

УДК 619:616.775.26

UDC 619:616.775.26

**АНТИМИКРОБНЫЕ СВОЙСТВА,
ФАРМАКОТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЕ
ХАРАКТЕРИСТИКИ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ
ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТА АРГОВИТ
ПРИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫХ БОЛЕЗНЯХ
ТЕЛЯТ**

**ANTIMICROBIAL PROPERTIES,
PHARMOTOXICOLOGICAL
CHARACTERISTICS AND THERAPEUTIC
EFFECTIVENESS PREPARATION
ARGOVIT IN GASTROENTERITIS
DISEASES OF CALVES**

Шкиль Николай Николаевич
к.в.н., доцент

Shkil Nicolay Nicolaevich
Cand.Vet.Sci., associate professor

Шкиль Николай Алексеевич
заслуженный деятель науки РФ,
д.в.н., профессор
*ГНУ ИЭВС и ДВ Россельхозакадемия,
г.Новосибирск, Россия*

Shkil Nicolay Alexseevich
Honoured Science Worker of Russian Federation,
Dr.Sci.Vet., professor
Rosselkhozacademy, Novosibirsk, Russia

Бурмистров Василий Александрович
к.х.н., научный сотрудник
*НПЦ «Вектор-Вита»
г. Новосибирск, Россия*

Burmistrov Vasiliy Aleksandrovich
Cand.Chem.Sci., scientific employee
SPC «Vector-Vita», Novosibirsk, Russia

Соколов Максим Юрьевич
к.в.н., научный сотрудник
*ГНУ Алтайский НИИСХ Россельхозакадемия,
г.Барнаул, Россия*

Sokolov Maxim Yurievich
Cand.Vet.Sci., scientific employee
*Altai SRIAC Rosselchosacademy, Barnaul,
Russia*

Изучены фармакотоксикологические характеристики
препарата Арговит. Определена терапевтическая
эффективность препарата при лечении телят с
синдромом желудочно-кишечных заболеваний

Pharmatotoxicological characteristics of Argovit
preparation are studied. Therapeutic effectiveness
in gastroenteritis diseases of calves is defined

Ключевые слова: СЕРЕБРО, БОЛЕЗНИ ТЕЛЯТ,
МИКРООРГАНИЗМ, АНТИМИКРОБНАЯ
АКТИВНОСТЬ

Keywords: SILVER, DISEASES OF CALVES,
MICRO-ORGANISM, ANTIMICROBIAL
ACTIVITY

Введение. Бактерицидные свойства серебра и его соединений известны с древнейших времен. Препараты серебра широко использовались в медицине и ветеринарии в 20-40 годы XX века. С появлением антибиотиков интерес к ним снизился. Широкое использования антибиотиков выявило ряд негативных моментов. Во-первых, появление и быстрое распространение антибиотикоустойчивых штаммов микроорганизмов вызывает необходимость разработки новых антибиотиков. Во-вторых, антибиотики негативно влияют на макроорганизм в целом, вызывая дисбактериозы, снижают иммунный статус. В-третьих, антибиотики не действуют на вирусы.

Все это стимулирует поиск новых антибактериальных средств, отличающихся по механизму действия от антибиотиков и обладающих также противовирусной активностью. В этом плане очень перспективны серебросодержащие препараты. В последнее время у них обнаружены противовирусная активность [11], синергетическое усиление эффективности в комплексе серебра с сульфаниламидами и другими лекарственными средствами [22-26]. Эффекты синергизма связаны с разными механизмами действия серебра и этих соединений на микроорганизмы. Молекулярные и биохимические основы антимикробной активности серебра и его препаратов достаточно сложны и связаны с комплексобразующим, биохимическим и каталитическим действием ионов серебра на бактериальные ферменты, белки и мембранные структуры [8,14-18,26]. Положительным моментом является очень большое различие в токсичности соединений серебра для низших форм жизни (одноклеточные, бактерии, вирусы и т.д.), и для высших организмов (животные, человек), достигающее 5-6 порядков (в 10^5 - 10^6 раз) [6,7,10,11,26], так как концентрации соединений серебра, летальные для микроорганизмов, практически безвредны для животных.

Фармакокинетика и токсикокинетика серебра изучены достаточно подробно. В одной из работ [9] исследованы закономерности всасывания и выведения серебра, распределения его по внутренним органам при различных способах введения (внутрибрюшинном, подкожном, интратрахеальном, внутрижелудочном). Сделан вывод, что серебро не накапливается в значительных количествах во внутренних органах и средах организма ни при однократном, ни при многократных введениях.

Из препаратов серебра, применяющихся в ветеринарии, можно отметить нитрат серебра (ляпис), протаргол и колларгол. Для стабилизации коллоидных частиц них используют гидролизаты белков (казеин и желатин). Выше перечисленные препараты применяют наружно для

обработки ран, лечения конъюнктивитов, язв, экзем; перорально при гастроэнтеритах, гельминтозах, дизентерии; внутривенно при гемоспоридиозах, заражении крови и т.д. [5,14,21], а также в виде аэрозоля для лечения респираторных инфекций животных [20].

Нитрат серебра обладает сильным прижигающим действием, а также очень быстро связывается с хлорид-, фосфат- и другими анионами жидких сред организма и с клеточными компонентами, образуя нерастворимые и малоактивные соединения. Поэтому были предложены препараты, содержащие серебро в неионизированном состоянии в виде коллоидных частиц (кластеров) металлического серебра (колларгол) или золя окиси серебра (протаргол).

Высокодисперсные коллоидные частицы, медленно, но постоянно высвобождая ионы серебра в раствор, создают депо и, таким образом, пролонгируют действие ионов серебра, а гидролизаторы белков, кроме стабилизации дисперсии, предохраняют ионы и кластеры серебра от быстрой инактивации анионами и другими компонентами среды. В последнее время для решения вопросов пролонгации действия, защиты от быстрой инактивации, повышения биодоступности серебра и т.д. используется подход, основанный на комплексообразовании серебра со сложными лигандами [19-22].

Эффективность терапевтических свойств препарата определяется его способностью подавлять факторы персистенции представителей патогенных микропаразитоценозов. Особое внимание уделяется адгезивной (АА) и антилизоцимной активности (АЛА) микроорганизмов, как определяющим характер и длительность инфекционного процесса при паразитировании в организме хозяина. Также отмечено влияние различных физических факторов, химических веществ и лекарственных препаратов на широкий круг биологических свойств микроорганизмов, что необходимо учитывать при проведении лечебно-профилактических мероприятий при

инфекционных заболеваниях животных [1-4,7].

Цель исследования – Изучить влияние препарата арговит на изменения биологических свойств микроорганизмов и оценить фармако-токсикологические характеристики препарата и его терапевтическую эффективность при желудочно-кишечных болезнях телят.

Материалы и методы исследований. В состав препарата арговит входят поливинилпирролидон, нитрат серебра и спирт этиловый.

Оценку острой и хронической токсичности арговита проводили по «Методическим указаниям по определению токсических свойств препаратов, применяемых в ветеринарии и животноводстве» (1988) на белых мышах и крысах живой массой 20 и 250 г., соответственно. При изучении токсичности арговита, его сравнивали с препаратом проторгол, содержащим аналогичное (7 %) количество серебра.

Противовоспалительное действие препарата оценивали на модели острого воспалительного отёка в соответствии с «Методическими рекомендациями по экспериментальному доклиническому изучению нестероидных противовоспалительных препаратов» (1983).

Рабочую суспензию тест-штаммов готовили из суточных культур, выращенных на МПА при температуре 37 °С в течение 24 часов. Культуры смывали стерильным изотоническим раствором натрия хлорида, доводя оптическую плотность до 10 ед. (10^9 КОЕ/на 1 мл) по стандарту мутности ГИСК им. Л.А. Тарасевича.

Микробная нагрузка (содержание микробных клеток в жидкой среде) составила 10^6 КОЕ /на 1 мл. Исследуемые концентрации препарата находились в пределах 1,56 - 100 мкг/мл. Положительным контролем (контроль 1) служили тест-культуры без препарата, в качестве отрицательного контроля (контроль 2) использовали разведения препарата без тест-культур. Антимикробную активность арговита исследовали при разведениях препарата в пределах 7,81 - 500 мкг/мл. Пробы помещали в

термостат для инкубирования на 24 часа, при температуре 37 °С.

Изучение антимикробной активности арговита проводили методом серийных разведений в жидкой питательной среде (В.Ф. Ковалёв и др., 1988) на референтных штаммах: *Escherichia coli* ATCC 25922, *Salmonella typhimurium* ATC 13311, *Shigella sonnei* N 20044, *Staphylococcus aureus* 209p, *Bacillus subtilis* ATCC 6633. Для определения минимальной бактерицидной концентрации (МБ_цК) препарата, приводящей к гибели бактериальной культуры, проводили высевы из двух последних разведений, где не наблюдалось помутнения среды.

Также в исследовании использовали полевые изоляты бактерий родов *Salmonella*, *Enterobacter*, *Esherichia*, *Streptococcus*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Staphylococcus*, выделенных при острых инфекционно-септических воспалительных процессах у молодняка крупного рогатого скота.

Бактериальную массу культуры микроорганизма засеивали в МПБ с исследуемым препаратом и культивировали в течение 48 ч., при T=37⁰С. В качестве источника, содержащего ионы серебра в препарате арговит. Антилизоцимную активность (АЛ_А) микроорганизмов изучали по методике О.В. Бухарина с соавт. (2000г.), адгезивную активность (АА) микроорганизмов по В.И. Брилис с соавт. (1984г.). Для оценки влияния препарата арговит на микроорганизмы использовали штаммы: *Enterobacter.freundi* 256, *Seracia.marsecens* 56, *Salmonella enteritidis* 182, *Proteus mirabilis* 361, *Proteus vulgaris* 192, *Salmonella typhimurium* 415, *Pseudomonas auregenosa* ATCC 27853, *Listeria monocitogenes* 6, *Yersinia psedotuberculosis* 142, *Enterobacter cloaca* 200, *Klebsiella pneumoniae* 71, *Staphilococcus aureus* ATCC 25923, *Echerichia coli* ATCC 25222.

Результаты исследований.

Оценка острой и хронической токсичности показала, что при испытаниях однократной (30 мг/кг) и многократных дозах (5 и 10 мг/кг), не отмечено клинических признаков интоксикации. Препарат Арговит

оказался в 4 раза менее токсичным, чем проторгол. Таким образом, по степени токсичности препарат арговит является среднетоксичным веществом.

Арговит сдерживал развитие воспалительного отёка (на примере изменения сосудистой проницаемости) по сравнению с контролем на 83,9% за счёт более длительного срока его выведения (24-48 ч.), что позволяет оказывать противовоспалительный эффект.

Антимикробную активность препарата выражали в виде минимальной бактериостатической концентрации (МБК), то есть по отношению концентрации препарата в мкг на 1 мл жидкой среды. Изучение антимикробной активности арговита на референтных штаммах: *Escherichia coli* ATCC 25922, *Salmonella typhimurium* ATC 13311, *Shigella sonnei* N 20044, *Staphylococcus aureus* 209p, *Bacillus subtilis* ATCC 6633 показало, что минимальная бактериостатическая концентрация препарата в отношении *Salmonella typhimurium* составила - 100 мкг/мл; *Escherichia coli* 25; *Shigella sonnei* - 25; *Staphylococcus aureus* - 12,5; *Bacillus subtilis* - 6,25 мкг/мл.

Результаты исследования антимикробной активности препарата выражали в виде минимальной бактериостатической концентрации (МБ_СК), вызывающей ингибирование размножения микробов, и минимальной бактерицидной концентрации.

Так, в отношении патогенной культуры *Staphylococcus aureus* МБ_СК арговита составила 15,62 мкг/мл, при этом МБ_ЦК превысила бактериостатическую концентрацию в 4 раза; для *Streptococcus fecalis* - 31,25 в 4 раза; для *Klebsiella pneumonia* - 7,81 в 64 раза; *Escherichia coli* - 31,25 в 8; *Proteus vulgaris* - 31,25 в 4 раза; *Enterobacter aerogenes* - 62,5 в 4 раза; *Salmonella typhimurium* - 125 мкг/мл в 4 раза, соответственно.

Установлено, что отношение МБ_ЦК и МБ_СК, характеризующее бактерицидную активность Арговита, составило, соответственно, для

грамположительных бактерий родов *Staphylococcus* и *Streptococcus* и энтеробактерий родов *Proteus*, *Enterobacter*, *Salmonella* - 4 раза, *Esherichia* - 8 раз, а для бактерий рода *Klebsiella* - 64 раза, что характеризует данные изоляты *Klebsiella*, как более устойчивые, среди всех исследованных, к воздействию препарата арговит. Однако, минимальная бактериостатическая концентрация препарата, задерживающая рост микроорганизма, по отношению к бактериям рода *Klebsiella*, была самой низкой из всех исследованных культур бактерий (7,81 мкг/мл), что было ниже, чем для бактерий родов *Staphylococcus*, *Esherichia* в 2 раза, *Streptococcus* и *Proteus* - 4 раза, *Enterobacter* - в 8 раз ниже.

После контакта культур микроорганизмов с препаратом арговит (табл.1) отмечено угнетение АА у *E.freundi* 256, *S.marsecens* 56, *S.enteritidis* 182, *P.mirabilis* 361, *S.typhymurium* 415, *P.auregenosa* ATCC27853, *L.monocitogenes* 6, *E.coli* ATCC 25222 на 15,9 - 65,8%, тогда как у *Y.psedotuberculosis* 142, *K.pneumoniae* 71, *S.aureus* ATCC 25923 этот показатель увеличился на 6,3 - 37,3 %.

Таблица 1 - Влияние препарата арговит на адгезивную активность микроорганизмов

№	Вид микроорганизма	Динамика адгезивной активности после контакта с ионами		
		в норме, ед.	арговита	
			ед.	+;- относительно нормы, %
1	<i>E.freundi</i> 256	17,0	6,2	-63,5
2	<i>S.marsecens</i> 56	18,1	9,7	-46,4
3	<i>S.enteritidis</i> 182	18,9	9,4	-50,2
4	<i>P.mirabilis</i> 361	21,0	8,0	-61,9
5	<i>P.vulgaris</i> 192	16,7	8,1	-51,5
6	<i>S.typhymurium</i> 415	18,2	10,0	-45,0
7	<i>P.auregenosa</i> ATCC 27853	16,7	7,2	-56,9
8	<i>L.monocitogenes</i> 6	16,1	5,5	-65,8
9	<i>Y.psedotuberculosis</i> 142	10,4	12,6	+21,2
10	<i>E.cloaca</i> 200	15,1	12,7	-15,9
11	<i>K.pneumoniae</i> 71	8,0	8,5	+6,3
12	<i>S.aureus</i> ATC C25923	8,3	11,4	+37,3
13	<i>E.coli</i> ATCC 25222	14,7	10,6	-27,9
14	M ₊ M	15,3+3,8	9,2+2,2	

Анализируя изменения АЛА под влиянием препарата арговит, можно отметить разнонаправленное действие на изучаемые микроорганизмы (табл.2). В целом ионы серебра угнетают АЛА микроорганизмов, так по отдельным микроорганизмам этот показатель составил: *E.cloaca* 200 – на 88,9%, *L.monocitogenes* 6 – на 83,4, *Y.psedotuberculosis* 142 – на 70, *S.marsecens* 56 – на 45,5, *E.freundi* 256 – на 25,0, *S.enteritidis* 182 – на 10%. На некоторые виды микроорганизмов ионы серебра оказывали стимулирующее влияние и увеличивали показатель АЛА. Так, у *S.aureus* ATCC25923 показатель вырос на 450%, *K.pneumoniae* 71 – на 50, *P.mirabilis* 361 – на 20, *P.vulgaris* 192 – на 12,5%. Показатель АЛА *P.auregenosa* ATCC 27853, *S.typhymurium* 415, *E.coli* ATCC 25222 за время наблюдения не изменились.

Таблица 2 - Влияние препарата арговит на антилизоцимную активность микроорганизмов

№	Вид микроорганизма	Антилизоцимная активность, %		
		контроль	арговит	+;- относительно нормы, %
1	<i>E.freundi</i> 256	80	60	- 25,0
2	<i>S.marsecens</i> 56	90	50	- 45,5
3	<i>S.enteritidis</i> 182	100	90	-10,0
4	<i>P.mirabilis</i> 361	80	100	+ 20,0
5	<i>P.vulgaris</i> 192	80	90	+12,5
6	<i>S.typhymurium</i> 415	90	90	0
7	<i>P.auregenosa</i> ATCC 27853	100	100	0
8	<i>L.monocitogenes</i> 6	60	10	-83,4
9	<i>Y.psedotuberculosis</i> 142	100	30	-70,0
10	<i>E.cloaca</i> 200	90	10	-88,9
11	<i>K.pneumoniae</i> 71	60	90	+50,0
12	<i>S.aureus</i> ATCC 25923	20	90	+450,0
13	<i>E.coli</i> ATCC 25222	90	90	0
14	M _± m	80,0 _± 22,4	69,2 _± 33,5	

Учитывая высокую заболеваемость, вызванную различной микрофлорой и падеж у молодняка крупного рогатого скота, а так же низкую лечебную эффективность антибиотиков (тетрациклин,

стрептомицин и др.), в ряде хозяйств Новосибирской области, в порядке производственного опыта был испытан препарат арговит при желудочно-кишечных болезнях телят.

Для профилактики гастроэнтеритов телят с синдромом диареи арговит применяли в виде 0,3 % водного раствора, из расчета 1-2 мл/кг живой массы в течении 2-5 дней в зависимости от клинического состояния.

Применение препарата арговит позволило снизить падёж более чем в 6 раз - с 20,7 до 3,3 % (табл.3).

Таблица 3 – Результаты изучения эффективности лечения гастроэнтеритов телят препаратом арговит

№	Хозяйство	Результаты сравнительной эффективности лечения					
		контроль			арговит		
		заболело, гол	пало		заболело, гол	пало	
			гол	%		гол	%
1	1	1844	264	14,3	1735	65	3,7
2	2	311	87	27,9	285	9	3,2
3	3	674	98	14,5	755	23	3,0
4	4	1433	435	30,4	1946	61	3,1
5	Всего	4262	884	20,7±7,4	4721	158	3,3±0,2*

* - $P < 0,05$

Падёж телят в группах, где использовали арговит составила 3,0 - 3,7%, тогда как в контрольных группах этот показатель варьировал от 14,3-30,4 % от общего количества заболевших телят.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработанный препарат арговит представляет собой соединение серебра с поливинилпирролидоном, наличие которого снижает токсический эффект и пролонгирует терапевтические свойства.

1. Комплексное изучение антибактериальной активности препарата арговит, а также изменение АА и АЛА микроорганизмов показали взаимозависимость этих характеристик у отдельных видов представителей паразитоценозов. Так, *Klebsiella pneumonia* обладала наибольшей

устойчивостью к препарату, при одновременном росте «агрессивности» показателей АА и АЛА на 6,3 и 50,0 % соответственно. После контакта с препаратом отмечен одновременно рост АА и АЛА у *Staphylococcus aureus* на 37,3 и 450,0 % соответственно при высокой бактерицидной активности. Результаты исследований показывают закономерное изменение признаков, обуславливающих персистенцию у отдельных представителей микропаразитоценозов, что делает актуальным вопрос всестороннего, комплексного изучения влияния лекарственных средств на эколого-биологические свойства микроорганизмов.

2. Проведённые исследования по изучению фармако-токсикологических характеристик препарата арговит показали отсутствие токсических эффектов, наличие противовоспалительных свойств, а так же выраженный бактериостатический и бактерицидный эффект в отношении возбудителей инфекционных желудочно-кишечных заболеваний молодняка крупного рогатого скота.

3. Широкий спектр антимикробного действия серебра обуславливает его высокую терапевтическую эффективность. Результаты применения препарата арговит показали выраженный терапевтический эффект и снижение падежа телят при желудочно-кишечных заболеваниях, что открывает широкие перспективы для его применения в ветеринарии.

Литература

1. Брилис В.И. Адгезивные свойства лактобацилл / Автореф. дис. канд. мед. наук.- М., 1983. – 22 с.
2. Бухарин О.В. Антилизозимная активность анаэробных бактерий фекальной микрофлоры человека / О.В. Бухарин, А.В. Вальшов, Н.Н. Елагина // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 2000. – №5. – С. 20 - 22.
3. Бухарин О.В. Проблема персистенции патогенов в инфектологии / О.В. Бухарин// ЖМЭИ.-№4.-2006. - С. 4 - 8.
4. Габидулина З.Г. Характеристика свойств определяющих персистенцию моно- и ассоциированных культур условно патогенных энтеробактерий / З.Г. Габидулина, Ю.З. Габидулин, А.А. Ахтариева // ЖМЭИ.-№4. - 2006. - С. 62 - 64.
5. Государственная фармакопея СССР.- М.: Медицина, 1968.- 10-е изд. С.108, 1043.

6. Ершов Ю.А. Биотестирование водных растворов лекарственных препаратов серебра парамециями / Ю.А. Ершов, Н.Б. Есменская, Ф.И. Лобанов // Применение препаратов серебра в медицине. - 1994. - СО РАМН ИКИ. - С. 84 - 88.
7. Ефимочкина Н.Р. Роль физико-химических и биологических воздействий на формирование толерантности бактерий, котаминирующих пищевые продукты/ Н.Р. Ефимочкина // ЖМЭИ.-№4.-2009. - С. 120 - 125.
8. Ковалёв В.Ф. Антибиотики, сульфаниламиды и нитрофураны в ветеринарии / В.Ф. Ковалёв, И.Б. Волков, Б.В. Виолин // Справочник.- М.:Агропромиздат, 1988.-223с.
9. Копейкин В.В. Лекарственные серебросодержащие препараты и их медико-биологические свойства / Применение препаратов серебра в медицине.- 1993, СО РАН ИКИ. - С. 36 - 40.
10. Кульский Л.А. Серебряная вода.- Киев, 7-е изд., 1977. - С.10.
11. Манел Н., Шмидт М. О. действии соединений серебра на вирусы в воде / Н. Манел, М.О. Шмидт // Z. bl. Bart. Hyg., -1986, 182, № 4, p. 381-392.
12. Методические рекомендации по экспериментальному доклиническому изучению нестероидных противовоспалительных препаратов.- М.: 1983. – 23с.
13. Методические указания по определению токсических свойств препарата, применяемых в ветеринарии и животноводстве/ Ветеринарные препараты: Справочник / Сост.: Л.П. Маланин и др.; Под ред. А.Д. Третьякова.- М.: Агропромиздат,1988.- С. 239 - 246.
14. Мозгов И.Е. Фармакология.- М., 1961.- С.367.
15. Нежинская Г.И. Иммунотропные свойства высокодисперсного металлического серебра / Г.И. Нежинская, В.В. Копейкин, В.И. Гмиро // Применение препаратов серебра в медицине и технике.- Новосибирск: ИКИ СО РАМН, 1995.-Вып. 4.-С.151-153.
16. Рамм К.С. Доклады АН СССР.- 1970.- т. 194. - С.1131 - 1133.
17. Рошин А.В., Орджоникидзе Э.К. Серебро - некоторые аспекты токсикокинетики. // Гигиена труда и профзаболевания.- 1984.- № 10.- С.25 - 28.
18. Сигидин Г.Я., Лекарственная терапия воспалительного процесса / Г.Я. Сигидин, Г.Я. Шварца, А.П. Арзамасцев // М.: Медицина, 1988.- С.152 – 153, 204 - 208.
19. ТУ 9310-13-00008064-98 Препарат «Арговит» (Витар).- Новосибирск.-2000г.- 13с.
20. Усаченко А. Аэрозолепрофилактика и аэрозолетерапия респираторных заболеваний телят в СССР / А.В. Усаченко, В.В. Левченко // Обзорная информация.- М.: ВИНТИ Агропром.- 1991.- С.30, 40, 41.
21. Червяков Д.К. Лекарственные средства в ветеринарии/ Д.К. Червяков, П.Д. Евдокимов, А.С. Вишкер// М.: Колос, 1977.- С.430.
22. Bult A. The characterization of the Silver compounds of some sulfanilamide derivates/ A. Bult, H.V. Klasen // Arch. Pharm. (Weinheim), 311., p. 855-861 (1978), C.A. v. 90, 132014 (1979).
23. Bult A. Silver succinylsulfadiazine and silver sulfadiazine imidazole: two new derivates of the antibacterial sulfadiazine/ A. Bult, H.V. Klasen// Archiv. Pharm., 313, № 12, p. 1016-1020 (1980).
24. Fox C. L. Antibacterial silver salts of sulfanil amides, penicillin and other antibiotics / C. L. Fox, C.K. Schun-Schinella // S. African 6803, 401, oct. 1968, C.A. v. 71, p. 33401 (1969).
25. Fox C.L. Silver sulfadiazine: an organic complex for fopical chemotherapy of Pseudomonas infection in burns / C.L. Fox, B.W. Rappole, W. Stanford // Proc. Int. Symp.. Milan. 1968. Excerpta Med. Int. Congr. Ser., № 190, p. 126-135 (1969).
26. Venigopal B. Metal toxicity in mammals/ B. Venigopal, T.B. Luckey // v. 2, Plenum Press, L, 1978, p. 410.