О.М., Артамонова Е.В. К вопросу о воздействии ультрамалых доз токсических веществ на биологические объекты // Актуальные проблемы экологии и природопользования: Сборник научных трудов. – Вып. 10. – Ч. 2. – М.: РУДН, 2008. – С.125-127.
2. Артамонова Е.В., Глебов В.В. Механизм действия сверхмалых доз биологически активных веществ // XIV Международный симпозиум “Эколого-физиологические проблемы адаптации” Москва, РУДН, 2009. – С.51-53.
3. Артамонова Е.В., Глебов В.В. Влияние малых доз психоактивных веществ на биологические объекты // 3-й междисциплинарный Российский Конгресс «ЧЕЛОВЕК и АЛКОГОЛЬ (алкогольные болезни)». - С-Петербург, 2009. - С.31-33.
4. Rodionova O., Levin Y., Artamonova E., Butenin M., Glebov V. Endoecological role of education in human ecology // The European journal of lymphology and related problems. XXXVI Congress of European Group of Lymphology, Athens (Greece). 2010, vol. 20, № 60. P. 19.
5. Artamonova E., Butenin M., Baibakov A., Glebov V., Rodionova O. The influence of substances of different chemical and biological nature in small and minute doses on tissue lymphatic drainage // The European journal of lymphology and related problems. XXXVI Congress of European Group of Lymphology, Athens(Greece). 2010, vol. 20, № 60. P. 35.
6. Левин Ю.М., Родионова О.М., Артамонова Е.В. Влияние лекарственных препаратов различных фармацевтических групп на функции лимфатических микрососудов // Актуальные проблемы экологии и природопользования – Вып. 12. - М.: ИПЦ «Луч». - С.272-277.
7. Артамонова Е.В. Неизвестное действие известных лекарственных препаратов // XVII Российский национальный конгресс "Человек и лекарство" симпозиум "От общеклинической лимфологии к эндозкологической медицине, новый уровень лечения и оздоровления" Москва: ЗАО РИЦ «Человек и лекарство» Москва, 22-23 октября 2010 г. - С.140.

8. Бутенин М.А., Артамонова Е.В., Родионова О.М. Изменение скорости лимфатического дренажа под действием гомеопатических препаратов разных групп в различных степенях разведения // XX научно-практическая конференция «Актуальные вопросы гомеопатии. Место и возможности гомеопатического метода в практическом здравоохранении». - С.-Пб., 2010. - С. 7-8.
9. Бутенин М.А., Артамонова Е.В., Родионова О.М., Борисенко Т.С. Изменение скорости лимфатического дренажа под действием гомеопатических препаратов в разных разведениях при остром воспалении // XX научно-практическая конференция «Актуальные вопросы гомеопатии. Место и возможности гомеопатического метода в практическом здравоохранении». - С.-Пб., 2010. - С. 13-15.
10. **Артамонова Е.В. Влияние лекарственных веществ в малых и сверхмалых дозах на тканевое звено гуморального транспорта и лимфатический дренаж тканей // Приложение к журналу «Традиционная медицина», №3(22), 2010 – С. 99-101.**
11. Артамонова Е.В., Бутенин М.А., Глебов В.В., Родионова О.М. Влияние веществ различной химической и биологической природы в малых и сверхмалых дозах на лимфатический дренаж и интерстициальный транспорт / Приложение к журналу «Традиционная медицина» №3(22), 2010. – С. 101.
12. Бутенин М.А., Артамонова Е.В., Родионова О.М., Борисенко Т.В. Лимфатический дренаж тканей при остром воспалении на фоне малых и сверхмалых доз лекарственных веществ / Приложение к журналу «Традиционная медицина» №3(22), 2010. – С. 101-103.
13. Levin Y., Rodionova O., Artamonova E., Kurieva F. The regulation of tissue humoral transport, lymphatic drainage and lymphatic system functions in general pathology // 23RD International congress of lymphology, - Malmö, Sweden. September 19-23, 2011 – 25-27 P.
14. Артамонова Е.В., Бутенин М.А., Борисенко Т.В. Влияние веществ органической природы в сверхмалых дозах на дренажную функцию лимфатической системы и интерстициальный транспорт // Всероссийская конференция с международным участием «Актуальные проблемы экологии и природопользования». Выпуск 13. - Россия, Москва, РУДН, 2011. - С. 244-248.
15. Бутенин М.А., Артамонова Е.В., Родионова О.М., Борисенко Т.С. Изменение скорости лимфатического дренажа при

- остром воспалении под действием гомеопатических лекарств // XXI Московская международная гомеопатическая конференция «Развитие гомеопатического метода в современной медицине» М.: Техполграфцентр, 2011. - С. 71-73.
16. Бутенин М.А., Артамонова Е.В., Родионова О.М. Изменение скорости интерстициального гуморального транспорта и лимфатического дренажа под воздействием лекарственных средств в малых и сверхмалых дозах при остром воспалении // Всероссийская конференция с международным участием «Актуальные проблемы экологии и природопользования». Выпуск 13. - Россия, Москва, РУДН, 2011. - С. 252-257.
17. Бутенин М.А., Бутенин В.А., Бутенин П.А., Артамонова Е.В. Гомеопатия как научная терапия и православное понимание болезни // XXI Московская международная гомеопатическая конференция «Развитие гомеопатического метода в современной медицине» М.: Техполграфцентр, 2011. - С. 26-28.
18. Бутенин М.А., Артамонова Е.В., Борисенко Т.В. Влияние гомеопатических лекарственных средств на скорость лимфатического дренажа при остром воспалении / Гомеопатический ежегодник, 2011. – С. 116-119.
- 19. Артамонова Е.В. Влияние веществ с антигенной активностью в сверхмалых дозах на дренажную функцию лимфатической системы и интерстициальный гуморальный транспорт / Артамонова Е.В. // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия экология и безопасность жизнедеятельности. - 2011.-№ 4.- С. 52-55.**
- 20. Артамонова Е.В. Действие адреналина на скорость лимфатического дренажа и интерстициального гуморального транспорта в зависимости от степени разведения // Традиционная медицина. Научно-практический журнал // Сборник научных трудов международного конгресса «Физическое и духовное здоровье: традиции и инновации» - М.: Издательство Профессиональной ассоциации натуротерапевтов, 2011. – №5. – С.93-95**
21. Бутенин М.А., Артамонова Е.В. Регулирующие эффекты малых и сверхмалых воздействий // Гомеопатический ежегодник // Сборник материалов XXII Московской международной гомеопатической конференции «Развитие гомеопатического метода в современной медицине» - М.: Техполиграфцентр, 2012. – С. 114-119.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БАВ	Биологически активное вещество
БО	Биологический объект
ИГТ	Интерстициальный транспорт
ЛД	Лимфатический дренаж
МиСМД	Малые и сверхмалые дозы
МВ	Мозговое вещество
ОКП	Околоклеточное пространство
ССВ	Сверхслабое воздействие
ЭМ	Эндозкологическая медицина
ЭЭО	Эндозкологическое отравление