



ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ГИРУДОТЕРАПИИ КАК ПРОФИЛАКТИКИ КОАГУЛОПАТИИ ПРИ COVID-19

(Обзор литературы)

Петрушкина Н.П., Симонова Н.А.

Уральский государственный университет физической культуры, Челябинск, Россия

✓ Резюме

При коронавирусной инфекции у больных нарушается процесс свертывания крови, что способствует образованию тромбов. Патогенез этого процесса связывают его со следующими механизмами: повышение агрегации тромбоцитов, и активация факторов свертывания крови под воздействием воспалительных цитокинов; нарушение целостности внутренней оболочки сосудов вирусом и т.д. Вследствие этого появляются лабораторные и клинические признаки развития диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдрома) у пациентов с пневмонией, вызванной вирусом COVID-19, поступивших в стационар. В основе терапии ДВС-синдрома и венозных тромбозов лежит антикоагулянтная и антиагрегантная терапия. Для предотвращения опасных осложнений одобряется включение в протокол лечения людей (особенно старшего возраста, с сопутствующими недугами, определенными показателями крови и картиной болезни) препаратов, разжижающих кровь и предотвращающих появление новых тромбов. В качестве лечения и профилактики может применяться гирудотерапия. В статье обсуждаются механизмы гирудотерапии и патогенетическое обоснование ее применения при COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, коагулопатия, лечение, профилактика тромбозов, гирудотерапия

POSSIBILITIES OF APPLICATION OF HIRUDOTHERAPY AS PREVENTION OF COAGULOPATHY IN COVID-19

(Literature review)

Petrushkina N.P., Simonova N.A.

Ural State University of Physical Education, Chelyabinsk, Russia

✓ Resume

With coronavirus infection in patients, the blood clotting process is disrupted, which contributes to the formation of blood clots. The pathogenesis of this process is associated with the following mechanisms: increased platelet aggregation and activation of blood coagulation factors under the influence of inflammatory cytokines; violation of the integrity of the inner lining of blood vessels by a virus, etc. As a result, there are laboratory and clinical signs of the development of disseminated intravascular coagulation (DIC) in patients with pneumonia caused by the COVID-19 virus admitted to the hospital. The treatment of DIC and venous thrombosis is based on anticoagulant and antiplatelet therapy. To prevent dangerous complications, the inclusion in the protocol of treatment of people (especially older people, with concomitant ailments, certain blood parameters and a picture of the disease) of drugs that thin the blood and prevent the appearance of new blood clots is approved. Hirudotherapy can be used as a treatment and prevention. The article discusses the mechanisms of hirudotherapy and the pathogenetic rationale for its use in COVID-19.

Keywords: COVID-19, coagulopathy, treatment, thrombosis prevention, hirudotherapy

COVID-19 DA KOAGULOPATIYANING OLДИНИ ОЛИШ СИФАТИДА ГИРУДОТЕРАПИЯДАН ФОЙДАЛАНИШ ИМКОНИЯТЛАРИ (Адабиётлар шархи)

Петрушкина Н.Р., Симонова Н.А.

Урал Давлат жисмоний тарбия университети, Челябинск, Россия

✓ Резюме

Коронавирус инфекцияси билан беморларда қон ивиш жараёни бузилади, бу қон қуйқаларини шакллантиришга ёрдам беради. Ушбу жараённинг патогенези қуйидаги механизмлар билан боғлиқ: тромбоцитлар агрегациясининг қўнайиши ва яллигланишли цитокинлар таъсири остида қон ивиш омилларининг фаоллашиши; virus томонидан қон томирлари ички қатламининг яхлитлигини бузиш ва бошқалар. Натижада касалхонага ётқизилган COVID-19 вируси сабаб бўлган пневмония билан касалланган беморларда тарқалган томир ичи коагуляцияси (ДИС синдроми) ривожланишининг лаборатория ва клиник белгилари пайдо бўлади. ДИС синдроми ва веноз тромбоз терапияси антикоагулянт ва антитромбоцит терапиясига асосланган. Хавфли асоратларнинг олдини олиш учун қонни суюлтирадиган ва янги қон қуйқалари пайдо бўлишининг олдини оладиган дори-дармонларни (айниқса, кекса одамлар, биргаликда касалликларга чалинган, қоннинг баъзи параметрлари ва касалликнинг расмини) даволаш протоколига киритиш тасдиқланган. Гирудотерапия даволаш ва профилактика сифатида ишлатилиши мумкин. Мақолада гирудотерапия механизмлари ва уни COVID-19 да ишлатилишининг патогенетик асослари муҳокама қилинади.

Калит сўзлар: COVID-19, коагулопатия, даволаш, тромбознинг олдини олиш, гирудотерапия

Актуальность

Пандемия COVID-19 явилась мощным стимулом развития медицинской и практического здравоохранения [16]. Помимо стимулирования исследований в области доказательной медицине, специалисты обратили свое внимание на методы альтернативной медицины [4, 32].

Судя по публикациям в ведущих научных журналах значительную роль в развитии дыхательной и полиорганной недостаточности, отягчающей течение COVID-19 и ухудшающей прогноз, играют тромбоз мелких сосудов легких, сердца, печени, почек и образование фибрина (нерастворимого белка) внутри легочных альвеол [26].

Основная проблема при COVID-19 — это поражение легких. Вирус разрушает клетки альвеол и мелких бронхов, нарушается усвоение кислорода, возникает тяжелая дыхательная недостаточность. Даже после выздоровления проблема остается. Вследствие воспаления у пациентов развивается тяжелый фиброз легких [20]. Такое осложнение не характерно для других респираторных вирусных инфекций. Оно не наблюдается даже при тяжелом гриппе [7].

Учитывая два ведущих патогенетических механизма развития симптомокомплекса COVID-19 фитотерапия и гирудотерапия апробированы в клинической практике специалистов альтернативной медицины [11, 33].

Поражение легких при COVID-19

При коронавирусной инфекции у 30% больных нарушается процесс свертывания крови, что способствует образованию тромбов. Патогенез этого процесса связывают его со следующими механизмами: повышение агрегации тромбоцитов, активация факторов свертывания крови под воздействием воспалительных цитокинов, нарушение целостности внутренней оболочки сосудов вирусом, который проникает в клетки эндотелия через рецепторы АПФ2, регулирующие тонус сосудов и отвечающие за регуляцию артериального давления. В месте повреждения скапливаются тромбоциты, активируются факторы свертывания крови, образуются тромбы [14].

Поражение легких при коронавирусной инфекции

При коронавирусной инфекции нарушается насыщение крови кислородом из-за поражения альвеол легких. Тромбы усугубляют этот процесс. Особенно опасно это для людей старшего возраста, страдающих атеросклерозом, поскольку при этом заболевании в стенках откладывается холестерин, что ведет к сужению сосудов. В результате у таких пациентов чаще развиваются инфаркты, инсульты, очаги некрозов в почках, печени, легких [5, 23].

Таким образом, основным осложнением коронавирусной инфекции, обуславливающим развитие летального исхода, является пневмония, дыхательная и полиорганная недостаточность, которые развиваются у части больных с инфекцией COVID-19 [28].

Нарушение свертывающей системы при COVID-19

При исследовании медиками обнаружены лабораторные и клинические признаки развития диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) – синдрома у 71% пациентов, поступивших в стационар с пневмонией, вызванной вирусом COVID-19. Очевидно, что в основе терапии ДВС-синдрома и венозных тромбозов лежит антикоагулянтная и антиагрегантная терапии [27].

Для предотвращения опасных осложнений COVID-19 рассматривается включение в протокол лечения (особенно лиц старшего возраста, с сопутствующими заболеваниями, определенными показателями крови и картиной болезни) препаратов, разжижающих кровь и предотвращающих появление новых тромбов [15, 19].

Гирудотерапия –раздел комплементарной медицины

Гирудотерапия — один из старейших методов лечения. Сейчас она официально признана во многих странах, включая Россию и США. В слюне пиявки выявлено около 60 биологически активных веществ. Некоторые из них оказывают положительное влияние на организм человека в период реабилитации после коронавируса и для профилактики ряда осложнений инфекции [1, 36]. Системный метод гирудотерапии, применяемый уже более 30 лет для лиц пожилого возраста с полиорганной патологией и детей, проходивших лечение в Академии гирудотерапии Санкт-Петербурга, доказывает свою эффективность в антикоагулянтной и антиагрегантной терапии [2].

Гирудотерапия может выступать в качестве такой меры профилактики у людей, которые еще не заболели COVID-19. Считается, что действие биологически активных веществ слюны пиявки продолжается до трех месяцев. Таким образом, можно заранее подготовить организм к встрече с инфекцией, т.е. применять гирудотерапию, витаминотерапию с профилактической целью [3, 8].

Терапевтические эффекты гирудотерапии

Эффективность гирудотерапии обусловлена биологическими механизмами пиявочных ферментов. Один из основных ферментов, содержащихся в слюне медицинских пиявок, — гирудин. По своему строению и эффектам он похож на гепарин. Вещество является антагонистом тромбина и некоторых других факторов свертывания крови. Гирудин действует как мощный антикоагулянт. Он препятствует образованию тромбов и даже растворяет их [13].

Комплекс ферментов слюны охватывает сразу несколько звеньев сложного и многоэтапного процесса свертывания крови, а не ограничивается подавлением конкретной реакции. Даже одно самое изученное вещество пиявочного секрета — гирудин действует сразу на несколько этапов формирования тромба: блокирует конечную реакцию образования основы тромба — фибрина; замедляет активацию нескольких факторов свертывания крови; препятствует склеиванию тромбоцитов; изменяет состояние сосудистой стенки и др. [35].

Помимо гирудина в слюне пиявки обнаружено еще несколько веществ, снижающих вязкость крови (дестабилаза, калин, апираза, антагонист фактора активации тромбоцитов и др.). В совокупности они реализуют свой профилактический и лечебный потенциал — разрушают старые тромбы и не дают образоваться новым [6].

Во-первых, биологически активные вещества пиявочного секрета помогут справиться с застойными явлениями и восстановить микроциркуляцию. Ткани окажутся в условиях хорошего питания, дыхания и очищения от отходов и смогут быстрее восстановиться. Во-вторых, в слюне

пиявок содержатся ферменты (коллагеназа и гиалуронидаза), расщепляющие компоненты соединительной ткани. Именно из нее на месте повреждения рабочей ткани органа образуются рубцы. Чем больше рубцовой ткани, тем тяжелее органу справиться со своей задачей. После тяжелого течения коронавирусной инфекции рубцы образуются в ткани легких (т.н. фиброз легких), что снижает их дыхательную функцию и ставит весь организм в условия кислородного голодания [28].

Как указывалось, выше, в слюне пиявки содержится «коктейль» ферментов, не только снижающих вязкость крови, но и рассасывающих уже имеющиеся тромбы. Эта смесь имеет явные преимущества перед синтетическими антикоагулянтами и тромболитиками [30].

При укусе пиявки кроме гирудина в кровь попадают и другие биологически активные вещества, такие как: бделлин – ингибитор протеазы, действующий как противовоспалительное средство; апираза – антиагрегант, препятствующий слипанию тромбоцитов и образованию тромбов; эглин – ингибитор воспаления и антиоксидант; дестабилаза - антиагрегант, который не только препятствует слипанию тромбоцитов, но и растворяет существующие тромбы; гиалуронидаза – расщепляет гиалуроновую кислоту, предупреждает фиброз легких и образование спаек; липаза и эстераза – снижают уровень холестерина в крови; антиэластаза – разрушает эластин, предупреждает спаечные процессы и фиброз [12].

Совокупное действие всех компонентов слюны медицинской пиявки снимает воспаление, предупреждает развитие спаек и фиброза, препятствует образованию тромбов. Кроме того, в результате укуса отмечается незначительная кровопотеря, что тоже полезно для организма. В частности, кровопотеря стимулирует образование новых клеток крови, повышает иммунитет. Попадая в организм в месте укуса, эти вещества оказывают как локальное, так и системное действие. Первое заключается в устранении спазма, воспаления, восстановлении крово- и лимфооттока, рассасывании рубцов и др. Второе — в нормализации тонуса сосудов, устранении отеков, снижении вязкости крови, растворении тромбов и уменьшении их формирования, активации процессов регенерации [18, 25].

Кроме того, при гирудотерапии имеет место рефлекторный механизм, который обеспечивается воздействием укуса пиявки на биологически активные точки на теле, связанными с многими органами и системами организма. Механическое действие (кровопускание) опосредовано нормализацией венозного и лимфатического оттока, а где есть хороший отток, есть и хороший приток — поступление питательных веществ и кислорода [21].

Гирудотерапия помогает укрепить иммунитет, поскольку он невозможен без свободного движения крови и лимфы. Помимо неспецифического действия компонентов слюны пиявки на работу иммунной системы, ученые предполагают наличие прямого иммуномодулирующего эффекта. Он пока мало изучен, но есть работы, где показана способность ферментов слюны пиявки вызывать активацию макрофагов (главных «пожирателей» опасных для организма веществ и существ) и системы комплемента (комплекса защитных белков крови), а также перестройку субпопуляций лимфоцитов (изменение соотношения и активности разных клеток иммунной системы). Некоторые исследователи считают, что пиявочный секрет может даже предотвратить развитие цитокинового шторма — опасного осложнения коронавирусной инфекции, при котором защитные механизмы иммунной системы активируются настолько, что начинают разрушать собственные ткани [6, 17].

Режим применения гирудотерапии

Действие гирудотерапии пролонгированное, т.е. пиявка не только улучшает микроциркуляцию в настоящем моменте, но и работает на будущее. Другие эффекты пиявочного секрета такие как противовоспалительный, обезболивающий, лимфодренажный и пр. дополняют и усиливают вышеперечисленные эффекты. Важно отметить, что в отличие от синтетических лекарств, природный «коктейль» работает мягко и не вызывает опасные осложнения (например, такие как внутренние кровотечения) [34].

Профилактический курс гирудотерапии восстанавливает трофические и метаболические процессы клеток. В связи с этим гирудотерапия показана практически всем и особенно пациентам, имеющим разнообразные нарушения здоровья и входящим в группу риска развития опасных осложнений (старшая возрастная группа, почечная и печеночная недостаточность, сахарный диабет, сердечно-сосудистая патология, болезни органов дыхания и др.) [22].

Абсолютным противопоказанием для гирудотерапии являются заболевания, сопровождающиеся нарушением свертываемости крови (гемофилия и др.). К другим противопоказаниям относятся:

лихорадочные состояния, гипертермия, злокачественная анемия, кахексия и индивидуальную непереносимость.

В остальных случаях обязательен индивидуальный подход. Например, наличие в анализе низкого гемоглобина не обязательно исключает применение пиявок, поскольку у некоторых пациентов, напротив, после курса гирудотерапии отмечается активный эритропоэз, и нормализация показателей крови [31].

Заключение

Таким образом, есть все основания полагать, что методы альтернативной такие гирудо- и фитотерапии могут помочь в реабилитации пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию [10,24]. Благодаря ферментам пиявочного секрета есть возможность добиться рассасывания рубцовой ткани, возобновления рабочей ткани легких и восстановления их функции. Следует подчеркнуть, что профилактический курс гирудотерапии не защищает от ковидной инфекции, но улучшает работу важнейших систем жизнеобеспечения организма, но снизит риск развития коагулопатии и будет способствовать выздоровлению.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Баскова И.П., Никонов Г.И. Дестабилаза - фермент секрета слюнных желез медицинских пиявок: гидролизуетизопептидные связи в стабилизированном фибрине // Биохимия. - 1985. - Вып. 50, № 3. - С. 424-431.
2. Баскова И.П., Никонов Г.И. Механизмы регуляции гемостаза и фибринолиза секретом слюнных желез медицинской пиявки. // Биохимия животных и человека. - 1991. - Вып. 15. - С. 28-39.
3. Гизингер О.А., Силкина Т.А., Пешикова М.В. Клиническая и лабораторная обоснованность определения витамина Д у детей. // Педиатрический вестник Южного Урала. 2019. № 1. С. 8-12.
4. Гоуха Цзян Роль традиционной народной медицины в лечении рака в Китае 74. // Педиатрический вестник Южного Урала. 2016. № 2. С.74-77.
5. Коваленко Б.С., Белая Т.А., Меньшиков А.А. и др. Влияние гирудотерапии на некоторые показатели гомеостаза и липидного обмена. // Лечение медицинскими пиявками и препаратами из них. Сборник статей по мат. научных конф. ассоциации гирудологов 1992-1997. Кн. 1. - Люберцы, 2003. - С. 19.
6. Корюкина Н.Ф., Гилева О.С., Коробейникова Г.А. и др. Динамика некоторых показателей гемостаза на этапах гирудотерапии. // Лечение медицинскими пиявками и препаратами из них. Сборник статей по мат. научных конф. ассоциации гирудологов 1992-1997. Кн. 2. - Люберцы, 2003. - С. 26-27.
7. Котлуков В.К., Блохин Б.М., Румянцев А.Г. и соавт. Синдром бронхиальной обструкции у детей раннего возраста с респираторными инфекциями различной этиологии: особенности клинических проявлений и иммунного ответа // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2006. Т. 85. № 3. С. 14-20.
8. Крашенюк А.И., Крашенюк С.В., Чалисова Н.И. Нейротрофический фактор Hirudomedicinalis (пиявки медицинской). // Лечение медицинскими пиявками и препаратами из них: Сборник статей по мат. научных конф. ассоциации гирудологов 1992-1997. Кн. 1. - Люберцы, 2003. - С. 46-50.
9. Кречетова Л.В., Нечипуренко Д.Ю., Шпилюк М.А. и соавт. Использование теста тромбодинамики в диагностике нарушений гемостаза у больных covid-19 разной степени тяжести. // Клиническая практика. 2021. Т. 12. № 4. С. 23-37.
10. Петрушкина Н.П., Жуковская Е.В. Краткий очерк истории фитотерапии. // Педиатрический вестник Южного Урала. 2018. № 1. С. 64-70.
11. Петрушкина Н.П. Симонова Н.А., Коломиец О.И., Жуковская Е.В. Covid-19: подходы к патогенетическому обоснованию выбора средств профилактики, лечения и реабилитации. // Научно-спортивный вестник Урала и Сибири. 2020. № 4 (28). С. 26-35.
12. Поспелова М.Л. Обзор патогенетических механизмов действия гирудотерапии и обоснование ее применения в терапии больных с цереброваскулярными заболеваниями. // Современные проблемы науки и образования. - 2012. - № 1. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=5291> (дата обращения: 28.10.2021).
13. Савинов В.А. Клиническая гирудотерапия. - Брянск.: Изд-во благотворит. фонда им. св. благов. князя Олега Брянского «Кириллица», 2002. - 440 с.
14. Серёгина Е.А., Кольцова Е.М., Атауллаханов Ф.И., Румянцев А.Г. Лабораторные параметры системы гемостаза у пациентов с covid-19// Вопросы гематологии/ онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2021. Т. 20. № 3. С. 147-155.
15. Сеселкина Т.Н., Белицкая Р.А., Василенко Г.Ф. и др. Эффективность гирудорефлексотерапии при лечении больных ишемическим инсультом // Лечение медицинскими пиявками и препаратами из

- них. Сборник статей по мат. научных конф. ассоциации гирудологов 1992-1997. Кн. 1. - Люберцы, 2003. - С. 33-38.
16. Спичак И. И., Бондаренко М. В., Глубоковских С. В. и соавт. Работа Областного онкогематологического центра для детей и подростков ГБУЗ «Челябинская областная детская клиническая больница» в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции. // Педиатрический вестник Южного Урала. 2021. № 1. С. 4-8.
 17. Тюкин О.А. Гирудотерапия: медико-социальный аспект // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. – № 9-2. – С. 244-247. URL: <https://applied-research.ru/ru/article/view?id=10228> (дата обращения: 28.10.2021).
 18. Чернецкий В.К., Пашковский В.М., Мадар Г.И. и др. Эффективность гирудотерапии в комплексном лечении хронической недостаточности мозгового кровообращения. // Клиническая и экспериментальная патология. - 2003. - Вып. 2, № 1. - С. 117-119.
 19. Billett NH, Reyes-Gil M, Szymanski J, Ikemura K, Stahl LR, Lo Y, Rahman S, Gonzalez-Lugo JD, Kushnir M, Barouq M, Golestaneh L, Bellin E. Anticoagulation in COVID-19: Effect of Enoxaparin, Heparin, and Arixaban on Mortality. *Thromb Haemost.* 2020 Dec;120(12):1691-1699. doi: 10.1055/s-0040-1720978.
 20. Crook H, Raza S, Nowell J, Young M, Edison P. Long covid-mechanisms, risk factors, and management. // *BMJ.* 2021 Jul 26; 374:n1648. doi: 10.1136/bmj.n1648.
 21. Holmsen H., Dangelmaier C.A., Holmsen N.-K. Thrombin-induced Platelet Responses Differ in Requirement for Receptor Occupancy. // *J. Biol. Chemistry.* 1981. - V. 256, №18. - P. 9393-9396.
 22. Geanon D, Lee B, Kelly G, Handler D. et al. Streamlined CyTOF Workflow To Facilitate Standardized Multi-Site Immune Profiling of COVID-19 Patients.// *medRxiv [Preprint].* 2020 Jun 29:2020.06.26.20141341. doi: 10.1101/2020.06.26.20141341.
 23. Khadzhieva M.B., Gracheva A.S., Redkin I.V., et al. Trec/Krec levels in young Covid-19 patients// *Diagnostics.* 2021. T. 11. № 8.
 24. Leentjens J, van Haaps TF, Wessels PF, Schutgens REG, Middeldorp S. COVID-19-associated coagulopathy and antithrombotic agents-lessons after 1 year. // *Lancet Haematol.* 2021 Jul; 8(7):e524-e533. doi: 10.1016/S2352-3026(21)00105-8.
 25. Lu Z, Shi P, You H, Liu Y, Chen S. Transcriptomic analysis of the salivary gland of medicinal leech *Hirudo nipponia*. // *PLoS One.* 2018 Oct 19;13(10):e0205875. doi: 10.1371/journal.pone.0205875.
 26. McFee RB. COVID-19: Therapeutics and interventions currently under consideration.// *Dis Mon.* 2020 Sep; 66(9):101058. doi: 10.1016/j.disamonth.2020.101058.
 27. Meizlish ML, Goshua G, Liu Y et al. Intermediate-dose anticoagulation, aspirin, and in-hospital mortality in COVID-19: A propensity score-matched analysis// *Am J Hematol.* 2021 Apr 1; 96(4):471-479. doi: 10.1002/ajh.26102.
 28. Rigbi M., Levy H., Eldor A. et al. The saliva of the medicinal leech *Hirudomedicinalis*: II Inhibition of platelets aggregation and leukocyte activity and examination of reputed anaesthetic effects. // *Comp. biochem. Physiol.* - 1987. - V. 88. - P. 95-98.
 29. Perkins GD, Ji C, Connolly BA, Couper K. et al. Effect of Noninvasive Respiratory Strategies on Intubation or Mortality Among Patients With Acute Hypoxemic Respiratory Failure and COVID-19: The RECOVERY-RS Randomized Clinical Trial// *JAMA.* 2022 Feb 8;327(6):546-558. doi: 10.1001/jama.2022.0028.
 30. Pickrell BB, Daly MC, Freniere B .et al. Leech Therapy Following Digital Replantation and Revascularization// *J Hand Surg Am.* 2020 Jul; 45(7):638-643. doi: 10.1016/j.jhsa.2020.03.026.
 31. Şenel E, Taylan Özkan A, Mumcuoglu KY. Scientometric analysis of medicinal leech therapy.// *J Ayurveda Integr Med.* 2020 Oct-Dec; 11(4):534-538. doi: 10.1016/j.jaim.2018.11.006.
 32. Simonova N.A., Komleva E.V., Petrushkina N.P. Possibilities of plant immunomodulators in COVID-19 prevention. //В книге: Physiological support of the training process and physical culture lessons. 2021. С. 223-224.
 33. Simonova N.A., Komleva E.V., Petrushkina N.P. Possibilities of plant immunomodulators in COVID-19 prevention. //В книге: Physiological support of the training process and physical culture lessons. 2021. С. 223-224.
 34. Stasi C, Fallani S, Voller F, Silvestri C. Treatment for COVID-19: An overview.// *Eur J Pharmacol.* 2020 Dec 15; 889:173644. doi: 10.1016/j.ejphar.2020.173644.
 35. Wallis R.B. Hirudins and the role of trombin: lessons from Leeches. *Trends in Pharmacol.* // *Sci. including Toxicolog. Sci.* - 1988 (112). - №9, №12 - P. 123-127.
 36. Zhao Z, Li Y, Zhou L, et al. Prevention and treatment of COVID-19 using Traditional Chinese Medicine: A review.// *Phytomedicine.* 2021 May; 85:153308. doi: 10.1016/j.phymed.2020.153308.

Поступила 09.07.2022