ГОУ ВПО ММА им. И.М. Сеченова

Кафедра нормальной физиологии

**Реферат по теме:**

**«Гирудотерапия как нелекарственный метод регуляции гомеостаза»**

Выполнил:

ст. I курса фармацевтического факультета

24 гр. Синицын И. М.

Научный руководитель: Волков В.Ф.

Москва, 2009 учебный год

**СОДЕРЖАНИЕ**

1. Краткая история гирудотерапии как метода лечения

2. Современное состояние гирудотерапии. Современные исследования

3. Физиологические основы гирудотерапии как метода лечения

3.1 Вещества, содержащиеся в слюне пиявок

3.1.1 Антигемостатики

3.1.2 Литические соединения

3.1.3 Блокаторы защитных реакций организма

4. Общее воздействие гирудотерапии на организм человека

4.1 Основные действия медицинской пиявки на организм человека

# 4.2 Лечебный эффект гирудотерапии

5. Основные физиологические механизмы воздействия гирудотерапии на организм человека

# 5.1 Тромболитичское и противотромботическое действие гирудатерапии

5.2 Отвлекающее действие гирудотерапии. Кровоотвлечение

5.3 Противовоспалительное действие гирудотерапии

6. Препараты на основе гирудина

7. Список литературы

**1. Краткая история гирудотерапии как метода лечения**

Лечение пиявками зародилось в глубоком прошлом, поскольку человеку, активно промышлявшему в древности рыболовством, часто приходилось сталкиваться с этими червями. Вероятно, еще доисторические люди совершенно случайно заметили положительный эффект, который иногда следует за укусом пиявки. Упоминания о пользе пиявок встречаются в персидских, древнееврейских и древнеиндийских текстах. Поскольку на протяжении тысячелетий наиболее популярным способом лечения многих болезней являлось кровопускание, то гирудотерапия первоначально оформилась как одно из направлений этой медицинской методики.

Бделлины - вещества, выделяемые из слюны пиявки- ингибиторы трипсина и плазмина - впервые были обнаружены в 1969 г. в коммерческих препаратах гирудина, которые обладали способностью ингибировать амидолитическую активность плазмина и трипсина

Самостоятельным лечение пиявками в те времена еще не стало, поскольку целители считали, что пиявки необходимы только для удаления избытков крови. Применение же червей вместо ножа считалось более удобным, т.к. процедура была абсолютно безболезненной. Тогда не были известны свойства слюны пиявки, хотя опытные медики прошлого догадывались, что использование червей при кровопускании полезнее, чем применение ножа и прочего инструментария.

Древнеримский естествоиспытатель Плиний Старший, живший в I в. н. э., в своей "Естественной истории" описал немало животных с указанием их значения для человека. Составил он и подробное описание кровососущих пиявок, первым из античных авторов обратив внимание на положительные изменения в организме человека, возникающие вследствие применения этих червей. Ученый-энциклопедист утверждал, что пиявки помогают при "ломоте и всякой лихорадке". Вслед за Плинием изучал возможности медицинского использования кровососущих пиявок крупнейший римский врач Клавдий Гален (131-200 гг.). Положительно отзывался о кровопускании посредством прудовых червей и другой известный врач Древнего Рима Аэций (335-454 гг.).

Уделяли внимание бделлотерапии и прочие светила медицины. Таджикский медик и философ Ибн Сина, больше известный как Авиценна, считается одним из величайших светил средневековой восточной медицины. Его труды оказали огромное влияние на медико-биологические представления жителей стран Востока и отчасти Европы.

В строгом смысле слова Авиценна не был врачом. Из 274 трудов этого мыслителя проблемам медицины посвящены только 20, однако вклад ученого в развитие именно этой науки оказался наиболее существенным. В самом значительном из своих сочинений, "Каноне врачебной науки", Ибн-Сина подробно рассматривает вопросы гирудотерапии. По праву можно сказать, что это одно из первых глубоких изысканий в области лечения пиявками.

Впрочем, гораздо более значительным оказалось влияние на средневековую европейскую медицину работ римлянина Галена. Этот человек своими трудами по анатомии и патологии определил развитие медицинских знаний в течение всего периода средневековья, включая и методы гирудотерапии. Однако, несмотря на авторитет Галена и Авиценны, большой популярностью бделлотерапия в Европе не пользовалась, и причиной тому служило непостоянство отношения к кровопусканию.

Первоначально кровопускание считалось весьма действенным методом лечения. Но когда медицинская практика, особенно в больницах, перешла в руки монахов и других священнослужителей, этот вид лечения был запрещен. Разумеется, запрет распространялся и на бделлотерапию. Пиявками в ту пору лечили исключительно цирюльники, знахари и пастухи, хранившие старинные традиции.

В эпоху Возрождения медики вернулись к приемам гирудотерапии. Уже в XVI столетии лечение пиявками утвердило свои позиции в Великобритании, отчего английских врачей в те времена называли leeches, что приближенно можно перевести как "пиявочники". Расцвет данного метода лечения приходится на конец XVIII - начало XIX вв., когда многие полагали, что кровоизвлечение (в т. ч. посредством пиявок) может спасать от неминуемой смерти.

**2. Современное состояние гирудотерапии. Современные исследования**

Учеными разных стран (в России крупнейшими исследователями гирудотерапии как нелекарственного метода лечения являются А.В. Чернух, Г.И. Никонов, А.Г. Абуладзе, С.Л. Заславская, И.Н. Шишкина, В.В.Савинова, И.П. Баскова, Г.Р. Исахатян, О.Ю. Каменев, Ю.Я. Каменев и др.) установлено: диапазон применения гирудотерапии в медицине обеспечивают, как констатирует В. Савинов, «содержание в слюне пиявок помимо гирудина ингибиторов (веществ, угнетающих или прекращающих деятельность ферментов) трипсина и плазмина, ингибиторов альфа-химотрипсина, химозина, субтилизина и нейтральных протеаз гранулоцитов — эластазы и катепсина С, ингибитора фактора Ха свертывания крови и калликреина плазмы крови, высокоспецифических ферментов: гиалуронидаза, дестабилаза, апираза, коллагеназа, а также ряда соединений пока неизученной природы, таких, как пиявочные простаноиды, гистаминоподобные вещества и ряд других. Интерпретация их биологического действия чрезвычайно сложна уже потому, что каждое из них, взятое в отдельности, способно индуцировать каскад событий в системе внутренней среды организма и поддерживать ее постоянство (гомеостаз) и прежде всего на уровне сосудистой стенки, в кровоостанавливающей и иммунной системах».[1]

Современными исследованиями доказано, что пиявку следует рассматривать как единый живой, весьма сложный и своеобразный неспецифический раздражитель по отношению к организму человека в целом, а не просто локальный способ механического извлечения крови из капилляров над соответствующим «проблемным» органом.[9]

В настоящее время признано, что пиявки — это единственное средство кровопускания на уровне микроциркулярного русла (термин, введенный в физиологию в 1954 году благодаря работам видного советского ученого А. Чернуха и его школы). Именно здесь происходят важные для организма обменные процессы: доставка питательных веществ к клеткам и тканям через капилляры, артериолы, лимфатические сосуды и венулы. Одной из теорий, выдвинутой академиком Чернухом является теория о том, что именно нарушения микроциркуляции лежат в основе многочисленных поражений тканей и органов, их болезней и организма в целом, а не одного только проблемного органа. На это еще в конце 19 в. и начале 20 в., указывали физиологи К. Бернар и Э. Старлинг: а наш современник А. С. Залманов большую половину жизни посвятил изучению микроциркуляции, считая ее расстройства «эпифеноменом различных картин болезней, одним из основных элементов глубоких дисфункций больного организма». Он впервые ввел термин «капилляропатия», а для методов ее коррекции — «капилляротерапия».

Пионером исследований в области гирудотерапии можно считать профессора К. Дьяконова. В 1868 году он анализировал кровь из желудка пиявки, голодавшей более двух месяцев. Профессор писал: «Несвертываемость крови и растворение кровяных шариков указывают на существование в кишечном канале пиявки какого-то растворяющего деятеля».[4]

Предположение профессора К. Дьяконова было подтверждено в 1884 году Дж. Хайкрафтом. Ему удалось получить экстракт из тела пиявки, который замедлял свертывание крови. Экстракт послужил исходным материалом для выделения индивидуального вещества, которое препятствовало свертыванию крови и было названо гирудином. Таким образом, только в конце прошлого столетия экспериментаторы приступили к созданию научных основ гирудотерапии. Ученые сделали вывод: положительное действие гирудотерапии обусловлено слюной пиявок, которая поступает в кровоток при сеансе гирудотерапии.[7]

**3. Физиологические основы гирудотерапии как метода лечения**

В настоящее время четко установлено, что в месте приставки пиявки микрососуды расширяются, а в отдаленных областях — сужаются, обеспечивая отток крови из глубоко лежащих органов, что в прошлом веке установил Г. Захарьин клиническими наблюдениями, а научно доказала в наше время С. Заславская. Комплексное влияние при этом рефлекторных, сосудистых и гуморальных механизмов, морфологических, химических и биохимических изменений в крови ведет к восстановлению нарушенной физиологической совокупности приспособительных реакций организма к устранению или максимальному ограничению действия на него различных патогенных факторов внешней или внутренней среды. Следствием лечения пиявками является восстановление постоянства внутренней среды (гомеостазиса), например, температуры тела, артериального кровяного давления, содержания глюкозы в крови и др., ограничение или избавление человека от недуга.[9]

При гирудотерапии происходит сложное действие комплекса факторов, оказываемых животным (в том числе и вводимых им биологически активных веществ). Во многом результат этого воздействия определяется ответной реакцией самого организма, характер которой в значительной степени связан с особенностями физиологических и патологических процессов в тканях в зоне приставки.

Важным механизмом гирудотерапии является ее рефлекторное воздействие на организм, местное и общее. Его следует рассматривать с позиций учений И.П. Павлова, И.М. Сеченова, теории о доминанте Ухтомского—Введенского. Этот механизм вступает в силу с момента укуса пиявки, раздражающего действия вводимых биологически активных веществ. Импульсы по зонам Захарьина—Геда передаются в определенные сегменты спинного мозга, рефлекторно изменяя функции вегетативной и центральной нервной системы. «Импульсы, — как считал Г. Щеголев, — с возбужденного участка беспрерывно посылаются в центральную нервную систему и, суммируясь, мобилизуют силы организма на борьбу с якобы возникшей угрозой для него».[2]

По данным И. Шишкиной, способность поглощать микробы (фагоцитарная активность) нейтрофилов при лечении пиявками повышается в два-три раза. Эти же процессы наблюдаются и в организме самой пиявки. Очищение высосанной крови от микроорганизмов происходит не только вследствие фагоцитоза в ее кишечном канале, но и за счет такого же действия на них бактерии-симбионта, обитающей в нем же.

«Риск генерализации инфекционного процесса, — как отмечает В. Савинов, — в какой-то мере компенсируется активацией фагоцитоза, бактериостатическими свойствами пиявочного секрета слюнных желез, а также содержащимися в последнем другими иммунноактивными веществами... И все же гирудотерапевт должен быть уверен в компетентности иммунной системы у каждого конкретного пациента. Только в этом случае гиру дотерапия не приведет к осложнениям». Любопытно, что секрет слюнных желез пиявок не влияет на внешний механизм свертывания крови, стимулированный тканевым тромбопластином, который высвобождается при повреждении целостности сосуда. При исследовании влияния слюны пиявок на агрегацию и адгезию тромбоцитов было показано, что секрет пиявок блокирует склеивание кровяных пластинок и прикрепление их к поврежденной стенке сосуда. Это действие секрета пиявок прямо пропорционально дозе вносимого секрета и не зависит от его антитромбиновой активности. Секрет пиявок ингибирует общую адгезию и начальное прикрепление тромбоцитов к коллагену на 60—70%; блокирует распластывание тромбоцитов на коллагене и прикрепление тромбоцитов из суспензии к поверхности распластанных тромбоцитов.

Кроме того, секрет слюнных желез обладает способностью блокировать образование тромба. Противотромботическое действие секрета не зависит от его антитромбиновой активности и более эффективно по сравнению с высоко-очищенными препаратами гирудина. Кроме того, оно проявляется также и при пероральном введении животным.

Гипотензивное действие гирудотерапии обусловлено не столько механической разгрузкой кровотока в процессе кровососания, сколько действием низкомолекулярных БАВ, продуцируемых медицинскими пиявками. Секрет слюнных желез пиявок снижает артериальное давление до нормального значения, и этот эффект сохраняется в течение пяти — шести суток, как при внутривенном, так и при оральном введении препарата. При этом гипотензивное действие секрета пиявок не проявляется у животных с исходно нормальным значением этого показателя.

В секрете слюнных желез были обнаружены холестерин-эстеразная и липазная активность. Длительное внутривенное введение слюны пиявок животным в состоянии выраженного атеросклероза приводило к уменьшению липидных набуханий в брюшной аорте с 48 до 9% и в грудной — с 21 до 2%.(Образование липидных набуханий начинается с накопления в сосуде липопротеинов в комплексе с иммуноглобулинами, а также фибрина, образования комплексов атерогенных липопротеинов с глюкозаминогликанами межуточной ткани, что сочетается с изменением аминокислотного состава эластина и ведет к набуханию эластических волокон, фрагментации внутренней эластической мембраны, разволокнению и набуханию внутренней оболочки сосудов. В этот период жировые пятна желтого, светло-желтого или белого цвета уже видны макроскопически довольно отчетливо. Это и есть липидные набухания) Эти результаты свидетельствуют о способности секрета пиявок снижать признаки, которые характеризуют состояние атеросклероза. В то же самое время липазная активность проявляется и при накожном использовании препаратов для лечения целлюлита и для коррекции фигуры.[1]

Внешнее и внутреннее оздоровление,которое оказывает пиявка на организм человека, обусловлено рядом факторов.

Прежде всего, это нормализующее воздействие на цепь реакций системы свертывания крови. Биологический смысл каскада ферментативных реакций состоит в том, что события развиваются с самоускорением, то есть каждая следующая стадия значительно короче предыдущей. Таким образом, в каскадной реакции достигается значительное усиление первичного сигнала. При нарушении целостности кровеносных сосудов происходит активация внутреннего механизма свертывания крови, при более выраженном повреждении сосудистой стенки — активация внешнего механизма свертывания крови посредством выброса тканевого тромбопластина. На отрицательно заряженной поверхности коллагена, субэндотелия, а также на поверхности активированных тромбоцитов происходит активация белков свертывания крови, и в первую очередь, фХП и прекалликреина. Завершающим этапом тромбообразования является образование тромбина с последующим превращением фибриногена в фибрин.[6]

Способность секрета слюнных желез медицинских пиявок ингибировать сосудисто-тромбоцитарный гемостаз необходима для извлечения пиявкой крови, представляющей единственный источник ее питания. Эта же способность секрета необходима для поддержания жидкого состояния крови в кишечном канале пиявки, что является условием для ее дальнейшего эффективного переваривания экзо- и эндопептидазами. Действие фермента дестабилазы направлено на растворение сгустков стабилизированного фибрина в том случае, если они образовались в кишечном канале. Ингибиторы протеаз, которые присутствуют в секрете пиявок и в содержимом ее кишечного канала, ограничивают действие протеаз сосудистой стенки, замедляя переваривание насосанной крови. Липолитическая активность секрета пиявок необходима для метаболизма липидов крови. Эти же свойства секрета обеспечивают лечебный эффект медицинских пиявок при гирудотерапии, они же определяют антитромботическое и антиатеросклеротическое действие при внутривенном и пероральном введении секрета экспериментальным животным. Наличие способности блокировать трипсин и химотрипсин предохраняет физиологически активные компоненты из медицинских пиявок от расщепления в желудочно-кишечном тракте экспериментальных животных при пероральном введении.[3],[7]

Эволюционно сложившийся тип питания медицинской пиявки определяет и специфику воздействия ее слюны на систему свертываемости крови. Стратегия этого процесса физиологически оправдана. Биологически активные вещества слюны пиявки блокируют внутренний механизм свертывания крови на ранней стадии его активации. Секрет пиявок блокирует активность калликреина и фактора ХП свертывания крови, а также связывает ионы кальция, в присутствии которых происходит активации фХ1 в фХ1а. Кроме того, секрет пиявок блокирует адгезию и агрегацию тромбоцитов.

Таким образом, происходит рациональное блокирование каскада свертывания крови на уровне первичного сигнала. Секрет пиявок не влияет на активацию внешнего механизма свертывания, который обусловлен высвобождением тканевого тромбопластина в результате значительного повреждения сосудистой стенки. Допустим, что антикоагулянтного потенциала секрета пиявок недостаточно для предотвращения тромбообразования, и фибриновый сгусток все же образовался. В этом случае вступает в действие дестабилаза — фермент секрета пиявок, обеспечивающий разрушение стабилизированного фибрина. То есть имеет место система «подстраховки» одного противотромботического механизма другим.[5]

Биологически активные вещества, продуцируемые пиявкой, обладают способностью снимать спазм сосудов, повышая снабжение тканей кислородом и другими питательными веществами, расширять их, снижая артериальное давление крови, обладают противоотечным и обезболивающим эффектами. Пиявки также обладают антиатеросклеротическим действием благодаря восстановлению нарушенного кровообращения, усилению циркуляции крови в артериях, лимфососудах и венозной системы, улучшению жирового обмена, снижению при этом наклонности сосудистой стенки к поражению.

Крайне важной особенностью гирудотерапии является устранение нарушенных межсистемных взаимодействий в организме, чего нельзя достичь никакими средствами и способами химиотерапии.

Перечислим круг заболеваний, где успешно применяется гирудотерапия. Это заболевания сердечнососудистой системы (гипертоническая болезнь, стенокардия, сердечная недостаточность); заболевания легких (бронхит, бронхиальная астма), желудка (язва, гастрит), печени (гепатит, цирроз); хирургические болезни (фурункулез, абсцессы, варикозная болезнь, тромбофлебит, трофические язвы и раны, острый мастит, последствия травм). Применение гирудотерапии оказалось эффективным и при лечении гинекологических заболеваний, в урологии, офтальмологии (глаукома), при воспалении придаточных пазух носа, уха и т. д. Хорошие результаты лечения больных с применением пиявок получены в клинике челюстно-лицевой хирургии Московской медицинской академии (ММА) им. И. М. Сеченова.

Фурункулы и карбункулы, как известно, трудно поддаются лечению: сниженный иммунитет современного пациента способствует распространению воспалительного процесса и приводит к тяжелым осложнениям, иной раз угрожающим жизни больного. Тромбоз угловой вены лица, тромбоз синусов головного мозга, менингит, абсцесс мозга, сепсис - вот неполный перечень опасных, не таких уж редких осложнений от фурункулов и карбункулов в области лица. Антибиотики в таких случаях часто бессильны; инфильтрат быстро распространяется, вызывая отек глаз, затрудняя дыхание. В этих случаях две-три пиявки (порой хватало и одной) давали ощутимый эффект в течение суток, после чего обычные физиотерапевтические методы позволяли полностью восстановить здоровье.

Современная фармакология, безусловно достигшая крупных успехов, зачастую оказывается бессильной при лечении ряда заболеваний. Более того, появилась целая серия болезней, которые называют "лекарственными". На одной из Ассамблей Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ, Женева, 1991, 44-я сессия Всемирной Ассамблеи здравоохранения) ученые пришли к выводу, что надо изучать опыт народной медицины и использовать его в тех случаях, когда эффекты от использования ее методов подтверждаются научными данными. Благодаря этому, в последние годы произошел всплеск интереса к изучению пиявок, исстари известных целителей множества различных заболеваний, результатом которого стали несколько выдающихся открытий, дающих возможность объяснить чудодейственные свойства "живой иглы".[4], [6], [7]

Оказалось, что в секрете пиявки, который она впрыскивает пациенту во время кровососания, содержится около 100 биологически активных веществ, структура которых уже в значительной степени изучена, исследован механизм их действия.

**3.1 Вещества, содержащиеся в слюне пиявок**

3.1.1 Антигемостатики

Они препятствуют развитию механизмов свертывания крови, чем обеспечивают свободное истечение кропи из поврежденных сосудов во время всего периода питания пиявки. Антигемостатики начинают выделяться с момента разрушения микрососудов и появления крови в ранке, поэтому они обнаруживаются в средней фракции слюны.

Следует отметить, что в составе секрета слюны пиявки обнаружены вещества, блокирующие все основные механизмы активации системы свертывания крови (первичный и вторичный) К числу соединений этой группы следует отнести следующие:

Калин — ингибитор адгезии и агрегации тромбоцитов, а также активации фактора Виллебранда. Впервые описан R. Munro и соавторами в 1991 году и имеет молекулярную массу в 65 кДа.

Апираза — ингибитор агрегации тромбоцитов инициированной АДФ. Впервые выделена в 1987 году М. Rigbi и соавторами. Описаны две ее изоформы — низко- и высо комолекулярная (45 и более 400 кДа соответственно). Наибольшая активность при рН 7,5. Апираза вызывает гидролиз аденозиновых нуклеотидов (АТФ и АДФ), причем с примерно равной начальной скоростью.

Антагонист PAF (фактора активации тромбоцитов) — препятствует адгезии и активации тромбоцитов, миграции тромбоцитов и нейтрофилов в очаг поражения, а также сокращению гладкомышечных клеток. PAF представляет собой фосфоглицерид, выделяемый в процессе иммунологических реакций нейтрофилами, базофилами и макрофагами, а также в процессе специфической активации тромбоцитов. PAF является мощным медиатором воспаления и, выделяясь в области нанесения ран, инициирует гемостаз и воспалительную реакцию. Антагонист PAF впервые описали М. Orevu и соавторы (1992).

Ингибитор Ха фактора (FXaI — Factor Ха Inhibitor) — в каскаде белков плазменного гемостаза фактор Ха является ферментом, катализирующим превращение протромбина в тромбин в присутствии ионов Са2+, фактора свертывания крови V на поверхности мембран активированных тромбоцитов или фрагментов разрушенных эндотелиальных гладкомышечных клеток (иногда фактор Ха называют протромбиназой). FXaI первые выделили из разбавленной| слюны медицинской пиявки в 1988 году М. Rigbi и соавторы. Получен и рекомбинантный (искусственный) FxaI, который, как показали опыты на экспериментальных животных, оказывает защитное действие против венозного тромбообразования.

Гирудин — другой полезный фермент, своего рода специфический ингибитор фермента тромбина. Его выделил из экстракта пиявок в 1884 году Хайкрафт. Это вещество замечательно тем, что оно замедляет свертывание крови. Гирудин — уникальный высокоспецифичный ингибитор фермента тромбина, с которым он образует прочный комплекс, тем самым блокирует все известные реакции, активатором в которых выступает тромбин:

- активацию фибриногена и превращение его в нерастворимый фибриновый сгусток;

- регуляцию V, VIII, XIII факторов свертывания;

- регуляцию компонентов системы комплемента

- изменение функционального состоянии клеток крови (моноцитов, нейтрофилов), в том числе и агрегацию тромбоцитов;

- изменение состояния эндотелиальных и гладкомышечных клеток кровеносных сосудов.

В настоящее время строение и механизм действия гирудина изучены достаточно подробно. Гирудин имеет у пиявки более чем 20 изоформ, различающихся длиной полипептидной цепи и наличием или отсутствием некоторых аминокислотных остатков. Третичная структура ингибитора представлена тремя образованиями: компактным доменом (6~39(в зависимости от изоформы) аминокислотных остатков) вблизи N-конца, образующим так называемое «ядро»; подвижными относительно ядра коротким пептидом (1~5 аминокислотных остатков) и длинным С-концевым хвостовым доменом (40~65(в зависимости от изоформы) аминокислотных остатков). Методами генной инженерии получен рекомбинантный гирудин и фармацевтический препарат на его основе.

Гирудин взаимодействует с тромбином, блокирует два участка его активного центра. Тем самым блокируется доступ субстратов и, в частности фибриногена, к ферменту. За счет большого количества контактов между тромбином и гирудином образующийся комплекс исключительно прочен (константа диссоциации Kd =10-14 М). Сродство этих веществ столь высоко, что гирудин ингибирует не только свободный тромбин, но и фермент, связанный с фибриновым сгустком.

 В 1940-х годах А.В. Кирсанов и М.Н. Быстрицкая получили препарат гирудина-сырца. Очищенный гирудин был впервые выделен Ф. Марквардтом на основе разработанного им метода фракционирования экстракта из головной области медицинской пиявки. Исключительно высокая специфичность гирудина по отношению к тромбину выгодно отличает его от других природных ингибиторов этого фермента: антитромбина 3, гепарина и ά2-макроглобулина. По сравнению с рядом синтетических ингибиторов тромбина гирудин представляет собой идеальный ингибитор этого фермента.[3], [11]

Ингибирование активности тромбина, которое проявляется в замедлении или полном блокировании свертывания фибриногена, — не единственная функция гирудина. В его присутствии замедляется реакция активации тромбином факторов свертывания V, VIII, XIII. Гирудин препятствует реакции высвобождения и агрегации тромбоцитов, ингибируя связывание тромбина кровяными пластинками. Он вызывает диссоциацию комплекса тромбина со специфическими белками — рецепторами на тромбоцитах, так как у тромбина сродство к гирудину выше, чем к высокоаффинным рецепторам на тромбоцитах. Гирудин лишает тромбин способности повышать антикоагуляционный и фибринолитический потенциалы крови при внутривенном введении крысам.

Препараты гирудина не токсичны. При внутривенном или подкожном введении растворов этого вещества в дозах, которые значительно превышают терапевтические, никаких местных или общих явлений отравления или других негативных последствий не наблюдается. Однако частично очищенный гирудин вызывает некоторые побочные реакции, например, нарушение сердечной деятельности, дыхания.

Изучением фармакологических и антитромботических свойств гирудина на животных занимался Ф. Марквардт. Для внутривенного введения он использовал высокоочищенный и частично очищенный препараты гирудина. При введении собакам высокоочищенного гирудина частота сердцебиений, ритмика дыхания, артериальное давление в правом и левом желудочках не изменялись. Частично очищенный препарат гирудина вызывал понижение этих показателей. Нормализация деятельности этих систем происходила спустя 60 - 90 минут после внутривенного введения исследуемого препарата. Использование высокоочищенного гирудина не вызывало изменений числа тромбоцитов, уровня фибриногена и гемоглобина крови.[8]

После введения высокоочищенного гирудина животным концентрация его снижалась на 50%. У собак это происходило на 51-й минуте, у кроликов — на 62-й и у крыс — на 66-й. Через час 70% гирудина в биологически активной форме содержалось в моче животных. Полное выведение гирудина с мочой отмечалось через 3 часа. При введении животным гирудин удлиняет общее время свертывания крови, тромбиновое и частичное тромбопластиновое время плазмы крови. Внутривенное введение крысам препаратов гирудина в дозах 2000 и 10 000 ATNIH Ед/кг массы тела полностью блокировало образование тромбов в изолированном участке яремной вены.[2]

Экспериментальные исследования на крысах выявили следующие любопытные факты. Тромбообразование в опытах стимулировали внутривенным введением активированной стеклом сыворотки крови через 10 минут после инъекцирования гирудина. 60-минутный интервал между введением гирудина и сыворотки приводил к блокированию тромбообразования только при использовании высоких доз гирудина (10 000 ATU/кг). Гирудин предупреждал образование микротромбов при диссеминированном внутрисосудистом свертывании крови (ДВС синдром), стимулированном введением животным эндотоксина, препятствовал тромбообразованию, которое было вызвано летальными дозами тромбина. Эти свойства гирудина делают его перспективным для лечения сердечнососудистых заболеваний. Трудности получения этого препарата из пиявок в достаточных количествах препятствуют его широкому использованию в медицине. В настоящее время делаются попытки получения гирудина методами генной инженерии и уже проводятся клинико-фармакологические испытания высокоочищенных препаратов гирудина. При внутривенном или подкожном одноразовом введении гирудина здоровым людям (в дозе 1000 ATU/кг) 50% ингибитора через 24 часа выводится с мочой в активной форме. Наблюдается удлинение тромбинового, частичного тромбопластинового и протромбинового времени плазмы крови. Эти показатели системы свертывания крови нормализуются по мере выведения гирудина из организма. Количество тромбоцитов, уровень фибриногена и фибринолитическая активность плазмы не изменяются. Не отмечено влияния гирудина на кровяное давление, частоту сердцебиений и дыхания.

**3.1.2 Литические соединения.**

Они обеспечивают проникновение веществ слюны, разрушение тканей жертвы, расширение раны, расплавление микрососудов. Кроме того, литические соединения влияют на проницаемость межклеточного матрикса дермы.

Гиалуронидаза - фермент, катализирующий реакции гидролитического расщепления и деполимеризации гиалуроновой кислоты и родственных ей соединений кислых мукополисахаридов. Этот фермент широко распространен в живой природе: в ядах змей и пауков, экстрактах семенников человека, у некоторых бактерий, в экстрактах пиявок. Гиалуронидаза определяет приспособительную особенность пиявок к питанию кровью. Гиалуронидаза облегчает проникновение в организм веществ в результате расщепления гиалуроновой кислоты — одного из компонентов основного вещества соединительной ткани. Полимеры гиалуроновой кислоты играют роль цементирующего агента, который скрепляет отдельные тканевые элементы и клетки. Можно предположить, что гиалуронидаза - вещество, с помощью которого другие биологически активные вещества, входящие в состав слюны медицинских пиявок, проникают в организм хозяина при насасывании крови пиявкой.

Учитывая, что гликозоаминогликаны гиалуроновой кислоты входят в состав базальной мембраны (на которой расположены клетки зародышевого слоя эпидермиса), межклеточного матрикса, а также базальных мембран капилляров, она играет большую роль не только как фактор проникновения, но и в возникновении последующих физиологических реакций. Следует отметить, что в составе слюны пиявки обнаружены две гиалуронидазы. Они отличаются по способности воздействовать на хондроитинсульфат.

Дестабилаза ε-(γ ~Glu)~Lys изопептидаза впервые была обнаружена в составе секрета слюнных желез Hirudo medicnalis в 1986 году (И.П. Баскова, Г.И. Никонов). Фермент осуществляет свою фибринолитическую (растворение тромбов) активность посредством избирательного гидролиза ε-(γ~глутамил)- лизиновых изопептидных связей, образуемых при стабилизации фибрина в присутствии фактора XIII свертывания крови и образующих поперечные сшивки (кросс-линкинги), обусловливая нетрадиционный механизм фибринолиза.

Дестабилаза представляет собой прочный белок-липидный комплекс кДа, обладает высокой агрегационной способностью. В результате агрегирования мономеров дестабилазы образуется мицелла, способная менять свою пространственную ориентацию в зависимости от природы растворителя или контактирующего субстрата, экспонируя при этом или гидрофильную, или гидрофобную части своей структуры. В результате контакта с кровью мицеллярная структура дестабилазы связывает свободные гирудин и ингибитор калликреина плазмы крови. Так формируется липосома. В водных растворах она проявляет активность всех компонентов ДК(дестабилазного комплекса) (то есть дестабилазы, аналога простациклина, гирудина и ИК), тогда как в органических растворителях демонстрирует активность лишь дестабилазы и аналога простациклина.[3], [5], [6]

Подобная структурная организация дестабилазного комплекса обеспечивает стабилизацию входящих в его состав компонентов. Но этим ее функция не ограничивается. Она облегчает проникновение их путем активного переноса через мембрану клетки (трансмембранный перенос) как при внутривенном, так и пероральном введении экспериментальным животным.

Липосомальная природа ДК обеспечивает важную физиологическую роль этого комплекса как универсального тромболитического агента. Это достигается благодаря следующим факторам:

* быстрому проникновению ДК через мембрану клетки,
* прикреплению за счет липидного компонента дестабилазы к поврежденному участку сосудистой стенки и к пристеночному тромбу,
* медленному лизису фибринового сгустка за счет изо-пептидазной активности дестабилазы,

• препятствованию дальнейшему тромбообразованию за счет блокады тромбина, калликреина плазмы крови, агрегации и адгезии тромбоцитов.

Таким образом, природная липосома дестабилазного комплекса является агентом, обеспечивающим как профилактическое противотромботическое, так и тромболитическое действие.[3]

- Коллагеназа впервые выделена в 1987 году М. Rigbi и соавторами. Она вызывает гидролиз волокон коллагена I типа и сходна с коллагеназой человека. Возможно, коллагеназа участвует в ингибировании коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов.

3.1.3 Блокаторы защитных реакций организма

В эту группу учеными отнесен ряд веществ полипептидной природы, которые служат ингибиторами ферментов, выделяемых различными клетками организма в ходе ответной реакции на повреждение кожи. В литературе роль этих веществ связывается с ингибированием процессов переваривания белков в кишечнике медицинской пиявки. Высказывается также предположение, что вещества этой группы выполняют защитную функцию, препятствуя повреждению внутренних структур пиявки ферментами, выделяемыми в очаге повреждения и попадающими в кишечник с поглощаемой кровью. Одним из мнений также является то, что в процессе кровоизвлечения они блокируют проявления защитной воспалительной реакции организма (развитие спазма, отека, боли и др.) с целью обеспечения питания животного. Вещества этой группы обнаружены нами в средних и особенно последних фракциях слюны, где они присутствуют в максимальных концентрациях. Некоторые из них (например, гирустазин) имеют значение и для блокирования системы гемостаза.

- Бделлины — группа полипептидов с небольшой молекулярной массой, среди которых выделяют бделлины А с молекулярной массой в 7 кДа (в этой группе наиболее изучен бделластазин с молекулярной массой 6,3 к Да) и бделлины В с молекулярной массой в 5 кДа. Методом равновесной хроматографии выделены многочисленные формы бделлинов А и В; они обозначены от А1 до А6 и от В1 до В6. И те, и другие являются сильными ингибиторами трипсина, плазмина и акрозина спермы. Они не блокируют активность химотрипсина, тканевого и плазменного калли-креинов, субтилизина. Впервые их обнаружили Н. Fritz и соавторы в 1969 году. Получена рекомбинантная форма бделластазина.

- Гирустазин - относится к тому же семейству антистазиновых ингибиторов сериновых протеаз. Выделен в 1994 году из экстрактов медицинской пиявки. Молекулярная масса гирустазина — 5,9 кДа. Он ингибирует тканевой калликреин (но не плазменный), трипсин, химотрипсин и катепсин G ней-трофилов. Способность гирустазина блокировать тканевой калликреин — очень важное свойство, так как последний катализирует высвобождение высокоактивных кининов. Кини-ны через специфические рецепторы на клетках-мишенях модулируют широкий спектр биологических активностей, в том числе участвуют в поддержании нормального кровяного давления. Гирустазин также получен в рекомбинантной форме.

- LDTI (Leech Derived Tryptase Ingibitor) - ингибитор триптазы, полученный из экстракта медицинских пиявок. Триптаза является основным компонентом секреторных цитоплазматических гранул тучных клеток и приводит к разрушению белков экстраклеточного матрикса. Известна важная роль триптазы при аллергических и воспалительных реакциях. Как и для многих уже описанных соединений, создан рекомбинантный LDTI.

- LCI (Leech Carboxypeptidase Ingibitor) - ингибитор карбоксипептидазы А. Выделен в 1998 году и имеет две изо-формы с молекулярными массами 7,3 и 7,2 кДа. Устойчив в широком диапазоне рН и температур. Так как этот ингибитор находится в составе секрета слюнных желез медицинской пиявки, можно предположить, что он может блокировать гидролиз кининов металлопротеиназами в месте прокусывания пиявкой кожи, тем самым усиливая индуцированное кининами увеличение кровотока. Создан рекомбинантный LCI.

- Эглины - низкомолекулярные белки из экстрактов медицинской пиявки с молекулярными массами 8,073 и 8,099 кДа («b» и «с» формы соответственно). Впервые их описали в 1977 году U. Seemuller и соавторы. Игибируют активность α-химотрипсина, химазы тучных клеток, субтилизина и протеиназ нейтрофилов, эластазы и катепсина G. Имеют высокую устойчивость к денатурации и прогреванию. Ингибиторный спектр эглина «с» позволяет считать его одним из важнейших пртивовоспалительных агентов.

Эти ингибиторы трипсина и плазмина впервые были обнаружены в 1969 году в коммерческих препаратах гирудина, которые обладали способностью ингибировать активность плазмина и трипсина. Они представляют собой полипептиды с молекулярной массой -7000 D (группа А) и 5600 D (группа В). Бделлины также ингибируют активность акрозина, образуя с этими ферментами неактивный эквимолярный комплекс.

К числу других полезных веществ, которые таит в себе слюна пиявки, можно отнести эглины. Впервые они обнаружены в составе коммерческих препаратов гирудина наряду с бделлинами. Они представляют группу полипептидов с молекулярной массой 6600—6800 D. Эглины ингибируют а-химотрипсин, субтилизин и нейтральные протеазы гранулоцитов человека: эластазу и катепсин G, и образуют с этими протеазами прочные комплексные соединения.

При некоторых патологических состояниях организма наблюдается повышение активности катепсинов в животных тканях. Это связано с высвобождением ферментов из лизосом. Эластаза и катепсин G относятся к группе сериновых протеаз, активных в нейтральной среде. Эластаза, гидролизующая эластин, и катепсин G выделены из полиморфно-ядерных лейкоцитов, макрофагов и других клеток. Они расщепляют протеогликаны, коллаген и ряд других белков. В норме катепсины обособлены от внутриклеточных белков в лизосомах. При повреждении тканей, а также под влиянием ряда факторов (некоторых гормонов, токсинов, иммунных комплексов) происходит выход катепсинов из клеток. Нейтральные протеазы гранулоцитов человека вовлекаются в деградацию ткани, растворимые протеазы активируют свертывающие и комплементарные факторы и таким образом, повышают воспалительный ответ при различных патологических состояниях. Ингибиторы этих протеаз способны уменьшать воспалительный ответ. Биологическая ценность этих ингибиторов зависит от их способности блокировать активность лейкоцитарных протеаз, выделяемых при воспалениях.

Еще одна удивительная составляющая слюны пиявки — это гистаминоподобное вещество. Поскольку в литературе отсутствуют сведения о его природе, трудно судить о биологической роли гистаминоподобного вещества при гирудотерапии. Однако, как отмечалось выше, в месте приставления пиявок наблюдается типичная воспалительная реакция. Очевидно, подобное проявление местного действия секрета пиявок можно отнести на счет гистаминоподобного вещества.

**4. Общее воздействие гирудотерапии на организм человека**

**4.1 Основные действия медицинской пиявки на организм человека**

* антикоагулирующее (снижение свертываемости крови)
* тромболитическое (разрушение тромбов)
* противоишемическое (улучшение снабжения кровью тканей и органов)
* антигипоксическое (улучшение снабжения кровью кислородом тканей и органов)
* гипотензивное (нормотензивное)
* противоотечное
* восстановление микроциркуляции
* липолитическое (расщепление жировых отложений)
* восстановление нервно-мышечной передачи импульсов
* общее рефлекторное
* восстановление проницаемости сосудистой стенки
* бактериостатическое (гибель микроорганизмов, вызвавших воспалительный процесс)
* иммуностимулирующее
* анальгизирующее (обезболивающее).

# 4.2 Лечебный эффект гирудотерапии

# Лечебный эффект гирудотерапии складывается из нескольких факторов: рефлекторного, механического и биологического.

# Рефлекторное действие. Пиявка прокусывает кожу только в биологически активных точках (точках акупунктуры). Механизм рефлекторного действия сходен с таковым при иглорефлексотерапии. Уникальным свойством пия

# Механическое действие - выражается в разгрузке регионального кровотока пиявками.

# Биологическое действие - обеспечивается благодаря наличию в слюне пиявки целой гаммы БАВ. [8]

Краткое описание комплексного воздействия БАВ, продуцируемых медицинскими пиявками, которое они оказывают при постановке на кожные покровы пациента:

1. Противотромботическое действие, суть которого заключается в следующем: блокируется тромбоцитарно-сосудистое и плазменное звенья внутреннего механизма свертывания крови, а также плазменное звено гемостатического процесса на более поздних стадиях его развития, что, собственно, и препятствует тромбообразованию.
2. Тромболитическое действие: интересен механизм растворения тромбов: БАВ воздействуют только на сформировавшиеся фибриновые сгустки, в которых полимеры фибрина прошиты изопептидными связями. Существует гипотеза, что дестабилазный комплекс адсорбируется в зановообразующихся тромбах, стимулируя их прочное закрепление на сосудистой стенке и быструю стабилизацию и лишь впоследствии начиная плавное растворение сформированного тромба.

3. Гипотензивное действие биологически активных веществ, нормотензивное действие, которое обусловлено, в первую очередь, низкомолекулярными веществами простагландиновой природы, кстати, впервые обнаруженными в медицинских пиявках. Парадоксальность подобного воздействия определяется тем, что БАВ, продуцируемые медицинскими пиявками, приводят к норме повышенное или пониженное значение артериального давления. Механизм действия в настоящее время изучается, однако можно предположить, что снижение давления обусловлено стабильным аналогом простациклина, повышение же — веществами, обладающими активностью, аналогичны мвоздействию кининов, т.е. увеличением кровотока.

4. Репаративное воздействие на поврежденную стенку кровеносного сосуда, иными словами, восстановление атромбогенной поверхности кровеносного русла.

5. Антиатерогенное действие: биологически активные вещества активно вмешиваются в процессы обмена липидов, приводя его к нормальным условиям функционирования; снижают уровень холестерина и триглицеридов в крови, обеспечивают регресс атероматозных бляшек.

6. Антигипоксическое действие, то есть повышение процента выживаемости в условиях пониженного содержания кислорода (гипоксия), что является немаловажным фактором для вынашивания плода при беременности, осложненной рядом патологических процессов

**7.** Иммуностимулирующее действие — активизация защитных функций организма обеспечивается воздействием на уровне системы комплемента. После сеанса гирудотерапии отмечено повышение фагоцитарной активности крови, что обеспечивает противовоспалительное действие пиявок, наряду с ингибиторным. По отношению к эластазе, катепсину G и другим нейтральным протеазам гранулоцитов, потенциалом.

8. Аналгезирующее действие, как в месте постановки пиявок, так и общеорганного действия.

9. Защитное действие-нейтрализация агрессивного воздействия мутагенов за счет стимулирования эффекта суперметилирования ДНК.

# 10. Рефлекторное действие. По данному аспекту существует две точки зрения. Первой из них является то, что пиявка прокусывает кожу только в биологически активных точках (точках акупунктуры). Механизм рефлекторного действия сходен с таковым при иглорефлексотерапии и пиявка практически сама находит биологически активные точки для присасывания, гирудотерапевт лишь ограничивает поле ее деятельности в пределах нужного органа/части тела. Согласно другой точке зрения, постановка пиявки всецело зависит от гирудотерапевта. Этот вопрос является спорным.

# 11. Механическое действие - выражается в разгрузке регионального кровотока пиявками.

12. Липолитическое действие - Важным открытием в области биохимии пиявок явилось обнаружение в ее слюне липолитических ферментов – веществ, способствующих расщеплению жиров и снижению уровня холестерина.

Положительный эффект гирудотерапии обусловлен следующими факторами:

-активизацией микроциркуляции,

-снижением застойных явлений,

-увеличением скорости местного лимфо- и кровооттока,

-противовоспалительным, регенерирующим и обезболивающим эффектами,

-повышением бактерицидных свойств крови,

-активизацией обменных процессов в органах и тканях,

-увеличением количества лейкоцитов и усилением их фагоцитарной активности.[5]

Один из важнейших механизмов, реализующийся при проведении гирудотерапии, — разгрузка венозного русла, а также лимфатическое дренирование тканей и уменьшение внутритканевой задержки жидкости (тканевых отеков). Каким же образом достигается этот эффект?

В нормальных условиях в единицу времени количество крови, поступающей в ткани по артериям, равно ее количеству, оттекающему по венозным и лимфатическим сосудам. Это — обязательное условие нормального функционирования микроциркуляторного русла и гистогематического баланса жидкостей. Если по каким-то причинам происходит нарушение венозного оттока, это ведет к задержке жидкости и тканях, стазу, отеку и в конечном итоге значительно уменьшает приток крови. Механизм такого уменьшения, вплоть до полной блокады поступления крови в капилляры, легко обосновывается при анализе основных механизмов транскапиллярного обмена жидкостей и действия закона Старлинга. Более того, периодическая блокада капилляров происходит не только при патологических условиях, но и в качестве физиологического регулятора поддержания концентрации ионов водорода в интерстициальной жидкости.

Эти соображения позволили ученым сделать следующий вывод: в функциональном отношении на микроциркуляторном уровне существует приоритет процессов оттока над процессами притока.

В случае развития в тканях венозного (или лимфатического) стаза попытки бороться с развивающейся гипоксией путем усиления притока крови к проблемным зонам (например, путем назначения сосудорасширяющих препаратов) не только не дают клинического результата, но, увеличивая застойные явления, еще больше ухудшают состояние тканей. В этих условиях наряду с ликвидацией причин нарушения венозного оттока необходимо разгрузить венозное русло, что в случае применения пиявок может осуществляться двояким образом:

- путем кровоизвлечения, то есть локальной кровопотери;

- путем кровоотвлечения, то есть перераспределения объема циркулирующей крови (ОЦК).

При постановке пиявки на такую зону механизм нормализации интерстициального давления и имевшихся микроциркуляторных изменений аналогичен процессам, идущим в поверхностно расположенном очаге воспаления. При условии, что степень воздействия (количество приставленных пиявок) была адекватна имевшимся изменениям, происходит нормализация имевшихся изменений, восстанавливается интерстициальное давление в зоне непосредственного воздействия пиявки, то есть в пределах кожи. Однако в глубжележащих структурах (подкожная клетчатка и далее) интерстициальное давление остается высоким. Возникает градиент давления. Именно в результате наличия этого градиента и происходит движение (или сброс) жидкости из глубжележащей зоны с большим уровнем интерстициального давления в вышележащую зону, где гистогематический баланс жидкости уже нормализован. Вышеописанный процесс нормализации микроциркуляторных нарушений постепенно распространяется вглубь по направлению к очагу воспаления. Он называется формированием функционального кожно-висцерального шунта. Полагается, что формирование и функционирование кожно-висцерального шунта происходит в течение нескольких дней (а возможно, и больше) после проведения процедуры. Он-то и способствует нормализации микроциркуляторных нарушений в очаге воспаления. Кроме того, такой шунт обеспечивает уменьшение отграничения очага от остальных тканей и тем самым облегчает проникновение различных (в том числе и фармакологических) веществ. Как только произойдет выравнивание градиента интерстициального давления, движение интерстициальной жидкости, а значит, и процесс функционирования шунта прекращается.

**5. Основные физиологические механизмы воздействия гирудотерапии на организм человека**

**5.1 Тромболитичское и противотромботическое действие гирудатерапии**

Блокада тромбоцитарно-сосудистого механизма гемостаза осуществляется за счет наличия в секрете слюнных желез калина-ингибитора адгезии и агрегации тромбоцитов, а впоследствии и ингибитора фактора активации тромбоцитов. Для запуска каскада реакций внутреннего механизма свертывания ХII фактор(фактор Хагемана) должен войти в контакт с поверхностью, что и приводит к активации данного механизма.

Существует также внешний механизм действия. Инициируется его запуск активацией тканевого фактора (тромбопластина). Как внешний, так и внутренний механизмы свертывания приводят к активации Х фактора свертывания (фактора Стюарта), активная форма которого приводит к активации протромбина плазмы крови и поэтому иногда называется протромбиназой. Образующийся в результате тромбин обладает достаточно широким спектром действия, но прежде всего он способен активировать полимеризацию молекул фибриногена плазмы крови, ведущую к образованию мягкого сгустка. В результате совместного с тромбином действия фибринстабилизирующего фактора (фактор XIII), выделяющегося активированными тромбоцитами, происходит формирование ε-(γ~глутамил)- лизиновых сшивок между нитями фибрина. Образуется плотный нерастворимый твердый сгусток. Секрет слюны пиявки содержит как ингибитор Ха фактора протромбиназы, так и гирудин - высокоспецифичный ингибитор тромбина. Более того, дестабилаза, разрушая ε-(γ~глутамил)- лизиновых сшивки между нитями фибрина, обеспечивает растворение уже образовавшегося тромба. Исследование стереохимических особенностей действия дестабилазы позволяет утверждать. что происходит не разрушение тромба с образованием крупных фрагментов, грозящим торомбоэмболическими осложнениями. а именно растворение его путем постепенного отщепления отдельных молекул с поверхности тромба. таким образом. комплексное действие веществ секрета слюны пиявки обеспечивает блокаду основных механизмов гемостаза, лизис образующегося тромба и способствует длительному кровотечению из ранки.

Подведя итог, можно сказать, что особенность пиявок как лечебного средства состоит, прежде всего, в том, что они позволяют воздействовать на механизмы формирования нарушений в системе свертывания крови, а также эффективно влиять на ее реологию.

5.2 Отвлекающее действие гирудотерапии. Кровоотвлечение

Термин «кровоотвлечение» применительно к гирудотерапии был впервые предложен А.Г. Захарьиным (в сообщении «О кровоизвлечении», сделанном на годичном заседании Физико-медицинского общества в январе 1889 года), который заметил, что в случае развития застойных явлений в области головы, грудной клетки или брюшной полости приставка пиявок на крестцово-копчиковую зону приводит к улучшению кровообращения в проблемной зоне. Автор объяснял это явление отвлекающим действием гирудотерапии. К сожалению, более чем за 100 лет, прошедших с выхода в свет этой работы, мы по-прежнему можем говорить лишь о множестве клинических наблюдений, но не имеем экспериментальных или клинических исследований этого механизма действия медицинских пиявок на организм человека. Тем не менее, ученые предполагают следующее.

Локальная кровопотеря, развивающаяся в результате как извлечения крови пиявкой, так и последующего кровотечения, приводит к некоторой анемизации тканей. В качестве компенсаторной реакции возникает приток крови в зону приставки. Нельзя исключить также эффект некоторых компонентов секрета слюны пиявки, обладающих местным сосудорасширяющим действием. В тех случаях, когда эта зона обладает большой пассивной венозной емкостью (крестцово-копчиковая и в несколько меньшей степени — печеночная), происходит депонирование крови в венах. Именно оно-то и обусловливает перераспределение ОЦК. При наличии в организме зон с застойным кровообращением вышеописанное перераспределение ОЦК приводит к уменьшению в них застойных явлений. Так, при наличии головной боли венозного генеза постановка 4-8 пиявок в область крестца приводит к уменьшению внутричерепной гипертензии и болевого синдрома.

В действии медицинских пиявок на организм человека есть еще один интересный аспект. Вызываемая ими кровопотеря приводит к активация гемопоэза. Механизм активации кроветворения в ответ на кровотечение хорошо известен. В полной мере он реализуется и при гирудотерапии: часто после проведения курса гирудотерапии у больных, имевших признаки умеренной анемии (уровень гемоглобина не ниже 100 г/л), после лечения пиявками количество эритроцитов и величина гемоглобина восстанавливаются до нормального уровня (хотя этот метод, безусловно, нельзя рассматривать как способ лечения анемий).

5.3 Противовоспалительное действие гирудотерапии

Воспаление — это универсальная реакция, возникающая в результате действия на организм не только бактерий, вирусов и грибов, но и множества иных факторов: механических (разного рода травмы, ушибы, ранения), физических (ожоги, отморожения, повреждения током и др.), химических (поражения кислотами, щелочами, токсинами и др.). Эндогенные причинные факторы по своему разнообразию не уступают экзогенным. Это инфаркты и кровоизлияния в тканях, иммунные комплексы, различные метаболиты и катаболиты (например, отложения порфиринов, желчных кислот и пр.), токсические продукты тканевого распада, биологически активные вещества (ацетилхолин, гистамин, кинины, простагландины и др.), нарушение трофической функции нервной системы и т.д. Воспаление лежит в основе любого патологического процесса.

Накопленные к настоящему времени клинические наблюдения, и результаты ряда исследований указывают на наличие у пиявок значительного противовоспалительного действия. Причем чем ближе очаг воспаления к поверхности кожи, тем проще получить клинический эффект от применения пиявок. В таких случаях, как панариции, фурункулы, гидроадениты, маститы и иные воспалительные заболевания кож и подкожной клетчатки, воспаление поверхностных вен (флебиты), наружных геморроидальных узлов и т.д., гирудотерапия позволяет в 1,5-2 раза сократить длительность лечения. Клинически значимый эффект наступает уже после первой процедуры. Достаточно эффективно применение пиявок и при лечении воспалительных заболеваний мышц, суставов, околосуставных сумок и тканей (миозиты, артриты, бурситы, периартриты и т. д.). [4].

Выше было рассмотрено, что после нанесения пиявкой ранки в тканях развивается стандартная воспалительная реакция, хотя и протекающая в несколько стертой форме. Каким же образом средство, само вызывающее воспаление, оказывает противовоспалительный эффект?

Чтобы разобраться, еще раз перечислим основные процессы, протекающие в очаге воспаления. Ведущее значение приобретает развивающийся отек межклеточных пространств и венозный стаз, усугубляющийся повышением вязкости крови. Ухудшение лимфатического дренирования ведет не только к накоплению метаболитов и продуктов распада, но и к значительному ослаблению иммунного ответа. Как уже указывалось, нарушение оттока крови приводит к резкому ограничению ее притока в очаг поражения. Уменьшается поступление необходимых клеткам веществ, а главное — кислорода. Развивающаяся гипоксия еще более ухудшает состояние тканей. Воспалительный очаг постепенно отграничивается от окружающих тканей за счет развивающейся перифокальной клеточной инфильтрации, образования избытка коллагеновых волокон и соединительнотканного перерождения длительно спазмированных артериол и мелких артерий. Формируется грануляционный вал, сохранение которого является признаком отсутствия разрешения воспалительной реакции и еще больше усугубляет нарушение кровообращения, а также снижает эффективность проводимой медикаментозной терапии.

На первом этапе воспалительного процесса применение пиявок обеспечивает ряд важнейших эффектов:

 > уменьшение отечности интерстициальных(межклеточных) пространств (так называемый деконгестивный эффект);

>восстановление микроциркуляции крови и ликвидацию гипоксии;

> активацию местных иммунных процессов.

Достигается это за счет:

1. разгрузки венозного русла в результате извлечения крови пиявкой и последующего кровотечения из ранки, о чем уже шла речь выше;
2. уменьшения агрегации форменных элементов крови, улучшения ее реологических свойств и ликвидации микротромбов, что обусловлено действием всего комплекса противотромботических и тромболитических факторов секрета слюны пиявки
3. местного действия ингибиторов протеолитических ферментов, обнаруженных у медицинской пиявки. Про-теолитические ферменты попадают в межклеточное пространство из разрушенных и гибнущих в очаге воспаления клеток, активированных макрофагов и мигрирующих сюда микрофагов, из агрегированных тромбоцитов. Именно эти ферменты в значительной степени и приводят к дезинтеграции межуточной ткани и возникновению отека межклеточных пространств, а следовательно, к повышению интерстициального давления и вышеуказанной блокаде капилляров;

4) действия гиалуронидаз секрета слюнных желез пиявки. Казалось бы, гиалуронидаза, повышая проницаемость базальных мембран капилляров, способствует формированию отека интерстиция. Но это лишь в неизмененных тканях. Если же отек уже развился, действие гиалуронидаз медицинской пиявки реализуется, прежде всего, на уровне основного вещества. Происходит отщепление гидроксилагликозоаминогликанов, что приводит к восстановлению агрегатного состояния основного вещества и улучшению процессов интерстициального транспорта, а также способствует восстановлению интерстициального давления. [5].

Таким образом, высокая эффективность гирудотерапии воспалительного процесса объясняется тем, что лечение пиявками приводит к восстановлению капиллярного кровообращения и лимфатического дренирования, улучшению интерстициального транспорта при одновременном улучшении реологии крови и активизации местных иммунных процессов в очаге воспаления.

Необходимо обратить внимание на уникальность способа введения пиявкой биологически активных веществ в очаг воспаления. При медикаментозном лечении вводимые в организм лекарственные препараты сначала попадают в кровеносное русло (при парентеральном введении) или в желудок (при энтеральном), затем с током крови разносятся по всему организму, попадают в капилляры зоны поражения (причем в дозах значительно меньших, чем исходно введенные), после чего должны еще проникнуть через эндотелий капилляров в интерстициальное пространство и только затем достигают клеток-мишеней. В случае же воздействия пиявок биологически активные вещества вводятся животным непосредственно в интерстиций и капилляры зоны поражения.

Существует еще одно чрезвычайно важное преимущество гирудотерапии как противовоспалительного средства по сравнению с большинством современных препаратов. Медикаменты, как правило, блокируют развитие отдельных звеньев воспалительной реакции, которая, не завершившись, нередко приобретает хронический характер. При гирудотерапии многофакторное и комплексное действие приставок обеспечивает разрешение воспаления, способствует переводу из патологического процесса в защитную реакцию. В этом случае воспаление завершается восстановлением поврежденных структур и отсутствием остаточных реакций. Именно завершенность воспалительного процесса после применения медицинских пиявок составляет уникальность этого лечебного метода. Гирудотерапия должна стать одним из значительных средств восстановительной медицины. [3].

Пиявки эффективны не только в острый период воспалительного процесса. По его завершении в очаге воспаления происходит лизис и элиминация разрушенных тканей. Комплекс вышеназванных факторов обеспечивает рассасывающее действие, которое особенно эффективно при лпквидации кровоизлияний и образовавшихся гематом. В дальнейшем, при развитии процессов рубцевания, за счет содержащихся в слюне протеолитических ферментов, использование пиявок позволяет уменьшить избыточное образование коллагена, а при применении их на этапе сформировавшегося рубца или наличии спаек приводит и значительному уменьшению последних.

Медицинская пиявка представляет огромный научный интерес и ценность для медицины и фармации, она включена в государственный реестр лекарственных средств и отнесена к фармакологической группе «антикоагулянты» (согласно фармакопейной статье ФС 42-702-97) [5].

**6. Препараты на основе гирудина**

Интересен также следующий факт: недавно был разработан препарат «Гирудо», представляющий собой полный набор биологически активных веществ,включая секрет слюнных желез пиявок. Препарат содержит вещества, блокирующие свертывание крови, которые вызывают фибриноспецифический тромболизис. Ингибиторы протеолитических ферментов, а также вещества холестерин-эстеразной и триглицеридазной активности. Действие этого препарата полностью аналогично действию гирудина, но при этом он является щадящим средством воздействия на кожные покровы человека. Эффективность накожных аппликаций данного препарата определяется биологически активными соединениями, продуцируемыми медицинскими пиявками. Они могут проникать в кожный покров и микроциркуляцию крови при нанесении в составе данного препарата. Трансдермальный перенос БАВ обеспечивается двумя путями. Первый – классический. Это транспорт по межклеточным контактам посредством гиалуронидазы, которая создает специальные каналы между клетками. По этим каналам направляются БАВ вглубь ткани. Его еще называют «пассивным» транспортом. Процесс этот достаточно медленный, и не все вещества могут распространиться таким путем. Это зависит от размеров молекулы, химической природы соединения, физических свойств.

Второй – активный транспорт, или трансмембранный перенос. Он реализуется за счет органического встраивания пиявочной липосомы в мембрану клетки. Было прведено исследование, в рамках которого аппликации секрета слюнных желёз пиявок проводили пациентам ежедневно в течение 30 дней. Исследования показали:

-препарат не обладает раздражающим и аллергизирующим действием на кожу пациентов,

-препарат не обладает отрицательным воздействием на морфологические структуры кожи и печени,

-не оказывает общетоксического действия на организм пациента.

Таким образом, мы можем перечислить основые типы воздействия препарата на организм человека:

-Противотромботическим: обеспечивает профилактику тромбообразования,

-тромболитическим: растворяет сформированные тромбы в сосудах кровеносного русла,

-улучшает реологические свойства крови и функциональное состояние тромбоцитов,

-нормализует функционирование микроциркуляторного русла крови: присходит усиление проницаемости мембран эндотелиальных клеток, что демонстрирует механизм проникновения компонентов этого препарата из ЖКТ в кровоток (трансмембранный транспорт)

-гипотензивным действием,

-аналгезирующим,

-вызывает стимуляцию пролиферативных процессов,

-увеличивает синтез ДНК и белка в клетках кожи,

-выраженно противовоспалительное действие, обусловленное наличием в его составе бделлинов и эглинов - ингибиторов трипсина, химотрипсина, плазмина, акрозина, катепсина G и других нейтральных протеаз гранулоцитов,

-при использовании данного препарата отсутствует иммунотоксический и общетоксический ответ.[7]

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

**[1]. Савинов В.А. «Очерки по гирудотерапии», Брянск, 2002.**

[2]. Стояновский Ю.Н. «Медицинская пиявка. Кровопускание», М.: АСТ, 2006.

[3]. Геращенко Л.Л., Никонов Г.И. «Вам поможет медицинская пиявка. Энциклопедия гирудотерапии», М.: Астрель, 2004.

[4]. Каменев Ю.Я., Каменев О.Ю. «Вам поможет пиявка»,СПб.: ИГ «Весь», 2008.

[5]. Каменев О.Ю., Барановский А.Ю. «Лечение пиявками:теория и практика гирудотерапии», СПб.: ИГ «Весь», 2008.

[6]. Щеголев Г.Г., Федорова М.С. «Медицинская пиявка и ее применение», М.: Слово, 1955.

[7]. Никонов Г.И. «Гирудотерапия и гирудофармакотерапия»: СПб.: ИГ «Весь», 2000.

[8]. Жаров Д.Г. «Секреты гирудотерапии» М.: Эксмо, 2006.

[9]. Буров М.А. «Лечение пиявками в домашних условиях»,М.: Олма-Пресс, 2008.

[10]. Залманов А. С. «Тайная мудрость человеческого организма», М., 1966.

11]. Н. И. Сулим. «Гирудотерапия в травматологии и ортопедии», М., 1997.