

## РОЗДІЛ I. ОГЛЯДОВІ СТАТТІ

УДК 595.143.6: 578.834.1

DOI <https://doi.org/10.26661/2410-0943-2021-1-01>

### **Гірудотерапія як можливий потенційний метод профілактики, допоміжного лікування та швидкого реабілітаційного відновлення в разі COVID-19: огляд**

**Амінів Р. Ф.**

ORCID: 0000-0002-8471-1525

Запорізький національний університет

91\_amin\_91@ukr.net

**Ключові слова:** COVID-19, SARS-CoV-2, коронавіруси, гірудотерапія, біологічно активні речовини, медичні п'явки.

Інфекційне захворювання COVID-19, спричинене коронавірусом SARS-CoV-2, – найнебезпечніше інфекційне захворювання зі швидким поширенням. Наразі встановлено етіологію, епідеміологію та патогенез цього захворювання. Проявляється в легкій і тяжкій формах. У легкій формі здебільшого відбувається інфекція дихальних шляхів, у тяжких випадках виникає прогресуюча пневмонія та тромбози через порушення коагуляції, гомеостатичної регуляції імунної системи. Надалі уражається ендотелій легень, виникає мікросудинний тромбоз та відбувається альвеолярне пошкодження. У більш тяжкій формі виникає септичний шок, який проявляється пошкодженням усіх важливих органів та може призвести до смерті. Найбільш чутливі органи до цього захворювання – легені, серце, стравохід, нирки, сечовий міхур, клубова кишка. У роботі подано короткий огляд гірудотерапії як можливого потенційного методу, який здатний відновити серцево-судинну, дихальну та імунну системи після COVID-19, зменшити ускладнення й тяжкість перебігу захворювання. Також розглядаються інші ефекти: антитромботичний, тромболітичний, антигіпертензивний, антиатерогенний, антигіпоксичний, регенераційний, антимікробний, антивірусний, імуномодулюючий та анальгезуючий, які здатні зменшити ускладнення та фактори ризику цього захворювання. Розглянуто основні біологічно активні речовини медичних п'явок, які беруть участь у тих чи інших біологічних ефектах. Розглядається вирішення патологічних станів, які можуть виникати під час захворювання на COVID-19. У статті проводиться опис механізмів розвитку та поширення COVID-19 в організмі, відновлення його за допомогою гірудотерапії з посиленням на наукові роботи вчених. Комплекс біологічно активних речовин медичної п'явки має потенціал перевершити за ефективністю відомі препарати світового рівня. Попередні отримані експериментальні результати в медицині та ветеринарії переконливо це доводять.

## Hirudotherapy as a possible potential method of prevention, adjuvant treatment and rapid rehabilitation recovery in COVID-19: a review

Aminov R. F.

ORCID: 0000-0002-8471-1525

Zaporizhia National University

91\_amin\_91@ukr.net

**Key words:** COVID-19, SARS-CoV-2, coronaviruses, hirudotherapy, biologically active substances, medical leeches.

Infectious disease COVID-19 is caused by the coronavirus SARS-CoV-2 and is the most dangerous infectious disease with rapid spread. Nowadays the etiology, epidemiology and pathogenesis of the disease have been established. This disease can be divided into mild and severe forms. In the mild form there is mainly a respiratory tract infection, in severe cases there is progressive pneumonia and thrombosis due to coagulation disorders, disorders of homeostatic regulation of the immune system. Later, the pulmonary endothelium is affected due to microvascular thrombosis and alveolar damage. In a more severe form, septic shock occurs, which manifests itself in damage to all important organs and can lead to death. The most sensitive organs to this disease: lungs, heart, esophagus, kidneys, bladder, ileum. The paper considers hirudotherapy as a possible potential method that can restore the cardiovascular, respiratory and immune systems after COVID-19, reduce complications and severity of the disease. Also, other effects are considered: antithrombotic, thrombolytic, antihypertensive, antiatherogenic, antihypoxic, regenerative, antimicrobial, antiviral, immunomodulatory and analgesic, which can reduce complications and risk factors for this disease. The main biologically active substances of medical leeches, which are involved in certain biological effects, are considered. The solution of pathological conditions that may occur during COVID-19 disease is considered. The sections describe the mechanisms of development and spread of COVID-19 in the body, its restoration with hirudotherapy. The complex of biologically active substances of medical leeches has the potential to surpass the world-famous drugs in effectiveness. Previous experimental results in medicine and veterinary medicine convincingly prove this.

### Вступ

За останні два роки зросла кількість хворих на небезпечне інфекційне захворювання COVID-19, спричинене коронавірусом SARS-CoV-2. Під час проведення доклінічних і клінічних експериментальних досліджень учені виявили етіологію, епідеміологію та патогенез цього захворювання<sup>1, 2</sup>. У легкій формі здебільшого відбувається інфекція дихальних шляхів, яка проявляється лихоманкою, кашлем, задишкою, втомою, болем у горлі, нежиттю, нудотою та блюванням, втратою нюху і смаку<sup>3-7</sup>. У тяжких випадках виникає прогресуюча пневмонія та тромбози через порушення коагуляції, порушення гомеостатичної регуляції імунної системи. Надалі уражається ендотелій легень, виникає мікросудинний тромбоз та відбувається альвеолярне пошкодження. Після чого в більш тяжкій формі виникає септичний стан, який проявляється пошкодженням усіх важливих органів<sup>4, 8</sup>: легенів, серця, стравоходу, нирків, сечового міхура,

клубової кишки тощо. Інфекційне захворювання COVID-19 визнане Всесвітньою організацією охорони здоров'я як найнебезпечніше інфекційне захворювання зі швидким механізмом поширення<sup>9</sup>. Тому вчені з різних країн світу шукають методи та ліки, які сприятимуть полегшенню стану хворого під час захворювання та у процесі реабілітації.

Створено різні вакцини (BioNTech, Pfizer; CoronaVac; Johnson & Johnson; Moderna; AstraZeneca тощо), які зменшують відсоток зараження та ускладнення після COVID-19. Проводяться дослідження з пошуку синтетичних і природних речовин, які можуть впливати на коронавірус SARS-CoV-2<sup>1, 4</sup>.

Запроваджене використання лікарських рослин (*Curcuma angustifolia*, *Cuminum cyminum*, *Allium sativum*, *Terminalia bellirica*, *Cinnamomum species*, *Piper nigrum*, *Vitis vinifera*), які мають властивості підвищувати імунітет і противірусну дію та можуть бути використані як допоміжне лікування COVID-19<sup>10</sup>. Наукова спільнота широко досліджує

терапевтичні ефекти біологічно активних речовин (далі – БАР) з тваринного організму як можливих потенційних засобів протидії ускладненням через COVID-19, серед яких актуальні на цей час БАР медичної п'явки (далі – МП), що забезпечують антитромботичну, тромболітичну, антигіпертензивну, антиатерогенну, антигіпоксичну, регенераційну, антимікробну, антивірусну, імуномодулюючу та анальгезуючу дію<sup>11-17</sup>.

**Метою статті** є оцінка ефективності гірудотерапії (далі – ГТ) як можливого засобу для профілактики, допоміжного лікування та швидкого реабілітаційного відновлення після перенесеного COVID-19 на підставі аналізу публікацій, що відображають результати доклінічних і клінічних досліджень.

### Можливість відновлення серцево-судинної системи в разі захворювання на COVID-19

COVID-19 насамперед вражає органи дихання (див. рис. 1). Потім вірус розходить по всьому організму та вражає інші системи організму (див. рис. 1), але найчастіше викликає ускладнення з боку серцево-судинної системи (див. рис. 2):

міокардити, гостру серцеву недостатність, аритмії, артеріальні гіпертензії, тромбози тощо<sup>1, 2, 9</sup>. Унаслідок цього людина може навіть загинути від смертельних ускладнень.

Згідно з результатами вчених, серед БАР МП є речовини, які здатні відновлювати серцево-судинну систему. До них належить і гірудин – високоспецифічний інгібітор ферменту тромбіну, який блокує всі відомі реакції, активатором яких є тромбін (див. рис. 1). За деякими аспектами гірудин має перевагу перед найчастіше використовуваними у клінічній практиці фібринолітиками та антикоагулянтами, оскільки не впливає на активність інших білків плазми<sup>19</sup>. За результатами дослідників, гірудин, гірудиноподібні фактори та подібні до нього препарати є одними з найперспективніших антикоагулянтів і розглядаються як альтернатива гепарину<sup>17</sup>. Інтерес до унікальних властивостей ферменту підтверджується ефективним його використанням у разі тромботичних станів, зокрема тромбозів коронарних, мозкових та інших артерій<sup>11-19</sup>. Іншою речовиною є калін, який також пригнічує згортання крові<sup>19</sup>. Ще іншою БАР

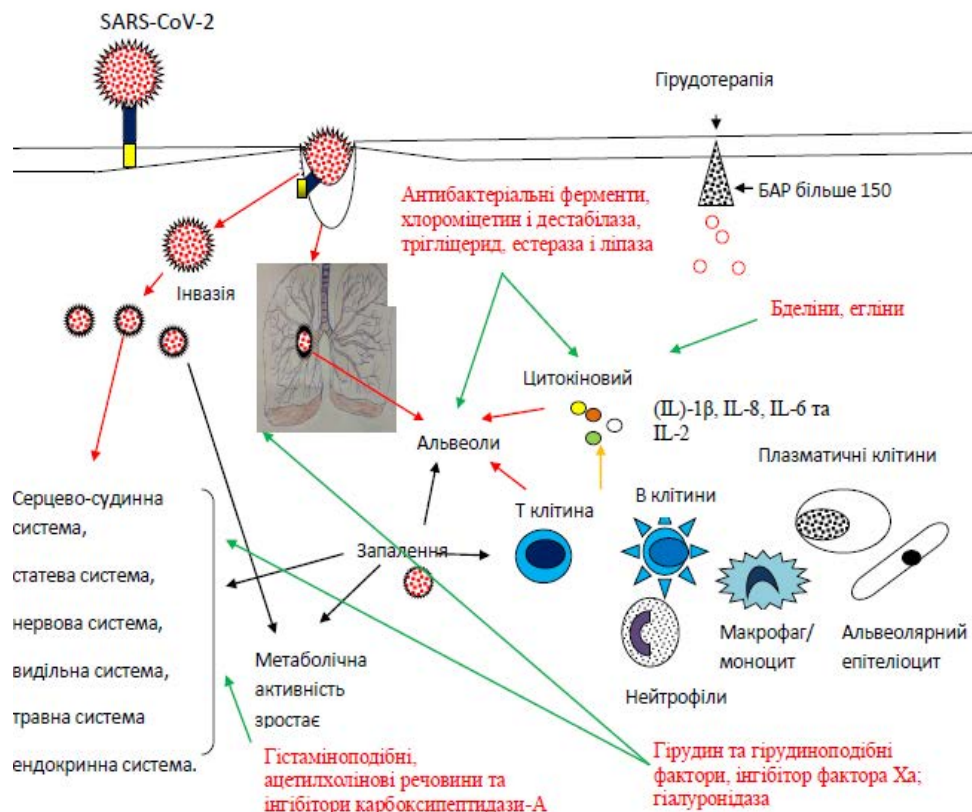


Рис. 1. Схема загального патогенезу COVID-19 та можливість використання гірудотерапії (біологічно активних речовин)

Примітки: червоні стрілки – потрапляння вірусу та його поширення; чорні стрілки – пошкодження, які викликає вірус; зелені стрілки – направлення на відновлювальні ефекти від біологічно активних речовин медичної п'явки

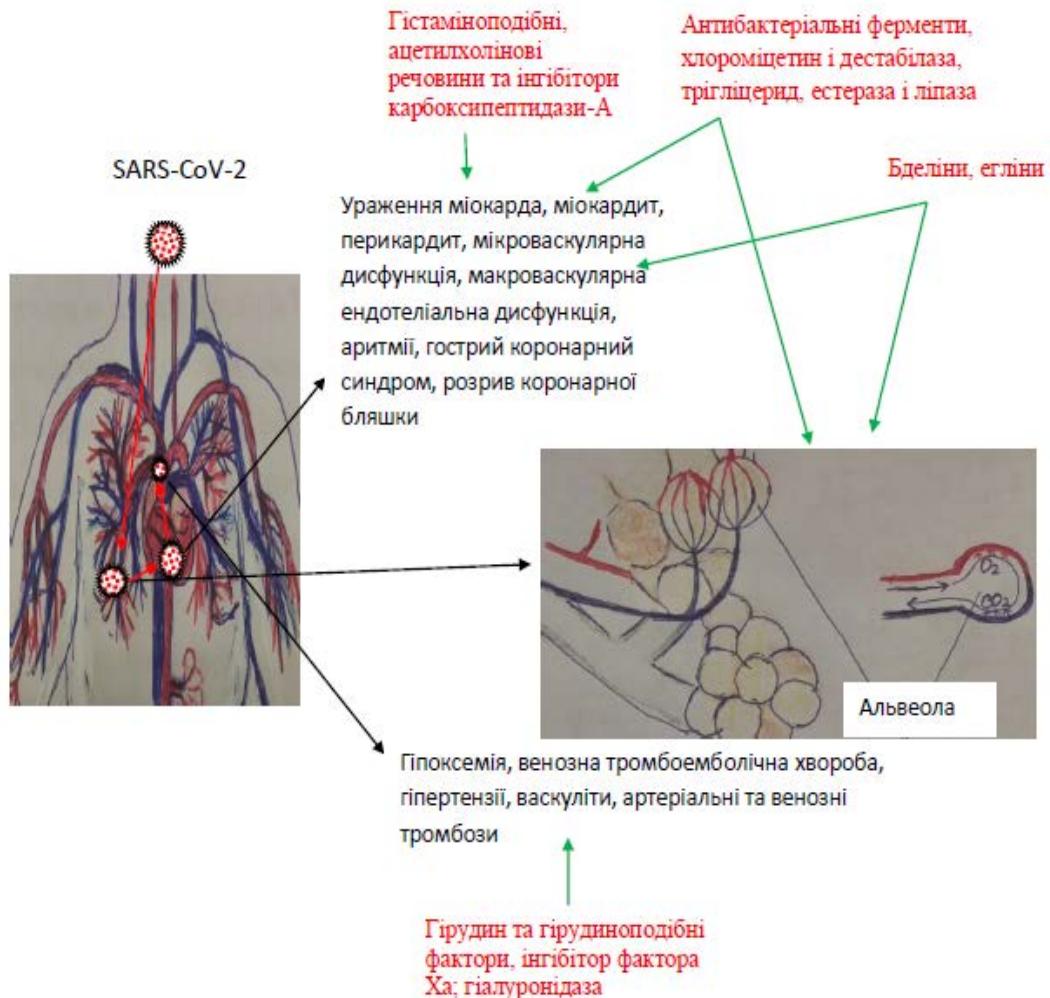


Рис. 2. Патогенез ураження серцево-судинної системи та можливість лікування за допомогою гірудотерапії (біологічно активні речовини)

Примітки: червоні стрілки – потрапляння вірусу та його поширення; чорні стрілки – пошкодження, які викликає вірус; зелені стрілки – направлення на відновлювальні ефекти від біологічно активних речовин медичної п'явки

є дестабілаза, яка розчиняє фібринові згустки та пригнічує утворення тромбу (див. рис. 1). Слина МП також містить БАР – інгібітор фактора Ха, який стримує коагулюючу дію фактора згортання, а також містить гіалуронідазу, яка покращує в'язкість інтерстиціальної рідини<sup>20</sup>, містить гістаміноподібні, ацетилхолінові речовини та інгібітори карбоксипептидази-А<sup>20</sup> (див. рис. 1), які володіють судинорозширювальними ефектами<sup>21</sup>.

Згідно з проведеними експериментальними дослідженнями було доведено, що МП сприяє зменшенню набряку й болю, розчиненню тромбів у разі варикозного розширення вен<sup>22, 22</sup> та гемоною<sup>24</sup>, облітеруючого ендартеріїту кінцівок<sup>17</sup>. ГТ ефективно показала себе в лікуванні різних форм гіпертонії, особливо в разі її сполучення з проявами церебрального атеросклерозу, у лікуванні кардіалгій, стенокардії<sup>25</sup>, у комплексному ліку-

ванні серцевої недостатності<sup>26,27</sup>, у разі гіпертонічної хвороби, інфекційного міокардиту, ішемічної хвороби серця, постінфарктного кардіосклерозу під час лікування тромбофлебітів<sup>28-35</sup>.

Доведена ефективність ГТ в разі лікування серцево-судинних захворювань: пограничної артеріальної гіпертензії, гіпертонії, ішемічної хвороби серця, вегето-судинної дистонії. Лікувальний ефект, згідно з отриманими даними, наступав із 3–5-го сеансу та тривав від 3 до 8 місяців. Відбувається зниження протромбінового індексу, збільшується час згортання крові, зменшується в'язкість крові за рахунок зміни реологічних властивостей<sup>36</sup>. Достовірно знижується гемоглобін та кількість еритроцитів. Причому ці дані простежуються у хворих із гіпертонією та ішемічною хворобою серця з показниками, що значно перевищують норму (150–180 г/л). Ці

зміни можуть свідчити про гомеостатичну дію БАР МП<sup>36</sup>. У середньому знижується протромбінний індекс на 12,3% ( $p < 0,05$ ), при цьому час згортання крові збільшується на 41,4% ( $p < 0,05$ ).

Таким чином, згідно з даними ГТ призводить до гальмування активації ключових факторів внутрішнього механізму згортання крові (задіяні калікреїн, Ха, тромбін) та забезпечення гіпокоагуляції. МП виділяють бделіни (інгібують плазмін) та егліни, що гальмують активацію альфа-антитрипсину, тобто ці речовини гальмують та активують фібриноліз<sup>36</sup>. Також було доведено, що ГТ знижує вміст глюкози у крові, що свідчить про нормалізацію функції ендокринних залоз. Зареєстроване зниження середньодобового систолічного артеріального тиску та тенденція до зменшення величини діастолічного артеріального тиску<sup>36</sup>.

У ветеринарії гірудологічний вплив широко використовують у лікуванні судинних захворювань у коней та інших сільськогосподарських і домашніх тварин<sup>36-41</sup>. Згідно з аналізом вище-

згаданих експериментальних доклінічних та клінічних даних учених, гірудотерапія ефективно зарекомендувала себе в медицині та ветеринарії в лікуванні серцево-судинних захворювань, які можуть виникнути як ускладнення після перенесеного COVID-19.

### Здатність БАР медичної п'явки відновлювати органи дихання після COVID-19

Один із несприятливих сценаріїв хвороби, викликаній вірусом SARS-CoV-2, – пневмонія<sup>42</sup>. Вірус SARS-CoV-2, інфікуючи пневмоцити, спричиняє їх десквамацію в альвеолах (див. рис. 3), унаслідок чого в них відбувається набряк і кровотеча, порушується газообмін, що призводить до дихальної недостатності.

Водночас зменшується кількість сурфактанту, а отже, знижується здатність легень розширюватися та стискатися під час акту дихання, що може призвести до колапсу легень під час видиху. У міру заповнення альвеол рідиною наростає дихальна недостатність, а в більш тяжкому

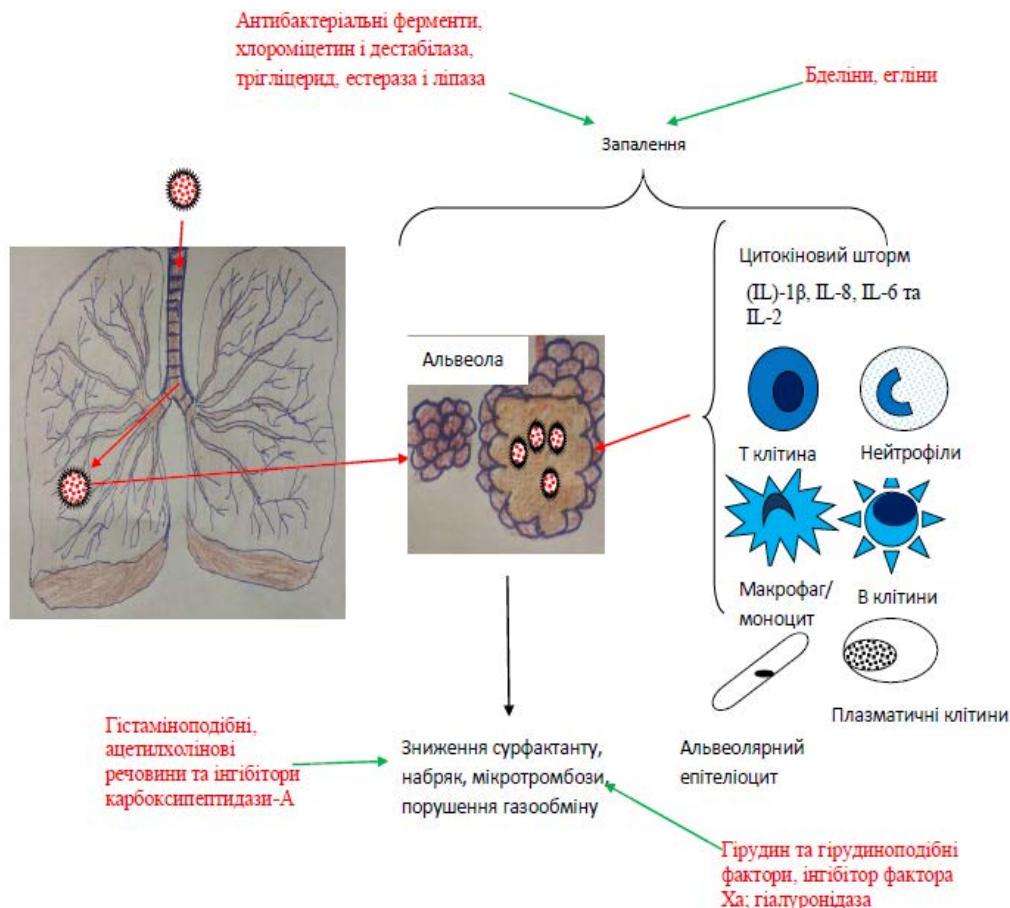


Рис. 3. Схема ураження легень COVID-19 та можливість їх функціонального відновлення після гірудотерапії

Примітки: червоні стрілки – потрапляння вірусу та його поширення; чорні стрілки – пошкодження, які викликає вірус; зелені стрілки – направлення на відновлювальні ефекти від біологічно активних речовин медичної п'явки

випадку виникає інтоксикація, яка призводить до септичного шоку. Дуже тяжке запалення легень розвивається через інтенсивну цитокинову відповідь на SARS-CoV-2. Прозапальні цитокіни й хемокіни, зокрема IL-6, TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$  (див. рис. 2), притягують запальні клітини до місця інфекції. Нейтрофіли та цитотоксичні Т-клітини поряд із цитокінами спричинюють пошкодження тканин легень, зокрема підвищення проникності судин і стимуляцію легеневого фіброзу<sup>43</sup>.

Згідно з результатами вчених МП широко використовується під час лікування запальних процесів органів дихання (хронічного бронхіту, ларингіту, бронхіальної астми, хронічної пневмонії, хронічних синуситів<sup>44, 45</sup>), оскільки в їх організмі є речовини, які здатні боротися із запаленням та інтоксикацією. Серед таких речовин – бделіни, які володіють протизапальною дією і пригнічують трипсин, плазмін та акроцин (див. рис. 1); антибактеріальні ферменти – БАР, які зміцнюють імунну систему для боротьби з подальшою інфекцією; інші протизапальні засоби, які допомагають зменшити запалення, завдяки чому кров може вільно проходити в судини та постачати кисень по всьому організму<sup>46</sup>. Детоксикація організму може здійснюватися за допомогою інших БАР, наприклад: тригліцерид БАР, яка володіє детоксикаційною дією; естераза й ліпаза беруть участь у розщепленні жирів і знижують рівень холестерину, а також мають детоксикаційну дію<sup>47</sup> (див. рис. 1); інші дві важливі БАР – хлороміцетин і дестабілаза, які мають антимікробну активність. Дестабілаза володіє  $\beta$ -глікозидазною активністю, яка безпосередньо порушує  $\beta$ 1–4 зв'язки, необхідні в пептидоглікановому шарі стінок бактеріальних клітин. Навіть дозозалежний бактеріостатичний ефект демонструє ненасичена форма дестабілази на *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* та *Pseudomonas aeruginosa*. Хлороміцетин – потужний антибіотик, що міститься у слині п'явок. Крім того, теромізін, пептид В і теромацин також проявляють антибактеріальний ефект<sup>48–50</sup>. Дослідження вчених доводять, що курси ГТ сприяють відновленню легень і частоти дихання в пацієнтів зрілого та старечого віку після перенесеної коронавірусної хвороби, ускладненої хронічним бронхітом і бронхіальною астмою<sup>51</sup>.

Згідно з аналізом наведених даних та відомостями про потужний комплекс БАР гірудотерапія може ефективно застосовуватися як допоміжний засіб для відновлення органів дихання в разі запалення під час COVID-19.

#### **Відновлення імунної системи гірудотерапією в разі захворювання на COVID-19**

Для боротьби з COVID-19 важливі як вроджена, так і адаптивна імунні ланки (див. рис. 1). Знижений імунітет призводить до тяжкої і множин-

ної патології легень (що описана нами більш детально в інших роботах), порушення згортання крові, тромбоемболічних явищ, серцево-судинних ускладнень<sup>52</sup>. Нормальні альвеолярні проміжки заповнені альвеолярними макрофагами, гранулоцитами, базофілами та еозинофілами<sup>53</sup> (див. рис. 1 та 2). Альвеолярні макрофаги та дендритні клітини – ключові антигенпрезентуючі клітини в легенях, де разом зі слизовою оболонкою та комплементом створюють бар'єр для вірусних інфекцій<sup>47</sup>.

SARS-CoV-2 проникає у клітини та викликає їх смерть. Апоптотичні клітини поглинаються легневими макрофагами та лейкоцитами<sup>54</sup>, запускаючи прозапальну передачу сигналів, збільшується секреція цитокинів, підвищуються прозапальні фактори – фактор некрозу пухлин (ФНП)- $\alpha$ , інтерлейкін (IL)-1 $\beta$ , IL-8 та IL-6<sup>55</sup> (див. рис. 1 та 2). Підвищена концентрація цитокинів у мікросередовищі легень може призвести до ураження легень. Зростає виробництво противірусних інтерферонів I типу (ІФН)<sup>56</sup>. ІФН типу I продукуються дендритними клітинами. Вони стимулюють фагоцитоз у макрофагах, активують Т-хелперні клітини<sup>57</sup>. Після зараження легеневої дендритні клітини мігрують до лімфатичних вузлів для представлення оброблених антигенів SARS-CoV-2. Індукується утворення вірусспецифічних антитіл В-клітинами та CD8+ (цитотоксичними) Т-лімфоцитами. Як CD4+, так і CD8+ Т-клітини відіграють важливу роль. CD4+ Т-клітини сприяють активації В-клітин і є необхідними для вироблення нейтралізуючих антитіл. CD8+ Т-клітини запускають апоптоз інфікованих клітин. Ці різноманітні Т-клітинні відповіді здатні знищити інфекцію SARS-CoV-2. Формування пам'яті В- й Т-клітини після інфікування SARS-CoV-2 довгострокове<sup>58</sup>.

За більш тяжкого стану відбувається імунodefіцитний стан та підвищення запального процесу. Він характеризується посиленням залученням запальних клітин, що викликає цитокиновий шторм, який характеризується підвищенням IL-6 та TNF- $\alpha$ <sup>59</sup>. IL-8 залучає нейтрофіли, уражаються легені<sup>60</sup> (див. рис. 1). Активовані нейтрофіли сприяють згортанню крові. Цитокіни також викликають зменшення проникності судин і набряк. Збільшується кількість С-реактивного білка та інших факторів запалення, а також відбувається лімфопенія, пов'язана або з апоптозом цитокінами, або із зараженням Т-клітин вірусом SARS-CoV-2<sup>61</sup>. Знижується кількість натуральних кілерів<sup>62</sup>. Підвищується кількість моноцитів CD14+ / CD16+, популяція макрофагів FCN1+<sup>63</sup>. І тут знову на допомогу для відновлення гомеостатичного стану імунної системи в разі інфікування COVID-19 у пригоді стає ГТ, яка має загальний імунотуляторний ефект. Основну роль

у відновленні імунної системи відіграє БАР апіраза, яка володіє імуномодельюючою дією, а також бделіни та егліни, які мають протизапальну дію.

Оригінальні дослідження вчених показали, що ГТ може забезпечувати активацію попередньо знижених фагоцитарних показників моноцитів / макрофагів до нижньої межі норми та підвищувати функціональну активність системи фагоцитуючих макрофагів, що може бути пов'язано з БАР дестабілазою, яка здатна впливати на функціональну активність різних клітин: ендотеліоцитів, лімфоцитів, тромбоцитів, макрофагів тощо<sup>64</sup>. Відновлюватися вміст цитокінів у крові має зі зниженням попередньо підвищених рівнів прозапальних ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-2, ФНП- $\alpha$ , нормалізувати рівень протизапального ІЛ-4, відповідно до цього нормалізується також співвідношення прозапальних і протизапальних цитокінів, що може бути пов'язано з активацією БАР бделінів та еглінів<sup>65</sup>.

Під час лікування перитоніту ГТ знижується рівень ФНП- $\alpha$ <sup>66</sup>. Комплексне використання ГТ та імуномодулюючих препаратів показує позитивний ефект у лікуванні хронічного тонзиліту, асоційованого із синдромом вторинного імунодефіциту, де спостерігається відновлення фагоцитарної та секреторної функцій поліморфноядерних лейкоцитів, а також деяке зниження кількості зрілих імунних клітин (CD3+, CD4+, CD8+) і підвищення CD20+ лімфоцитів. Спостерігається підвищення спонтанної проліферації мононуклеарних клітин периферичної крові та зростання стимульованої, що веде до деякого збільшення коефіцієнту стимуляції. Знижується концентрація ФНП- $\alpha$ , ІЛ-6, ІЛ-4 у сироватці крові, спонтанна продукція ІЛ-1 та ФНП- $\alpha$  в культурі мононуклеарних клітин, а стимульована, навпаки, зростає<sup>67</sup>.

Дослідження впливу ГТ на системний і місцевий імунітет, продукцію ІЛ у хворих із хронічними захворюваннями слизової оболонки рота показують, що ГТ здійснює стимулюючий вплив насамперед на клітинні та секреторні механізми місцевого захисту, а потім і на системний імунітет<sup>68</sup>. ГТ у хворих із верхівковим періодонтитом здійснює виражений дезінтоксикаційний, протизапальний, протибольовий і деконгестивний вплив. Протизапальна дія ГТ при цьому підтверджувалася зниженням показників цитозу та абсолютного вмісту нейтрофілів, підвищенням вмісту лізосомально-катіонних білків у нейтрофілах, що свідчить про нормалізацію стану їх кисневонезалежної системи та активацію механізмів місцевого неспецифічного імунного захисту<sup>69</sup>. Експериментально доведено лімфостимулюючий вплив живої МП та настою листя брусниці звичайної на інтерстиціальний гуморальний транспорт і лімфатичний дренаж тканин<sup>70</sup>. Дослідження ГТ в лікуванні суглобової форми ревматоїдного артриту

показало позитивний її вплив на стан ендотеліальної функції, антиоксидантного захисту, процесів ліпопероксидації та деяких цитокінів<sup>71</sup>.

Використання ГТ у ветеринарії у процесі аналізу крові кіз зареєструвало міграційний перерозподіл лімфоцитів крові з тимчасовим їх депонуванням у місцях приставки МП, підвищенням ФАН<sup>72</sup>. Дослідження І.С. Попової (2003 р.) вказує на ефективність застосування гірудопунктури в корів: під час аналізу їхньої крові спостерігається статистично значиме збільшення кількості еритроцитів і гемоглобіну, базофілів, еозинофілів, альбумінів, підвищується фагоцитарна активність лейкоцитів, бактерицидна та лізоцимна активність; дещо зменшується фагоцитарний індекс, вміст лейкоцитів, сегментоядерних ейтрофілів, тромбоцитів; уповільнюється швидкість згортання крові<sup>73</sup>.

Згідно з нашими попередніми експериментальними дослідженнями, проведених на лабораторних щурах, гірудотерапія сприяє збільшенню проліферативної активності лімфоцитів та кісткового мозку, поглинаючої і метаболічної активності, загальної кількості лейкоцитів та еритроцитів, підвищенню рівня гемоглобіну, відновленню морфологічної будови селезінки та тимусу, стимуляції репродуктивної системи самців і самок<sup>74-85</sup>.

Тому, відповідно до прояву вищезгаданих ефектів, виокремлених ученими, та наших експериментальних результатів, ГТ можна ефективно використовувати для відновлення й підтримки імунної системи щодо COVID-19.

Застосування гірудотерапії за інших патологій та захворювань COVID-19 може викликати порушення функцій усіх важливих органів і систем<sup>1, 2, 86</sup>. Тому пошук інших терапевтичних ефектів БАР має також вагомий значення для зменшення ризиків ускладнення від цього захворювання, а ГТ має багато біологічних і терапевтичних ефектів, які можуть сприяти їх уникненню. Ефективне використання ГТ доведено у процесі лікування низки захворювань у всіх галузях медицини, серед яких – цереброваскулярні захворювання<sup>87-89</sup>, хронічні дерматози<sup>90</sup>, псоріаз<sup>91</sup>, хронічні та дистрофічні захворювання слинних залоз, стоматити, альвеоліти, пульпіти<sup>92, 93</sup>, ендометріоз, нефрити, міома матки, хронічні запалення придатків<sup>94</sup>, загоєння ран<sup>95</sup>, діабет і діабетичні виразки стопи<sup>96, 97</sup>, туберкульоз<sup>98</sup>, а також у лікуванні інфекційних захворювань (бактеріальних, грибкових і вірусних<sup>99-104</sup>), ефективному знешкодженні ракових клітин<sup>105</sup> тощо<sup>17, 106, 107</sup>.

Протипоказання та побічні ефекти гірудотерапії

Перед призначенням сеансу ГТ пацієнту показана консультація лікаря-фізіотерапевта, який має спеціальну підготовку з лікування МП, оскільки важливо не тільки оцінити показання до цього

виду немедикаментозної терапії, а й виключити протипоказання, оцінити можливі ризики та індивідуальну непереносимість.

До основних протипоказань до гірудотерапії належать:

захворювання, що супроводжуються порушеннями згортання крові (гемофілія та геморагічні діатези);

анемії (коли рівень гемоглобіну нижчий за 100 г/л); лейкози;

кахексія (виражене виснаження);

ерозивно-виразкові ураження та пухлини шлунково-кишкового тракту;

гострі лихоманкові захворювання з невідомою етіологією;

підгострий бактеріальний ендокардит;

активні форми туберкульозу;

стан гострого психічного збудження;

стан алкогольного сп'яніння;

різке виснаження;

артеріальна гіпотонія;

вагітність;

стан після операцій на мозку та хребті;

індивідуальна непереносимість медичних п'явок (спостерігається дуже рідко)<sup>44</sup>.

ГТ практично не має побічних ефектів за правильного її використання з дотриманням усіх санітарних норм. Однак ученими було виявлено деякі негативні побічні ефекти після ГТ, а саме: описаний випадок бешихового запалення<sup>108</sup>, випадок розвитку червоного плоского лишая<sup>109</sup>, серія випадків виникнення шкірної псевдолімфоми<sup>110</sup>, випадок гемартрозу<sup>111</sup>, описано розвиток неоклюзійної мезентеріальної ішемії<sup>112</sup>,

орбітального целюліту<sup>113</sup>, синдрому Коуніса<sup>114</sup>, тривалі кровотечі<sup>115-117</sup> та формування шрамів на місці укусу, а також різні алергічні реакції, зокрема анафілактичний шок<sup>118</sup>. У шлунково-кишковому тракті МП мешкають декілька видів бактерій, переважно *Aeromonas hydrophila* та *Aeromonas veronii biovar sobria*, які допомагають їм перетравлювати кров та здатні інфікувати людей<sup>119</sup>. Для профілактики розвитку інфекції після пластичних операцій у США, де використовують МП, рекомендують проводити курси антибіотикотерапії препаратами фторхінолонового ряду (наприклад, ципрофлоксацин), проте до деяких антибіотиків є резистентними штами бактерій<sup>120</sup>.

### Висновки

Узагальнюючи проведений огляд наукової літератури, можемо зазначити, що ГТ під час захворювання чинить гомеостатичну модуляторну дію на клітини вродженого й адаптивного імунітету, що сприяє посиленню антиінфекційного імунного захисту організму та інтенсифікує регенераційні процеси. Також БАР МП володіють широким спектром терапевтичних ефектів, практично без побічних ефектів, які можуть зменшити ускладнення та ризики від коронавірусу SARS-CoV-2. Комплекс БАР МП має потенціал перевершити за ефективністю відомі препарати світового рівня. Попередні результати переконливо це доводять, тому зазначені БАР варті більш детального подальшого доклінічного експериментального аналізу їхніх біологічних і терапевтичних ефектів із наступним клінічним упровадженням.

### Література

- (1) World Health Organization. Clinical Management of Severe Acute Respiratory Infection When Novel Coronavirus (nCoV) Infection is Suspected: Interim Guidance. Geneva. **2020**. URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331446>.
- (2) Huang, C.; Wang, Y.; Li, X.; Ren, L.; Zhao, J.; Hu, Y. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, **2020**, *395*, pp. 497–506.
- (3) Calvi, E.; Bernardi, N.; Cimino, G.; Pascariello, G.; Faggiano, P.; Gavazzi E.; Vizzardardi, E.; Metra, M. Unusual intracardiac thrombosis in two patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): case series. *European Heart Journal – Case Reports*, **2020**, pp. 1–7. URL: <https://academic.oup.com/ehjcr/advance-article/doi/10.1093/ehjcr/ytaa518/6054745>.
- (4) Clinical management protocol for COVID-19. Government of India Ministry of Health and Family Welfare. Version 6. URL: <https://www.mohfw.gov.in/pdf/PostCOVID13092020.pdf>.
- (5) Carfi, A.; Bernabei, R.; Landi, F. Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *J. Am. Med. Assoc.*, **2020**, *324*, pp. 603–605.
- (6) Tenforde, M.W. Symptom duration and risk factors for delayed return to usual health among outpatients with COVID-19 in a multistate health care systems network – United States, March – June 2020. *Morb. Mortal. Wkly Rep.*, **2020**, *69*, pp. 993–998.
- (7) Huang, C. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet.*, **2021**, *397*, pp. 220–232.
- (8) Gupta, A. et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat. Med.*, **2020**, *26*, pp. 1017–1032.
- (9) Amaral, C.M.; Lima O. Information about the new coronavirus disease (COVID-19). *Radiol Bras.*, **2020**, *53*(2), pp. 5–6. URL: <http://dx.doi.org/10.1590/0100-3984.2020.53.2e1>.



- (10) Tiwari, N.N.; Dudhamal, T.S.; Prasad, S.M.; Shah, R.K.; Patel, B.D.; Shah, B. Ayurveda and COVID 19 pandemic in Nepal. *Healer Journal*, **2020**, *1*(1), pp. 1–5.
- (11) Müller, C.; Lukas, P.; Sponholz, D.; Hildebrandt, J-P. The hirudin-like factors HLF3 and HLF4 – hidden hirudins of European medicinal leeches. *Parasitology Research.*, **2020**, *119*, pp. 1767–1775. URL: <https://doi.org/10.1007/s00436-020-06697-1>.
- (12) Каменев, О.Ю.; Барановский, А.Ю. Лечение пиявками: теория и практика гирудотерапии: руководство для врачей. Санкт-Петербург: ИГ «Весь», **2006**; с. 108–114.
- (13) Геращенко, Л. Всё о пиявке. Гирудотерапия для разных типов людей. Санкт-Петербург: Питер: **2007**; с. 170–178.
- (14) Жаров, Д.Г. Секреты гирудотерапии, или как лечиться пиявками. Ростов-на-Дону: Феникс, **2003**; с. 180–196.
- (15) Савинова, В.А. Гирудотерапия: руководство. Москва: Медицина, **2004**; с. 270–288.
- (16) Коритнюк, Р.; Борисенко Т. Пиявочка-козявочка. *Фармацевт-практик*, **2009**, *1*, с. 34–37.
- (17) Ковальова, О.В.; Ковальова А.А.; Шкопинський Є.О.; Кошля О.В. Гирудотерапія як засіб фізичної реабілітації. *Естетична медицина*, **2013**, *2*(32), с. 18–23.
- (18) Долженко, М.М. Пацієнт молодого віку з COVID-19: у фокусі – серцево-судинні ускладнення та реабілітація. *Здоров'я України*, **2021**, *2*(495), с. 41–42.
- (19) Baskova, I.P.; Zavalova, L.L. Proteinase inhibitors from the medicinal leech *Hirudo medicinalis*. *Biochemistry*, **2001**, *66*(7), pp. 703–714. URL: <https://doi.10.1023/a:1010223325313>.
- (20) Hu, B.; Xu, L.; Li, Y.; Bai, X.; Xing, M.; Cao, Q. A peptide inhibitor of macrophage migration in atherosclerosis purified from the leech *Whitmania pigra*. *J Ethnopharmacol.*, **2020**, *254*, 112723. URL: <https://doi.10.1016/j.jep.2020.112723>.
- (21) Babenko, V.V.; Podgorny, O.V.; Manuvera, V.A.; Kasianov, A.S.; Manolov, A.I.; Grafaskaia, E.N. Draft genome sequences of *Hirudo medicinalis* and salivary transcriptome of three closely related medicinal leeches. *BMC genomics.*, **2020**, *21*(1), pp. 1–16. URL: <https://doi.10.1186/s12864-020-6748-0>.
- (22) Singh, A.P. Medicinal leech therapy (hirudotherapy): a brief overview. *Complement Ther Clin Pract.*, **2010**, *16*(4), pp. 213–215. URL: <https://doi.10.1016/j.ctcp.2009.11.005>.
- (23) Baranzini, N.; Pulze, L.; Reguzzoni M.; Roncoroni R.; Orlandi V.T.; Tettamanti, G.; Acquati, F.; Grimaldi, A. 3D Reconstruction of HVRNASET2 Molecule to Understand Its Antibacterial Role. *Int. J. Mol. Sci.*, **2020**, *21*, pp. 9722. URL: <https://doi.10.3390/ijms212497221-17>.
- (24) Afroz, A.T.; Najar, F.A.; Faisal, M.; Fatima, M. Effect of Irsale Alaq (leech therapy) in thrombosed pile mass: a case study. *Int J Sci Rep.*, **2020**, *6*(6), pp. 220–222.
- (25) Кузнецова, Л.В.; Фролов, В.М.; Пересадин, М.О.; Круглова, О.В. Сучасні підходи до гирудорефлексо-терапії при захворюваннях серцево-судинної системи. *Український морфологічний альманах*, **2010**, *8*(1), с. 32–35.
- (26) Кузнецова, Л.П.; Люсов, В.А.; Волов, Н.А. Место гирудотерапии в комплексном лечении хронической сердечной недостаточности. *Российский кардиологический журнал*, 2008, *2*, с. 28–30.
- (27) Свиридкина, Л.П.; Боровая, Е.П.; Махнева А.В. Гирудотерапия в комплексном санаторно-курортном лечении больных ишемической болезнью сердца. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*, **2008**, *3*, с. 12–15.
- (28) Джиоев, И.А. Методика гирудотерапии при лечении венозных трофических язв нижних конечностей в условиях поликлиники. *Аспирант и соискатель*, **2006**, *4*, с. 221–224.
- (29) Porshinsky, B.S.; Saha, S.; Grossman, M.D. Clinical uses of the medicinal leech: a practical review. *J. Postgrad. Med.*, **2011**, *57*, pp. 65–71.
- (30) Ahmad, T.; Anwar, M. Clinical importance of Leech therapy. *Indian J. Tradit. Know.*, **2009**, *8*, pp. 443–445.
- (31) Nigar, Z.; Alam, M.A. Effect of taleeq (leech therapy) in dawali (varicose veins). *Anc. Sci. Life.*, **2011**, *30*, pp. 84–91.
- (32) Pospelova, M.L.; Barnaulov, O.D. Hirudotherapy in the treatment of bilateral internal carotid artery occlusion: case report. *Curr. Top. Neurol. Psychiatr. Relat. Discip.*, **2010**, *18*, pp. 51–53.
- (33) Prakash, A.; Parikshit, D.; Arun, G.R. Raj A review on the role of jalaukavacharana (hirudotherapy) in the management of the venous ulcer. *Universal Journal of Pharmacy*, **2013**, *2*(4), pp. 38–43.
- (34) Пospelова, М.Л.; Сорокоумов, В.А.; Алексеева, Т.М.; Иванова, Н.Е. Гирудотерапия в лечении цереброваскулярной патологии. История и современность. *Артериальная гипертензия*, **2018**, *24*(2), с. 217–222. URL: <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2018-24-2-217-222>.
- (35) Копыртаева, Н.Н.; Гржибовский, А.М.; Каусова, Г.К.; Жернов, В.А.; Калматаева, Ж.А. Гирудотерапия при болезнях системы кровообращения. *Экология человека*, **2015**, *6*, с. 57–64.

- (36) Гончарова, А. Эффективность гирудотерапии при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. *Збірник наукових праць міжнародної науково-практичної інтернет-конференції «Проблеми та перспективи розвитку науки на початку третього тисячоліття у країнах СНД»* (Переяслав-Хмельницький, 27–28 лютого 2014 р.). Переяслав-Хмельницький, **2014**; с. 8–12. URL: <http://conferences.neasmo.org.ua/ru/art/142>.
- (37) Крячко, О.В.; Лукоянова, Л.А. Влияние гирудотерапии на некоторые гематологические и биохимические показатели при интоксикационном синдроме у собак. *Ветеринарная практика*, **2009**, 1, с. 65–68.
- (38) Canpolat, İ.; Sağlam N. Treatment of diffuse hematoma in a dog with the medicinal leech, *Hirudo medicinalis*. *Doğu Anadolu Bölgesi Araştırmaları*, **2004**, 2 (2), pp. 97–99.
- (39) Canpolat, İ.; Sağlam, N. Treatment of aural hematomas in dog with the medicinal leech, *Hirudo medicinalis*. *Doğu Anadolu Bölgesi Araştırmaları*, **2004**, 2 (2), pp. 67–69.
- (40) Cooper, J.E. Veterinary surgeons and leeches. *The Veterinary Record*, **1989**, 29, pp. 116–117.
- (41) Sobczak, N.; Kantyka M. Hirudotherapy in veterinary medicine. *Annals of Parasitology*, **2014**, 60 (2), pp. 89–92.
- (42) Малий, В.П.; Асоян, І.М.; Сай, І.В.; Андрусович, І.В. Патогенез коронавірусної інфекції COVID-19. *Інфекційні хвороби*, **2020**, 3(101), с. 73–83.
- (43) Андрейчин, М.А.; Ничик, Н.А.; Завіднюк, Н.Г.; Йосик, Я.І.; Іщук, І.С.; Івахів О.Л. COVID-19: епідеміологія, клініка, діагностика, лікування та профілактика. *Інфекційні хвороби*, **2020**, 2(100), с. 41–55. URL: <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2020.2.11285>.
- (44) Тараба Т.С. Гирудотерапия (часть 1): дефиниция, показания, противопоказания. *Вестник клинической больницы*, **2016**, 51, с. 9–13.
- (45) Bharanija, K.S.; Jalagandeswarar, K.; Ashok V. Hirudotherapy-A Cure in Vampire's kiss: A Review. *J. Pharm. Sci. & Res.*, **2016**, 8(8), pp. 822–827.
- (46) Sudhadevi, M. Leech therapy: A holistic treatment. *International Journal of Advance Research in Nursing*, **2020**, 3(1), pp. 130–132.
- (47) Лукоянова Л.А. Патогенетическое обоснование использования гирудотерапии при интоксикационном синдроме у собак: дисс. ... канд. мед. наук; Санкт-Петербургская государственная академия ветеринарной медицины. Санкт-Петербург, **2009**.
- (48) Grafkskaia, E.N.; Nadezhdin, K.D.; Talyzina, I.A.; Polina, N.F.; Podgorny, O.V.; Pavlova, E.R. Medicinal leech antimicrobial peptides lacking toxicity represent a promising alternative strategy to combat antibiotic-resistant pathogens. *Eur J Med Chem.*, **2019**, 180, pp. 143–153. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.06.080>.
- (49) Wilmer, A.; Slater, K.; Yip, J.; Carr, N.; Grant, J. The role of leech water sampling in choice of prophylactic antibiotics in medical leech therapy. *Microsurgery*, **2013**, 33(4), pp. 301–304. URL: <https://doi.org/10.1002/micr.22087>.
- (50) Malik, B.; Astuti, D.A.; Arief, D.J.F.; Rahminiwati M. A study on antioxidative and antimicrobial activities of saliva extract of Indonesian local leeches. *IOP Conf. Ser. Earth. Environ.*, **2019**, 251, pp. 1–16.
- (51) Fattakhov, N.K.; Tilyakhodzhaeva, G.B., Abdulkhakimov A.R. Efficiency of application of hirudotherapy to have been having coronaviral infection. *Journal of applied research*, **2021**, 7(4), pp. 2908–2911.
- (52) Merrill, J.T.; Erkan, D.; Winakur, J. Emerging evidence of a COVID-19 thrombotic syndrome has treatment implications. *Nat. Rev. Rheumatol.*, **2020**, 16(10), pp. 581–589.
- (53) Whitsett, J.A.; Alenghat, T. Respiratory epithelial cells orchestrate pulmonary innate immunity. *Nat. Immunol.*, **2015**, 16(1), pp. 27–35.
- (54) Zhou, Z.; Ren, L.; Zhang, L. Overly Exuberant Innate Immune Response to SARS-CoV-2 Infection. *SSRN Electronic Journal*, **2020**. URL: <https://doi.org/10.2139/ssrn.3551623>.
- (55) Zhou, Z.; Ren, L.; Zhang, L. Heightened Innate Immune Responses in the Respiratory Tract of COVID-19 Patients. *Cell Host Microbe*, **2020**, 27(6), pp. 883–890.
- (56) Li, G.; Fan, Y.; Lai, Y. Coronavirus infections and immune responses. *J. Med. Virol.*, **2020**, 92(4), pp. 424–432.
- (57) Seif, F.; Khoshmirsafa, M.; Aazami, H. The role of JAK/STAT signaling pathway and its regulators in the fate of T helper cells. *Cell Commun. Signaling*, **2017**, 15(1), pp. 21–23.
- (58) Juno, J.A.; Tan, H.-X.; Lee, W.S. Humoral and circulating follicular helper T cell responses in recovered patients with COVID-19. *Nat. Med.*, **2020**, 26, pp. 1427–1428.
- (59) Herold, T.; Jurinovic, V.; Arnreich, C. Elevated levels of IL-6 and CRP predict the need for mechanical ventilation in COVID-19. *J. Allergy Clin. Immunol.*, **2020**, 146(1), pp. 128–136.

- (60) Barnes, B.J.; Adrover, J.M.; Baxter-Stoltzfus, A. Targeting potential drivers of COVID-19: Neutrophil extracellular traps. *J. Exp. Med.*, **2020**, *217*, e20200652.
- (61) Cao, X. COVID-19: immunopathology and its implications for therapy. *Nat. Rev. Immunol.*, **2020**, *20*(5), pp. 269–270.
- (62) Maucourant, C.; Filipovic, I.; Ponzetta, A. Natural killer cell immunotypes related to COVID-19 disease severity. *Science Immunology*, **2020**, *5*(50), eabd6832.
- (63) Cherneva, R.; Cherneva, Z.; Cherneva, R.V.; Cherneva, Z.V. Infection, inflammation and immunity in COVID-19 infection. *Scientific review*, **2021**, *3*, XLVIII, pp. 77–82. URL: <https://doi.org/10.2478/AMB-2021-0040>.
- (64) Фролов, В.М.; Гарник, Т.П.; Пересадин, Н.А.; Высоцкий, А.А. Динамика показателей фагоцитарной активности моноцитов периферической крови у больных с синдромом психозомоционального выгорания при гирудотерапии. *Український медичний альманах*, **2008**, *11*(4), с. 175–178.
- (65) Зельоний, І.І.; Кузнецова, Л.В.; Фролов, В.М.; Пересадин, М.О. Вплив гірудотерапії на показники цитокінового профілю крові у хворих на рецидивуючу бешіху на тлі варикозної хвороби вен гомілки. *Український медичний альманах*, **2010**, *13*(1), с. 52–55.
- (66) Глагович, М.В. Лапаростомія та гірудотерапія в комплексному лікуванні перитоніту у дітей: дис. ... канд. мед. наук; Івано-Франківський державний медичний університет. Івано-Франківськ, 2006.
- (67) Хабаров, А.С.; Зяблицкая, Н.К.; Волощенко, Л.Г.; Шойхет, Я.Н. (Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Алтайский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»). Способ лечения хронического тонзиллита у больных с иммунодефицитным состоянием. Патент России 2391991, 20.06.2010.
- (68) Спицына, В.И. Иммуные нарушения и патогенетическое обоснование их коррекции у больных хроническими заболеваниями слизистой оболочки полости рта: дисс. ... канд. мед. наук; Государственное образовательное учреждение «Институт повышения квалификации Федерального управления». Ставрополь, **2005**.
- (69) Денискина, Е.В. Клинико-лабораторное обоснование гирудотерапии в комплексном лечении хронического верхушечного периодонтита: дисс. ... канд. мед. наук; Московский государственный медико-стоматологический университет. Москва, **2003**.
- (70) Боровая, Е.П. Гирудотерапия и эндозкологическая реабилитация в комплексном санаторно-курортном лечении больных ишемической болезнью сердца среднего и пожилого: дисс. ... канд. мед. наук; Российский научно-исследовательский институт геронтологии. Москва, **2008**.
- (71) Захарова, О.А. Патогенетическое обоснование гирудотерапии у больных суставной формой ревматоидного артрита: дисс. ... канд. мед. наук; Читинская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию. Чита, **2008**.
- (72) Фролов, А.; Копейка, В.; Федотов Е. Влияние гирудотерапии на физиологические показатели у коз. *Тваринництво України*, **2010**, *7*, с. 7–10.
- (73) Попова, И.С. Воспроизводительная способность молочных коров разных генотипов и использование гирудопунктуры для ее коррекции: дисс. ... канд. мед. наук; Воронежский государственный университет имени К.Д. Глинки. Воронеж, **2003**.
- (74) Aminov, R.F.; Frolov, A.K. Influence of ectoparasite – *Hirudo verbana* on morphogenetic reactions of the host organism – *rattus*. *Current trends in immunology*, **2017**, *18*, pp. 107–117.
- (75) Aminov, R.F.; Frolov, A.K. The impact of fetal load of *Hirudo verbana* saline extract antigens morphometrical, hematological and immunological parameters of rats in the early stages of postembryonic development. *Annals of parasitology*, **2018**, *64*(1), pp. 13–20.
- (76) Амінов, Р.Ф.; Фролов, О.К. Фагоцитарна та метаболічна активність нейтрофілів щурів на ранніх етапах постембріонального розвитку за впливу біологічно активних речовин сольового екстракту *Hirudo verbana*. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*, **2016**, *7*, pp. 96–100.
- (77) Амінов, Р.Ф.; Фролов, О.К. Проліферативна активність клітин кісткового мозку щурів за впливу біологічно активних речовин медичної п'явки. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*, **2017**, *8*(4), pp. 501–505.
- (78) Амінов, Р.Ф.; Фролов, О.К.; Федотов, Є.Р. Реакція бластної трансформації лімфоцитів крові нелінійних самиць щурів, їх приплоду на ранніх етапах постембріонального розвитку на фоні впливу сольового екстракту *Hirudo verbana*. *Вісник Запорізького національного університету. Серія «Біологічні науки»*, **2018**, *1*, с. 46–52.
- (79) Амінов, Р.Ф. Гемопоетична активність кісткового мозку щура на фоні впливу сольового екстракту *Hirudo verbana* Carena, 1820. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Кара-*

- зіна. Серія «Біологія», **2018**, 30, с. 87–94. URL: <https://doi.org/10.26565/2075%2D5457%2D2018%2D30%2D10>.
- (80) Амінов, Р.Ф.; Фролов, О.К.; Федотов, С.Р.; Макеева, Л.В. Морфометричні показники тіла щурів на ранніх етапах постембріонального розвитку на фоні впливу антигенів сольового екстракту медичної п'явки в передембріональній і ембріональній періоди розвитку. *Вісник Запорізького національного університету. Серія «Біологічні науки»*, **2016**, 1, с. 43–48.
- (81) Амінов Р.Ф.; Сирцов В.К.; Федосеева О.В.; Фролов О.К. Морфологічні показники селезінки та тимусу щурів після впливу сольового екстракту *Hirudo verbana*. *Світ медицини та біології*, **2019**, 4(70), с. 183–187.
- (82) Амінов, Р.Ф. Проліферативна активність лімфоцитів крові нелінійних самиць щурів, їх приплоду на ранніх етапах постембріонального розвитку на фоні гірудовпливу. *Acta Biologica Ukrainica*, **2018**, 1, с. 40–45. URL: <https://doi.org/10.26661/2410-0943-2018-1-05>
- (83) Аминов Р.Ф.; Фролов А.К.; Федотов Е.Р. Влияние внутриутробной нагрузки биологически активными веществами солевого экстракта *Hirudo verbana* на морфометрические и гематологические показатели крыс на ранних этапах постэмбрионального развития. *Иммунопатология, аллергология, инфектология*, **2016**, 4, с. 6–11.
- (84) Амінов, Р.Ф.; Фролов, О.К.; Амінова, А.С. Вплив гірудотерапії на репродуктивну функцію лабораторних щурів. *Acta Biologica Ukrainica*, **2020**, 1, с. 29–36. URL: <https://doi.org/10.26661/2410-0943-2020-1-04>.
- (85) Aminov R.; Aminova A. Indirect effect of substances of the hemophagous parasite *Hirudo verbana* on the immune system of the host rats. *Annals of Parasitology*, **2021**, 67(4), pp. 603–610.
- (86) Zheng, K.I.; Feng, G.; Liu, W-Y.; Targher, G.; Byrne, C.D.; Zheng M-H. Extrapulmonary complications of Covid-19: A multisystem disease? *J Med Virol.*, **2021**, 93, pp. 323–335. URL: <https://doi.org/10.1002/jmv.26294>.
- (87) Добрынин, Ю.В.; Живогляд, Р.Н.; Хадарцева, К.А.; Шипилова Т.Н. Оценка эффективности секрета слюны пиявки в лечении цереброваскулярной и гинекологической патологии. *Вестник новых медицинских технологий*, **2008**, 15(1), с. 96–97.
- (88) Морозова, С.В.; Аксенова, О.В. Гирудотерапия в лечении периферических кохлеовестибулярных нарушений сосудистого. *Вестник оториноларингологии*, **2009**, 4, с. 51–53.
- (89) Pospelova, M.L.; Barnaulov, O.D. Effects of hirudotherapy on intravascular thrombosis activation in different groups of patients with cerebrovascular pathologies. *Aktuelnosti neurol, psihijatrije granicnih podrucja*, **2010**, 18(3), pp. 27–32.
- (90) Прохоров, Д.В.; Нгема, М.В.; Пияльцева Е.А. Опыт применения гирудотерапии в комплексном лечении хронических дерматозов. *Вестник физиотерапии и курортологии*, **2004**, 3, с. 64–65.
- (91) Kumar, S.A. Anti inflammatory effect of leech therapy in the patients of psoriasis (ek kusta). *J. Pharmaceut and Sci. Innovat.*, **2012**, 1(1), pp. 71–74.
- (92) Бургонский, В.Г.; Юркина, А.В. Применение гирудотерапии в практической стоматологии. *Современная стоматология*, **2016**, 1, с. 7–13.
- (93) Абдуллаева, А.И.; Притыко, А.Г.; Воронин, П.А.; Михайлова, Е.Г. Анализ результата применения метода гирудотерапии при лечении хронического апикального периодонтита. *Вестник РГМУ*, **2020**, 3, с. 92–95.
- (94) Сорокина, А.В. Гирудотерапия в гинекологической практике. *Медицинская сестра*, **2008**, 7, с. 19–20.
- (95) Amani, L.; Motamed, N.; Ardakani, M.M.; Shasaltaneh, M.D.; Malek, M.; Shamsa, F.; Fatemi, E.; Amin, M. Semi-solid product of medicinal leech enhances wound healing in rats. *Jundishapur J Nat Pharm Prod.*, **2021**, 1(4), pp. 32–38. URL: <https://doi.org/10.5812/jjnpp.113910>.
- (96) Shirbeigi, L.; Eghbalian, F.; Bakhtyari, L. Treatment of diabetic foot ulcer with medicinal leech therapy and honey curcumin dressing: a case report. *Traditional Medicine Research*, **2019**, 4(6), pp. 338–344.
- (97) Amani, L.; Fadaei, F.; Shams, M.; Mehran A.; Ardakani, M.; Shirbeigi, L. Treatment of Diabetic Foot Ulcer (DFU) with Pharmaceutical Product using *Hirudo orientalis*: A Case Report. *Journal of Advances in Medical and Biomedical Research*, **2020**, 28(129), pp. 225–229.
- (98) Ojo, P.; Babayi, H.; Olayemi, I.; Peter, O.; Fadipe, L.; Baba, E.; Izebe, K. Anti-Tubercular Activities and Molecular Characterization of Salivary Extract of Leech (*Hirudo medicinalis*) against *Mycobacterium tuberculosis*. *Journal of Tuberculosis Research*, **2018**, 6, pp. 1–9. URL: <https://doi.org/10.4236/jtr.2018.61001>.
- (99) Habrmanova, M.; Cechova, A.; Cickova, H.; Takac, P. Detoxification by Medicinal Leeches (*Hirudo medicinalis*). *Medical Research Archives*, **2020**, 8(12), pp. 1–12.

- (100) Павлова, И.Б.; Юдина, Т.Г.; Баскова, И.П.; Даньян, Г.Г.; Лейли, Ч.Ч.; Феоктистова, Н.А.; Васильев, Д.А.; Золотухин, С.Н. Изучение перспектив использования секрета слюнных клеток медицинской пиявки *Hirudo medicinalis* и препарата «Пиявит» как антимикробных комплексов, не вызывающих резистентности у микроорганизмов. *Современные проблемы науки и образования*, **2015**, 2-3, с. 1–11.
- (101) Григорьева, Д.В.; Горудко, И.В.; Графская, Е.Н.; Лацис, И.А.; Соколов, А.В.; Панасенко, О.М.; Лазарев, В.Н. Влияние новых антимикробных пептидов медицинской пиявки *Hirudo medicinalis* на функциональную активность белков гранул нейтрофилов. URL: <https://journals.eco-vector.com/MAJ/article/view/77649>.
- (102) Павлова, И.Б.; Даньян, Го; Чен, Л.Ч.; Юдина Т.Г. Чувствительность к природным антимикробным комплексам возбудителей микозов – представителей рр. *Candida* и *Fusarium*. *Journal of scientific articles “Health and Education Millennium”*, **2017**, 19(1), pp. 109–113.
- (103) Nakanekar, A.; Khobarkar, P.; Dhotkar, S. Management of herpes zoster in Ayurveda through medicinal leeches and other composite Ayurveda Treatment. *Journal of ayurveda and integrative medicine*, **2020**, 11(3), pp. 352–356. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jaim.2020.05.008>.
- (104) Hwang, K.; Kim, H.M.; Kim, Y.S. Staphylococcus aureus methicillin-resistant staphylococcus aureus following leech application at a congested flap after a mastectomy. *Arch Aesthetic Plast Surg.*, **2017**, 23(3), pp. 143–145. URL: <https://doi.org/10.14730/aaps.2017.23.3.143>.
- (105) Shakouri, A.; Adljouy, N.; Abdolizadeh J. Anti-Cancer Activity of Liposomal Medical Leech Saliva Extract (LSE). *Proceedings of the 3rd World Congress on Recent Advances in Nanotechnology (RAN'18)* (Budapest, Hungary, April 10–12, 2018). Budapest, **2018**. URL: <https://doi.org/10.11159/nddte18.102>.
- (106) Davoodi, F.; Taheri, S.; Raisi, A.; Rajabzadeh, A.; Zakian, A.; Hablolvarid, M.H.; Ahmadvand H. Leech therapy (*Hirudo medicinalis*) attenuates testicular damages induced by testicular ischemia/reperfusion in an animal model. *BMC Veterinary Research*, **2021**, 17(256), pp. 1–15. URL: <https://doi.org/10.1186/s12917-021-02951-5>.
- (107) Nair, V.; Das, K.P.; Saha N. Hirudotherapy: will the glorious past return? *Journal of Medicine and Health Research*, **2017**, 2(3), pp. 97–105.
- (108) Чоботар, А.І. Випадок бешихи після гірудотерапії. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*, **2009**, 4(35), с. 41–44.
- (109) Daye, M.; Işık, B.; Kılınc, F. Lichen planus due to hirudotherapy. *Turkiye parazitolojii dergisi*, **2021**, 45(2), pp. 149–152. URL: <https://doi:10.4274/tpd.galenos.2020.7066>.
- (110) Hanner, S.; Stroh, H.; Enk, A.; Hoffmann, J. Cutaneous pseudolymphoma after hirudotherapy: Case report and review. *Der Hautarzt; Zeitschrift Fur Dermatologie, Venerologie, Und Verwandte Gebiete*, **2021**. URL: <https://doi:10.1007/s00105-021-04812-6>.
- (111) Curcio, A.; Lloyd, C.M. Leech me alone! Atraumatic hemarthrosis after hirudotherapy. *Cureus*, **2020**, 12(2), p. e6915. URL: <https://doi:10.7759/cureus.6915>.
- (112) Akalin, Ç.; Ekmen, N. Non-occlusive mesenteric ischemia due to hirudotherapy: a case report. *Cureus*, **2020**, 12(7), p. e9467. URL: <https://doi:10.7759/cureus.9467>.
- (113) Kılıç, M.; Ak, R. Orbital cellulitis due to leech therapy. *Bulletin of emergency and trauma*, **2019**, 7(3), pp. 335–336. URL: <https://doi:10.29252/beat-0703020>.
- (114) Çakmak, O.; Çaltekin, İ.; Gökçen, E.; Savrun, A.; Yaşar, E. Kounis syndrome due to hirudotherapy (leech therapy) in emergency department; a case report. *Turkish journal of emergency medicine*, **2018**, 18(2), pp. 85–87. URL: <https://doi:10.1016/j.tjem.2017.12.005>.
- (115) Güven, R. Treatment of a patient in hemorrhagic shock due to leech bite with tranexamic acid. *The American journal of emergency medicine*, **2016**, 34(11), pp. 2253.e3–2253.e4. URL: <https://doi:10.1016/j.ajem.2016.05.021>.
- (116) Yantis, M.A.; O’Toole, K.N.; Ring, P. Leech therapy. *The American journal of nursing*, **2009**, 109(4), pp. 36–42. URL: <https://doi:10.1097/01.NAJ.0000348601.01489.77>.
- (117) Kaya, B.; Bat, O.; Bulut, N.E.; Altun, H.; Memisogl, K. Prolonged venous bleeding due to traditional treatment with leech bite: a case report. *Journal of medical case reports*, **2011**, 5. p. 172. URL: <https://doi:10.1186/1752-1947-5-172>.
- (118) Spear, M. Medicinal leech therapy: friend or foe. *Plastic Surgical Nursing: official journal of the American society of plastic and reconstructive surgical nurses*, 2016, 36(3), pp. 121–125. URL: <https://doi:10.1097/PSN.0000000000000152>.
- (119) Maetz, B.; Abbou, R.; Andreoletti J.B. et al. Infections following the application of leeches: two case reports and review of the literature. *Journal of medical case reports*, **2012**, 6, p. 364. URL: <https://doi:10.1186/1752-1947-6-364>.
- (120) Wang, E.W.; Warren, D.K.; Ferris, V.M.; Pharm E.C.; Nussenbaum, B. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.*, **2011**, 137(2), pp. 190–193. URL: <https://doi:10.1001/archoto.2010.257>.