

ПРИМЕНЕНИЕ ЗОЛОТА В МЕДИЦИНЕ: ПРОШЛОЕ, НАСТОЯЩЕЕ И БУДУЩЕЕ

Часть I. ИСТОРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ЗОЛОТА И ЕГО СОЕДИНЕНИЙ

Р.И. Довнар; С.М. Смотрин, д.м.н., профессор

Кафедра хирургических болезней №2 с курсом урологии
УО «Гродненский государственный медицинский университет»

Золото используется человечеством в медицине на всем протяжении истории цивилизации: от защитных золотых амулетов до современных наночастиц золота. Статья представляет собой обзор литературы по использованию золота в медицине. Она отражает основные исторические вехи. На всём протяжении истории человечества золото высоко ценилось в обыденной жизни и неоднозначно воспринималось с началом его использования в медицине научными кругами, вызывая бурю споров и появление подчас противоположных мнений. В 20 веке появились контролируемые клинические испытания, что позволило научно обосновать, подтвердить одни и опровергнуть другие преимущества золота.

Ключевые слова: золото, соединения золота, медицина.

Gold has been used in medicine throughout the history of human civilization: starting from protective gold amulets to contemporary gold nanoparticles. The article is the literature data review on gold use in medicine. It reflects basic historical landmarks. Throughout human history gold has been of high value in everyday life and had controversial attitude in scientific circles since it being used in medicine, giving rise to a storm of controversies and arguments. Controlled clinical trials had appeared in the 20th century, it allowed scientifically to ground, to confirm some advantages of its use and to refute the opposite ones.

Key words: gold, gold compounds, medicine.

Одним из веществ, которое притягивает к себе внимание на протяжении всего периода существования человечества, является золото. Мистицизм, окружающий данный металл и его особые физические свойства, прежде всего отсутствие подверженности коррозии, что символизировало бессмертность, а также ковкость, тягучесть, высокая теплопроводность заставляли исследователей искать его медицинское применение [15, 16]. И хотя не всегда эти попытки поиска были успешными, они внесли свой вклад в развитие фармакологии и клинической медицины.

Золото, в многообразии форм, применялось в медицине на всем протяжении истории цивилизации [2, 3]. Свидетельства наиболее раннего медицинского использования золота относятся к 2500 г. до н.э. в Китае. Вероятнее всего, именно в Китае зародилась идея, что растворимое золото может быть «эликсиром жизни» [15]. Алхимики древнего Китая верили, что, поедая золото, человек может получить вечную жизнь и стать бессмертным с почти неограниченной силой [19]. В это же время в Индии коллоидное красное золото («Swarna Bhasma»: Swarna означает золото, Bhasma – пепел) применялось для омоложения и ревитализации в пожилом возрасте [22, 23], а киноварь золота («Makaradhwaaja») применялась как лекарство для восстановления энергетики организма [21].

Во всем древнем мире золото в форме ожерельев и амулетов использовалось религиозно-волшебными целителями в качестве защиты здоровья от злых духов или заклинаний, могущих вызвать болезнь [34]. Использование золота в медицине из-за его религиозно-магических сил продолжалось в течение всей классической античности до нашей эры [14]. Однако этот благородный металл фактически не применялся в рациональной терапии, за исключением использования золотой проволоки при переломах нижней челюсти (Hippocratic Corpus – тело Гиппократова с латинского) (5 век до н.э.) [24]. Диоскорид

(Dioscorides), греческий врач, в 1 веке н.э. в своем труде «Materia Medica» упоминает, что золото в форме порошка может использоваться в качестве антидота при отравлении ртутью [37]. В первом столетии н.э. Плиний (Pliny) пишет о том, что золото излечивает свищи и геморрой. Он также приводит мнение энциклопедиста первого столетия до н.э. Маркуса Варро (Marcus Varro) о том, что бородавки могут быть излечены растиранием их золотом [5].

Широкое медицинское применение золота в древности было ограничено отсутствием способа его растворения. Физические свойства золота, придающие ему внешние притягательные свойства, сделали его сложным для медицинского применения.

В Римской империи и в средние века применение золота в медицине было незначительным. Достижения металлургии позволяли ремесленникам производить только золотые амулеты для сдерживания злых духов, которые могли принести болезнь [27].

С расцветом Ислама на Ближнем Востоке исламская культура сохранила достижения медицины и результаты исследований алхимиков классической цивилизации, продолжая и развивая их. Однако исламские врачи также мало использовали золото в медицине. Из исторических источников установлено, что известный врачеватель востока Аль-Кинди (Al-Kindi) около 870 н.э. [20] применял золото для покрытия пилюль. Это было сделано как для улучшения их внешнего вида, так и для повышения лечебных свойств лекарств [43].

Дальнейшие попытки применения золота в медицине в Европе были связаны с открытием эры питьевого золота и продолжения исследований по поиску эликсира жизни на основе золота [27].

Термин «питьевое золото» («aurum potabile» (лат.)) ввел Перацельс. Он применялся в отношении растворов, пригодных для применения внутрь, в которых, как считалось в то время, содержится золото в растворимой фор-

ме. Существовало мнение, что питьевое золото, принятое внутрь в малых дозах, излечивает все болезни, омолаживает старое тело и делает жизнь более продолжительной [27].

Алхимики поздних средних веков и раннего ренессанса искали эликсир молодости через использование техники дистилляции, взятой из арабских рукописей. К середине 12 столетия европейские алхимики были способны перегонять спирт, а к середине 13 столетия итальянские врачи начали назначать его как лекарство. Производя поиск путей очистки ртути и серы (арабские компоненты золота), европейские алхимики сконцентрировались на дистилляции полезных ископаемых [25]. Научившись получать концентрированные неорганические хлористоводородную и азотную кислоты, алхимики получили при смешивании их в пропорциях 3 : 1 или 4 : 1 растворитель золота (королевский растворитель золота, царская водка). С его помощью алхимики надеялись изучить секреты, скрытые внутри «чистейшего земного вещества» и, возможно, извлечь эликсир, который мог бы превратить любой металл в золото или мог бы восстановить потерянную молодость пожилым людям.

В этот период развития медицины наиболее активно пропагандировал питьевое золото, как лекарство, Вилланов Арнальд (1235-1311), ссылаясь на то, что «оно неизменно, нерастворимо, не портится – чудо природы. Оно помогает зрению и выше всего чистит и очищает вещество сердца» [27]. Арнальд рекомендовал получать питьевое золото путем охлаждения нагретой золотой пластинки в сосуде с вином четыре или пять раз [41].

Швейцарский медицинский врач Парацельс (1493-1541), следуя Арнальду, также рекомендовал питьевое золото в качестве лечения различных недугов. Например, в лечении меланхолии он предписывал питьевое золото, т.к. оно делает сердце счастливым [36].

Вместе с тем, в эти же годы большое количество медицинских практиков решительно возражали Парацельсу и выступали против применения питьевого золота в лечении больных, аргументируя это тем, что внутреннее потребление золота опасно и может нанести вред [43].

На рубеже 17 столетия дальнейший прогресс в химической науке способствовал возникновению дискуссии о ценности и вредности химических приготовленных препаратов, в том числе и на основе золота. Это принесло определенную степень стандартизации в их приготовление и рациональную оценку.

В начале 17 столетия золото начало появляться в официальных сборниках лекарств (фармакопеях). Под влиянием немецких алхимиков, особенно Кролла [44], немецкая фармакопея приняла несколько различных препаратов золота [43]. В Англии первая «Pharmacopoea Londinensis» зарегистрировала золото как важное медицинское лекарство [45].

К середине 17 столетия сторонники золота получили тщательно продуманное объяснение его предположительной эффективности. Большинство врачей предполагали о «сердечности» золота, что означало его успокаивающий или целительный эффект на сердце. Такой подход к оценке медицинской ценности золота исходил из веры алхимиков в то, что «золото представляет силу солнца на Земле, а сердце является эквивалентом солнца, теплотой тела» [32]. Nicholas Culperer пропагандировал идею медицинского использования золота и опубликовал на эту тему книгу. В ней он рекомендовал употреблять напиток из золота при «сердечных» болезненных состояниях, вызванных «снижением жизненного или жи-

вотного душевного начала», к которым он относил меланхолию, обморок, нервное возбуждение и эпилепсию [36].

Обычные препараты медицинского золота с этого периода развития медицины разделились на три группы.

Первую группу составили препараты коллоидного золота [30].

Вторая группа была представлена популярным препаратом фульминат золота (гремучее золото). Врачи предписывали ему потогонные, а также успокаивающие свойства. Однако использование фульмината золота было ограниченным из-за его явной токсичности и взрывоопасности [30]. В частности, гремучее золото ($\text{Au}(\text{NH}_3)_2(\text{CN})_2$) в виде порошка легко взрывается от удара, толчка или при нагревании до 145°C [1].

В третью группу вошли питьевые продукты золота. Они состояли из продуктов дистилляции растворов золота или растворов, в которых, как считалось, должно содержаться золото [30]. Вместе с тем, к концу 17 столетия врачи пришли к заключению, что препараты золота оказались или слишком едкими (хлориды золота), или слишком опасными (гремучее золото), или инертными (коллоидные и препараты алхимиков). Одновременно развитие научной химии под влиянием таких людей, как Йохан Глаубер (1604-1679), Роберт Бойли (1627-1687) и Николас Лемери (1645-1715) рассеяло утверждения алхимиков касательно целесообразности клинического применения медицинского золота. Это привело к тому, что медицинское использование золота в 18 веке снизилось почти до нуля. Как сказал выдающийся датский врач Герман Бурхаве (1668-1738) в одной из своих лекций, «золото хорошо известно в мире, но незначительно используется в медицине, исключая хвастовство. Тонкое листовое золото предположительно имеет силу, но желудок на него не реагирует. Порошок называемый Pulvis Fulminans [фульминат золота] является только любопытством... питьевое золото или настойка Бога также лениво используется в медицине. Но современная практика мудро отклонила оба» [34].

К концу 18 века роль золота в терапии достигла такой низкой точки, что великий медицинский классификатор Виллиам Куллен даже не упомянул в его «Трактате Materia Medica» [24]. К началу 19 века многие фармакопеи исключили золото из списка своих лекарств или включили только тонкое листовое золото для золочения пилюль [24]. Однако в 1811 году французский врач из Монтпеллера Чрестин опубликовал книгу, в которой раскрыл новые преимущества применения золота в медицине [43]. Чрестин экспериментировал с наружным применением медикаментов для лечения внутренних болезней, которое предполагало растирание порошкового лекарства на открытой пузырками или волдырями коже и языке. Работая в благоприятном клиническом окружении постреволюционной Франции, Чрестин использовал двойной хлорид золота и натрия в лечении сифилиса, предполагая, что оно должно иметь действие, схожее со ртутью. Он считал, что раз золото тяжелее ртути, то оно должно быть более эффективным против сифилиса [43]. Проведя клинические испытания, Чрестин пришел к выводу, что золото немного лучше ртути в лечении вторичного сифилиса и вызывает значительно меньше побочных эффектов. После достигнутого успеха в лечении сифилиса он испытал двойной хлорид золота и натрия на пациентах с другими болезнями и сообщил о клинических случаях излечения зоба и золотухи [43]. Вскоре после публикации опытов Чрестина с двойным хлоридом золота и на-

триа новый метод лечения сифилиса был протестирован в Нью-Йоркской больнице с получением положительного результата [43]. Однако новое медицинское применение золота в медицинских кругах было встречено с недоверием и неприятием. Когда другие врачи попытались перепроверить результаты Чрестина, их постигла неудача. В дополнение было показано, что у больных сифилисом, пролеченных в больнице Нью-Йорка, симптомы заболевания возникли повторно. Наконец, были высказаны опасения о вредности предлагаемого лечения в связи с токсичностью двойного хлорида золота и натрия [43]. Однако, несмотря на имеющиеся отрицательные отзывы о клинической эффективности препаратов золота в лечении сифилиса, соли золота вновь стали упоминаться в фармакопее. Так, в «Фармакопее США» 1820 г. издания хлорид золота появляется под названием «солянокислое золото» [44].

В течение второй половины 19 столетия европейские врачи продолжали использовать препараты золота по постоянно увеличивающимся показаниям. В это же время интерес американских врачей к золоту падал до 90-х годов 19 столетия [43]. Затем американские врачи поддержали идею лечения препаратами золота, ссылаясь на положительные сообщения из Европы [41], а также на обнадеживающие результаты лечения золотом больных алкоголизмом, полученные доктором Кили в американском городе Двите.

Доктор Кили в лечении больных алкоголизмом полагался на моральное уговаривание и множественные инъекции низких доз двойного хлорида золота и натрия. Результаты лечения алкоголизма двойным хлоридом золота и натрия были настолько впечатляющими, что по всей территории США стали открываться лицензированные филиалы клиники доктора Кили [6]. В них пролечилось около 100 000 больных [9]. Однако после смерти доктора Кили интерес к использованию двойного хлорида золота и натрия при алкоголизме постепенно угас. Это было связано с тем, что доктор Кили, очевидно, унес в могилу точную формулу его средства от алкоголизма. Вероятнее всего, он назначал двойной хлорид золота и натрия в гораздо большей дозировке, чем кто-либо до или после него [6].

В конце 19 столетия наряду с двойным хлоридом золота и натрия в клинической медицине в Европе и Америке стал применяться бромид золота. Врачи того времени предполагали, что это вещество объединило «питательные» силы золота с седативным эффектом бромида [33]. В случаях, показанных для назначения бромидов, особенно эпилепсии, клинический эффект лечения достигался до развития у пациентов значительных побочных эффектов, ассоциируемых с бромизмом [33].

Таким образом, в 19 столетии препараты золота применялись в лечении сифилиса и алкоголизма, морфиновой наркомании, преждевременного старения, нефрита, анемии, невралгии, волчанки и даже хронической диспепсии [33]. Однако в большинстве вышеперечисленных случаев золото было только вторичным лекарством, поддержкой, если стандартное лечение оказывалось не эффективным [33].

20 столетие характеризовалось интенсивным применением золота в медицине. Начало этому было положено ещё в XIX веке открытием в 1890 году немецким бактериологом Робертом Кохом бактериостатического эффекта *in vitro* цианида золота по отношению к бактерии туберкулеза [17]. В конце 20-х годов 20 века золото применялось в лечении больных ревматоидным артритом,

что обосновывалось врачами существующей теорией его туберкулезного происхождения [13]. Вместе с тем, после тридцатилетних клинических исследований эта теория была признана неправильной, но эффективность соединений золота при ревматоидном артрите получила подтверждение [13]. Наиболее ранними соединениями золота, применяемыми для лечения ревматоидного артрита, были тиолаты золота, такие как ауриотомалат натрия и ауриоглюкоза [13]. Эффективность препаратов золота при артрите [12] способствовала поиску его оральной биодоступного препарата с улучшенной фармакокинетикой и уменьшенной токсичностью. Оно было представлено в 1985 году и получило название ауранофин [29].

С конца 20-х годов 20 столетия препараты золота стали использоваться для лечения множества других ревматических заболеваний, включая псориаз, ревматоидный артрит, ассоциированный с псориазом, ювенильный артрит, рецидивирующий ревматизм и дискоидная красная волчанка [10]. Обнадеживающие результаты были получены также при лечении различных воспалительных заболеваний кожи, таких как пузырчатка, крапивница и псориаз [29].

В 20 столетии в медицине стало применяться радиоактивное золото-198 в лечении злокачественных опухолей. Представленное Хан с соавторами [35] коллоидное золото-198 особенно удобно при внутрисполостном применении: оно химически инертно, ингибирует формирование полостной жидкости и имеет относительно короткий период полураспада (2,7 дня) [35].

Установлена и противомаларийная активность препаратов золота. Было показано, что ауранофин ингибирует рост *Plasmodium falciparum*, возбудителя малярии [26]. По всей видимости, он действует как потенциальный ингибитор тиоредоксин редуктазы, вызывая значительный внутриклеточный окислительный стресс. Сочетание артемисинина (противомаларийного препарата) с ауранофином проявляет дополнительный противомаларийный эффект [26].

Золото нашло применение и в лечении ВИЧ-инфекции. Трабер и соавт. [4] сообщили, что ауриоглюкоза значительно ингибирует индуцированную TNF- α репликацию ВИЧ-1 в латентно-инфицированных клетках и эффективен как ингибитор репликации ВИЧ-1 в клетках OM10.1 и Ach2. Электронно-микроскопические исследования, наряду со специфическим контрастированием, выявили накопление металлического золота в инфицированных клетках, указывая на то, что моновалентный препарат золота ауриоглюкоза является потенциально полезным веществом для лечения пациентов, зараженных ВИЧ [4].

Соединения золота не только, как было описано выше, подавляют рост палочки туберкулеза *in vitro* [17], малярийного плазмодия [26], но и обладают противогрибковым и противомикробным действием в отношении ряда грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов [18, 38]. В то же время механизм противомикробного действия не изучен.

Соединения золота эффективны при лечении бронхиальной астмы [40], болезни Чагаса [42].

Наиболее изученными из применяемых в медицине препаратов золота являются ауриоглюкоза, ауриотомалат натрия (натриевая соль ауриотомалатной кислоты), ауранофин (триэтилфосфин золота). Первые два назначаются только парентерально, а ауранофин – внутрь. Следует подчеркнуть, что точный механизм их как лечебного, так и токсического действия полностью не рас-

крыт, несмотря на пятидесятилетнюю историю их применения в медицине. Остаются открытыми вопросы токсичности и побочного действия длительного применения или применения значительных доз препаратов данного металла.

Токсичность золота наиболее изучена на примере ауриотиоглюкозы, ауриотиомалата натрия и ауранофина. Побочные реакции при применении данных препаратов испытывают до 30 % больных [7]. Более половины всех побочных эффектов составляют дерматологические проявления. Вторыми по частоте встречаемости являются гастроинтестинальные осложнения, прежде всего, диарея и жидкий стул. Выведение из организма препаратов золота происходит главным образом с мочой (более 70%). Наиболее распространенным осложнением со стороны почек является протеинурия, полностью разрешающаяся после прекращения терапии в срок от нескольких недель до 2 лет [39]. Процесс выведения препаратов золота из организма занимает длительное время. Во время первой недели с мочой выделяется от 12 до 30% золота, к концу второй – 34%, и 43% – к концу четвертой недели [28].

В литературе встречается описание единичных случаев более серьезных осложнений: легочный фиброз, энтероколит, нефротический синдром, апластическая анемия, тромбоцитопения, лейкопения, токсический эпидермальный некролиз [28]. При длительном применении высоких доз препаратов золота, когда суммарная доза за весь период лечения более 50 мг/кг [11], может развиваться кризис – изменение окраски кожных покровов от серо-синего до фиолетового [11]. В первую очередь изменяют окраску участки кожи, подверженные инсоляции [11].

При лечении кормящей матери препаратами золота последние выявляются в грудном молоке, а также в слюворотке и эритроцитах ребенка [8]. Соединения золота способны проникать через плаценту [31]. Поэтому беременность и лактация являются противопоказаниями для терапии препаратами золота [28]. Нефротоксические медикаменты (аминогликозиды, амфотерицин Б, радио-контрастные вещества и другие) могут изменять выведение золота почками и, соответственно, влиять на возникновение токсических реакций [28].

Таким образом, в настоящее время хризотерапия (или ауротерапия) – лечение препаратами, основанными на золоте (от греческого слова *chrysos* – золото и от латинского *aurum* – золото) является признанной частью современной медицины. Положительный эффект препаратов золота доказан при лечении целого ряда заболеваний, отличающихся по причинам и механизму развития. Вместе с тем, остаются открытыми вопросы механизма их воздействия на организм больного. До конца не изучены и возможные токсические воздействия препаратов золота, а следовательно, и механизмы развития токсических реакций. Кроме того, усилия большинства исследователей по использованию препаратов золота в медицине в 20 столетии были посвящены изучению его эффективности при лечении ревматических заболеваний. В то же время противомикробные свойства соединений золота изучены недостаточно. Это является особенно актуальным в последнее время в связи с появлением полиантибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов. Большие перспективы в этом научном проекте представляются в связи с интенсивно развивающимися в течение последних лет нанотехнологиями. Возможности современных нанотехнологий позволяют перевести золото в

наносостояние, что может придать новые или усилить некоторые из его свойств. Исследования в данном направлении являются весьма перспективными.

Литература

1. Руководство по химическому анализу платиновых металлов и золота / С.И. Гинзбург [и др.]; Академия Наук СССР Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова; под общ. ред. С.И. Гинзбурга. – Москва: Наука, 1965. – 319 с.
2. A selective CO sensor using Ti-doped γ -Fe₂O₃ with coprecipitated ultrafine particles of gold / T. Kobayashi [et al] // *Sensors and actuators*. – 1988. – Vol. 13, № 4. – P. 339-349.
3. An IR study of CO-sensing mechanism on Au/ZnO / F. Boccuzzi [et al] // *Sensors and actuators B: Chemical*. – 1995. – Vol. 25, № 1 – 3. – P. 540 – 543.
4. Anti-rheumatic compound aurothioglucose inhibits tumor necrosis factor- α -induced HIV-1 replication in latently infected OM10.1 and Ach2 cells / K.E. Traber [et al] // *International immunology*. – 1999. – Vol. 11, №2. – P. 143-150.
5. Bailey, K.C. The elder Pliny's chapters on chemical subjects. Vol. 1 / K.C. Bailey. – London: Arnold, 1929. – 249 p.
6. Barclay, G.A. The Keelley liague / G.A. Barclay // *Journal of the Illinois State historical society*. – 1964. – Vol. 57, №4. – P. 341-365.
7. Best, S.L. Gold drugs: mechanism of action and toxicity / S.L. Best, P.J. Sadler // *Gold bulletin*. – 1996. – Vol. 29, № 3. – P. 87-93.
8. Blau, S.P. Metabolism of gold during lactation / S.P. Blau // *Arthritis & rheumatism*. – 1973. – Vol. 16, № 6. – P. 777-778.
9. Blocker, J.S. Alcohol and temperance in modern history: an international encyclopedia / J.S. Blocker, D.M. Fahey, I.R. Tyrrell. – Santa Barbara: ABC-CLIO, 2003. – 758 p.
10. Champion, G.D. The gold complexes / G.D. Champion, G.G. Graham, J.B. Ziegler // *Bailliere's clinical rheumatology*. – 1990. – Vol. 4, №3. – P. 491-534.
11. Chrysisis resulting from gold therapy in rheumatoid arthritis / V.L. Beckett [et al] // *Mayo clinic proceedings*. – 1982. – Vol. 57. – P. 773-777.
12. Forestier, J. Rheumatoid arthritis and its treatment by gold salts / J. Forestier // *The lancet*. – 1934. – Vol. 224, № 5795. – P. 646 – 648.
13. Gold therapy in rheumatoid arthritis: report of a multi-centre controlled trial / The research sub-committee of the empire rheumatism council // *Annals of the rheumatic diseases*. – 1960. – Vol. 19, № 2. – P. 95-119.
14. Hand, W.D. American folk medicine / W.D. Hand. – Berkeley: University of California press, 1976. – 347 p.
15. Kauffman, G.B. The role of gold in alchemy. Part I / G.B. Kauffman // *Gold bulletin*. – 1985. – Vol. 18, № 1. – P. 31-44.
16. Kauffman, G.B. The role of gold in alchemy. Part II / G.B. Kauffman // *Gold bulletin*. – 1985. – Vol. 18, № 2. – P. 69-78.
17. Keers, R.Y. The gold rush 1925-35 / R.Y. Keers // *Thorax*. – 1980. – Vol. 35, №12. – P. 884-889.
18. Leibfarth, J.H. Mechanisms of action of gold / J.H. Leibfarth, R.H. Persellin // *Agents actions*. – 1981. – Vol. 11, № 5. – P. 458-472.
19. Leicester, H.M. The historical background of chemistry / H.M. Leicester. – New York: Dover publications, 1971. – 260 p.
20. Levy, M. The medical formulary or Aqrabadhin of Al-Kindi / M. Levy. – Madison: University of Wisconsin press, 1966. – 410 p.
21. Mahdihassan, S. Cinnabar-gold as the best alchemical drug of longevity, called Makaradhwaja in India / S. Mahdihassan // *The American journal of Chinese medicine*. – 1985. – Vol. 13, № 3. – P. 93-108.
22. Mahdihassan, S. Colloidal gold as an alchemical preparation / S. Mahdihassan // *Janus*. – 1971. – Vol. 58. – P. 112-118.
23. Mahdihassan, S. The tradition of alchemy in India / S. Mahdihassan // *The American journal of Chinese medicine*. – 1981. – Vol. 9, № 1. – P. 23-33.
24. Marks, G. The precious metals of medicine / G. Marks, W.K. Beatty. – New York: Scribner, 1975. – 294 p.

25. Multhauf, R. The significance of distillation in Renaissance medical chemistry / R. Multhauf // *Bulletin of the history of medicine*. – 1956. – Vol. 30. – P. 329-346.
26. New uses for old drugs. Auranofin, a clinically established antiarthritic metalloid drug, exhibits potent antimalarial effects in vitro: Mechanistic and pharmacological implications / A.R. Sannella [et al] // *FEBS Letters*. – 2008. – Vol. 582, №6. – P. 844-847.
27. Pagel, W. Paracelsus: an introduction to philosophical medicine in the era of the Renaissance / W. Pagel. – New York: Karger, 1958. – 315 p.
28. Papp, K.A. Systemic gold therapy / K.A. Papp, N.H. Shear // *Clinics in dermatology*. – 1992. – Vol. 9. – P. 535-551.
29. Parish, R.V. Medicinal gold compounds / R.V. Parish, S.M. Cottrill // *Gold bulletin*. – 1987. – Vol. 20, №1. – P. 3-12.
30. Partington, J.R. A history of chemistry / J.R. Partington. – 2nd edition. – New York: Martino publishing, 1998. – 3100 p.
31. Rocker, I. Transfer of gold from mother to fetus / I. Rocker, W.J. Henderson // *Lancet*. – 1976. – Vol. 308, № 7997. – P. 1246.
32. Sampson, H.A. Dr. Faber and his celebrated cordial / H.A. Sampson // *ISIS*. – 1943. – Vol. 34, № 6. – P. 472-496.
33. Shoemaker, J.V. Gold; with especial reference to its clinical application / J.V. Shoemaker // *The journal of the American medical association*. – 1983. – № 24. – P. 656-658.
34. Sigerist, H.E. A history of medicine. Vol. 1 / H.E. Sigerist. – New York: Oxford university press, 1951. – 564 p.
35. Silver, S. Radioactive isotopes in medicine and biology. Medicine / S. Silver. – 2nd edition. – Philadelphia: Lea & Febiger, 1962. – 347 p.
36. Starobinski, J. History of the treatment of melancholy from the Earliest Times to 1900 / J. Starobinski. Basle: Geigy, 1972. – 348 p.
37. Stillman, J.M. The story of alchemy and early chemistry / J.M. Stillman. – New York: Dover publications, 1960. – 566 p.
38. Synthesis, crystal structure and antimicrobial activities of two isomeric gold(I) complexes with nitrogen-containing heterocycle and triphenylphosphine ligands, [Au(L)(PPh₃)] (HL: spyrazole and imidazole) / K. Nomiya [et al] // *Journal of inorganic biochemistry*. – 2000. – Vol. 78, № 4. – P. 363-370.
39. The natural courses of gold nephropathy: Long term study of 21 patients / C.L. Hall [et al] // *British medical journal*. – 1987. – Vol. 295, № 6601. – P. 745-748.
40. Theophylline pharmacokinetics with concomitant steroid and gold therapy / A.C. Falcao [et al] // *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*. – 2000. – Vol. 25, № 3. – P. 191-195.
41. Thorndike, L. A history of magic and experimental science. Vol. 2 / L. Thorndike. – New York: MacMillan, 1923. – 1036 p.
42. Toward a novel metal-based chemotherapy against tropical diseases. 6. Synthesis and characterization of new copper(II) and gold(I) clotrimazole and ketoconazole complexes and evaluation of their activity against trypanosoma cruzi / M. Navarro [et al] // *Inorganic chemistry*. – 2001. – Vol. 40, № 27. – P. 6879-6884.
43. Trease, G.E. Pharmacy in history / G.E. Trease. – London: Bailliere, Tindall & Cox, 1964. – 265 p.
44. Urdang, G. How chemicals entered the official pharmacopeias / G. Urdang // *International archives on the history of science*. – 1954. – Vol. 7. – P. 303-314.
45. Urdang, G. *Pharmacopoeia Londinensis* of 1618, reproduced in facsimile / G. Urdang. – Madison: State historical society of Wisconsin, 1944. – 299 p.

Поступила 26.05.2011