

Фізико-хімічні та фармакологічні властивості вісмуту і нановісмуту. Перспективи застосування нановісмуту в дерматологічній та сифілідологічній практиці

І.С. Чекман, В.І. Степаненко, В.Г. Коляденко, Р.Л. Степаненко, Т.С. Коновалова, О.П. Горпинич

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, Київ

Резюме. У статті проведено огляд хімічних та фізичних властивостей вісмуту, а також фармакологічних властивостей лікарських препаратів, які вміщують солі вісмуту при їх застосуванні в терапії деяких захворювань шлунково-кишкового тракту, ряду шкірних захворювань та сифілітичної інфекції. Проведено огляд методів синтезу наночасток вісмуту та їх біологічної активності. На сучасному етапі доведено, що лікарські засоби, які вміщують наночастки чистого вісмуту, є менш токсичними і мають ряд інших переваг порівняно з органічними і неорганічними солями вісмуту. Наночастки вісмуту діють у організмі пролонговано на клітинному і молекулярному рівнях. Перспективи застосування у медичній практиці, зокрема у дерматології та сифілідології, нових фармацевтичних препаратів, що вміщують наночастки вісмуту, вказують на актуальність розробки методів їх синтезу шляхом нових нанобіотехнологій.

Ключові слова: вісмут, нановісмут, синтез, фізіологічна роль, фармакологічна активність, дерматологія, сифілідологія.

Вісмут (Bi) — елемент V групи періодичної системи Д.І. Менделєєва. Серед нерадіоактивних елементів вісмут має найбільший атомний номер — 83 і атомну масу — 208,9804. Вісмут — це сріблясто-сірий метал із рожевим відтінком, легкоплавкий, щільність при температурі 20 °C — 9,80 г/см³ (що дозволяє віднести його до важких металів), $t_{\text{пл}}$ 271,4 °C. Вісмут відомий із середньовіччя (вперше згадують у письмових джерелах у 1450 р. як Wismut-ron або Bisemutum). Однак до XVIII ст. його вважали різновидом свинцю, олова або сурми. Лише в 1753 р. француз Клод Жофруа (Claude J. Geoffroy) висловив думку, що це окремий елемент. Цю точку зору підтвердив у 1793 г. Джон Потт (J.H. Pott), який описав деякі властивості вісмуту. Походження назви «вісмут» остаточно не з'ясоване. За однією із версій ця назва походить від старонімецького слова *Weissmuth*, що означає «біла речовина», або «біла субстанція» (Фигуровский Н.А., 1970). Вісмут стійкий до дії кисню й води і розчиняється у концентрованій сірчаній кислоті. Природним джерелом вісмуту є мінерали, зокрема вісмутин, бісміт та ряд інших. Сполуки вісмуту застосовують у різних галузях промисловості, зокрема при виробництві електронних приладів, різних сплавів, кераміки, скла, барвників, а також у медицині при лікуванні ряду захворювань і патологічних станів.

Джерела отримання вісмуту. Вісмут — малопоширений елемент. Його кларк (вміст у земній корі за масою) становить 2·10⁻⁵%. За відповідним показником цей елемент близький до срібла. Вісмут у природі наявний у вигляді мінералів, переважно гідротермального походження: вісмутин

або вісмутівий блиск (Bi₂S₃), вісмут самородний (Bi), бісміт або вісмутова вохра (Bi₂O₃), тетрадимит (Bi₂Te₃). Ці мінерали як домішки містяться у свинцево-цинкових, мідних, молібденово-кобальтових і олово-вольфрамових рудах. У зв'язку з цим вісмут добувається як побічний продукт переробки поліметалевих руд. Джерелами потрапляння вісмуту в природні води є процеси вилуджування вісмутівмісних мінералів, а також стічна відпрацьована вода з підприємств фармацевтичної, парфумерної та скляної промисловості (Романова Н.В., 2002).

Фізіологічна роль вісмуту. В організм людини вісмут надходить з їжею, а також з повітрям і водою, у кількості 5–20 мкг/добу. Всмоктування вісмуту, який потрапив у шлунково-кишковий тракт, є незначним і становить близько 5%. Після всмоктування вісмут потрапляє у кров у вигляді з'єднань з білками та проникає в еритроцити. Між органами тканинами вісмут розподіляється відносно нерівномірно. Переважно вісмут накопичується в печінці, нирках (до 1 мкг/г), селезінці та кістках, а також у незначній кількості — у головному мозку. Вісмут, що пройшов через шлунково-кишковий тракт, виділяється у вигляді сульфиду вісмуту, забарвлюючи кал у темний колір. Із організму вісмут виділяється із сечею (Петрянов-Соколов І.В., 1977).

Фізіологічна роль вісмуту недостатньо вивчена. На сьогодні доведено, що вісмут індукує синтез низькомолекулярних білків, бере участь у процесах осифікації, 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 (Asterita M.F., 1987). Визначення вмісту вісмуту в організмі проводиться за результатами досліджень біосубстратів — сечі, крові, волосся та біопатів. При хронічній інтоксикації вісмуту визначають його концентрацію в добовій сечі. У нормі концентрація вісмуту в організмі не перевищує декількох мікрограм на літр. У крові <3 мкг/л, у кістках <0,2 мкг/г, у нирках — 0,4±0,1 мкг/г.

Токсична дія вісмуту на організм. Інтоксикація зазвичай спостерігається лише при тривалому впливі на організм солей вісмуту у високих дозах. Механізм токсичної дії вісмуту недостатньо вивчений. Встановлено, що при отруєнні солями вісмуту відбувається ураження нирок, центральної нервової системи, печінки, шкіри та слизових оболонок. Тривалий прийом препаратів вісмуту в високих дозах може спричинити симптоми вісмутутової енцефалопатії (особливо у хворих із порушенням функції нирок). 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, вісмутів дерматит, стоматит, фарингіт, утруднення ковтання, нудота, блювання, біль у животі, метеоризм, діарея, токсичний гепатит із жировою дегенерацією та цирозом, альбумінурія, циліндри в сечі. На ранніх стадіях отруєння солями вісмуту вживають заходів для припинення їх надходження. Для видалення неабсорбованої частини вісмуту проводять промивання шлунка і призначають сольові проносні засоби та проводять хелатуючу терапію. При віс-

мутових ураженнях нирок призначають гемодіаліз (Lambert J.R., 1991).

Нановісмут: синтез і біологічна активність. Нановісмут має переваги перед звичайними препаратами (вісмуту нітрат, вісмуту субнітрат тощо). Токсичність нановісмуту у кілька разів нижча токсичності відповідних солей. Наночастинки, введені в організм, виявляють пролонговану дію. Формування якісно інших відповідей на введення наночастинок металів, на відміну від інших хімічних форм, пов'язане із властивістю частинок впливати на клітинному рівні, рівні біосистем (перш за все систему регуляції мікроелементів) і на молекулярному рівні (Глуценко Н.Н. і соавт., 2002).

Кристалічні матеріали металу набувають своєрідних оптичних, електричних та магнітних властивостей, коли розміри частинок наближаються до нанометрового масштабу хоча б в одному вимірі. Ці явища називають ефектом квантового обмеження. Більшість квантово обмежених матеріалів становлять напівпровідники й метали. Напівметал вісмут зацікавив вчених у зв'язку з високою анізотропією поверхні Фермі та електронними властивостями, високою електронною рухливістю, низькою ефективністю маси, потенційною можливістю перетворення в напівпровідник при зменшенні розміру (Fang J. et al., 2002).

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 або електроосадженням вісмуту в таку пластину. Наночастинки вісмуту розміром ~20 нм одержували радіолітичним відновленням водяних розчинів. У зв'язку з нестійкістю цих частинок до окиснення на повітрі їх захищали полімерними покриттями. Без захисного покриття частинки рентгеноаморфні, тоді як із покриттям частинки вісмуту розміром ~13 нм мають високий ступінь кристалічності.

Відкриття вуглецевих нанотрубок ініціювало швидкий розвиток досліджень одномірних структур. Металевий вісмут має псевдодшарову структуру, дуже схожу на структуру ромбоєдричного графіту і чорного фосфору, а тому була передбачена можливість одержання вісмутівих нанотрубок. Такі нанотрубки діаметром 5 нм і довжиною 0,5–5 мкм отримані низькотемпературним гідротермальним методом (Li Y. et al., 2001).

Відзначається, що ефекти квантового обмеження проявляються починаючи з розмірів кристалітів <100 нм, але особливо значні при розмірах на рівні 5–10 нм. Відомі успішні спроби одержання вісмутівих плівкоз із розміром зерен до 30 нм піролізом вісмуторганічних з'єднань. Як можливий прекурсор для синтезу наночастинок вісмуту з метою перевірки їх біологічної активності привернув увагу спеціалістів оксогідроксолаурат вісмуту $[\text{Bi}_6\text{O}_4(\text{OH})_4](\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6\text{COO})_6$. Поліядерні катіони $[\text{Bi}_6\text{O}_4(\text{OH})_4]^{6+}$ служать попередником для одержання частинок вісмуту нанометрового розміру, що й реалізується в дослідженій

реакції термічного розкладання цих сполук (Михайлов К.Ю., 2005). Синтезовано наночастинки вісмуту в порах цеоліту. Біологічну активність препаратів досліджували із використанням стандартних типових культур мікроорганізмів для визначення антимікробної дії препаратів. Встановлено досить високий бактерицидний ефект наночастинок вісмуту. Зокрема щодо синьогнійної бактерії. При цьому препарат вісмуту за своєю ефективністю не поступався аналогічному препарату з наночастинками срібла (Михайлов К.Ю., 2005). Нановісмут і його сполуки знайшли застосування в різних галузях науки і техніки, медицині та в побуті. Досить перспективним є використання нановісмуту у складі фармацевтичних препаратів.

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

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 осадженні при додаванні до розчину перхлорату вісмуту мурашиної кислоти. Робоча температура віддалу вибирається за даними диференційного термічного аналізатора. Дослідження, проведені в інертній атмосфері та у вакуумі, свідчать, що при розкладанні оксоформіату вісмуту утворюється суміш металевого вісмуту і його оксиду, в той час як форміат розкладається до металу. На повітрі форміати вісмуту розкладаються до оксидів. При термічному впливі температур 210–300 °C на повітрі відбувається утворення метастабільної тетрагональної фази $\delta\text{-Bi}_2\text{O}_3$, яка при подальшому підвищенні температури переходить у монофазу $\alpha\text{-Bi}_2\text{O}_3$. Мікроскопічний аналіз свідчить, що розміри частинок Bi та Bi_2O_3 становлять біля 1 мкм. За даними електронної мікроскопії після м'якого віддалу форміату вісмуту при температурі 180 °C зразок містить частинки вісмуту розміром близько 20 нм. У разі термічного розкладання форміатів вісмуту у висококиплячому органічному розчиннику (бензиловий спирт) при температурі 200 °C утворюються частинки металевого вісмуту пластинчастої форми розміром 1–2 мкм. Проведені дослідження також підтверджують можливість одержання змішаних дрібнокристалічних порошоків вісмут-мідь або нікель, необхідних для утворення вісмутмісних матеріалів у результаті термічного розкладання їх форміатів у висококиплячому органічному розчиннику (Кузнецова К.В. і соавт., 2007).

Вивчення комплексів амінокислот і нановісмуту. Комплекси з основними металічними елементами, зокрема вісмутом, володіють певними фізіологічними властивостями (Köpf-Maier P. et al., 1988; Cantos G. et al., 1993). У зв'язку з цим створення біоорганічних комплексів наночастинок вісмуту з амінокислотами є цікавим для різних галузей. Комплекси амінокислот і наночастинок вісмуту можуть бути створені за допомогою «твердо-твердої» реакції, проведеної при кімнатній температурі (Bland G.G. et al., 1998).

Різні характеристики — рентген-дифракція, трансмісійна електронна мікроскопія, електронна дифракційна картина кілець Дебая — свідчать, що найбільш ефективною є формула комплексу $\text{BiCl}[(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{CHNH}_2\text{COO}]_2 \cdot 1,5\text{H}_2\text{O}$. Кристалічна структура твердих комплексів належить до моноклінної системи з параметрами ґратки: $a=1,6036$ нм, $b=1,9903$ нм, $c=2,1979$ нм і $\beta=108,06^\circ$. Нові тверді комплекси є наночастинками із середнім розміром близько 80 нм. Комплекси амінокислот і іонів металів є важливими біоорганічними сполуками і широко використовуються в біології та медицині. Тому створення біоорганічних комплексів наночастинок вісмуту з різними амінокислотами становить інтерес не лише для біологічної хімії основних елементів металічної групи, а також і для широкого застосування в медицині з метою розробки нових лікарських препаратів. Неорганічні солі вісмуту легко гідролізуються у водному розчині (Greenwood N.N., Earnshaw A., 1997). Як правило, вісмут буде існувати як катіон у кисло-водному розчині, так як і аніон в основно-водному розчині. Дослідження показали, що найбільш ефективною є речовина, що має формулу $\text{BiCl}[(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{CHNH}_2\text{COO}]_2 \cdot 1,5\text{H}_2\text{O}$ (Jia R.R. et al., 2005).

Нанорозмірні частинки вісмуту і срібла. Синтез. В останні роки вчені світу приділяють значну увагу дослідженню нанометалів та їх композитів (Сергеев Г.Б., 2007; Розенфельд Л.Г. та співавт., 2008; Чекман І.С. та співавт., 2009). Дрібнокристалічні порошки срібла й вісмуту широко використовуються в медицині. Одним із способів одержання частинок металів субмікронного розміру може служити метод відновлення їх органічних або неорганічних солей за допомогою різних спиртів. Крім того, проведення відповідного процесу із залученням різних спиртів дозволяє отримувати не лише частинки чистих металів, а й сприяє утворенню інтерметалічних сполук або сплавів різних металів при одночасному відновленні сумішей солей цих металів.

Проведені дослідження з термічного розкладання монокарбоксилатів 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 частинок вісмуту розміром 5–10 нм. Розкладання оксокаприлату, оксолаурату й оксостеарату вісмуту приводило до утворення на початкових стадіях реакції впорядкованих у шари нанорозмірних частинок металевого вісмуту розміром 1–5 нм, розподілених у полімерній матриці орга-

нічного продукту (Юхин Ю.М. и соавт., 2004а; б).

Досліджені структурно-морфологічні характеристики дрібнокристалічних порошків металевого вісмуту, отримані при термічному (150–250 °С) розкладанні сполук вісмуту у високотемпературному органічному розчиннику (бензиловий спирт). 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 відбувається розщеплення оксонітрату вздовж структурних шарів з утворенням вздовж цих шарів частинок металевого вісмуту сферичної форми розміром 0,1–1 мкм (Юхин Ю.М. и соавт., 2004б). Вивчення морфологічних характеристик металевих частинок, що утворюються у процесі відновлення як чистих стеаратів вісмуту й срібла, так і їх механічної суміші, змішаних кристалів, синтезованих при спільному осадженні, а також при обробці стеарату срібла розчином нітрату вісмуту показали, що морфологічні характеристики частинок, що утворюються при спільному відновленні солей вісмуту й срібла, істотно відрізняються від характеристики частинок, що утворюються при відновленні індивідуальних сполук. При цьому, незалежно від способу приготування композиції стеарат срібла/стеарат вісмуту, морфологічні характеристики металів, що утворюються при відновленні таких змішаних солей бензиловим спиртом, однотипні й визначаються лише співвідношенням між карбоксилатами вісмуту і срібла. Якщо срібні частинки, що утворюються при відновленні чистого стеарату срібла, мають розмір порядку 0,4 мкм, тоді вже присутність у відновлюваній суміші 0,25 ат. % стеарату вісмуту істотно змінює їхні морфологічні характеристики, що проявляється в утворенні сферичних агрегатів розміром до 1 мкм, які складаються із дрібних, розміром порядку 0,1 мкм, частинок срібла. Така морфологія частинок металів при відновленні змішаних стеаратів срібла й вісмуту зберігається до концентрацій, що перевищують 50 ат. % стеарату вісмуту (Тухтаев Р.К. и соавт., 2009).

Для з'ясування причин, що проявляють вплив на морфологічні характеристики частинок срібла, були проведені експерименти щодо відновлення розчином бензилового спирту фізичної суміші, що складається з 95 мол. % стеарату срібла та 5 мол. % стеарату вісмуту. Виявлено, що відновлення такої композиції, як і при відновленні хімічно пригтованих композицій (срібло-вісмут стеарат), привели до утворення дрібних частинок срібла, агрегованих у сфероліти. Таким чином подібність морфологічних характеристик срібних частинок, що утворюються при відновленні хімічно синтезованих змішаних стеаратів срібла та вісмуту й фізичної суміші цих стеаратів, свідчить про перебіг процесу відновлення бензиловим спиртом у рідкій фазі (Бохонов Б.Б., Юхин Ю.М., 2007). Комбінації наночастинок

вісмуту і срібла виявляють дуже потужні знезаражуючі властивості.

Застосування вісмуту в медичній практиці. Ще у кінці XIX ст. деякі сполуки вісмуту почали застосовуватись як протимікробні й підсушуючі зовнішні засоби, зокрема, для зовнішнього лікування шкірних проявів сифілісу та ряду інших неспецифічних шкірних запальних процесів.

Препарати вісмуту випускають у формі порошків, мазей, паст і таблеток. Зовнішньо застосовують препарати вісмуту у формі присипок і мазей (ксероформ, дерматол) при дерматитах, екземі, поверхневих піддерміях, трофічних виразках. Для внутрішньом'язових ін'єкцій використовували суспензії деяких сполук вісмуту у рослинній олії (бісверол, бійохінол, пентабісмор) для лікування сифілісу (Машковский М.Д., 2000).

Комбіновані препарати, до складу яких входить нітрат вісмуту основний (вікалін, вікаір), виявляють в'язучу, помірну послаблювальну дію, а також знижують кислотність. Нітрат вісмуту основний застосовують усередину при запальних захворюваннях кишечника (коліти, ентерити), при виразковій хворобі шлунка й дванадцятипалої кишки; діареї різного генезу (Цветкова Г.М., Мордовцев В.Н., 1986).

Застосування вісмуту в лікуванні захворювань шлунково-кишкового тракту. Інфекція шлунка людини, спричинена патогенними грамнегативними бактеріями *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), є провідним чинником розвитку хронічно-активного гастриту типу В, а також суттєвим фактором розвитку раку шлунку. Патологічні механізми, за рахунок яких *H. pylori* спричиняє захворювання шлунка, досі остаточно не з'ясовані. Разом із тим, на сьогодні доведено, що цей мікроорганізм продукує потенційно токсичні ферменти й хімічні речовини (уреаза, аміак, вакуолізуючий цитотоксин). Довготривала персистенція *H. pylori* викликає ушкодження та руйнування слизової оболонки шлунка. На сучасному етапі при розробці тактики терапевтичної ерадикації *H. pylori* спеціалісти-гастроентерологи дотримуються рекомендацій Європейського гастроентерологічного клубу та Маастрихтського консенсусу експертів-гастроентерологів (Передерий В.Г. и соавт., 1999; 2003).

Для ерадикації бактерій *H. pylori* індивідуалізовано призначається одна з декількох запропонованих трикомпонентних схем лікування, зокрема із залученням препаратів нітроїмідазолу ряду та без їх застосування. Критерієм вибору однієї з відповідних схем є анамнестичні дані. Зокрема, якщо хворий зазначив, що в минулому він застосовував антибактеріальні препарати нітроїмідазолу ряду (метронідазол, тинідазол) за іншими показаннями (наприклад для лікування урогенітального трихомоніазу), для ерадикації *H. pylori* призначається схема без залучення нітроїмідазолів. Це обґрунтовується можливістю резистентності бактерій *H. pylori* до препаратів нітроїмідазолу ряду. Відповідна схема лікування передбачає призначення хворим препарату омепразолу

та двох антибіотиків, зокрема кларитроміцину та амоксициліну, впродовж 7 днів. У хворих, які в минулому не застосовували препарати нітроїмідазолу ряду, трикомпонентна схема ерадикації *H. pylori* передбачає призначення омепразолу, кларитроміцину та метронідазолу впродовж 7 днів. Разом із тим відповідні трикомпонентні схеми ерадикації *H. pylori* мають ряд недоліків. Три різні речовини, які мають діяти спільно, через різні дифузні властивості нерівномірно досягають ураженого *H. pylori* вогнища запалення. Крім того, досягнення антибактеріальної ефективності щодо *H. pylori* потребує достатньо високих добових і курсових доз цих препаратів, що може супроводжуватися тяжкими побічними ефектами.

Відзначимо, що проблема терапевтичної ерадикації бактерій *H. pylori* є актуальною не лише для лікарів-гастроентерологів, а й для лікарів суміжних спеціальностей, зокрема дерматовенерологів. Це зумовлюється доведеним впливом наявності у шлунку інфекції *H. pylori* на характер і тяжкість клінічного перебігу ряду хронічних дерматозів, зокрема розацеа, псоріазу, алергодерматозів тощо (Bonamigo R.R. et al., 2000; Rebora A., Drago F., 2000).

Згідно з повідомленнями гастроентерологів у літературі, відповідні схеми трикомпонентної терапії, спрямовані на ерадикацію *H. pylori*, мають ряд недоліків, що потребує розробки нових терапевтичних схем, зокрема шляхом введення двох або лише одного лікарського засобу (Передерий В.Г., 2003).

При пероральному застосуванні лікарських засобів, які вміщують солі вісмуту, зокрема у формі суспензій, гелів, таблеток, на поверхні слизової оболонки шлунково-кишкового тракту утворюється захисна плівка — желатні з'єднання з білковим субстратом. Ця плівка сприяє загоєнню пептичних виразок та зменшенню вираженості місцевого запального процесу. Препарати вісмуту виявляють антибактеріальну дію, зокрема пригнічують ріст бактерій *H. pylori*. Крім того, солям вісмуту властива взаємодія з антибіотиками, що відбувається в температурному режимі 20–80 °С. Визначення дози солей вісмуту для перорального застосування потребує індивідуалізованого підходу у конкретному клінічному випадку. Це залежить від препарату, що містить солі вісмуту, ефективності та тривалості дії відповідних сполук, а також від мети призначення (лікування, профілактика) (Mégraud F., 2004).

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 р., коли австрійські вчені, зокрема протозоолог Ф. Шаудін (F. Shaudin) та венеролог Е. Хофман (E. Hoffmann), зробили повідомлення про виявлення трепонеми, яку вони назвали блідою спірохетою. Невдовзі бліда спірохета була визнана медичною спільнотою справжнім збудником си-

філісу (Заболотный Д.К., Маслаковец П.П., 1907; Григорьев П.С., 1934).

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, маятникоподібні та інші види рухів. Розмножується бліда спірохета поперечним поділом. Разом із тим досі дискутується питання щодо можливості існування інших циклів її розмноження, в тому числі статевого. Бліда спірохета є тканинним паразитом, без організму людини швидко гине. Малостійка до висихання і високої температури (при 65 °С гине через 5 хв). Бліда спірохета належить не до облигатних анаеробів, а до мікроаерофілних бактерій, потребує кисню для метаболізму, але одночасно високочутлива 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 привоєно багато своїх властивостей, що зумовлено складністю виділення її культури, а також тим, що культуральні спірохети значною мірою втрачають свою морфологію і вірулентність (Милич М.В., 1987).

Якщо простежити історію протисифілітичного лікування, то неможливо не визнати, що арсенал лікарських засобів та препаратів, які пропонувалися для терапії сифілісу, був досить численний 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 залишалися у ряді протисифілітичних засобів, або входили у небуття.

Згідно з численними вітчизняними і зарубіжними історичними хроніками медичної спрямованості, одними з найдавніших протисифілітичних лікарських препаратів були препарати ртуті (Скороходов Л.Я., 1926; Груздев Г.Ф., 1946; Фракасторо Д., 1956).

Втирання ртутної мазі при сифілісі було найбільш поширеним методом лікування, який застосовували у Європі з XV ст. Застосування препаратів ртуті внутрішньо при лікуванні хворих на сифіліс було вперше зареєстровано в Росії (Скороходов Л.Я., 1926). При цьому кожний лікар емпірично, згідно з власним клінічним досвідом, застосовував ртуть у різних дозах, що нерідко призводило до ускладнень, в тому числі зі смертельним наслідком.

У 1894 р. засновник Української (Київської) наукової школи дерматовенерологів професор М.І. Стуковенков вперше у світі науково обґрунтував методи лікування сифілісу ртутними препаратами та чітко

визначив їх терапевтичні дозові 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 застосовувалася лікарями в Росії та Європі протягом декількох десятиліть (Григорьев П.С., 1934; Аствацатуров К.Р., 1971).

У 1962 р. препарати ртуті були вилучені з арсеналу рекомендованих протисифілітичних засобів як менш ефективні порівняно з новітніми препаратами, але свою історичну роль ці медикаменти виконали (Милич М.В., 1987).

Кардинально новий підхід до питання лікування сифілісу розпочався з 1909 р., коли німецький лікар і дослідник П. Ерліх (P. Ehrlich) запропонував препарат трьохвалентного миш'яку — сальварсан. У 1912 р. був синтезований більш досконалий препарат миш'яку — неосальварсан. Із введенням у сифілідологічну практику цих препаратів миш'яку у лікарів з'явилася надія щодо можливості повного вилікування сифілісу. Разом з тим, ідея П. Ерліха, яка ґрунтувалася на принципі вилікування сифілісу шляхом однієї внутрішньовенної ін'єкції неосальварсану (the *guar* sterilisans magna) була відхилена результатами численних клінічних спостережень. З'явилися повідомлення в літературі, в яких зазначали рецидиви сифілісу, а також про різні ускладнення та летальні випадки при застосуванні сальварсану. Разом з тим, враховуючи достатню високу терапевтичну дію неосальварсану, цей препарат був залучений у сифілідологічну практику на декілька десятиліть (Аствацатуров К.Р., 1971).

У 20-х роках XX ст. було синтезовано ряд інших препаратів миш'яку, зокрема міосальварсан (для внутрішньом'язового 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 порівняно з неосальварсаном (Григорьев П.С., 1934).

У 1884 р. петербурзький професор О.В. Петерсен опублікував повідомлення (газета «Врач», 1884, № 16) про встановлену хорошу терапевтичну дію присипок із азотнокислою закису вісмуту у лікуванні вторинного сифілісу. Введення вісмуту у сифілідологічну практику розпочалося тільки з 1921 р., після публікацій К. Левадіті (K. Levaditi) та Р. Сазерак (R. Sazerak), які зазначали високу терапевтичну дію вісмутних з'єднань у лікуванні сифілісу. У наступні десятиліття препарати вісмуту отримали широке визнання як ефективні протисифілітичні засоби. Серед протисифілітичних препаратів вісмуту найбільш широко застосовували бійохінол, бісмоверол, пентабіс-мол.

Бійохінол — яскраво-червоного кольору суспензія, складовими якої є 8% розчин йодвісмут-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. Вводиться внутрішньом'язово двохмоментним способом у верхньозовнішній квадрант стегна у дозі 2–3 мл з розрахунку 1 мл на добу, на курс лікування 40–50 мл (0,8–1,0 г) металевого вісмуту (Машковский М.Д., 2000).

Бісмоверол — суспензія білого кольору, що містить 7,5% вісмутної солі моновісмутвинної кислоти у нейтральній персиковій або мигдальній олії. Перед застосуванням препарат підігривають на теплій воді та збовтують. Уводять внутрішньом'язово по 1,5 мл 2 рази на тиждень, на курс лікування 16–20 мл (Машковский М.Д., 2000).

Пентабіс-мол — водорозчинний препарат вісмуту, вміщує 47,9% вісмуту у комплексі з карбоновими кислотами лугами. Уводять внутрішньом'язово по 2 мл через день, на курс лікування 40–50 мл (1 мл вміщує 0,01 г металевого вісмуту). Відзначимо, що препарат пентабіс-мол синтезований в Україні у 1949 р. завідувачем кафедри фармацевтичної хімії Львівського медичного інституту професором М.Н. Туркевичем і вперше введений у сифілідологічну практику Г.С. Брансдорфом (м. Львів) (Туркевич Н.М., 1949а; б; 1960; 1961; 1963; Брансдорф Г.С., 1957; Маслов П.Е. і соавт., 1957). Серійний випуск препарату пентабіс-мол здійснювався у 1960–1988 рр. на Львівському фармацевтичному заводі.

Досить широко із 30-х років XX ст. у терапії сифілісу застосовували також препарати йоду (йодистий калій, йодистий натрій, настоянка йоду, розчин Люголя). Пероральне застосування препаратів йоду проводили переважно при пізніх стадіях сифілісу, а також для пробного лікування, з діагностичною метою для диференціювання сифілітичних запальних процесів у вісцеральних органах від неспецифічних (Григорьев П.С., 1934; Аствацатуров К.Р., 1971).

Таким чином, важливі відкриття в лікуванні сифілісу на початку XX ст. дозволили розробити достатню ефективну методику протисифілітичної терапії. Зокрема, була запропонована методика лікування шляхом застосування ряду послідовних комбінованих курсів (залежно від стадії та форми перебігу інфекції), які передбачали призначення препаратів миш'яку і солей тяжких металів (вісмут, ртуть, йод) (Григорьев П.С., 1934; Аствацатуров К.Р., 1971).

Відлік нової ери в лікуванні сифілісу розпочався з 50-х років XX ст. 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 трепаномоцидною дією всі відомі до того часу лікувальні засоби. До 60-х років XX ст. методика лікування сифілісу передбачала проведення хронічно-переміжної схеми (комбіноване призначення антибіотиків пеніцилінового ряду і препаратів вісмуту) (Аствацатуров К.Р., 1971; Шапошников О.К., 1980; Родионов А.Н., 2000).

У подальшому препарати солей вісмуту поступово були виключені зі схем лікування сифілісу. Запровадження неперерив-

ну (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 лише пеніциліновими препаратами. Зокрема, при перманентній схемі лікування сифілісу рекомендували одночасно вводити антибіотик і препарат вісмуту. При дослідженні ефективності лікування сифілісу антибіотиками одночасно із препаратами вісмуту встановлено, що проведення відповідної схеми терапії не впливало на рівень концентрації пеніциліну у сироватці крові, а регрес сифілідів відбувався більш прискорено порівняно з іншими схемами терапії. Крім цього, при одночасному лікуванні хворих на сифіліс пеніциліном і препаратами вісмуту встановлено прискорену негативацію серологічних реакцій (Потоцький І.І., Богданович С.Н., 1968).

На сучасному етапі основними лікарськими препаратами, які застосовуються для етіотропної терапії сифілісу, є пеніцилін та його дюрантні препарати (Мавров І.І., 2002). В Україні застосовують такі препарати біосинтетичного пеніциліну: бензилпеніциліну натрієва сіль, бензилпеніциліну новокаїнова сіль; препарати бензатину бензилпеніциліну (Біцилін-1, Екстенцилін, Ретарпен); комбіновані препарати пеніциліну (Біцилін-3, Біцилін-5). На тлі пеніциліну в лікуванні сифілісу також застосовують інші антибіотики: тетрацикліни, макроліди, цефалоспори́ни, але по відношенню до етіотропної терапії цієї інфекції вони є препаратами резерву (МОЗ України, 2009). Це пояснюється тим, що пеніцилін досі є найпотужнішим протисифілітичним засобом. За силою та швидкістю дії на збудника сифілісу пеніцилін перевищує усі інші протисифілітичні засоби.

Разом з тим, великі надії, які поклали на пеніцилін дерматовенерологи, здійснилися не повністю. Клінічний досвід свідчить про необхідність підвищення разових та курсових доз пеніциліну, що підтверджує поступове зростання резистентності блідої спірохети до дії цього препарату. Зокрема, якщо у схемах лікування сифілісу 50-х років ХХ ст. при всіх формах інфекції рекомендувалося вводити пеніцилін внутрішньом'язово по 50 тис. ОД кожні 3 год, то на сьогодні разова доза пеніциліну сягає 1 млн ОД, а початкові курсові дози (2–5 млн ОД) за відповідний термін зросли до ≥ 60 млн ОД.

Крім регресу клінічних проявів сифілітичної інфекції, основним критерієм ефективності етіотропної терапії є показники серологічних реакцій — зв'язування комплекта і мікропреципітації. Під впливом етіотропної (специфічної) терапії відбувається ерадикація блідих спірохет з організму хворого, що відповідно зумовлює клінічне одужання та негативацію антитільної відповіді, тобто комплексу серологічних реакцій. Разом з тим, як свідчить клінічний досвід, у частини хворих після лікування сифілісу не відбувається повної негативації

серологічних реакцій. Згідно з даними різних авторів чисельність відповідних хворих після лікування водорозчинним пеніциліном становить 2–10% (Милич М.В., 1987; Юцковский А.Д. и соавт., 2001., Аковбян В.А., 2005).

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

Збережена у хворих серопозитивність після проведеного лікування сифілісу отримала назву серорезистентності, але досі серед фахівців немає єдиної думки відносно чіткого визначення цього явища. Суперечливість у розумінні серорезистентності частково спричинена тим, що вона оцінюється за ступенем позитивності серореакції (від 1+ до 4+), тобто методом досить суб'єктивним. У міжнародній практиці для оцінки ефективності лікування застосовується напівкількісний метод оцінки негативації серореакції, 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 пацієнта припиняється (Чимитова І.А., 2000; Чеботарев В.В. и соавт., 2006).

Разом з тим, в 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 бензатину бензилпеніциліну в лікування цієї інфекції.

В Україні катастрофічне зростання захворюваності на сифіліс розпочалося після розпаду СРСР. Зокрема, у 1989 р. показник захворюваності на сифілітичну інфекцію в Україні становив 4,2 на 100 тис. населення, у 1994 р. — 69,0 на 100 тис. населення, у 1997 році — 147,1 на 100 тис. населення. У 1997 р. відповідна епідеміологічна ситуація з рівнем захворюваності на сифіліс в Україні була визнана експертами ВООЗ як епідемія. Із врахуванням відповідної епідситуації з 1995 р. в Україні запроваджено застосування амбулаторного (синдромного) лікування сифілісу дюрантними препаратами бензатину бензилпеніциліну, що дозволило суттєво знизити рівень відповідного епідеміологічного напруження. Захворюваність на сифіліс серед населення України у 2006 р. становила 34,3 на 100 тис. населення, у 2007 р. — 29,9 на 100 тис., у 2008 р. — 29,5 на 100 тис. населення.

Перші результати широкого застосування дюрантних препаратів бензатину бензилпеніциліну були достатньо оптимістичними. Відзначимо, що дюрантні препарати бензатину бензилпеніциліну достатньо ефективні при лікуванні ранніх форм сифілісу (первинний, вторинний свіжий). Серорезистентність після застосування цих препаратів у лікуванні ранніх форм

сифілісу становила згідно з даними ряду авторів 1,7–10%, тобто не перевищувала відповідні показники при лікуванні хворих водорозчинним пеніциліном. Разом з тим, при застосуванні дюрантного препарату бензатину бензилпеніциліну в лікуванні вторинного рецидивного та раннього прихованого сифілісу серорезистентність реєструвалася у 49 і 57% хворих відповідно (Дмитриев Г.А., 2003; Аковбян В.А. и соавт., 2005; Нестеренко В.Г. и соавт., 2005). Негативацію серореакцій через 2–2,5 року після лікування дюрантним препаратом бензатину бензилпеніциліну вторинного рецидивного і раннього прихованого сифілісу реєстрували тільки у 70 і 77% хворих відповідно (Чимитова І.А., 2000).

У останні роки з'явилися також публікації, автори яких зазначають випадки раннього розвитку нейросифілісу у хворих, які лікувалися дюрантними препаратами бензатину бензилпеніциліну при вторинному рецидивному та ранньому прихованому сифілісі. Це пояснюється недостатнім проникненням відповідних антибіотиків у спинномозкову рідину (Прохоренков В.І., Аковбян В.А., 2002; Бычкова Н.Ю. и соавт., 2003; Нестеренко В.Г. и соавт., 2005; Чеботарев В.В. и соавт., 2006)

Крім того, досить важливим у клінічному аспекті є ще одне питання, пов'язане із серорезистентністю. Зокрема, чи впливає подовжене збереження позитивних серологічних реакцій у пацієнтів після проведеного лікування сифілісу на стан їх здоров'я в цілому? Згідно з публікаціями окремих дослідників, які вивчали показники здоров'я у пацієнтів із позитивними реакціями стандартного серологічного комплексу через 15–20 років після завершення специфічного лікування, встановлено, що частота порушень у психосоматичній сфері, а також уражень серцево-судинної та нервової систем у цих осіб достовірно перевищувала відповідні показники порівняно з групою осіб, які перехворіли на сифіліс із подальшою повною негативацією серореакцій (Чимитова І.А., 2000; Юцковский А.Д. и соавт., 2001; Бычкова Н.Ю. и соавт., 2003).

На сьогодні серед науковців-дерматовенерологів існує дві провідні точки зору щодо виникнення серорезистентності. Зокрема, вважається, що за умов введення антибіотика у низьких дозах та переривання лікування повного знищення блідих спірохет не відбувається і частина з них перетворюється у своєрідні форми, так звані цисти або L-форми. Виявляючи стійкість 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 антидеотипових 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 (Милич М.В., 1987; Назаров П.Г. и соавт.,

1996; Чимитова И.А., 2000; Мавров Г.І., 2002).

Таким чином, наукова дискусійність питання серорезистентності переходить у практичну площину, зокрема вирішення питання щодо доцільності призначення додаткового лікування. Згідно з думкою ряду провідних науковців-дерматовенерологів, це питання має вирішуватись конкретно у кожному клінічному випадку після проведення ідентифікації специфічних маркерів персистуючої інфекції. Одним з них є протитрепонемний імуноглобулін класу М (IgM), який належить 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 міс, а після лікування пізніх форм інфекції — через 12–24 міс. Виявлення протитрепонемних IgM у осіб зі стійко позитивними серологічними реакціями важливе для визначення активності інфекційного процесу і тактики подальшого лікування (Аковбян В.А., 2003; Пономаренко Н.М. та спів-авт., 2004).

Теоретично діагностування IgM у пацієнтів із серорезистентністю після завершення специфічної терапії є показанням для призначення додаткового специфічного лікування. Цілком правомірним є також таке практичне запитання. Якщо після завершення специфічної терапії IgM не виявляється, чи означає це, що пацієнти із 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 персистуючих форм збудника інфекції IgM може не діагностуватися. Разом з тим через певний невизначений термін відповідні персистенти 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 із серорезистентністю не проводить їм додаткового специфічного лікування. На сьогодні відповідь на це питання є неоднозначною. Доти, 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 (Киселева Г.А., і соавт., 2000; Аковбян В.А., 2003; Чеботарев В.В. і соавт., 2006).

На сучасному етапі додаткове специфічне лікування при серорезистентності рекомендується проводити водорозчинним пеніциліном. У останні роки при серорезистентності застосовують також антибіотик цефалоспоринового ряду III покоління — цефтріаксон (Чимитова И.А., 2000). Крім цього, при серорезистентності окремі

дослідники рекомендують проводити додаткове комбіноване лікування, зокрема із застосуванням антибіотика широкого спектра дії — доксицикліну, або антибіотика пеніцилінового ряду — ампіциліну, а також паралельних аутоотрансфузій крові, опромінених ультрафіолетом, та призначення гепатопротекторів, зокрема препаратів есенціальних фосфоліпідів (Мавров Г.І., 2002; Мавров И.И., 2002).

Разом з тим, згідно з результатами клінічних спостережень, запропоновані на сьогодні додаткові методи специфічної терапії серорезистентності є недостатньо ефективними, що потребує пошуку нових терапевтичних засобів або залучення повністю вилучених із схем лікування сифілісу більше 20 років тому препаратів вісмуту.

Враховуючи доведену у минулі десятиліття достатню високу етіотропну (трепонемоцидну) дію препаратів вісмуту (бійохінол, бісмоверол, 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

Аковбян В.А. (2003) 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, с. 4–5.

Аковбян В.А., Нестеренко В.Г., Петренко Л.А., Устенко Н.С. (2005) Гипердиагностика серорезистентности: причины и действия. Тез. науч. работ IV Всерос. съезда дерматовенерологов, Москва, Т.ІІ, с. 57.

Аствацатуров К.Р. (1971) Сифилис, его диагностика и лечение. Медицина, Москва, 431 с.

Бохонов Б.Б., Юхин Ю.М. (2007) Синтез наноразмерных частиц висмута и серебра. Сб. материалов науч.-практ. конф. с междунар. участием «Нанотехнологии и наноматериалы для биологии и медицины», 11–12 октября 2007 г., Сиб.-УПК, Новосибирск, с. 65.

Бранддорф Г.С. (1957) Экспериментальное изучение токсической и терапевтической эффективности пентабисмола. Фармакология и токсикология, 20(3): 74–77.

Бычкова Н.Ю., Казакова Н.Б., Гамулина Е.Б. (2003) Специфические поражения нервной системы при серорезистентности. Тез. науч. работ 1-го Рос. конгресса дерматовенерологов, Санкт-Петербург, Т. 2, с. 50.

Глуценко Н.Н., Богословская О.А., Ольховская И.П. (2002) Физико-химические закономерности биологического действия высокодисперсных порошков металлов. Химическая физика, 21(4): 79–85.

Григорьев П.С. (1934) Учебник венерических болезней. Изд.-во биол. и мед. литературы, Москва-Ленинград, 436 с.

Груздев Г.Ф. (1946) Русские рукописные лечебники. Ленинград, 264 с.

Дмитриев Г.А. (2003) К вопросу о серорезистентности при сифилисе. Consilium Medicum, 5(3): 152–154.

Заболотный Д.К., Маслаковец П.П. (1907) Наблюдения над движениями и склеиванием бледной спирохеты (*Spirochaeta pallida*). Рус. врач, 11: 361.

Киселева Г.А., Ткачев В.К., Беднова Н.В. и др. (2000) Сравнительное изучение чувствитель-

ности и специфичности трех иммуноферментных тест-систем, предназначенных для выявления иммуноглобулинов класса М к возбудителю сифилиса. Вестн. дерматологии и венерологии, 4: 6–10.

Кузнецова К.В., Михайлов К.Ю., Юхин Ю.М. (2007) Термическое превращение формиатов висмута. Тез. док. II Всерос. конф. по наноматериалам «НАНО-2007», Новосибирск, 13–15 марта 2007 г., с. 183.

Мавров Г.І., Калужна Л.Д., Безрученко О.А. (2002) Серорезистентный сифилис: диагностика, лікування, профілактика (метод. рекомендації лікарів-дерматовенерологів). Харків, 19 с.

Мавров И.И. (2002) Половые болезни: руководство для врачей, интернов, студентов. Факт, Харьков, 788 с.

Маслов П.Е., Петрушевский С.И., Белякова А.Г. (1957) Новый русский водорастворимый препарат висмута — пентабисмол в лечении сифилиса. Вестн. дерматологии и венерологии, 31(3): 32–35.

Машковский М.Д. (2000) Лекарственные средства. (Пособие для врачей). В 2 т. Новая Волна, Москва, 608 с.

Милич М.В. (1987) Эволюция сифилиса. Медицина, Москва, 158 с.

Михайлов К.Ю. (2005) Физико-химические свойства и термические превращения лауратов висмута. Автореф. ... канд. физ.-мат. наук. СибУПК, Новосибирск, 25 с.

МОЗ України (2009) Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги хворим на дерматовенерологічні захворювання. Наказ від 08.05.2009 р. № 312 (<http://www.moz.gov.ua/ua/main/docs/?docID=12777>).

Назаров П.Г., Старченко М.Е., Касаткин Е.В., Данилов С.И. (1996) Новая концепция формирования серорезистентности при сифилисе. Вестн. дерматологии и венерологии, 6: 17–19.

Нестеренко В.Г., Аковбян В.А., Петренко Л.А. и др. (2005) Серорезистентность после лечения сифилиса: диуретные пенициллины и новый серологический диагностический комплекс. Рос. журн. кож. и вен. болезней, 4: 12–16.

Передерий В.Г., Ткач С.М., Скопиченко С.В. (2003) Язвенная болезнь: прошлое, настоящее, будущее. Киев, 149 с.

Передерий В.Г., Ткач С.Н., Передерий О.В. (1999) Диагностика и лечение хронического гастрита, язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, болезни Менетрие, предупреждение злокачественной лимфомы и рака желудка, вызванных инфекцией хеликобактер пилори (*Helicobacter pylori*), в вопросах и ответах гастроэнтеролога врачу общей практики и пациенту. Экспб, Киев, 187с.

Петрянов-Соколов И.В. (ред.) (1977) Популярная библиотека химических элементов. Наука, Москва, 332 с.

Пономаренко Н.М., Дерев'яно Л.А., Равська Г.Є. та ін. (2004) Використання ІФА-IgM-тесту типу «захоплення антитіл» у клініко-серологічній оцінці немовлят від матерів з позитивними серологічними реакціями на сифіліс. Дерматовенерологія. Косметологія. Сексопатологія, 3–4(7): 252–255.

Потоцкий И.И., Богданович С.Н. (1968) Опыт сокращенного срока лечения заразных форм сифилиса. Лик. справа. Врачеб. дело, 2: 93–97.

Прохоренков В.И., Аковбян В.А. (2002) Серорезистентность после проведенного лечения сифилиса: болезнь или состояние. Consilium Medicum, 4(5): 260–262.

Родионов А.Н. (2000) Сифилис: руководство для врачей, Питер-Пресс, Санкт-Петербург, 288 с.

Розенфельд Л.Г., Москаленко В.Ф., Чекиман І.С., Мовчан Б. А. (2008) Нанотехнології, наномедицина: перспективи наукових досліджень та впровадження їх результатів у медичну практику, Укр. мед. часопис, 67(5): 63–68 (<http://www.umj.com.ua/ukr/archive/67/1341.html>); http://www.umj.com.ua/archive/67/pdf/1341_ukr.pdf).

Романова Н.В. (2002) Загальна та неорганічна хімія. Перун, Київ, 480 с.

Сергеев Г.Б. (2007) Нанохімія. 2-е изд., Изд-во МГУ, Москва, 336 с.

Скороходов Л.Я. (1926) Краткий очерк истории русской медицины. Ленинград, 406 с.

Туркевич М.М. (1963) Властивості і будова пентабісмолу. Фармац. журн., 18: 30–31.

Туркевич Н.М. (1949а) Комплексное соединение цитрата висмута с аммиаком. Укр. хим. журн., 15(2): 248–252.

Туркевич Н.М. (1949б) Комплексные соединения висмута с цитратами. Укр. хим. журн., 15(2): 253–257.

Туркевич Н.М. (1960) Способ получения стабильных в воде комплексных соединений висмута. Львовский медицинский институт. Авторское свидетельство № 126483 (СССР). Приоритет от 01.03.1960 г.

Туркевич Н.М. (1961) Синтез пентабісмолу. Мед. промшл., 6: 24–25.

Тухтаев Р.К., Юхин Ю.М., Удалова Т.А. и соавт. (2009) Химия твердого тела: монокристаллы, наноматериалы, нанотехнологии. Тез. докл. IX Междунар. науч.-практ. конф., Кисловодск-Ставрополь, СевКавГТУ, с. 427.

Фигуровский Н.А. (1970) Открытие элементов и происхождение их названий. Наука, Москва, 204 с.

Фракасторо Д. (1956) О сифилисе. Медгиз, Москва, 286 с.

Цветкова Г.М., Мордовцев В.Н. (1986) Патоморфологическая диагностика заболеваний кожи. Москва, Медицина, 300 с.

Чеботарев В.В., Земцов М.А., Павлик Л.В., Чеботарева Н.В. (2006) Проблема серорезистентности у больных сифилисом, леченных по современным методикам. Клин. дерматология и венерология, 2: 101–106.

Чекман І.С., Загородний М.І., Дорошенко А.М. (2009) Металічні наноскорини — експериментально-клінічні основи. Укр. мед. часопис, 70(2): 99–103 (<http://www.umj.com.ua/ukr/archive/70/1397.html>; http://www.umj.com.ua/archive/70/pdf/1397_ukr.pdf).

Чимитова И.А. (2000) Серорезистентный сифилис и обоснование применения цефалоспорины III поколения цефтриаксона в лечении этого состояния: Автореф. ... канд. мед. наук, Москва, 22 с.

Шапошников О.К. (ред.) (1980) Венерические болезни. Медицина, Москва, 534 с.

Юхин Ю.М., Даминова Т.В., Афонина Л.И. и др. (2004а) Синтез соединений висмута (III) для медицины. Химия в интересах устойчивого развития, 12(3):401–408.

Юхин Ю.М., Михайлов К.Ю., Бохонов Б.Б., Ворсина И.А. (2004б) Синтез оксигидроксолаурата висмута (III). Химия в интересах устойчивого развития, 12(3): 409–415.

Юцковский А.Д., Юцковская Я.А., Миловидова Е.В. (2001) К проблеме серорезистентности: теория и практика. Материалы регион. науч.-практ. конф. «Проблемы дерматовенерологии и косметологии на рубеже XXI века», Владивосток, с. 97–101.

Asterita M.F. (1987) Physical exercise, nutrition and stress. Praeger Publishers, 216 p.

Vonamigo R.R., Leite C.S., Wagner M., Bakos L. (2000) Rosacea and *Helicobacter pylori*: interference of systemic antibiotic in the study of possible association. J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol., 14(5): 424–425.

Briand G.G., Burford N., Cameron T.S., Kwiatkowski W. (1998) Defining and controlling the aminoethanethiolate chemistry of bismuth(III): synthesis and comprehensive characterization of the homologous thiolatobismuth series. J. Am. Chem. Soc., 120(44): 11374–11379.

Cantos G., Barbieri C.L., Iacomini M. et al. (1993) Synthesis of antimony complexes of yeast mannan and mannan-derivatives and their effect on Leishmania-infected macrophages. Biochem. J., 289 (Pt. 1): 155–160.

Fang J., Stokes K.L., Zhou W.L. et al. (2002) Nanometer-sized bismuth crystallites synthesized from a high-temperature reducing system. In: H.W. Hahn, R.W. Siegel, C.P. Kubiak et al. (Eds.) Synthesis, Functional Properties and Applications of Nanostructures: 2001 MRS Spring Meeting, San Francisco, CA, Vol. 676, p. Y8.9.1–Y8.9.6.

Greenwood N.N., Earnshaw A. (eds.) (1997) Chemistry of the elements. 2nd ed. Reed Educational and Professional Publishing Ltd., Oxford, 553 p.

Jia R.R., Wu C.P., Yang Y.X. et al. (2005) Preparation of new amino acid complex nanoparticles of bismuth and leucine. Nano Lett., 28(4): 409–412.

Köpf-Maier P., Klappötke T. (1988) Antitumor activity of some organome-tallic bismuth(III) thiolates. Inorg. Chim. Acta., 152(1): 49–52.

Lambert J.R. (1991) Pharmacology of bismuth-containing compounds. Rev. Infect. Dis., 13(Suppl. 8): S691–S695.

Li Y., Wang J., Deng Z. et al. (2001) Bismuth nanotubes: a rational low-temperature synthetic route. J. Am. Chem. Soc., 123(40): 9904–9905.

Mégraud F. (2004) Basis for the management of drug-resistant *Helicobacter pylori* infection. Drugs., 64(17): 1893–1904.

Rebora A., Drago F. (2000) *Helicobacter pylori* and rosacea. J. Am. Acad. Dermatol., 43(5 Pt 1): 884.

Фізико-хімічні та фармакологічні властивості висмута та нановисмута. Перспективи застосування нановисмута в дерматологічній та сифілідологічній практиці

І.С. Чекман, В.І. Степаненко, В.Г. Коляденко, Р.Л. Степаненко, Т.С. Коновалова, О.П. Горпиніч

Резюме. В статті проведено огляд хімічних та фізичних властивостей висмута, а також фармакологічних властивостей лікарських препаратів, що містять солі висмута, при їх застосуванні в терапії деяких захворювань шлунково-кишкового тракту, ряду шкірних захворювань та сифілітичної інфекції. Проведено огляд методів синтезу наночастиць висмута та їх біологічної активності. На сучасному етапі доведено, що лікарські засоби, що містять наночастиці чистого висмута, менше

токсичні та мають ряд інших переваг порівняно з органічними та неорганічними солями висмута. Наночастиці висмута діють в організмі пролонговано на клітинному та молекулярному рівні. Перспективи застосування в медичній практиці, зокрема в дерматології та сифілідології, нових фармацевтичних препаратів, що містять наночастиці висмута, вказують на актуальність розробки методів їх синтезу шляхом нових нанобіотехнологій.

Ключові слова: висмут, нановисмут, синтез, фізіологічна роль, фармакологічна активність, дерматологія, сифілідологія.

Physical and chemical, and pharmacological properties of bismuth and nanobismuth. Prospects of nanobismuth application in dermatology and syphilology

I. S. Chekman, V. I. Stepanenko, V. G. Koladenko, R. L. Stepanenko, T. S. Konovalova, O. P. Gorpinich

Summary. In the article the literature data regarding chemical and physical properties of bismuth and pharmacological properties of drugs contained in bismuth salt used in treatment of some gastrointestinal, dermatological diseases and syphilis infection are presented. The methods of synthesis of nanobismuth particles and their biological activities are summarized. At the modern stage it is proved that drugs contained in nanobismuth are less toxic and have advantage over organical and nonorganical bismuth salts. Nanobismuth particles show prolonged action at the molecular and cellular levels of organism. Future prospects of application in medical practices, particularly in dermatology, of new drugs contained in nanobismuth points on actuality of development of new methods of nanobismuth particles synthesis via new nanotechnology techniques.

Key word: bismuth, nanobismuth, synthesis, physiological role, pharmacological activity, dermatology, syphilology.

Адреса для листування:

Чекман Іван Сергійович
03057, Київ, просп. Перемоги, 34
Національний медичний університет
ім. О.О. Богомольця, кафедра
фармакології та клінічної фармакології
E-mail: chekman_ivan@yahoo.co.uk