

СПЕЦИФИЧЕСКИЕ СОРБЕНТЫ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

В.А. Бурмистров*, Л.Н. Рачковская, М.С. Любарский,
Ю.И. Бородин, В.И. Коненков

ГУ НИИ клинической и экспериментальной лимфологии СО РАМН,
*ООО НПЦ «Вектор-Вита»

Терапия в медицине может осуществляться по двум взаимодополняющим направлениям – введением в организм необходимого и полезного и выведением из организма излишнего и вредного. Преобладает первое направление, но постепенно зреет понимание важности и необходимости второго, свидетельством чего является успешное развитие эфферентных методов в медицине. Дело в том, что организм современного человека и так уже пресыщен различными ксенобиотиками. Это обусловлено ухудшением общего экологического состояния окружающей среды: воздействием промышленных и бытовых загрязнителей, пестицидов, гербицидов, нитратов, нитритов, стимуляторов роста, антибиотиков, других биохимически чужеродных субстанций, электромагнитных полей, и т. д. На фоне такой пресыщенности дополнительное введение в организм еще одного лекарственного препарата может вызвать неадекватную реакцию и привести к отрицательным последствиям вместо ожидаемых положительных. В этой ситуации полезны методы эфферентной медицины, позволяющие корректировать состояние внутренней среды и снижать токсическую нагрузку на организм [1,2].

В настоящее время накоплен большой массив информации по практическому использованию гемо-, плазмо-, энтеросорбции. Критический анализ удачных и неудачных применений сорбционных методов подводит к заключению, что гораздо большая эффективность могла бы быть достигнута при использовании специфических сорбентов. Принципиальным недостатком большинства известных сорбентов является их неселективность. Это значительно осложняет их грамотное и прогнозируемое применение, затрудняет интерпретацию получаемых результатов и может приводить иногда к негативным последствиям, например, из-за

неспецифической сорбции нужных для организма веществ (витаминов, ферментов, гормонов и т. д.).

Дальнейший шаг в развитии методов сорбционной терапии – это придание сорбентам селективности путем иммобилизации на их поверхности специфических лигандов и рецепторов. В качестве таких лигандов может быть использован очень широкий круг соединений: микро- и макроэлементы, кластеры металлов, витамины, ферменты, аффинные рецепторы на конкретные биомолекулы (например, холестерин), адаптогены, БАДы, антибиотики, цитокины, иммуномодуляторы, иммуноглобулины, антигены, вирусы и бактерии или их фрагменты и т. д. Иммобилизация лигандов может быть осуществлена достаточно прочно, так, что они не будут смываться с поверхности сорбента и не попадут в организм (кровь, плазму, например, при гемо- и плазмасорбции). И наоборот, лиганды можно иммобилизовать непрочно, с таким расчетом, чтобы они достаточно легко десорбировались с поверхности сорбента и попадали в организм, например, при энтеросорбции. В этом случае сорбент выполняет функции носителя для доставки, дозированного выделения и пролонгации действия биоактивных лигандов, а также дополнительно выполняет функцию защиты иммобилизованных лигандов от инактивирующих факторов внешней (при длительном хранении) и внутренней (например, желудочного сока) среды. Кроме того, в таком варианте система сорбент-иммобилизованные биокомпоненты обладает определенной буферной емкостью, то есть, работает как склад-депо, из которого организм по мере необходимости выбирает эти компоненты для своих нужд в необходимых количествах, риски передозировок при этом снижаются. Современный уровень развития биотехнологии позволяет проводить иммобилизацию лигандов, целенаправленно регулируя прочность сорбции-десорбции.

Далее коротко рассмотрим некоторые конкретные типы специфических сорбентов, возможные области применения и существующие примеры их практической реализации.

Пероральные иммуносорбенты для профилактики и лечения кишечных инфекций.

В животноводстве, птицеводстве и пушном звероводстве кишечные инфекции являются одной из основных причин гибели

животных и птиц, особенно молодняка. Представляют опасность и наносят значительный ущерб эти заболевания и человеку. Так, по данным ВОЗ, кишечные инфекции (в частности, ротавирусные) являются основной причиной детской смертности в развивающихся странах. Существует большое количество болезней, для которых воротами инфекции и первичным очагом является желудочно-кишечный тракт. Так, из вирусных агентов можно отметить: ротавирусы, параротавирусы, вирусы Норволк и группа ему подобных, коронавирусы, калицивирусы, энтеровирусы, парвовирусы, кишечные аденовирусы, гепатит А и др. Из бактериальных агентов – сальмонелллёз, дизентерия, холера, колибактериоз, хеликобактериоз и т. д. Поскольку вирусы не чувствительны к действию антибиотиков, проблема химиотерапии вирусных инфекций, в отличие от бактериальных, гораздо более сложная [3]. Эта проблема еще и осложняется постоянным ростом доли заболеваний вирусной этиологии по сравнению с заболеваниями бактериальной этиологии в общей структуре инфекционных заболеваний. Поэтому все большее значение приобретает иммунотерапия. По рекомендации ВОЗ одной из важнейших областей применения иммуноглобулинов является профилактика и лечение именно вирусных инфекций, где иногда иммуноглобулины являются единственным эффективным лечебным средством или препаратом экстренной профилактики [4]. Однако для кишечных инфекций традиционное парэнтеральное введение иммуноглобулинов малоэффективно, поскольку антитела, циркулирующие в крови, обладают слабыми защитными свойствами, от болезни защищают преимущественно антитела, находящиеся в просвете кишечника, то есть, непосредственно в воротах инфекции.

Подход по получению перорального иммуносорбента реализован и апробирован на практике в ветеринарном препарате **вирсорб** [5]. Препарат представляет собой энтеросорбент СУМС-1 с иммобилизованными на нем и защищенными от разрушающего действия желудочной среды специфическими иммуноглобулинами. Препарат предназначен для профилактики и лечения заболеваний парвовирусным энтеритом и кишечной формой чумы плотоядных у домашних животных (собак, кошек).

К преимуществам и достоинствам пероральных иммуносорбентов относится следующее:

- Локальная доставка специфических иммуноглобулинов в очаг инфекции, в отличие от инъекции, позволяет достигнуть их большей местной концентрации;
- Пероральная форма использования препарата, в отличие от инъекционной, не приводит к развитию анафилактических реакций, оказывает более щадящее воздействие на иммунную систему, более безопасна и удобна на практике, что расширяет область применения препарата;
- Для исходных иммуноглобулинов требования по чистоте, стерильности более мягкие, чем для инъекционной формы. В качестве источника иммуноглобулинов могут быть использованы гетерологичные гипериммунные сыворотки животных или моноклональные антитела, что удешевляет и решает проблему сырьевой базы иммуноглобулинов;
- Сочетанное действие иммуносорбции и энтеросорбции приводит к синергическому усилению терапевтического эффекта. Эвакуация сорбированных антигенов и токсинов естественным путем снижает нагрузку на органы детоксикации (печень, почки, иммунную систему);
- Универсальность технологии получения пероральных иммуносорбентов позволяет путем варьирования типа антител получать по единой схеме препараты для лечения различных кишечных инфекций.

Пероральные иммуносорбенты хорошо сочетаются с традиционными методами лечения кишечных инфекций и дополняют их. Они удобны как в качестве лечебного, так и в качестве профилактического средства для создания местного пассивного иммунитета при угрозе заболевания в случае неблагоприятной эпидемиологической обстановки.

Большой практический и научный интерес представляет вопрос о возможности использования пероральных иммуносорбентов для активной иммунизации. В этом случае на энтеросорбенте следует иммобилизовать антигены или вакцинные штаммы вируса, и также защищать их от повреждающего действия желудочной среды. Выше перечисленные достоинства и преимущества пероральных иммуносорбентов в той или иной степени применимы и к **пероральным вакцинам** при сравнении их с инъекционными

формами. Однако этот вопрос требует дальнейшей более детальной проработки и исследований.

Иммуногемо(плазмо)сорбенты; аффинные гемосорбенты для экстракорпоральной иммунизации и иммунокоррекции

Иммуносорбция на гемосорбентах с иммобилизованными на них специфическими антителами рассматривается как очень перспективное средство терапии ряда вирусных заболеваний [6,7]. При использовании специфических иммуносорбентов в варианте гемо(плазмо)сорбции снимается проблема защиты специфических лигандов от разрушающего действия желудочно-кишечной среды, хотя и возникают проблемы стерильности и прочности связывания лигандов в целях предотвращения их смыва в кровь. Но эти проблемы достаточно хорошо отработаны в современной биотехнологии и вполне разрешимы. Основные преимущества метода иммуногемосорбции:

- Санация организма от инфекционного агента, снижение фактора антигенного стресса, общего токсикоза и токсического действия комплексов антиген-антитело на иммунную систему и другие органы детоксикации больного;
- Поскольку иммобилизованные антитела не смываются в кровь, для получения иммуносорбентов могут быть использованы гетерологичные иммуноглобулины или высокотитражные моноклональные антитела, что решает проблему сырьевой базы иммуноглобулинов и увеличивает возможности метода.
- В аппаратном и методическом плане процедура иммуногемосорбции не отличается от гемосорбции и проводится на том же оборудовании.

В качестве примера практической реализации метода иммуногемосорбции можно привести иммуногемосорбент на вирус клещевого энцефалита [8]. Иммуносорбент представлял собой известный гемосорбент СУМС-1 с иммобилизованными на нем специфическими иммуноглобулинами. Клиническая апробация полученного иммуногемосорбента показала его высокую терапевтическую эффективность [9,10]. Возможность использования специфического иммуногемосорбента для элиминации HBs-антигена из сыворотки крови больных гепатитом В изучена в работе [11].

Отметим, что гепатит В является глобальной социально-медицинской проблемой, в мире ежегодно от этой инфекции погибает до 2-х млн. человек. Эффективных иммунотерапевтических средств лечения гепатита В явно недостаточно. Инъекционные препараты иммуноглобулинов практически не используются, поскольку создают дополнительную нагрузку на пораженную печень – ведущий детоксикационный орган – и в совокупности с реакциями иммунных комплексов могут спровоцировать и ускорить функциональную блокировку печени с последующим развитием коматозного состояния. В этом плане методы экстракорпоральной иммуносорбции, не приводящие к циркулирующим иммунным комплексам и снижающие нагрузку на органы детоксикации, рассматриваются как весьма перспективные средства как на этапе оперативного лечения острой стадии инфекции, так и на этапе хронизации инфекционного процесса.

Возможности метода могут быть значительно расширены при использовании иммуносорбентов для экстракорпоральной иммунизации и иммунокоррекции. В этом случае на поверхности сорбента следует иммобилизовать антигены и/или иммуномодуляторы. Для экстренной активации клеточных элементов крови и формирования иммунитета циркулирующая кровь больного пропускается через колонку с иммобилизованными на сорбенте компонентами возбудителя инфекции, представляющими собой, например, поверхностные антигены, другие структурные белки, нуклеиновые кислоты вирусных или микробных частиц. Активация иммунокомпетентных клеток происходит через взаимодействие их поверхностных рецепторов с закрепленными на носителе иммуногенными структурами возбудителя. (Переход от объемных концентраций к повышенным поверхностным концентрациям может ускорить процесс). Активация клеток может совмещаться с удалением из крови возбудителя путем связывания его с иммобилизованными антителами. Техническое осуществление экстракорпоральной иммунизации в условиях клиники не будет сильно отличаться от выполнения известных методик гемосорбции, цито- и плазмафереза [1]. Возможность антигенной стимуляции *in vitro* для выработки специфических антител трансплантируемыми клетками крови в эксперименте была показана ранее [12]. Влияние иммуномодуляторов на процесс образования антител *in vitro* следует

из экспериментов [13]. Можно полагать, что экстракорпоральная иммунизация на иммуногенных сорбентах в сочетании с аффиногемосорбцией будет выгодно отличаться от вакцинотерапии и пассивной иммунизации оперативностью и высокой эффективностью:

- с самого начала процедуры одновременно со связыванием и выведением инфекционного возбудителя может быть достигнута комплексная активация иммунитета;
- презентация иммуногенов вне организма на сорбенте свободна от осложнений, связанных с токсичностью вводимых в организм субстанций, с фармакокинетикой и фармакодинамикой накапливающихся в организме лекарственных веществ;
- иммуногены на носителе могут быть использованы в предварительных опытах по активации клеток в условиях инкубации крови пациента *in vitro* с целью выбора состава реагентов, их количества и времени экспозиции для эффективной активации иммунитета и, возможно, для использования антиген-активированной крови или ее иммунокомпетентных элементов путем обратного переливания в качестве аутотрансплантата для лечения пациента.

Для получения иммуносорбентов на первых порах могут быть использованы уже существующие гемосорбенты, что значительно упрощает ситуацию. В перспективе возможна разработка новых, более совершенных носителей, удовлетворяющих требованиям, предъявляемым к гемосорбентам: совместимость с кровью, тромборезистентность, оптимальная пористая структура, низкое гидродинамическое сопротивление, носитель не должен травмировать форменные элементы крови, не выделять токсические и пылевые вещества. Кстати, возможно и при обычной гемосорбции, на обычных гемосорбентах, происходит не только детоксикация, но и экстракорпоральная активация иммунитета в той или иной мере. Именно этим могут быть объяснены гораздо более значимые положительные эффекты, наблюдаемые при гемосорбции, чем те, которые могли бы быть объяснены простым и обычно незначительным уменьшением концентрации токсинов в крови.

Разработка способов получения новых иммунотерапевтических средств на сорбентах, изучение ускоренного формирования

иммунитета путем экстракорпоральной иммунизации и иммунокоррекции его отдельных звеньев, клиническая апробация новых средств, в первую очередь инкубацией крови *in vitro* при изучении различных инфекций, и затем в интенсивной терапии по показаниям – пока это лимитирующие этапы на пути организации производства и широкого применения новых лечебных средств и процедур в практике здравоохранения. Решение этих проблем могло бы значительно расширить возможности эффективной клинической помощи инфекционным больным.

Пероральные сорбенты как матрицы для микрокапсулирования

В последнее время для направленной доставки в кишечник различных лекарственных препаратов используются капсулы с кишечнорастворимой оболочкой. Более продвинутый вариант такой технологии – это микрокапсулирование, когда вместо одной большой капсулы используется множество маленьких. Гранула сорбента с хорошо развитой пористой структурой по существу уже является почти готовой микрокапсулой. С использованием сорбента технология микрокапсулирования значительно упрощается. В качестве одного из вариантов практической реализации такого подхода можно привести иммобилизованные пробиотики, рассмотренные далее.

Пробиотики, иммобилизованные на энтеросорбентах

Несмотря на широкий выбор как профилактических, так и лечебных препаратов, актуальность проблемы дисбактериозов и связанных с ними кишечных дисфункций и общих заболеваний не снижается, а, наоборот, растет. По оценкам специалистов, до 90 % населения России охвачено теми или иными формами дисбактериозов [14]. Это связано с ухудшением экологической обстановки, неконтролируемым применением антибактериальных препаратов, ростом стрессорных воздействий, снижением качества пищевых продуктов. Это обуславливает актуальность новых препаратов, предназначенных для профилактики и лечения дисбактериозов и способных эффективно работать в условиях мощного экологического прессинга. В качестве таковых могут

рассматриваться иммобилизованные пробиотики, которые по своей эффективности значительно превосходят широко распространенные в настоящее время жидкие или сухие концентраты бифидо- и лактобактерий.

Эти препараты представляют собой живые клетки бифидо- и/или лактобактерий, иммобилизованные на поверхности энтеросорбента и лиофильно высушенные. Предназначены для нормализации эндоекологии и микробиоценоза желудочно-кишечного тракта организма, восстановления и коррекции микрофлоры кишечника. Терапевтический и профилактический эффект продукта обусловлен совместным действием живых клеток бактерий, иммобилизованных на энтеросорбенте, и защитными и детоксикационными свойствами самого энтеросорбента. Иммобилизованные бактерии более устойчивы к инактивирующим факторам внешней среды и желудочно-кишечного тракта, что повышает их сохранность при длительном хранении и при прохождении через желудок. Это обеспечивает более высокую степень колонизации кишечника при использовании данного продукта по сравнению с жидкими концентратами бифидо- и лактобактерий. Энтеросорбент, помимо функции доставки бактерий в кишечник, выполняет и детоксикационную функцию: путём активного поглощения токсинов снижает как местный, так и общий токсикоз, уменьшает метаболическую нагрузку на органы детоксикации (печень, почки, иммунную систему). Всё это приводит к синергетическому усилению терапевтического эффекта.

В качестве примеров практической реализации данного подхода можно привести препараты бифидумбактерин форте, биосорб-бифидум, литовит С. Бифидумбактерин форте [15] представляет собой бифидобактерии, иммобилизованные на активированном угле и лиофильно высушенные. В препарате биосорб-бифидум вместо активированного угля использован энтеросорбент СУМС-1 [16]. Этот сорбент, по сравнению с активированным углем, более приемлем для получения иммобилизованных препаратов. В отличие от тонкопористого активированного угля, СУМС-1 имеет развитую структуру макро-, мезо- и микропор, не забивается в верхних отделах кишечника, работает по всей длине желудочно-кишечного тракта. Поверхность СУМСа обладает определенными буферными антацидными свойствами, что дополнительно защищает

иммобилизованные клетки от повреждающего действия желудочной среды. В препарате литовит С в качестве носителя для бактерий используется комбинированная матрица «литовит», представляющая собой специальным образом приготовленную смесь минерального компонента (цеолитов) и пищевых волокон (пшеничные и ржаные отруби) [17]. В дополнение к функции энтеросорбции минеральный компонент литовита С способствует нормализации микро- и макроэлементного состава как на местном уровне, так и на уровне макроорганизма (цеолиты – хорошие ионообменники). Пищевые волокна дополнительно способствуют нормальному функционированию пищеварительной системы. Это повышает эффективность препарата. Литовит С является биологически активной добавкой к пище (Рег. № 77.99.19.3.У.1377.8.04) и рекомендован в качестве средства, улучшающего функциональное состояние желудочно-кишечного тракта и источника эубиотиков.

Серебросодержащие энтеро- и аппликационные сорбенты.

Интерес к разработкам и применению серебросодержащих препаратов в медицинских целях во всем мире постоянно растет [18]. Это обусловлено чрезвычайно ценным комплексом терапевтических свойств, присущих современным препаратам серебра:

- широкий антибактериальный спектр в отношении патогенной флоры, в том числе антибиотикоустойчивой;
- наличие вирулицидной и фунгицидной активности, что особенно ценно в случае ассоциаций бактериальной и вирусной или грибковой инфекции;
- хорошо выраженное противовоспалительное и ранозаживляющее действие;
- относительно низкая стоимость препаратов.

Иммобилизация серебросодержащих комплексов на поверхности энтеро- или вальверосорбентов позволяет получать целый спектр новых комплексных препаратов, сочетающих в себе сорбционные свойства и качества, присущие препаратам серебра. Такой подход позволяет оптимизировать и минимизировать расход серебра и, в ряде случаев, повысить удельную активность серебра за счет перехода от объемных концентраций к поверхностным. Перечень модифицированных серебром зарубежных препаратов

достаточно обширен и включает в себя в том числе перевязочные средства и гигиенические продукты [19]. Из отечественных препаратов кратко остановимся на препаратах, получаемых с использованием арговита – *СИАЛ-С, Серебряная пудра, арголит*.

Арговит представляет собой нанокластеры серебра, стабилизированные поливинилпирролидоном. По данным физико-химических методов исследования (электронная микроскопия ЭМ, метод малоуглового рентгеновского рассеяния ММУРР, электронная спектроскопия в различных вариантах) средний размер первичных кластерных частиц серебра в арговите составляет 15-20 ангстрем [20]. Препарат обладает широким спектром антимикробного действия в отношении грамположительных и грамотрицательных, аэробных и анаэробных, спорообразующих и аспорогенных бактерий в виде монокультур и микробных ассоциаций, включая антибиотикоустойчивые госпитальные штаммы. Проявляет вирулицидную и фунгицидную активность, оказывает выраженное противовоспалительное действие. Перорально в виде разбавленных водных растворов арговит используется для профилактики и лечения кишечных инфекций различной этиологии у всех видов животных и птиц без каких-либо ограничений на производимую от них продукцию. В качестве источника серебросодержащей субстанции применяется для получения различных серебросодержащих препаратов (гель, крем, мазь, пудра и т.д.) [18, 21].

Пудра-сорбент СИАЛ-С представляет собой пудру-сорбент СИАЛ, модифицированную арговитом [22]. В Серебряной пудре вместо СИАЛа использован косметический каолин. Совместное действие комплекса серебра и адсорбционных свойств пудры обуславливают бактерицидные, противовоспалительные, детоксикационные качества препаратов. Арголит – комплексный серебросодержащий аппликационный препарат - вульнеросорбент. Представляет собой модифицированный арговитом природный цеолит с оптимальным гранулометрическим составом. Совместное синергетическое действие серебра и адсорбционных и ионообменных свойств цеолита обуславливают высокую эффективность препарата [19].

Заключение

Резюмируя выше приведенные материалы, можно отметить, что подход, основанный на придании сорбентам специфических свойств

путем иммобилизации на их поверхности различных лигандов и лекарственных субстанций, является перспективным. Он позволяет снижать или даже устранять негативное воздействие на организм этих субстанций. С использованием такого подхода достаточно быстро на основе уже существующих препаратов могут быть получены профилактические и лечебные комплексные препараты с повышенной эффективностью.

Литература

1. Лопаткин Н.А., Лопухин Ю.М. Эфферентные методы в медицине. М.: Медицина, 1989.
2. Бородин Ю.И., Любарский М.С., Летягин А.Ю. и др. Сорбционно-аппликационные и лимфотропные методы в комплексном лечении ожогов. Новосибирск: СибВО, 1995, 142с.
3. Букринская А.Г. Вирусология. – М.- Медицина, 1986 , с. 150-158.
4. Кострова О.М., Алешкин В.А. Иммуноглобулины для профилактики и лечения вирусных инфекций // Иммунология. – 1995. - № 6, с. 6-11.
5. Бурмистров В.А. Применение специфических иммуносорбентов в качестве лечебных и профилактических средств при парвовирусном энтерите // Материалы 1-й Региональной конференции по болезням мелких домашних животных. – Новосибирск. – Институт экспериментальной ветеринарии Сибири и Дальнего Востока, 1996, с. 48 – 51.
6. Алексейчук В.С., Петрунин Д.Р., Лопухин Ю.М. Перспективы использования экстракорпоральной иммунокоррекции в комплексном лечении СПИД // Иммунология. – 1991. № 3, с. 17-21.
7. Жданов В.М., Ананьев В.А., Стаханова В.М. // Вирусные гепатиты. – М. – 1986. с. 134 – 152.
8. Бурмистров В.А., Репина В.В., Рачковская Л.Н. и др. Специфический иммуногемосорбент для элиминации вируса клещевого энцефалита из биожидкостей // Матер. Межд. симп. «Проблемы клинической и экспериментальной лимфологии». – Новосибирск. – 1996, с. 49 – 50.

9. Ровина А.К., Черницина Л.О., Рачковская Л.Н. и др. Применение иммуногемосорбции у больных с тяжелыми формами клещевого энцефалита // Матер. Межд. симп. «Вирусные, риккетсиозные и бактериальные инфекции, переносимые клещами». – Иркутск. – 1996, с. 139 – 140.
10. Рачковская Л.Н. Углеродминеральные сорбенты для медицины. – Новосибирск. – 1996, с.131 – 132.
11. Бурмистров В.А., Репина В.В., Рачковская Л.Н. и др. Иммуногемосорбенты для экстракорпорального удаления HBs-антигена из крови больных гепатитом В // Матер. Межд. симп. «Проблемы клинической и экспериментальной лимфологии». – Новосибирск. – 1996, с. 45 – 48.
12. Петров Б.В., Хаитов Р.М., Манько В.М., Михайлова А.А. Контроль и регуляция иммунного ответа. – Москва. - 1981г.
13. Пинегин Б.В., Черноусов А.Д. и др. Продукция иммуноглобулинов *in vitro* лимфоцитами периферической крови и влияние на нее иммуномодуляторов у больных с дефицитами антителообразования. – Иммунология, № 1, 1991, с.50 – 53.
14. Резолюция Всероссийской научно-практической конференции «Дисбактериозы и эубиотики». – ЖМЭИ, № 5, 1996. с.124 – 125.
15. Григорьев А.В., Бондаренко В.М., Абрамов Н.А. и др. Разработка и клиническая оценка пробиотика «бифидумбактерин форте». – ЖМЭИ, № 3, 1997, с. 92-96.
16. Бурмистров В.А., Бородин Ю.И., Рачковская Л.Н. и др. Комплексный препарат биосорб-бифидум для профилактики и лечения дисбактериозов // Матер. 8-й науч.-практ. конф. «Актуальные вопросы современной медицины». – Новосибирск. – 1996, с.429 – 430.
17. Новоселова Т.И., Новоселов Я.Б., Таврилова О.А. и др. Литовит // Под ред. проф. Бгатова В.И. и проф. Блажитко Е.М. Новосибирск
18. Блажитко Е.М., Бурмистров В.А., Колесников А.П., Михайлов Ю.И., Родионов П.П. – Серебро в медицине. – Новосибирск, Наука-Центр, 2004, 254с.
19. Родионов П.П., Одегова Г.В., Бурмистров В.А. и др. Лекарственные препараты серебра на органических и

- неорганических носителях // Матер. науч.-практ. конф. «Серебро и висмут в медицине». – Новосибирск, 2005, с. 87 – 104.
20. Одегова Г. В., Бурмистров В.А., Родионов П.П. – Исследование состояния серебра в серебросодержащих антибактериальных препаратах арговит и аргогель / «Применение препаратов серебра в медицине». – Сб. трудов по материалам научно-практической конференции «Новые химические системы и процессы в медицине», под ред. Е. М. Блажитко, Новосибирск, 2004, стр. 58 – 63.
21. Применение препаратов серебра в медицине. – Сб. трудов по материалам научно-практической конференции «Новые химические системы и процессы в медицине», под ред. Е.М. Блажитко, Новосибирск, 2004, 115 с.
22. Бородин Ю.И., Бурмистров В.А., Рачковская Л.Н. – Использование серебросодержащих композиций в лечебной косметологии, медицине // Матер. науч.-практ. конф. «Новые химические системы и процессы в медицине». – Новосибирск, 2002, с.219 – 223.