

Дуйшөкова Г.Т., Абдыкеримова А.С.

МЕДИЦИНАДА ВИСМУТТУН НАНОБӨЛҮКЧӨЛӨРҮН КОЛДОНУУГА ӨБӨЛГӨ

Дуйшокова Г.Т., Абдыкеримова А.С.

ПРЕДПОСЫЛКИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ НАНОЧАСТИЦ ВИСМУТА В МЕДИЦИНЕ

G.T. Duishokova, A.S. Abdykerimova

PREREQUISITES OF USING BISMUTH NANOPARTICLES IN MEDICINE

УДК:546.87:61(575.2) (04)

Дарыларды түзүүдө ар түрдүү тоскоолдуктарды эффективдүү жоюу гана эмес, (теринин, кандын, мээнин сезгенүүсүндө) дарынын аркетинин мүнөзүн кескин өзгөртө алган, көптөгөн басылмалардын жыйынтыктарынын натыйжасында медицинада висмуттун нанобөлүкчөлөрүн колдонуу мүмкүнчүлүгү көрсөтүлгөн. Мындан тышкары, нанобөлүкчөлөрү аркылуу денеге кирген дары молекулаларынын дарылоо ылдамдыгынын өзгөрө тургандыгы көрсөтүлгөн. Бул дарынын дозасын кыйла так пландоо жана анын иш-аракет мөөнөтүн түшүнүүгө жардам берет. Келтирилген адабияттардагы белгилүүлүктөр басылманын авторлоруна, Кыргыз Республикасынын Улуттук илимдер академиясынын Химия жана химиялык технология институтунун нанотехнология лабораториясында синтезделген, медицинада нанодарылары катары колдонулган висмуттун нано түзүлүштөрүн изилдөөнү максаттуу улантууга шарт түзөт.

Негизги сөздөр: *антибиотиктик каршылык, нанотехнологиялар, нанобөлүкчөлөр, висмут, нанотрубкалар, нанопрепараттар, кандын мээнин сезгенүү тоскоолдугу, серологиялык реакция.*

В результате анализа множества публикаций показана возможность использования наночастиц висмута в медицине для создания препаратов, позволяющих не только эффективно преодолевать различные барьеры (кожный, гематоэнцефалический), но и существенно изменять характер действия препарата. Кроме того, было показано, что у терапевтических молекул, доставляемых в организм с помощью наночастиц, меняется фармакокинетика. Это позволяет более точно планировать дозировки препарата и пролонгировать его действие. Приведенные литературные данные позволяют авторам публикации целенаправленно продолжить исследования по использованию наноструктур висмута, синтезируемых ими в лаборатории нанотехнологии Института химии и химической технологии Национальной академии наук Кыргызской Республики, в качестве прекурсоров для создания нанопрепаратов в медицине.

Ключевые слова: *антибиотикорезистентность, нанотехнологии, висмут, наночастицы, нанотрубки, нанопрепараты, гематоэнцефалический барьер, серологическая реакция.*

As a result of the analysis of numerous publications, the possibility of using of bismuth nanoparticles in medicine has been shown to create drugs that not only effectively overcome various barriers (coetaneous, blood-brain-negative), but also significantly change the nature of the drug's action. In addition, it has been shown that therapeutic molecules delivered in the body by nanoparticles, the pharmacokinetics is changing. This allows more accurately planning the dosage of the drug and prolonging its action. The published literature data allow the authors of the publication to purposefully continue researchs on the use of bismuth nanostructures synthesized by them in the nanotechnology laboratory of the

Institute of Chemistry and Chemical Technology of the National Academy of Sciences of the Kyrgyz Republic as precursors for creating nanopreparations in medical practice.

Key words: *antibiotic resistance, nanotechnology, bismuth, nanoparticles, nanotubes, nanopreparations, blood-brain barrier, serological reaction.*

В настоящее время возрастает проблема инфекций в патологии человека, особенно, в связи с формированием антибиотикорезистентности у микроорганизмов [1]. Перспективным направлением в решении этой проблемы является применение нанотехнологий, направленных на использование специфических свойств наночастиц металлов, позволяющих достигать различных биологических эффектов, в том числе и антибактериальных при создании новых лекарственных препаратов. Производство и использование наночастиц растет, проводятся интенсивные научные исследования, направленные на получение и изучение свойств наночастиц меди, железа, серебра, золота, висмута, оксидов титана и др. Установлено, что многие наночастицы обладают высокой проникающей способностью через мембраны клеток, на что указывает обнаружение их в клеточном ядре. Наночастицы преодолевают гематоэнцефалический барьер - физиологический механизм, регулирующий обмен веществ между кровью, спинномозговой жидкостью и мозгом и защищающий центральную нервную систему от проникновения чужеродных веществ, введенных в кровь, или продуктов метаболизма человеческого организма [2-12]. Опасность лекарственных препаратов для живой клетки может быть снижена благодаря использованию очень низких концентраций наночастиц (менее 10⁻⁴ масс. %).

Висмут и его соединения уже давно используют в медицине при изготовлении антисептических дезинфицирующих препаратов. Бактерицидные свойства его солей позволяют применять их в качестве подсушивающих и обеззараживающих средств для лечения воспалительных процессов [2-12]. Однако бактерицидные свойства нано и микрочастиц висмута до настоящего времени малоизвестны. Сравнение токсичности наночастиц висмута и его массивных солей остается дискуссионным вопросом.

Из всех известных металлов висмут имеет самый низкий после ртути коэффициент теплопроводности и поэтому расплав висмута используется как теплоноситель и охлаждающий агент в атомных реакторах. Облучением висмута потоками электронов получают изотоп Po²¹⁰, служащий источником энергии на космических кораблях [3].

Висмут находит также широкое применение в органической химии в качестве катализатора многих химических процессов, при производстве пластиков, акриловых полимеров, пигментов и флюсов, используемых при изготовлении стекла и керамики, эмали и глазури, в косметической промышленности, электронике [1-12].

Нанотехнологии дают возможность получать нанопрепараты с более высокой фармакотерапевтической активностью и сниженным побочным действием в сравнении с уже известными, например, антибиотиками, что существенно повысит эффективность и безопасность лечения различных заболеваний [14].

Металлический висмут имеет слоистую структуру, очень похожую на структуру ромбоэдрического графита и черного фосфора, что позволило предположить возможность синтеза нанотрубки висмута. Действительно, китайским исследователям нанотрубки диаметром 5 нм и длиной 0,5-5 мкм получены низкотемпературным гидротермальным методом с использованием солей висмута и восстановителя [13].

Одним из способов получения наночастиц металлов является термическое разложение соответствующих органических солей. В инертной атмосфере или в вакууме оксоформиат висмута распадается с образованием металлического висмута и его оксида, в то время как формиат разлагается до металла. На воздухе формиаты висмута разлагаются до оксидов. При термическом воздействии при 210 - 300 °С на воздухе происходит образование метастабильной тетрагональной фазы β - Bi_2O_3 , которая при следующем повышении температуры переходит в монофазу α - Bi_2O_3 . Микроскопический анализ указывает, что размеры частиц Bi и Bi_2O_3 составляют около 1 мкм. По данным электронной микроскопии, после мягкого поджога формиата висмута при 180° С образец содержит наночастицы висмута размером около 20 нм. В случае термического разложения формиатов висмута в высококипящем органическом растворителе (бензиловый спирт) при температуре 200° С образуются частицы металлического висмута пластинчатой формы размером 1-2 мкм [14]. Таким образом, температурный режим, природа прекурсора, среды непосредственно влияют на размер и морфологию частиц висмута.

Еще в конце XIX ст. некоторые соединения висмута начали применяться для местного лечения кожных проявлений сифилиса. Наружно препараты висмута (ксероформ, дерматол) применяют в виде присыпок и мазей лечения дерматитов, экзем, поверхностных пиодермий, трофических язв. Лечение сифилиса проводится внутримышечными инъекциями суспензий соединений висмута в растительном масле (бисмоверол, бийохинол, пентабисмол) [15,16]. Комбинированные препараты, в состав которых входит нитрат висмута основной (викалин, викаир), оказывают вяжущее, слабительное действие, а также снижают кислотность среды. Нитрат висмута основной применяют перорально

при воспалительных заболеваниях кишечника (колиты, энтериты), язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, диарее различного происхождения [17]. При пероральном назначении лечебных суспензий, гелей, таблеток, содержащих соли висмута, на слизистой оболочке пищеварительного тракта образуется защитная пленка – хелатные соединения с белковым субстратом. Эта пленка способствует заживлению септических язв и уменьшению местного воспалительного процесса. Препараты висмута обладают антибактериальным действием, в частности уменьшают рост бактерий *H. pylori*. Соли висмута в температурном интервале от 20 до 80° С взаимодействуют с антибиотиками. Необходим индивидуальный подход в каждом конкретном клиническом случае для определения дозы солей висмута для перорального применения. Это зависит от препарата, содержащего соли висмута, эффективности и продолжительности действия соответствующих соединений, а также от цели назначения (лечение, профилактика) [18,19].

Применение наночастиц висмута при лечении таких заболеваний, как трофические язвы (Е.М.Благитко, Государственная Новосибирская медицинская академия), гнойный остеомиелит (А.А. Ангельский, ЦКБ СО РАН), бактериальный вагиноз (Г.В. Башур, Бердская центральная городская больница), различного вида ожоговые раны (В.С. Беспалов, Новосибирская районная больница №1), лорзаболевания в детском возрасте (Н.А. Воронцова, Детская поликлиника ЦКБ СО РАН) позволяет сократить время восстановления организма в несколько раз. В докладе доктора М. Jose Yasamana (The University of Texas at Austin, USA) прямыми экспериментами было показано, что наночастицы висмута размером от 1 до 10 нанометров являются эффективными ингибиторами вируса иммунодефицита человека и пригодны для лечения ВИЧ заболеваний [20].

Как было сказано выше, в кислой среде желудка препараты висмута образуют на поверхности язв и эрозий защитную пленку, которая способствует рубцеванию язв. Кроме того, они увеличивают продукцию простагландинов и секрецию бикарбонатов, стимулируют выработку слизи и угнетают образование пепсина, а также обладают противомикробной активностью в отношении *Helicobacter pylori* местно в зоне язвы и в слизи, в которую антибиотики проникают плохо [18].

За транспортировку висмута к различным органам в организме ответственны лейкоциты. Захваченный лейкоцитами и разнесенный током крови и лимфы по всему организму висмут накапливается в селезенке, центральной нервной системе и органах выделения (почки, печень, кишечник, слюнные железы). Следы этого элемента были обнаружены в поте, слезах и грудном молоке. Висмут, прошедший через желудочно-кишечный тракт, выделяется в виде сульфида висмута, окрашивая кал в темный цвет.

Клиника и эксперимент показали, что соли висмута, быстро выводящиеся из организма, не обладают глубоким и длительным действием. С другой стороны, висмут, отложившийся в тканях и находящийся в неподвижном состоянии в первичном или вторичном депо, не препятствует развитию инфекции [21]. Из организма висмут выделяется с мочой (80-85%) и калом (15-20%). Выделение с мочой показывает уровень подвижности висмута в организме. Степень выделения висмута не должна спускаться ниже определенных цифр, так как тогда исчезает терапевтическое действие. Установлено, что при отравлении солями висмута поражаются почки, центрально нервная система, печень кожа слизистые оболочки. При выделении висмута из организма потовыми железами может быть зуд кожи появления дерматозов. У человека, после приема токсической дозы, симптомы отравления появляются спустя несколько дней: в начале, обнаруживается пигментация во рту, причем на деснах появляется черная кайма (висмутовая кайма), вызываемая отложением сернистого висмута. Затем развивается стоматит, иногда язвенный, могущий распространиться на гортань и пищевод. Как следствие появляется тошнота, рвота, гастралгия, метеоризм, диарея, альбуминурия. Далее наступает упадок питания, исхудание, кахексия. Длительный прием препаратов висмута в больших дозах может вызвать симптомы «висмутовой» энцефалопатии (особенно у больных с нарушением функции почек). При вскрытии умерших от отравления висмутом находят дегенеративные изменения в нервной ткани, слизистых оболочках желудочно-кишечного тракта, паренхиматозные изменения в печени и почках. Страдает сердечная деятельность. Происходят изменения в щитовидной железе. Оценка содержания висмута в организме проводится по результатам исследований биосубстратов - мочи, крови и биоптатов. При хронической интоксикации висмутом определяют его концентрацию в суточной моче. В норме концентрация висмута в моче не превышает нескольких микрограмм на миллилитр. Все вышеперечисленные побочные отрицательные эффекты солей висмута на организм могут быть преодолены возможностью использования очень малых количеств наночастиц висмута, благодаря их высочайшей биологической активности и подвижности в организме и большому сродству к простагландинам, содержащимся во внешней мембране бактерий [21,23,24]. В 1921 г. в терапию сифилиса Сазераком и Левадити был внедрен висмут, который быстро и прочно вошел в арсенал противосифилитических средств. Наиболее благоприятные препараты висмута являются: Бийохинол, Бисповерал и т.д. [28]

При введении препаратов висмута в организм он разносится током крови, откладывается и длительно удерживается во внутренних органах, вызывая раздражение их нервно - рецепторных зон. В следующие десятилетия препараты висмута получили широкое признание как эффективные

противосифилитические средства. Среди противосифилитических препаратов висмута наиболее широко применялись бийохинол, бисмоверол, пентабисмол. Бийохинол – суспензия ярко-красного цвета, в состав которой входит 8% йод-висмут-хинин в нейтральном персиковом масле. Содержит 25% висмута, 56% йода и 19% хинина. Перед применением препарат следует подогреть в теплой воде, а также тщательно взбалтывать до получения однородной суспензии. Вводится внутримышечно двухмоментным способом в верхний наружный квадрант ягодиц в дозе 2-3 мл из расчета 1 мл в сутки, на курс лечения – 40-50 мл (0,8-1 г) металлического висмута. Бисмоверол – суспензия белого цвета, содержащая 7,5% висмутовой соли моновисмутовинной кислоты в нейтральном персиковом или миндальном масле. Перед применением препарат подогревают в теплой воде и взбалтывают. Вводят внутримышечно по 1,5 мл 2 раза в неделю, на курс лечения – 16-20 мл [20,21,22]. Пентабисмол – водорастворимый препарат висмута, содержащий 47,9% висмута в комплексе с карбоновыми кислотами. Вводят внутримышечно по 2 мл через день, на курс – 40-50 мл (1 мл содержит 0,01 г металлического висмута). Нужно отметить, что препарат пентабисмол был синтезирован в Украине в 1949 г. заведующим кафедрой фармацевтической химии Львовского медицинского института, профессором М.Н. Туркевичем и впервые введен в сифилологическую практику Г.С. Бранддорфом (г. Львов) [23,24]. Серийный выпуск препарата пентабисмол осуществлялся с 1960 по 1988 г. на Львовском фармацевтическом заводе. С 30-х годов XX ст. в терапии сифилиса довольно широко применялись также препараты йода (йодистый калий, йодистый натрий, настойка йода, раствор Люголя). Пероральное применение препаратов йода проводилось преимущественно в поздних стадиях сифилиса, а также для пробного лечения, с диагностической целью для дифференцирования сифилитических воспалительных процессов в висцеральных органах от неспецифических [25].

Таким образом, важные открытия в лечении сифилиса в начале XX ст. позволили разработать достаточно эффективную методику противосифилитической терапии. В частности, была предложена схема терапии путем применения ряда последовательных комбинированных курсов (в зависимости от стадии и формы течения инфекции), которые предусматривали назначение препаратов мышьяка и солей тяжелых металлов (висмут, ртуть, йод) [26].

Отсчет новой эры в лечении сифилиса начался с 50-х годов XX ст. после внедрения в медицинскую практику антибиотика пенициллина. Уже первые результаты применения пенициллина в лечении сифилиса показали, что этот антибиотик является мощным противосифилитическим препаратом, который превышает по терапевтическому и трепонемоцидному действию все известные к тому времени лечебные средства. К 60-м годам XX ст. методика лечения сифилиса предусматривала прове-

дение постоянно перемежающейся схемы (комбинированное назначение антибиотиков пенициллинового ряда и препаратов висмута) [27]. В дальнейшем препараты солей висмута постепенно были исключены из схем лечения сифилиса. Была внедрена непрерывная (перманентная) схема лечения сифилиса препаратами группы пенициллина без применения препаратов висмута. Вместе с тем, вскоре после введения в практику соответствующей перманентной схемы ряд ведущих научных работников – дерматовенерологов, в том числе отечественных, предостерегали о возможности неудач при лечении сифилиса только пенициллиновыми препаратами. В частности, при перманентной схеме лечения сифилиса рекомендовалось одновременно вводить антибиотик и препараты висмута. При исследовании эффективности лечения сифилиса антибиотиками одновременно с препаратами висмута было установлено, что применение соответствующей схемы терапии не влиял на концентрацию пенициллина в сыворотке крови и наблюдался более быстрый регресс сифилиса по сравнению с другими схемами лечения. Кроме того, при одновременном лечении больных сифилисом пенициллином и препаратами висмута была установлена ускоренная негативация серологических реакций [29]. Серологическая реакция - реакция, с помощью которой исследуется реакция антигена (микроба, вируса, чужеродного белка) с антителами сыворотки крови. Серологические исследования - это методы изучения определенных антител или антигенов в сыворотке крови больных, основанные на реакциях иммунитета. На современном этапе основными средствами, применяющимися для этиотропного лечения сифилиса, являются пенициллин и его дюррантные препараты: бензилпенициллина натриевая соль; бензилпенициллина новокаиновая соль; препараты бензатинбензилпенициллина (бициллин-1, экстенциллин, ретарпен); комбинированные препараты пенициллина (бициллин-3, бициллин-5). На фоне пенициллина в лечении сифилиса могут также применяться другие антибиотики: тетрациклины, макролиды, цефалоспорины, но в этиотропной терапии этой инфекции они являются препаратами резерва. Это объясняется тем, что пенициллин в настоящее время является наиболее мощным противосифилитическим средством, которое по силе и скорости действия на возбудителя сифилиса превосходит все другие противосифилитические препараты.

Однако, надежды, которые возлагали на пенициллин дерматовенерологи, оправдались не полностью. Клинический опыт указывает на необходимость повышения разовых и курсовых доз пенициллина, что является свидетельством постепенного роста резистентности бледной спирохеты к действию этого препарата. В частности, если в схемах лечения сифилиса в 50-х годах XX ст. при всех формах инфекции рекомендовалось вводить внутримышечно по 50 тыс. ед. каждые 3 ч., то в настоящее время разовая доза пенициллина достигает 1 млн. ед., а на-

чальные курсовые дозы (2-5 млн. ед.) за соответствующий срок возросли до 60 млн. ед. и более [30].

Кроме регресса клинических проявлений сифилитической инфекции основным критерием эффективности этиотропной терапии являются показатели серологических реакций связывания комплемента (РСК) и микропреципитации. Под влиянием этиотропной (специфической) терапии происходит эрадикация бледных спирохет из организма больного, которая соответственно, приводит к клиническому выздоровлению и негативации комплекса серологических реакций. Вместе с тем, как указывает клинический опыт, у части больных после лечения сифилиса не происходит полной негативации серологических реакций. Согласно данным различных авторов, численность больных с серорезистентностью после лечения водорастворимым пенициллином составляет от 2 до 10% [30]. Почему участия больных сифилисом после проведенного полноценного специфического лечения не наступает полная негативация РСК? Насколько высокой является вероятность рецидива инфекции, и есть ли потребность в проведении дополнительного лечения в соответствующих клинических случаях? Исчерпывающего ответа на эти вопросы к настоящему моменту нет.

У больных сифилисом сохраняющиеся серопозитивность после проведенного лечения получила название серорезистентности, но до сих пор среди специалистов не существует единого мнения относительно четкого определения этого явления. Противоречивость в понимании серорезистентности частично обусловлена тем, что она оценивается по степени позитивности серореакции. Разночтения в плане формализации понятия серорезистентность отчасти вызваны и тем, что она оценивалась по степени позитивности серореакций (от + до 4+), т.е. способом достаточно субъективным. В международной практике для оценки эффективности лечения приняты полуколичественный метод оценки негативации серореакций: если в течение года после окончания лечения титр антител в размерах снижается в 4 раза и более, то лечение признается, безусловно, эффективным и наблюдение за больным прекращается.

В международной практике для оценки эффективности лечения применяется полуколичественный метод оценки негативации серореакций, в частности, если на протяжении 1 года после завершения лечения титр антител в реакции микропреципитации снижается в 4 раза и более, то лечение оценивается как эффективное и наблюдение за пациентом прекращается.

В последнее десятилетие рассмотрение проблемы серорезистентности приобретает особую актуальность. Это связано с довольно высоким уровнем заболеваемости сифилисом, а также с введением дюррантных препаратов бензатинпенициллина (ретарпен, экстенциллин) в терапию данной инфекции.

В Украине катастрофический рост заболеваемости сифилисом начался после распада СССР. В

частности, если в 1989 г. данный показатель в Украине составлял 4,2 на 100 тыс. населения, то в 1994 г. – 69,0 на 100 тыс., а в 1997 г. – 147,1 на 100 тыс. В 1997 г. такая эпидемическая ситуация была признана экспертами ВОЗ как эпидемия. В Украине, с 1995 г. было внедрено применение амбулаторного (синдромного) лечения сифилиса дюрантными препаратами, обладающими более продолжительным терапевтическим действием, чем другие препараты, содержащие те же лекарственные вещества (бензатин-пенициллин), например, ретарпен, экстенциллин, что позволило существенно снизить уровень эпидемического напряжения. Показатели заболеваемости сифилисом среди населения Украины в 2006 г. составили 34,3 на 100 тыс. населения, в 2007 г. – 29,9, в 2008 г. – 29,5.

Первые результаты широкого применения дюрантных препаратов были достаточно оптимистическими. Необходимо отметить, что ретарпен и экстенциллин являются достаточно эффективными при лечении ранних форм сифилиса (первичный, вторичный свежий). Серорезистентность после применения этих препаратов в лечении ранних форм сифилиса составляла, согласно данным ряда авторов, от 1,7 до 10%, т. е. не превышала соответствующие показатели при лечении больных водорастворимым пенициллином. Вместе с тем, при применении экстенцилина в лечении вторичного рецидивного и раннего скрытого сифилиса серорезистентность регистрировалась у 49 и 57% больных, Негативация серореакций через 2-2,5 года после лечения экстенциллином вторичного рецидивирующего и раннего скрытого сифилиса регистрировалась только у 70 и 77% больных [31].

В последние годы появились также публикации, авторы которых указывают на случаи раннего развития инфекционного поражения нервной системы, обусловленное проникновением в нее возбудителей сифилиса. В любой период может возникнуть нейросифилис у больных, пролеченных экстенциллином или ретарпеном при вторичном рецидивирующем и раннем скрытом сифилисе. Это объясняется недостаточным проникновением соответствующих антибиотиков в спинномозговую жидкость [32, 33].

Довольно важным в клиническом аспекте является еще один вопрос, связанный с серорезистентностью: влияет ли продолжительное сохранение положительных серологических реакций у пациентов после проведенного лечения сифилиса на состояние их здоровья в целом? Согласно публикациям отдельных исследователей, которые изучали показатели здоровья у пациентов с положительными реакциями стандартного серологического комплекса через 15-20 лет после завершения специфического лечения, было установлено, что частота нарушений в психо соматической сфере, а также поражений сердечнососудистой и нервной систем у этих лиц достоверно превышала соответствующие показатели по сравнению с группой лиц, которая переболела

сифилисом с дальнейшей полной негативацией серореакций [32].

В настоящее время дополнительные методы специфической терапии серорезистентности являются недостаточно эффективными, что требует поиска новых терапевтических средств или привлечения полностью изъятых из схем лечения сифилиса более двадцати лет назад препаратов висмута.

Учитывая доказанное в прошлые десятилетия достаточно выраженное этиотропное (трепонемоцидное) действие препаратов висмута (бийохинол, бисмоверол, пентабисмол), разработка и внедрение в сифилидологическую практику этих средств, синтезированных с привлечением новейших нанотехнологий, открывает новые терапевтические горизонты относительно повышения эффективности антибиотикотерапии при лечении больных с поздними формами сифилиса и предотвращения развития серорезистентности, что имеет большое медицинское и социальное значение.

Приведенные выше литературные данные позволяют авторам публикации целенаправленно продолжить исследования по использованию наноструктур висмута, синтезируемых нами в лаборатории нанотехнологии Института химии и химической технологии Национальной академии наук Кыргызской Республики, в качестве прекурсоров для создания нанопрепаратов в сифидологической практике.

Список литературы

1. Яковлев С.В. Обоснование антибактериальной терапии нозокомальных инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами/С.В. Яковлев, М.П. Суворова. // Клин. Фармакология и терапия.– 2011.-№ 2.- С.24–34.
2. Глинка Н. Л. Общая химия. – Л.: Химия, 1988. – 702 с.
3. Зеликман А.Н., Коршунов Б.Г. Металлургия редких металлов. – М.: Металлургия, 1991. 431с.
4. Кнунянц И.Л. (гл. ред.) Химическая энциклопедия: в 5т. – М.: Советская энциклопедия, 1988. – Т. 1. – С. 379-380. – 623 с.
5. Некрасов Б. В. Основы общей химии т.1. – М.: Химия, 1973.- 688с.
6. Определение малых концентраций элементов. Под ред. Ю. Ю. Лурье. - М.: Наука, 1986.-280с.
7. Самсонов Г.В., Абдусалламова М.Н., Черногоренко В.Б. Висмутиды. - Киев: Наукова Думка, 1977. -139с.
8. Н. Уваров, Болдырева В.В. // Успехи химии. Т.4. - 2001. -с. 307-329.
9. Химическая энциклопедия в 5 т./под ред. И.Л. Кнунянца. – М.: Советская энциклопедия, 1990.– 671с.
10. Химия и технология редких и рассеянных элементов. Ч. III. - М.: Высшая школа, 1976, - 320 с.
11. Химия: Справочное издание, / под ред. В. Шретер, К.Х. Лаутеншлегер, Х. Бибрак и др.: Пер. с нем. – М.: Химия, 1989.– 648 с.
12. Ягодин Г.А., Синегрибова О.А., Чекмарев А.М. Технология редких металлов в атомной технике. - М.: Атомиздат, 1974.–344с.
13. Yadong Li, Junwei Wang, Zhaoxiang Deng, Yiyong, Xiaoming Sun, Dapeng Yu, and Peidong Yang. Bismuth Nanotubes: A Rational Low-Temperature Synthetic Route. // *J. Am. Chem. Soc.*, 2001.- 123.- P. 9904-99054.

14. ICPDS - International Center for Diffraction Data, 1998.5. Duan F., Zheng Y, Liv L. et. al. // Materials Letters, 2010. - P-64.
15. Висмут содержащие препараты в гастроэнтерологии. Обзор // Здоровье Украины.- 2009.- № 13–14. С. 64–65.
16. Kuever R.A., Wheeler L. M. Bismuth compounds. / United States Patent US2414650. Publication Date: January 21, 1947. Application Number: US48796443A.
17. Швайкова М.Д. Токсикологическая химия, М.: Медицина, 1975. -376 с.
18. Wolle K., Malfërtheiner P. Treatment of Helicobacter pylori // Best Pract Res Clin Gastroenterology.- 2007. - № 21. - P. 315–324.
19. Marshall B. J., Warren J. R. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. // Lancet.- 1984.- № 1.- P. 1311–1315.
20. Михайлов К.Ю., Юхин Ю.И., Блажитко Е.М., Михайлов Ю.И. /«Серебро в медицине» Сб. трудов междунар. науч. – практ. конф. Новосибирск, 11-12 октября 2007 г.-С.210-212. .
21. Мищенко Н. Висмутсодержащие препараты в гастроэнтерологии. // Здоровье Украины. - 2009. - № 13–14.- С. 64–65.
22. Григорьев П.С. Учебник венерических болезней. – М.-Л.: Изд-во биологической и медицинской литературы, 1934. – 436 с.
23. Оковитый. С.В., Ивкин. Д.Ю. Препараты висмута-фармакологические основы клинического эффекта. //Лечащий врач.- 2015.-№10.- С.1-7.
24. Аствацатуров К.Р. Сифилис, его диагностика и лечение. – М.: «Медицина», 1971.– 431с.
25. Н.А. Торсуев, М.Н. Бухарович. Сифилис. Киев: «Здоров'я», 1975г.-136с.
26. Заболотный Д.К. Об экспериментальном сифилисе бабуинов. //Архив биологических наук.– 1904.– Вып. 1/2.– С.158-159.
27. Заболотный Д.К., Маслаковец П.П. Наблюдения над движением и склеиванием бледной спирохеты (Spirochete pallid).// Русский врач.– 1907.– №11.– С.361.
28. Б.И. Зудин, Н.Г. Кочергин, А.Б. Зудин. Кожные и венерические болезни. М.: Гэотар-Медиа, 2014.- 288 с.
29. Ю. Бахметьева Т.М. Роль иммунных нарушений в развитии серорезистентности при сифилисе и эффективность спленина в комплексной терапии больных. / Автореф. дис. канд. мед, наук. – М: 1988. -16 с.
30. Данилов С.И. Критерии диагностики, иммунокоррекция и реабилитация больных с серорезистентностью после лечения сифилиса. /Автореф. дисс. д-ра мед. Наук. Санкт-Петербург. – 1996. – С. 38.
31. Васильев Т.В. Значение серологических реакций в клинике. М.: Медицина, 1987.-286с
32. Баткаев Э.А., Щербаков М.А. Результаты комплексной терапии серорезистентного сифилиса с использованием иммуномодулятора полиоксидония. / Матер, науч. - практ. конф. «Новые лекарственные препараты в практике дерматовенеролога». - М.: 2001.-121с.
33. Борисенко К.К., Басинская Н.И., Михеев Н.А. Клинико-иммунологическая характеристика больных сифилисом // Вестн. дерматол. 1985.- № 7. - С. 24
34. Шептулин А. А., Визе-Хрипунова М. А. Современные возможности применения препаратов висмута в гастроэнтерологии // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2010. № 3. С. 63–67.

Рецензент: д.хим.н., профессор, академик Мурзубраимов Б.М.