

НАНОМЕДИЦИНА: НОВІ НАПРЯМКИ ФУНДАМЕНТАЛЬНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ. ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ НАНОВІСМУТУ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ПІЗНІХ ФОРМ СИФІЛІТИЧНОЇ ІНФЕКЦІЇ

В.І. Степаненко, І.С. Чекман, Б.Т. Глухенький, Р.Л. Степаненко,
Т.С. Коновалова, О.Ю. Туркевич, П.П. Рижко

Національний медичний університет імені О.О.Богомольця МОЗ України, Київ
Інститут медицини праці АМН України, Київ
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України
Харківський обласний клінічний шкірно-венерологічний диспансер

Резюме. *В статье обобщены литературные данные в отношении физических и химических свойств висмута, а также фармакологических свойств лекарственных препаратов содержащих соли висмута при их применении в терапии некоторых кожных заболеваний и сифилитической инфекции. Проведено обзор методов синтеза наночастиц висмута и их биологической активности. Рассматриваются перспективы применения в дерматологической и сифилидогической практике новых фармацевтических препаратов содержащих наночастицы висмута.*

Ключові слова: *вісмут, нановісмут, синтез, фізіологічна роль, фармакологічна активність, застосування в дерматології і сифілідології.*

ВСТУП

Нанотехнології та наномедицина відкривають нові перспективи в різних галузях наукової та прикладної діяльності суспільства. Термінологічна назва «нанотехнології» (nanos – карлик, techno – майстерність, logo – наукові знання) була започаткована японським вченим N.Taniguchi у 1974 році [38]. Відповідна назва стосується різних об'єктів діаметром від 1 до 100 нм.

У подальшому було запропоновано більш детальні визначення нанотехнології. Зокрема, Gordon A.T. et al. [65] вказують: «Нанотехнологія – це дослідження і технологічні розробки на атомному, молекулярному чи макромолекулярному рівнях у шкалі розмірів приблизно від 1 до 100 нм, що проводяться для одержання фундаментальних знань про природу явищ та властивостей матеріалів у нанощкалі, а також для створення і використання структур, приладів і систем, які набувають нових якостей завдяки своїм маленьким розмірам».

Б.А. Мовчан [27] запропонував наступне визначення нанотехнології: «Нанотехнологія – сукуп-

ність наукових знань, способів і засобів спрямованого регульованого складання (синтезу) із окремих атомів і молекул різних речовин, матеріалів та виробів з лінійним розміром елементів структури до 100 нм ($1 \text{ нм} = 10^{-9} \text{ м}$; $1 \text{ нм} = 10 \text{ \AA}$).

Наномедицина досліджує доцільність застосування матеріалів нанотехнологій у медичній практиці для профілактики, діагностики і лікування захворювань з контролем біологічної активності, фармакологічної та токсикологічної дії отриманих продуктів чи медикаментів [38].

У останні роки у світі проводяться дослідження з нанотехнологій, наномедицини, нанобіології, наноелектроніки, а також у ряді інших галузей, що об'єднується терміном «нанонаука». На сучасному етапі розробки з нанотехнологій реалізуються у нанопрепаратах, ліпосомах, нанокристалах, нанопорошках, рідинах та ряді інших наноматеріалах [9, 16, 38, 40, 60, 67]. Згідно літературних повідомлень ряду авторів [11, 14, 19] при проведенні досліджень у манометричному діапазоні, відбувається зміна фізичних та хімічних властивостей наноматеріалів і наноре-

човин, зокрема, термостійкість, вплив на організм людини.

Проводяться також інтенсивні наукові дослідження спрямовані на отримання наночастинок ряду металів, зокрема міді, заліза, срібла, золота, вісмуту, титану, магнію та інш. Встановлено, що наночастинок металів діаметром від 5 до 60 нм володіють іншими властивостями у порівнянні з частинками відповідних металів які мають більший діаметр [14, 27, 61, 63, 64, 71, 74].

Важливим напрямком нанофармакології є застосування наночастинок як субстанцій для створення нових медикаментів, а також розробка нанопрепаратів з утворення комплексу між відомими лікарськими засобами і наночастинами, що сприятиме їх більш глибокому проникненню у вогнища патологічного процесу [38, 72, 76].

На сучасному етапі розробляються нанотехнології синтезу нових лікарських препаратів та поглиблене вивчення механізмів їх дії при різних патологічних станах. Нанотехнології дозволяють отримувати нанопрепарати з високою фармакотерапевтичною активністю та зі зниженою побічною дією, що дозволить суттєво підвищити ефективність лікування різних захворювань людини.

Вісмут – фізико-хімічні властивості

Вісмут (Bi) – елемент V групи періодичної системи Д.І. Менделєєва. Вісмут – це сріблясто-сірий легкоплавкий метал з рожевим відтінком. До XVIII століття його вважали різновидом свинцю, або олова. Походження назви «вісмут» остаточно не з'ясовано. По одній із версій ця назва походить від старонімецького слова Weissmuth, що означає «біла речовина», або «біла субстанція» [47].

Вісмут – малопоширений елемент. Він зустрічається в природі у вигляді мінералів, переважно гідротермального походження: вісмутин або вісмутівий блиск (Bi_2S_3), вісмут самородний (Bi), бісміт. Ці мінерали зустрічаються як домішки у свинцево-цинкових, мідних, молібденово-кобальтових і олово-вольфрамових рудах. В зв'язку з цим вісмут добувається як побічний продукт переробки поліметалевих руд.

В організм людини вісмут надходить з їжею, а також з водою, у кількості 5-20 мкг/добу. Всмоктування вісмуту, який потрапив у шлунково-кишковий тракт, є незначним й становить близько 5%. Після всмоктування вісмут потрапляє в кров у вигляді з'єднань з білками та проникає в еритроцити. Між органами й тканинами вісмут розподіляється відносно нерівномірно. Переважно вісмут накопичується в печінці, нирках, селезінці

та кістках. Вісмут, що пройшов через шлунково-кишковий тракт, виділяється у вигляді сульфідів вісмуту, забарвлюючи кал у темний колір. Із організму вісмут виділяється з сечею [32].

Фізіологічна роль вісмуту є недостатньо вивченою. На теперішній час доведено, що вісмут індукує синтез низькомолекулярних білків, бере участь в процесах остифікації, утворює внутрішньоклітинні включення в епітелії ниркових каналців. Імовірність потрапляння токсичних доз вісмуту в організм із водою або їжею незначна. Переважно це є можливим при довготривалому системному або місцевому застосуванні лікарських препаратів, до складу яких входить вісмут [56].

Інтотоксикація, як правило, спостерігається лише при тривалому впливі на організм солей вісмуту у великих дозах. Механізм токсичної дії вісмуту є недостатньо вивчений. Встановлено, що при отруєнні солями вісмуту відбувається ураження нирок, ЦНС, печінки, шкіри й слизових оболонок. Тривале приймання препаратів вісмуту в великих дозах може викликати симптоми «вісмутувої енцефалопатії». Крім цього, проявами токсичної дії вісмуту можуть бути: зниження пам'яті, безсоння, аритмія, поява темної облямівки навколо ясен, пігментація слизової оболонки ясен і порожнини рота, «вісмутіві» дерматит, а також, стоматит, фарингіт, нудота, блювота, болі в животі, метеоризм, діарея, токсичний гепатит з жировою дегенерацією й цирозом. На ранніх стадіях отруєння солями вісмуту вживають заходи для припинення їх надходження. Для видалення неабсорбованої частини вісмуту проводять промивання шлунку і призначають сольові проносні засоби [70].

Нановісмут: синтез і біологічна активність

Нановісмут має переваги перед звичайними препаратами (вісмуту нітрат, вісмуту субнітрат та ін.). Токсичність нановісмуту у кілька раз менше токсичності відповідних солей. Наночастинок, введені в організм, виявляють пролонговану дію. Це пов'язане з властивістю наночастинок вісмуту впливати на клітинному рівні: рівні біосистем і на молекулярному рівні [10].

Кристалічні матеріали металу набувають своєрідні оптичні, електричні й магнітні властивості, коли розміри часток наближаються до нанометрового масштабу. Ці явища називають ефектом квантового обмеження [62].

Наноматеріали вісмуту одержують різними фізичними й хімічними методами. Так, вісмутіві нанопровідники діаметром 13 нм і довжиною

30-50 мкм були виготовлені введенням рідкого вісмуту в пористу алюмінієву пластину. Наночастинки вісмуту розміром ~ 20 нм одержували радіолітичним відновленням водяних розчинів.

Відкриття вуглецевих нанотрубок ініціювало швидкий розвиток досліджень одновірних структур. Металевий вісмут має псевдощарову структуру, дуже схожу на структуру ромбодричного графіту й чорного фосфору, а тому була передбачена можливість одержання вісмуткових нанотрубок. Такі нанотрубки діаметром 5 нм і довжиною 0,5-5 мкм отримані низькотемпературним гідротермальним методом [73].

Синтезовані наночастинки вісмуту в порах цеоліту. Біологічну активність препаратів досліджували з використанням стандартних типових культур мікроорганізмів, для визначення антимікробної дії препаратів. Встановлено досить високий бактерицидний ефект наночастинок вісмуту, зокрема, по відношенню до синьогнійної бактерії. При цьому препарат вісмуту по своїй ефективності не поступався аналогічному препарату з наночастинками срібла [26].

На сучасному етапі значна увага приділяється дослідженню перспективних матеріалів, що містять нанорозмірні частки вісмуту і його оксиду. Одним зі способів одержання нанорозмірних часток металів є термічне розкладання відповідних органічних солей. В зв'язку з цим, актуальним є використання прекурсорів форміатів вісмуту, а також оксиду вісмуту для одержання дрібнокристалічних його часток.

Синтез форміату $\text{Bi}(\text{O}_2\text{CH})_3$ і оксоформіату $\text{BiO}(\text{O}_2\text{CH})$ проводиться при взаємодії оксиду вісмуту з мурашиною кислотою або їх осадження при додаванні до розчину перхлорату вісмуту мурашиної кислоти. Дослідження, проведені в інертній атмосфері й у вакуумі, свідчать, що при розкладанні оксоформіата вісмуту утворюється суміш металевого вісмуту і його оксиду, в той час як форміат розкладається до металу. На повітрі форміати вісмуту розкладають до оксидів. При термічному впливі температур 210-300°C на повітрі відбувається утворення метастабільної тетрагональної фази $8\text{-Bi}_2\text{O}_3$, яка при наступному підвищенні температури переходить в монофазу $\alpha\text{-Bi}_2\text{O}_3$. Мікроскопічний аналіз вказує, що розміри часток Bi і Bi_2O_3 становлять біля 1 мкм. За даними електронної мікроскопії після м'якого відпалу форміату вісмуту при 180°C зразок містить частки вісмуту розміром близько 20 нм. У випадку термічного розкладання форміатів вісмуту у висококиплячому органічному розчиннику (бензиловий

спирт), при температурі 200°C, утворюються частки металевого вісмуту пластинчастої форми розміром 1-2 мкм [20].

Вивчення комплексів амінокислот і нановісмуту.

Досить перспективним є створення біоорганічних комплексів наночастинок вісмуту з амінокислотами [58]. Комплекси амінокислот і іонів металів є важливими біоорганічними сполуками та широко використовуються в біології та медицині. Тому, створення біоорганічних комплексів наночастинок вісмуту з різними амінокислотами є цікавим не тільки для біологічної хімії основних елементів металічної групи, а також і для широкого застосування в медицині з метою розробки нових лікарських препаратів [66, 68].

Нанорозмірні частинки вісмуту. Синтез

Дрібнокристалічні порошки срібла й вісмуту широко використовуються в медицині. Одним зі способів одержання частинок металів субмікронного розміру може служити метод відновлення їх органічних або неорганічних солей за допомогою різних спиртів.

Проведені дослідження з термічного розкладання монокарбоксілатів вісмуту з різною довжиною метиленового ланцюга свідчать, що продуктом розкладання оксоформіату, каприлату, лаурату й стеарату вісмуту в інертній атмосфері або вакуумі є нанокристалічний вісмут. При розкладанні оксоформіату вісмуту в інертній атмосфері або вакуумі утворюється пориста структура, яка складається з орієнтованих відносно один одного нанокристалічних часток вісмуту розміром 5-10 нм. Розкладання оксокаприлату, оксолаурату й оксостеарату вісмуту приводить до утворення на початкових стадіях реакції впорядкованих у шари нанорозмірних часток металевого вісмуту розміром 1-5 нм, розподілених у полімерній матриці органічного продукту [53, 54].

Встановлено, що ефективність відновлення вісмуту до металу зростає в ряді: оксохлорид, оксонітрат, оксокарбонат, оксид, оксогалат і дитарат вісмуту. При відновленні оксонітрату вісмуту до металу на початковій стадії обробки має місце розщеплення оксонітрату вздовж структурних шарів з утворенням вздовж цих шарів часток металевого вісмуту сферичної форми з розміром 0,1-1 мкм [54].

Застосування вісмуту в медичній практиці

Ще у кінці XIX століття деякі сполуки вісмуту почали застосовуватись як протимікробні і псеу-

шуючі зовнішні засоби, зокрема, для зовнішнього лікування шкірних проявів сифілісу та ряду інших неспецифічних шкірних запальних процесів.

Препарати вісмуту випускаються в порошках, мазах, пастах і таблетках. Зовнішньо застосовують препарати вісмуту у вигляді присипок і мазей (ксероформ, дерматол) при дерматитах, екземі, поверхневих піодерміях, трофічних виразках. Для внутрішньом'язових ін'єкцій використовувались суспензії деяких сполук вісмуту у рослинній олії (бісверол, бійохінол, пентабісмол) для лікування сифілісу [24].

Комбіновані препарати, до складу яких входить нітрат вісмуту основний (вікалін, вікаір), виявляють в'язучу, помірну послаблюючу дію, а також знижують кислотність. Нітрат вісмуту основний застосовують усередину при запальних захворюваннях кишечника (коліти, ентерити), виразкової хвороби шлунку й дванадцятипалої кишки; діареї різного генезу [49].

При пероральному призначенні лікарських засобів, які вміщують солі вісмуту, зокрема у вигляді суспензій, гелів, таблеток, на поверхні слизових оболонок шлунково-кишкового тракту утворюється захисна плівка-хелатні з'єднання з білковим субстратом. Ця плівка сприяє загоєнню пептичних виразок та зменшенню місцевого запального процесу. Препарати вісмуту володіють антибактеріальною дією, зокрема пригнічують ріст бактерій *H. pylori*. Крім того, солям вісмуту властива взаємодія з антибіотиками, що відбувається в температурному режимі від 20⁰ С до 80⁰ С. Визначення дози солей вісмуту для перорального застосування потребує індивідуалізованого підходу у кожному конкретному клінічному випадку. Це залежить від препарату, що вміщує солі вісмуту, ефективності та тривалості дії відповідних сполук, а також від мети призначення (лікування, профілактика) [75].

Основні історичні етапи наукового підходу до лікування сифілітичної інфекції

Сифіліс – хронічне інфекційне захворювання людини, що передається переважно статевим шляхом і вражає практично всі органи і системи організму. Збудник сифілісу відкритий 3 березня 1905 року, коли австрійські вчені, зокрема протозоолог Ф. Шаудін (Fr. Shaudin) та венеролог Е. Хофман (Erich Hoffmann) зробили повідомлення про виявлення трепонеми, яку вони назвали блідою спірохетою. Невдовзі бліда спірохета була визнана медичною спільнотою як справжній збудник сифілісу [12, 17].

Бліда спірохета є вельми незвичайною бактерією за своєю структурою, фізіологією та характером взаємодії з організмом хазяїна. У темному полі зору мікроскопа вона має вигляд тонкої спіралеподібної нитки з рівномірними завитками, яких може бути від 8 до 14. Бліда спірохета надзвичайно рухлива, вона виконує планомірні поступальні, коливальні, маятникові та інші види рухів. Розмножується бліда спірохета поперечним поділом. Разом з тим, до теперішнього часу дискутується питання щодо можливості існування інших циклів її розмноження, в тому числі статевого. Бліда спірохета є тканинним паразитом, без організму людини вона швидко гине. Малостійка до висихання і високої температури (при 65⁰ С гине через 5 хвилин). Бліда спірохета належить не до облігатних анаеробів, а до мікроаерофільних бактерій, яка потребує кисню та метаболізму, але одночасно є високочутливою до його токсичного ефекту та використовує антиоксидантні системи хазяїна для захисту від оксидних радикалів. За несприятливих умов в організмі людини може трансформуватись у пристосувальні форми (цисти, L-форми), з можливою подальшою реверсією у звичайну спіралеподібну форму. Бліда спірохета ще приховує багато своїх властивостей, що обумовлено складністю виділення її культури, а також тим, що культуральні спірохети у значній мірі втрачають свою морфологію і вірулентність [25].

Якщо прослідкувати історію протисифілітичного лікування, то не можливо не признати, що арсенал лікарських засобів та препаратів, які пропонувались для терапії сифілісу, був досить чисельний і різноманітний. На жаль, цей лікарський арсенал у більшості не задовольняв вимог лікарів, внаслідок чого протягом століть історії вивчення сифілісу він характеризувався перманентною динамічністю. Ці лікарські препарати, залежно від результатів клінічної апробації, або залишались у ряді протисифілітичних засобів, або входили у небуття.

Згідно з чисельними вітчизняними і зарубіжними медичними історичними хроніками медичної спрямованості, одними з найдавніших проти сифілітичних лікарських препаратів були препарати ртуті [13, 41, 48].

Втирання ртутної мазі при сифілісі було найбільш поширеним методом лікування, який застосовувався у Європі з ХУ століття. Застосування препаратів ртуті внутрішньо при лікуванні хворих на сифіліс було вперше застосовано у Росії [41]. При цьому кожний лікар емпірично, згідно з

власним клінічним досвідом, застосовував різні дози ртуті, що нерідко призводило до ускладнень, в тому числі зі смертельним наслідком.

У 1894 році засновник Української (київської) наукової школи дерматовенерологів професор М.І. Стуковенков вперше в світі науково обґрунтував методи лікування сифілісу ртутними препаратами та чітко визначив їх терапевтичні добові дози шляхом запропонованої білкової методики виявлення ртуті у біологічних рідинах. Це дозволило суттєво знизити кількість ускладнень при застосуванні препаратів ртуті. Запропонована професором М.І. Стуковенковим методика широко застосовувалась лікарями в Росії і Європі протягом декількох десятиліть [4, 12].

У 1962 році препарати ртуті були вилучені з арсеналу рекомендованих протисифілітичних засобів як менш ефективні в порівнянні з більш новітніми препаратами, але свою історичну роль ці медикаменти виконали [25].

Кардинально новий підхід до питання лікування сифілісу розпочався з 1909 року, коли німецький лікар і дослідник П. Ерліх (P. Ehrlich) запропонував препарат трьохвалентного миш'яку-сальварсан. У 1912 році був синтезований більш досконалий препарат миш'яку – неосальварсан. Із введенням в сифілідологічну практику цих препаратів миш'яку у лікарів з'явилась надія, щодо можливості повноговиліковування сифілісу. Разом з тим, ідея П. Ерліха, яка ґрунтувалась на принципівиліковування сифілісу шляхом однієї внутрішньовенної ін'єкції неосальварсану (*therapia sterillisans magna*) була відхилена результатами численних клінічних спостережень. З'явилися літературні повідомлення, у яких вказувалось на рецидиви сифілісу, а також про різні ускладнення та летальні випадки при застосуванні сальварсану. Разом з тим, враховуючи достатньо високу терапевтичну дію неосальварсану, цей препарат був залучений у сифілідологічну практику на декілька десятиліть [4].

У 20-х роках ХХ століття було синтезовано ряд інших препаратів миш'яку, зокрема міосальварсан (для внутрішньом'язевого і підшкірного введення), а також препарати стоварсол та осарсол (для перорального застосування). Разом з тим, терапевтичний ефект цих препаратів при лікуванні сифілісу був суттєво нижчим у порівнянні з неосальварсаном [12].

У 1884 році петербурзький професор О.В. Петерсен опублікував повідомлення (газета «Врач», 1884 г., № 16) про встановлену добру терапевтичну дію присипок з азотнокислого закису

вісмуту у лікуванні вторинних сифілісів. Уведення вісмуту у сифілідологічну практику розпочалося тільки з 1921 року, після публікацій К. Левадіті (K. Levaditi) та Р. Сазерак (R. Sazerak), які вказували на високу терапевтичну дію вісмутових з'єднань в лікуванні сифілісу. У наступні десятиліття препарати вісмуту отримали широке визнання як ефективні протисифілітичні засоби. Серед протисифілітичних препаратів вісмуту найбільш широко застосовувались бійохінон, бісмоверол, пентабісмол.

Бійохінол – яскраво-червоного кольору суспензія, складовими якої є 8 % йод-вісмут-хініну у нейтральній персиковій олії. Вміщує 25% вісмуту, 56 % йоду і 19% хініну. Перед застосуванням препарат потребує підігрівання на теплій воді, а також ретельно збовтується до отримання рівномірної суспензії. Уводиться внутрішньом'язево двохмоментним способом у верхньозовнішній квадрант стегна у дозі 2-3 мл з розрахунку 1 мл на добу, на курс лікування 40-50 мл (08-1,0 г) металевого вісмуту [24].

Бісмоверол – суспензія білого кольору, яка вміщує 7,5 % вісмуту солі моновісмутвинної кислоти у нейтральній персиковій або мигдальній олії. Перед застосуванням препарат підігрівають на теплій воді та збовтують. Уводять внутрішньом'язево по 1,5 мл 2 рази на тиждень, на курс лікування 16-20 мл [24].

Пентабісмол – водорозчинний препарат вісмуту, вміщує 47,9 % вісмуту у комплексі з карбоновими кислотами. Уводять внутрішньом'язево по 2 мл через день, на курс 40-50 мл (1 мл вміщує 0,01 г металевого вісмуту). Потрібно відзначити, що препарат пентабісмол був синтезований в Україні у 1949 році завідувачем кафедри фармацевтичної хімії Львівського медичного інституту професором М.Н. Туркевичем і вперше уведений у сифілідологічну практику Г.С. Брансдорфом (м. Львів) [1, 6, 23, 42-45]. Серійний випуск препарату пентабісмол здійснювався з 1960 року по 1988 рік на Львівському фармацевтичному заводі.

Досить широко з 30 років ХХ століття в терапії сифілісу застосовувались також препарати йоду (йодистий калій, йодистий натрій, настоянка йоду, розчин Люголя). Пероральне застосування препаратів йоду проводилось переважно при пізніх стадіях сифілісу, а також для пробного лікування, з діагностичною метою для диференціювання сифілітичних запальних процесів у вісцеральних органах від неспецифічних [4, 12].

Таким чином важливі відкриття в лікуванні сифілісу на початку ХХ століття дозволили роз-

робити достатньо ефективну методику проти сифілітичної терапії. Зокрема, була запропонована методика лікування шляхом застосування ряду послідовних комбінованих курсів (залежно від стадії і форми перебігу інфекції), які передбачали призначення препаратів миш'яку і солей тяжких металів (вісмут, ртуть, йод) [4, 12].

Відлік нової ери в лікуванні сифілісу розпочався з 50-х років XX століття після запровадження в медичну практику антибіотика пеніциліну. Уже перші результати застосування пеніциліну в лікуванні сифілісу показали, що цей антибіотик є потужним протисифілітичним препаратом, який перевищує за терапевтичною і тропною дією всі відомі до того часу лікувальні засоби. До 60-х років XX століття методика лікування сифілісу передбачала проведення хронічно-переміжної схеми (комбіноване призначення антибіотиків пеніцилінового ряду і препаратів вісмуту) [4, 8, 36].

У подальшому препарати солей вісмуту поступово були виключені зі схем лікування сифілісу. Було запроваджено непереривну (перманентну) схему лікування сифілісу препаратами групи пеніциліну без застосування препаратів вісмуту. Разом з тим, невдовзі після введення в практику відповідної перманентної схеми ряд провідних науковців-дерматовенерологів, в тому числі вітчизняних, застерігали щодо можливості невдач при лікуванні сифілісу тільки пеніциліновими препаратами. Зокрема, при перманентній схемі лікуванні сифілісу рекомендувалась одночасно вводити антибіотик і препарати вісмуту. При дослідженні ефективності лікування сифілісу антибіотиками одночасно з препаратами вісмуту було встановлено, що проведення відповідної схеми терапії не впливало на рівень концентрації пеніциліну у сироватці крові, а регрес сифілісів відбувався більш прискорено у порівнянні з іншими схемами лікування. Крім цього, при одночасному лікуванні хворих на сифіліс пеніциліном і препаратами вісмуту було встановлено більш прискорену негативацію серологічних реакцій [33].

На сучасному етапі основними лікарськими препаратами, які застосовуються для етіотропного лікування сифілісу є пеніцилін та його дюранти препарати [22]. В Україні застосовуються наступні препарати біосинтетичного пеніциліна: бензилпеніциліна натрієва сіль, бензилпеніциліна новокаїнова сіль; препарати бензатинбензил пеніциліна (біцилін-1, екстенцилін, ретарпен); комбіновані препарати пеніциліна (біцилін-3, біцилін-5). На

тлі пеніциліну в лікуванні сифілісу можуть також застосовуватись інші антибіотики: тетрацикліни, макроліди, цефалоспоріни, але по відношенню до етіотропної терапії цієї інфекції вони є препаратами резерву (клінічні протоколи надання медичної допомоги хворим на дерматовенерологічні захворювання, Наказ МОЗ України № 312 від 08.05.2009 р.). Це пояснюється тим, що пеніцилін до теперішнього часу є найбільш потужним протисифілітичним засобом. За силою та швидкістю дії на збудника сифілісу пеніцилін перевищує усі інші протисифілітичні засоби.

Разом з тим, великі надії, які покладали на пеніцилін дерматовенерологи, здійснилися не повністю. Клінічний досвід вказує на необхідність підвищення разових та курсових доз пеніциліну, що є свідченням поступового зростання резистентності блідої спірохети до дії цього препарату. Зокрема, якщо у схемах лікування сифілісу 50-х років XX століття при всіх формах інфекції рекомендувалось вводити внутрішньом'язево по 50 тис. ОД кожні 3 години, то на теперішній час разова доза пеніциліну сягає 1 млн. ОД, а початкові курсові дози (2-5 млн. ОД) за відповідний термін зросли до 60 млн. ОД і більше.

Крім регресу клінічних проявів сифілітичної інфекції основним критерієм ефективності етіотропної терапії є показники серологічних реакцій-зв'язування комплекта (РЗК) і мікропреципітації (РМ). Під впливом етіотропної (специфічної) терапії відбувається ерадикація блідих спірохет з організму хворого, що відповідно призводить до клінічного одужання та негативації антитільної відповіді, тобто комплексу серологічних реакцій. Разом з тим, як вказує клінічний досвід, у частини хворих після лікування сифілісу не відбувається повної негативації серологічних реакцій. Згідно даних різних авторів чисельність відповідних хворих після лікування водорозчинним пеніциліном становить від 2 до 10 % [2, 25, 55].

Чому у частини хворих на сифіліс після проведеного повноцінного специфічного лікування не настає повної негативації реакції зв'язування комплекта? Наскільки великою є вірогідність рецидиву інфекції і чи є потреба в проведенні додаткового лікування у відповідних клінічних випадках? Вичерпної відповіді на ці запитання до теперішнього часу немає.

Збережена у хворих серопозитивність після проведеного лікування сифілісу отримала назву серорезистентності, але до цього часу серед фахівців не існує єдиної думки відносно чіткого визначення цього явища. Суперечливість у розу-

мінні серорезистентності частково спричинена тим, що вона оцінюється по ступеню позитивності серореакції (від 1+ до 4+), тобто методом досить суб'єктивним. В міжнародній практиці для оцінки ефективності лікування застосовується напівкількісний метод оцінки негативації серореакцій, зокрема, якщо протягом 1 року після завершення лікування титр антитіл в реакції мікропреципітації знижується в 4 рази і більше, то лікування оцінюється як ефективне і спостереження за пацієнтом припиняється [50, 52].

Разом з тим, у останнє десятиліття розгляд проблеми серорезистентності як у світі, так і в Україні, набуває особливої актуальності. Це пов'язано з досить високим рівнем захворюваності на сифіліс, а також з введенням дюрантних препаратів бензатин-пеніциліну (ретарпен, екстенцилін) в лікування цієї інфекції.

В Україні катастрофічне зростання рівня захворюваності на сифіліс розпочалося після розпаду СРСР. Зокрема, якщо у 1989 році показник рівня захворюваності на сифілітичну інфекцію в Україні становив 4,2 на 100 тис. населення, то у 1994 році відповідний показник становив 69,0 на 100 тис. населення, а у 1997 році – 147,1 на 100 тис. населення. У 1997 році відповідна епідеміологічна ситуація з рівнем захворюваності на сифіліс в Україні була визнана експертами ВООЗ як епідемія. Враховуючи відповідну епідситуацію, з 1995 року в Україні було запроваджено застосування амбулаторного (синдромного) лікування сифілісу дюрантними препаратами бензатин-пеніциліну (ретарпен, екстенцилін), що дозволило суттєво знизити рівень відповідної епідеміологічної напруги. Показники рівня захворюваності на сифіліс серед населення України у 2006 році становили 34,3 на 100 тис. населення, у 2007 році – 29,9 на 100 тис., у 2008 році – 29,5 на 100 тис. населення.

Перші результати широкого застосування дюрантних препаратів бензатин-пеніциліну (ретарпен, екстенцилін) було достатньо оптимістичними. Потрібно відзначити, що ретарпен і екстенцилін є достатньо ефективними при лікуванні ранніх форм сифілісу (первинний, вторинний свіжий). Серорезистентність після застосування цих препаратів в лікуванні ранніх форм сифілісу становила згідно даних ряду авторів від 1,7 до 10 %. Тобто не перевищувала відповідні показники при лікуванні хворих водорозчинним пеніциліном. Разом з тим, при застосуванні екстенциліна в лікуванні вторинного рецидивного та раннього скритого сифілісу серорезистентність

реєструвалась у 49 % і 57% хворих відповідно [2, 15, 30]. Вказується також, що негативація серореакцій через 2-2,5 роки після лікування екстенциліном вторинного рецидивного і раннього скритого сифілісу реєструвалась тільки у 70 % і 77 % хворих відповідно [52].

У останні роки з'явилися також публікації, автори яких вказують на випадки раннього розвитку нейросифілісу у хворих, які лікувались екстенциліном або ретарпеном при вторинному рецидивному та ранньому скритому сифілісі. Це пояснюється недостатнім проникненням відповідних антибіотиків у спинномозкову рідину [7, 30, 35, 50].

Крім того, досить важливим в клінічному аспекті є ще одне питання, пов'язане з серорезистентністю. Зокрема, чи впливає подовжене збереження позитивних серологічних реакцій у пацієнтів після проведеного лікування сифілісу на стан їх здоров'я в цілому? Згідно публікацій окремих дослідників, які вивчали показники здоров'я у пацієнтів з позитивними реакціями стандартного серологічного комплексу через 15-20 років після завершення специфічного лікування, було встановлено, що частота порушень у психосоматичній сфері, а також вражень серцево-судинної і нервової систем у цих осіб достовірно перевищувала відповідні показники у співставленні з групою осіб, які переохворіли на сифіліс з подальшою повною негативацією серореакцій [7, 52, 55].

На теперішній час серед науковців-дерматовенерологів існує дві провідні точки зору щодо виникнення серорезистентності. Зокрема, вважається, що за умов введення низьких доз антибіотика та переривання лікування, повного знищення блідих спірохет не відбувається і частина з них перетворюється у своєрідні форми, так звані цисти або L-форми. Володіючи стійкістю до дії антибіотиків відповідні цисти спроможні персистувати в організмі хворого протягом невизначено тривалого часу та сприяти підтримці позитивних серологічних реакцій. Згідно з думкою ряду інших дослідників, серорезистентність при сифілісі пов'язана з формуванням так званих антиідеотипових антитіл, тобто вторинних антитіл, які утворюються у відповідь на появу протитрепонемних антитіл. При відповідному варіанті розвитку серорезистентності збудник інфекції відсутній в організмі, що не потребує додаткового лікування [21, 25, 29, 52].

Таким чином, наукова дискусійність питання серорезистентності переходить у практичну площину, зокрема, вирішення питання щодо до-

цільності призначення додаткового лікування. Згідно думки ряду провідних науковців-дерматовенерологів, відповідь на це питання має вирішуватись індивідуалізовано у кожному клінічному випадку після проведення ідентифікації специфічних маркерів персистоючої інфекції. Одним з них є протитрепонемний імуноглобулін класу М (IgM), який відноситься до основних видоспецифічних білкових антигенів блідих трепонем і з'являється в крові хворого на сифіліс уже через 10-14 днів після інфікування. Після повноцінного специфічного лікування ранніх форм сифілісу протитрепонемні IgM зникають через 3-12 місяців, а після лікування пізніх форм інфекції – через 12-24 місяці. Виявлення протитрепонемних IgM у осіб зі стійко позитивними серологічними реакціями є важливим для визначення активності інфекційного процесу та тактики подальшого лікування [2, 3, 31].

Теоретично діагностування IgM у пацієнтів з серорезистентністю після завершення специфічної терапії є показанням для призначення додаткового специфічного лікування. Цілком правомірним є також наступне практичне запитання. Якщо після завершення специфічної терапії IgM не виявляється, чи означає це, що пацієнти з серорезистентністю не потребують додаткового лікування? Однозначної відповіді на це запитання немає. Виявлення IgM вказує на «напруженість» інфекції, зокрема, про наявність в організмі спіралеподібних форм блідої спірохети, а при домінуванні персистоючих форм збудника інфекції, IgM може не діагностуватися. Разом з тим, через певний невизначений термін відповідні персистиенти знову можуть реверсувати у спіралеподібні форми і, як наслідок, знову буде виявлятися IgM. У відповідному аспекті постає ще одне питання, зокрема, щодо відповідальності лікаря, який на підставі встановленої відсутності IgM у осіб з серорезистентністю не проводить їм додаткового специфічного лікування. На теперішній час відповідь на це питання є однозначною. До

того часу, поки на підставі поглиблених клініко-лабораторних досліджень, проведених на засадах доказової медицини, не буде визначена достовірність відповідного методу оцінки серорезистентності після специфічного лікування сифілісу, орієнтир на IgM для визначення необхідності проведення додаткового лікування є недостовірним [2, 3, 18, 50].

На сучасному етапі додаткове специфічне лікування при серорезистентності рекомендується проводити водорозчинним пеніциліном. У останні роки при серорезистентності застосовується також антибіотик цефалоспоринового ряду 3-го покоління – цефтриаксон [52]. Крім цього, при серорезистентності окремі дослідники рекомендують проводити додаткове комбіноване лікування, зокрема, із застосуванням антибіотика широкого спектру дії – доксицикліну, або антибіотика пеніцилінового ряду – ампіциліну, а також паралельних аутотрансфузій крові, опромінених ультрафіолетом та призначення гепатопротекторів, зокрема, препарату есенціале форте [21, 22].

Разом з тим, згідно результатів клінічних спотережень, запропоновані на теперішній час додаткові методи специфічної терапії серорезистентності є недостатньо ефективним, що потребує пошуку нових терапевтичних засобів, або залучення повністю вилучених із схем лікування сифілісу, більше двадцяти років тому, препаратів вісмуту.

Враховуючи доведену у минулі десятиліття достатньо високу етіотропну (трепонемоцидну) дію препаратів вісмуту (бійохінол, бісверол, пентабісмол), розробка та запровадження у сифілідологічну практику цих засобів, синтезованих із залученням новітніх нанотехнологій, відкриває нові терапевтичні горизонти щодо підвищення ефективності антибіотикотерапії при лікуванні хворих на пізні форми сифілісу та запобігання розвитку серорезистентності, що має вагомое медичне і соціальне значення.

ЛІТЕРАТУРА

1. Авторское свидетельство №126483 (СССР). Приоритет от 01.03.1960 г. Способ получения стабильных в воде комплексных соединений висмута. Львовский медицинский институт; авт.изобр. Н.М. Туркевич.
2. Аковбян В.А. Серорезистентность при сифилисе: оценка состояния на основе принципов доказательной медицины. Матер.науч.-практ.конф. ММА им. И.М. Сеченова (27-28 ноября 2003 г.). – Москва. – 2003. – С. 4-5.
3. Аковбян В.А., Нестеренко В.Г., Петренко Л.А., Устенко Н.С. Гипердиагностика серорезистентности: причины и действия. Тез.науч.работ IV Всеросс.съезд дерматовенерологов. – Москва. – 2005. – Т. II. – С. 57.
4. Аствацатуров К.С. Сифилис, его диагностика и лечение. Москва: Медицина. – 1971. – 431 с.
5. Бохонов Б.Б., Юхин Ю.М. Синтез наноразмерных частиц висмута и серебра: Тез. докл. научно-практической конференции с международным участием «Нанотехнологии и наноматериалы в биологии и медицине», Новосибирск, 2007. – СибУПК. – С. 65.

6. *Брансдорф Г.С.* Экспериментальное изучение токсической и терапевтической эффективности пентабисмола // Фармакология и токсикология. – 1957. – Т. 20, № 3. – С. 74-77.
7. *Бычкова Н.Ю., Казакова Н.Б., Гамулина Е.Б.* Специфические поражения нервной системы при серорезистентности / Тез. науч. работ Первого Российского конгресса дерматовенерологов, Санкт-Петербург, 2003. – Т. II. – С. 50.
8. Венерические болезни (под редакцией чл.-корр. АМН СССР, проф. О.К. Шапошникова). Москва: Медицина, 1980. – 534 с.
9. *Гладченко Г.О., Карачевцев М.В., Валева В.А., Леонтьев В.С.* Адсорбция и гибридизация природных и синтетических нуклеиновых кислот на одностенных углеродных нанотрубках // Матер. научно-практич. конф. «Нанорозмірні системи: будова, властивості, технології», (21-23 листопада 2007 р.). – Київ, 2007. – С. 420.
10. *Глуценко Н.Н., Богословская И.П., Ольховская И.П.* // Химическая физика. – 2002. – Т. 21. – № 4. – С. 79-85.
11. *Головин Ю.А.* Введение в нанотехнику. Машиностроение. – Москва, 2007. – 496 с.
12. *Григорьев П.С.* Учебник венерических болезней. Москва: Ленинград. – Изд-во биологической и медицинской литературы. – 1934. – 436 с.
13. *Груздев Г.Ф.* Русские рукописные лечебники. – Ленинград, 1946. – 264 с.
14. *Гусев А.И.* Наноматериалы, наноструктуры, нанотехнологии. – Москва, Физматлит. – 416 с.
15. *Дмитриев Г.А.* К вопросу о серорезистентности при сифилисе // Consilium Medicum. – Москва. – 2003. – № 5(3). – С. 152-154.
16. *Дубок В.А., Шинкарук А.В.* Классификация биологических свойств неорганических биоматериалов как основа их усовершенствования и применения // Матер. научно-практич. конф. «Нанорозмірні системи: будова, властивості, технології», (21-23 листопада 2007р.). – Київ, 2007. – С. 24.
17. *Заболотный Д.К., Маслаковец П.П.* Наблюдения над движениями и склеиванием бледной спирохеты (*Spirochaeta pallida*) // Русский врач. – 1907. – № 11. – С. 361.
18. *Киселева Г.А., Ткачев В.Н., Беднова В.Н.* Сравнительное изучение чувствительности и специфичности трех иммуноферментных тест-систем, предназначенных для выявления иммуноглобулинов класса М к возбудителю сифилиса // Вестник дерматологии и венерологии. – 2000. – № 4. – С. 6-7.
19. *Кобаяси Н.* Введение в нанотехнологию (пер. с японского). – Москва, Бином. – 134 с.
20. *Кузнецова К.В., Михайлов К.Ю., Юхин Ю.М.* Термическое превращение формиатов висмута / Тез. Док. Второй Всероссийской конференции по наноматериалам. – Новосибирск 13-16 марта 2007. – С. 183.
21. *Мавров Г.І.* Серорезистентний сифіліс: діагностика, лікування, профілактика (методичні рекомендації). – Харків. – 2002. – 19 с.
22. *Мавров И.И.* Половые болезни (руководство для врачей). – Харьков, 2002. – 788 с.
23. *Маслов П.Е., Петрушевский С.И., Белякова А.Г.* Новый русский водорастворимый препарат висмута – пентабисмол в лечении сифилиса // Вестник дерматологии и венерологии. – 1957. – Т. 31, № 3. – С. 32-35.
24. *Машковский М.Д.* Лекарственные средства // 14 изд., Москва: Новая Волна, 2000. – 608 с.
25. *Милич М.В.* Эволюция сифилиса. – Москва: Медицина, 1987. – 158 с.
26. *Михайлов К.Ю.* Физико-химические свойства и термические превращения лауратов висмута: Авт. дисс. ... канд. физ.-мат. наук. – Новосибирск, СибУПК. – 2005. – 25 с.
27. *Мовчан Б.А.* Электронно-лучевая нанотехнология и новые материалы в медицине – первые шаги // Вісник фармакології і фармації. – 2007. – № 12. – С. 5-13.
28. *Мышкин В.С., Лосева О.К., Катунин Г.Л.* Серорезистентность при сифилисе в практике дерматовенеролога // Заболевания, передаваемые половым путем. – Москва, 2003. – № 2. – С. 24-26.
29. *Назаров П.Г., Старченко М.Е., Касаткин Е.В. и др.* Новая концепция формирования серорезистентности при сифилисе // Вестник дерматологии и венерологии. – 1996. – № 6. – С. 17-19.
30. *Нестеренко В.Г., Аковбян В.А., Петренко Л.А. и др.* Серорезистентность после лечения сифилиса: дюрантные пенициллины и новый серологический диагностический комплекс // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2005. – № 4. – С. 12-16.
31. *Пономаренко Н.М., Дерев'янюк Л.А.* Використання ІФА-IgM-тесту типу «захоплення антитіл» у клініко-серологічній оцінці немовлят від матерів з позитивними серологічними реакціями на сифіліс // Дерматовенерологія, косметологія, сексопатологія. – 2004. – № 3-4(7). – С. 252-255.
32. Популярная библиотека химических элементов (под редакцией И.В. Петрянова-Соколова). – Москва: Наука, 1977. – 332 с.
33. *Потоцкий И.И., Богданович С.Н.* Опыт сокращенного срока лечения заразных форм сифилиса // Врачебное дело. – 1968. – № 2. – С. 93-97.
34. Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги хворим на дерматовенерологічні захворювання. Наказ МОЗ України № 312 від 08.05. 2009 р.
35. *Прохоренков В.И., Аковбян В.А.* Серорезистентность после проведенного лечения сифилиса: болезнь или состояние. Consilium Medicum, Москва, 2002. – № 4: 260-262.
36. *Родионов А.Н.* Сифилис: руководство для врачей, Санкт-Петербург, Изд-во Питер, 2000. – 288 с.
37. *Розенфельд Л.Г., Дубок В.А., Брик А.Б., Шинкарук А.В.* Биоактивный керамический нанокомпозит синтекоств и перспективы его применения для пластики костной ткани // Мистецтво лікування. – 2008. – № 4(50). – С. 68-71.

38. Розенфельд Л.Г., Москаленко В.Ф., Чекман І.С., Мовчан Б.О. Нанотехнології, наномедицина: перспективи наукових досліджень та впровадження їх результатів у медичну практику // Український медичний часопис. – 2008. – № 5(67). – С. 63-68.
39. Романова Н.В. Загальна та неорганічна хімія. – Київ: Перун, 2002. – 480 с.
40. Сергеев Г.Б. Нанохімія. 2-е изд., испр. и доп., Москва: Изд-во МГУ, 2007. – 336 с.
41. Скороходов Л.Я. История русской медицины. – Ленинград, 1926. – 406 с.
42. Туркевич М.М. Властивості і будова пентабісмолу // Фармацевтичний журнал. –1963. –Т. 18. – С. 30-31.
43. Туркевич Н.М. Синтез пентабісмолу // Медицинская радиология. – 1961. – № 6. – С. 24-25.
44. Туркевич Н.М. Комплексное соединение цитрата висмута с аммиаком // Украинский химический журнал. – 1949. – Т. 15, № 2. – С. 248-252.
45. Туркевич Н.М. Комплексные соединения висмута с цитратами // Украинский химический журнал Т. 15, № 2. – С. 253-257.
46. Тухтаев Р.К., Юхин Ю.М., Удалова Т.А. и соавт. Химия твердого тела: монокристаллы, наноматериалы, нанотехнологии / Тез. докл. IX международной научно-практической конференции. – Кисловодск-Ставрополь, СевКавГТУ, 2009. – С. 427.
47. Фигуровский Н.А. Открытие элементов и происхождение их названий. – Москва: Наука, 1970. – 204 с.
48. Фракасторо Д. О сифилисе (перевод с итальянского). – Москва: Изд-во Медгиз, 1956. – 286 с.
49. Цветкова Г.М., Мордовцев В.Н. Патоморфологическая диагностика заболеваний кожи // М.: Медицина. – 1986. – 300 с.
50. Чеботарев В.В., Земцов М.А., Павлик А.В., Чеботарева Н.В. Проблема серорезистентности у больных сифилисом, леченных по современным методикам // Клиническая дерматология и венерология. – Москва. – 2006. – № 2. – С. 101-106.
51. Чекман І.С., Дорошенко А.М., Загородній М.І. (2009) Металічні наноскорини – експериментально-клінічні основи // Український медичний часопис. – 2009. – № 70(2). – С. 99-103.
52. Чимитова И.А. Серорезистентный сифилис и обоснование применения цефалоспоринов III поколения цефтриаксона в лечении этого состояния: Автореф. дисс. ...канд.мед.наук. – Москва. – 2000. – 22 с.
53. Юхин Ю. М., Даминова Т. В., Афонина Л. И. и соавт. Синтез соединений висмута (III) для медицины // Химия в интересах устойчивого развития. – 2004. – Т. 12, № 3. – С. 401-408.
54. Юхин Ю. М., Михайлов К. Ю., Бохонов Б. Б. и соавт. Синтез оксигидроксолаурата висмута (III) // Химия в интересах устойчивого развития. – 2004. – Т. 12, № 3. – С. 409-415.
55. Юцковский А.Д., Юцковская Я.А., Миловидова Е.В. К проблеме серорезистентности: теория и практика // Сб.науч.работ «Проблемы дерматовенерологии и косметологии на рубеже XXI века». – Владивосток. – 2001. – С. 97-101.
56. Asterita Mary Frances. Physical exercise, nutrition and stress // Praeger Publishers. – 1986. – 216 p.
57. Bonamigo R.R., Leite C.S., Wagner M., Bakos L. Rosacea and Helicobacter pylori: interference of systemic antibiotic in the study of possible association // J.Eur.Acad.Dermatol.Venereol. – 2000. – Vol. 14. – P. 424-425.
58. Briand G.G., Burford N., Cameron T.S. et al. Defining and controlling the aminoethanethiolate chemistry of bismuth(III): Synthesis and comprehensive characterization of the homologous thiolatobismuth series. // J. Am. Chem. Soc. – 1998. – Vol. 120. – P. 11374-11379.
59. Cantos G., Barbieri C.L., Lacomini M. et al. Synthesis of antimony complexes of yeast monnan and mannan-derivatives and their effect on leishmanis-infected macrophages // Biochem. J. – 1993. – Vol. 289. – P. 155-160.
60. Caruthers S.D., Wickline S., Lanza G. Nanotechnological applications in medicine // Curr. Opin. Biotechnol. – 2007 – Vol. 18, № 1. – P. 26-30.
61. Chan T.L., Tiago M., Kaxiras E., Chelikowsky J. Size limits on doping phosphorus into silicon nanocrystals // Nano Lett. – 2008. – Vol. 8, № 2. – P. 596-600.
62. Fang J., Stokes K.L., Zhou W.L., Murray C.B., O'Connor C.J. Nanometer-sized Bismuth Crystallites Synthesized from a High-temperature Reducing System // Mat. Res. Soc. Symp. Proc. – V. 676. – 2001. – Materials Research Society. P. Y 8. 9. 1 – Y 8. 9. 6.
63. Garcia M.A., Merino J., Fernandez Pinel E. et al. Magnetic properties of ZnO nanoparticles // Nano lett. – 2007. – Vol. 7, № 6. – P. 1489-1494.
64. Garitaonandia J.S., Insausti M., Goikolea E. et al. Chemically induced permanent magnetism in Au, Ag, and Cu nanoparticles: localization of the magnetism by element selective techniques // Nano Lett. – Vol. 8 № 2. – P. 661-667.
65. Gordon A.T., Lutz G., Boninger M., Cooper R. Introduction to nanotechnology: potential applications in physical medicine and rehabilitation // Am. J. Phys. Med. Rehabil. – 2007. – Vol. 86, № 3. – P. 225-241.
66. Greenwood N.N., Earnshaw A. Chemistry of the elements // 2nd edn. Reed Educational and Professional Publishing Ltd. – 1997. – 553 p.
67. Jain K.K. Applications of nanobiotechnology in clinical diagnostics Clin. Chem.– 2007. – Vol. 53, № 11. – P. 2002-2009.
68. Jia R. R., Wu C. P., Yang Y. X. et al. Preparation of new amino acid complex nanoparticles of bismuth and leucine // Nano Lett. – 2005. – Vol. 28 – P. 409-412.
69. Kopf-Mair P., Klapotka T. Antitumor activity of some organome-tallic bismuth(III) thiolates // Inorg. Chem. Acta. – 1988.– Vol. 152. – P. 49-52.

70. Lambert J.R. Pharmacology of bismuth-containing compounds. // Rev. Infect. Dis. – 1991. – Vol. 13 (Suppl. 8). – P. 691-695.
71. Laurent S., Forge D., Port M. et al. magnetic iron oxide nanoparticles: synthesis, stabilization, vectorization, physicochemical characterization, and biological applications // Chem. Rev. – 2008. – Vol. 108, № 6. – P. 2064-2110.
72. Laval J.M., Mazeran P., Thomas D. Nanobiotechnology and its role in the development of new analytical devices // Analyst. – 2000. – Vol. 125, № 1. – P. 29-33.
73. Li Y., Wang J., Deng Z., Wu Y. et al. Bismuth Nanotubes: A. Rational Low-Temperature Synthetic Route // J. Am. Chem. Soc. – 2001. – Vol. 123. – P. 9904-9905.
74. Lok C.N., Ho C.M., Chen R. et al. Silver nanoparticles: partial oxidation and antibacterial activities // J. Biol. Inorg. Chem. – 2007. – Vol. 12, № 4. – P. 527-534.
75. Megraud F. Basis for the management of Drug-resistant Helicobacter pylori infection // Drugs. – 2004. – Vol. 64. – P. 1893-1904.
76. Peek L.J., Middaugh C., Berkland C. Nanotechnology in vaccine delivery // Adv. Drug Deliv. Rev. – 2008. – Vol. 60, № 8. – P. 915-928.
77. Rebora A., Drago F. Helicobacter pylori and rosacea // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. – 2000. – Vol. 43, № 5. – P. 884.

**НАНОМЕДИЦИНА: НОВЫЕ
НАПРАВЛЕНИЯ ФУНДАМЕНТАЛЬНЫХ
ИССЛЕДОВАНИЙ. ПЕРСПЕКТИВЫ
ПРИМЕНЕНИЯ НАНОВИСМУТА
В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ
ПОЗДНИХ ФОРМ СИФИЛИТИЧЕСКОЙ
ИНФЕКЦИИ**

**В.И. Степаненко, И.С. Чекман,
Б.Т. Глухенький, Р.Л. Степаненко,
Т.С. Коновалова, А.Ю. Туркевич,
П.П. Рыжко**

Резюме. В статье обобщены литературные данные в отношении физических и химических свойств висмута, а также фармакологических свойств лекарственных препаратов содержащих соли висмута при их применении в терапии некоторых кожных заболеваний и сифилитической инфекции. Проведено обзор методов синтеза наночастиц висмута и их биологической активности. Рассматриваются перспективы применения в дерматологической и сифилидологической практике новых фармацевтических препаратов содержащих наночастицы висмута.

Ключевые слова: висмут, нановисмут, синтез, физиологическая роль, фармакологическая активность, применение в дерматологии и сифилидологии.

**NANOMEDICINE: NEW WAYS
OF FUNDAMENTAL RESEARCH.
NEW THERAPEUTICAL WAYS
OF TREATMENT OF NANOBISMUTH
IN COMPLEX TREATMENT
OF LATE SYPHILITIC
INFECTION**

**V.I. Stepanenko, I.S. Chekman,
B.T. Glushenkiy, R.L. Stepanenko,
T.S. Konovalova, A.U. Tyrckevich,
P.P. Rychko**

Resume. Literary data regarding physical and chemical properties of bismuth and pharmacological properties of drugs which contains of bismuth salts in treatment of some dermatological diseases and syphilis infection were summarized. Was summarized methods of synthesis nanobismuth and its biological activities. Examined future perspectives of using new drugs contains of nanobismuth in dermatological practice.

Keywords: bismuth, nanobismuth, synthesis, physiological role, pharmacological activities, use in dermatology and syphilidology.