

ПРЕПАРАТЫ СЕРЕБРА: ВЧЕРА, СЕГОДНЯ И ЗАВТРА

Щербаков А.Б. и др. (Фармацевтический журнал, 2006. N 5, С.45-57)

Как известно, соединения серебра являются хорошими антимикробными препаратами и давно применяются в медицине. В индусской (аюрведической и религиозной) литературе упоминается об обеззараживании воды путем погружения в неё раскаленного серебра либо при длительном контакте с металлическим серебром при нормальных условиях [189]. В 1942 году обеспечение 30 000 рабочих (строительство дороги Бирма-Ассам, Индия) питьевой водой, обеззараженной серебром (в концентрации 0,01 мг/л), позволило остановить эпидемию холеры и дизентерии.

Исторически серебро использовали как в металлическом, так и в ионном виде. Наиболее распространенный препарат ионного серебра – нитрат серебра (AgNO_3 , ляпис). Применение ляписа в медицине (примерно с XVII века, «адский камень») основано на его антисептическом и прижигающем действии. В 1884 году акушер Карл Креде (Carl Siegmund Franz Credé) предложил использовать 1% раствор нитрата серебра для лечения случаев *Ophthalmia neonatorum*, вызванных *Neisseria gonorrhoeae* [34]. Данный шаг позволил сократить количество случаев «слепоты новорожденных» в немецких клиниках и сопоставим по своей значимости разве что с введением в 1846 году в акушерскую практику Земмельвейсом (Ignaz Philipp Semmelweis) обязательной обработки рук [35], заложившему основы современной антисептики.

В обширном обзоре, посвященном антибактериальным свойствам серебра, автор отмечает [1], что первые серьезные научные исследования серебра как антисептика начаты Von Behring в 1887 г, когда было обнаружено, что 1:10000 раствор нитрата серебра за 48 часов разрушает споры сибирской язвы. В 80-х годах XIX века швейцарский ботаник К.Наджели (Karl Von Nägeli) обнаружил, что раствор, содержащий всего 0,01 мг/л серебра, является хорошим альгицидом и ввел термин «олигодинамическое действие» (эффективность в малых концентрациях) [190]. В 1970, при спонсировании NASA были выполнены работы, подтверждающие открытие Nageli *in vitro*, что олигодинамическое серебро (Ag^+) является высокоэффективным биоцидом в концентрации 50 мкг/л менее чем за 4 часа и в концентрации 250 мкг/л менее чем за 2 часа. [2]. Дополнительно было показано, что увеличение концентраций серебра до уровня 10 мг/л приводит к уменьшению времени проявления биоцидной активности до минут.

Л.А.Кульский [32], один из отечественных пионеров использования соединений серебра (в том числе для целей водоподготовки, с 1930), ещё в начале прошлого века показал, что «серебряная вода» активнее хлора, хлорной извести, гипохлорита натрия и других сильных окислителей, в 1750 раз сильнее карболовой кислоты и в 3,5 раза – сулемы (в одинаковой концентрации).

Практическое медицинское использование серебра как бактерицида в России берет своё начало с 1907 г., когда Г.И.Сериков [243] впервые поставил опыты по обеззараживанию воды путем погружения в неё пластинок из чистого металлического серебра. В Советском Союзе активно продолжали данные исследования и антимикробные свойства серебра использовали в первую очередь для консервирования питьевой воды. С этой целью были созданы ионаторы – аппараты, обеспечивающие анодное растворение серебра в воде и его дозирование [32]. Так, ионаторами ЛК-28 (ИЭМ-50) морского назначения к 1975 году было оснащено свыше 70 крупных морских сухогрузных судов Черноморского пароходства [211], ряд крупных судов Балтийского пароходства и Мурманского тралового флота, а также бортовое оборудование для космических полетов различной продолжительности. Аналогичное оборудование для обеззараживания питьевой воды использовали и за рубежом (например, на американских миноносцах [212], комбинированная очистка целлюлозными патронами «Сипо» и обеззараживание ионным Ag до 0,025 мг/л). Помимо питьевой воды серебро в СССР использовали для стерилизации фруктовых и виноградных соков [213], а также вина. В Одесском медицинском институте предложено использовать 6-8 мг/л серебра для пастеризации молока, 2,2-3,75 мг/л – при производстве сливочного масла, 20 мг/л – для обеззараживания куриных яиц способом погружения и 10 мг/л – при производстве яичной массы [214]; для борьбы с плесневением мяса в холодильных камерах [215], при варке желатины вместо сернистого газа (от 10 мг/л). Кроме пищевой промышленности серебро в СССР использовали для стабилизации микстур, настоев, глазных капель, для консервирования органолептических препаратов [216, 217] (например, водного настоя алтейного корня [218]), для приготовления различных вакцин (например, тифозной [219]).

Непосредственно медицинское использование электрохимической «серебряной воды» в СССР практиковалось при желудочно-кишечных заболеваниях, язвенной болезни и холециститах [222, 223], воспалительных процессах зева, носа, глаз, поверхностных язвах и ранах [32]. Белецкий [224] использовал серебряную воду в дозе 20 мг/л после тонзиллэктомии в виде полосканий или орошений, Коломийченко [225] показал, что сроки заживления ран после тонзиллэктомии при лечении их серебряной водой наступают на 1-2 дня раньше, чем при применении других средств (риванол,

фурациллин, перманганат калия). Успешно применялось серебро в дерматологии и венерологии [226, 227], в качестве наружного средства (примочки и ванночки) при лечении дерматозов вирусного, дрожжевого, стрепто-стафилококкового и трофического происхождения [228] и при лечении ожоговых ран [229] (0,6% азотнокислого серебра). В 70-х годах прошлого века в клинике Киевского медицинского института водный раствор электролитического серебра использовали при лечении заболеваний желудочно-кишечного тракта, в Первой поликлинике г. Киева – при воспалительных процессах зева и катаральных ангинах, в Пермском мединституте аэрозоли и электроаэрозоли с содержанием 5-10 мг/л Ag^+ применяли в комплексной терапии острой хронической пневмонии [230]. Володкина [231] применяла анодную «серебряную воду» в виде орошений и аппликаций для лечения язвенного гингивостоматита, многоформной экссудативной эритемы, длительно незаживающих язв, острого стоматита, грибковых стоматитов, воспалительно-дистрофической формы пародонтоза. Серебро применяли в офтальмологии [235, 236], в зубоврачебной практике [232-234] (в СССР создана и успешно применялась уникальная серебряная паста, которая оказалась во много раз эффективнее, чем применяемые ранее пасты из фосфат-цемента и резорцин-формалиновой смеси [233]). «Серебряную воду» применяли при лечении свищей и язв, образующихся в результате костного туберкулёза и туберкулёза лимфатических желёз (Уфимский тубдиспансер), и при лечении гнойных ран нетуберкулёзного происхождения (Башкирский медицинский институт) [32]. Гидроаэрозоли серебра и ионофорез ионизированным раствором серебра успешно применяли при лечении гриппа (тип А2-Гонконг и тип В1/Ленинград) [239] – длительность синдрома интоксикации гриппом в результате лечения снижалось в среднем на 2 дня и не отмечалась клиническая реакция III типа. Также полостным электрофорезом серебра лечили хронический гепатохолестит [240]. Обобщая огромный клинический материал, накопленный советскими учеными в прошлом веке, П.А. Кульский подчеркивает, что «наличие большого количества различных сульфаниламидных препаратов и антибиотиков ни в коем случае не снижает значение в медицинской и ветеринарной практике серебряной воды, которая незаменима при лечении многих хронических заболеваний [241, 242]»

В 1920-ых годах в Америке «US Food and Drug Administration» для лечения ран одобрено коллоидное серебро [198], однако после появления антибиотиков (начиная с 40-х годов), медицинское использование препаратов серебра неуклонно снижалось. Только в 60-х годах, когда Мойер (Moyer, [199]) начал использовать 0.5 % растворы нитрата серебра на ожоговых ранах, соединения серебра были реабилитированы. В 1961 году Шмидт (Schmidt [220, 221]) предложил метод получения серебряной пудры (на лабилине) для лечения поверхностных ран и других поражений кожи. В обзоре [38] отмечается, что «...интерес к растворам нитрата серебра восстановил Moyer в 1965. На основании исследований *in vitro* и *in vivo* он показал, что 0.5 % раствор представляет собой МИК, при которой наблюдается антибактериальное действие (против *Staphylococcus aureus*, *Haemolytic streptococci*, *Pseudomonas aeruginosa* и *E.coli*)». В 1968 Фокс ввёл в медицинскую практику 1%-ый крем сульфадиазина серебра [200], который по сей день остается одним из ведущих наружных препаратов для лечения ожоговых ран.

Для объяснения ингибирующего действия серебра было предложено три основных механизма: вмешательство в перенос электрона, связывание ДНК, и взаимодействие с мембраной клетки. Формирование комплексов с сульфогидрильными группами может инактивировать ферменты поверхности клетки, и изменять процессы дыхания в мембране клетки. Связанные с ДНК ионы серебра блокируют транскрипцию, а связанные с компонентами поверхности клетки прерывают дыхание бактерии и синтез АТФ (аденозинтрифосфата) [3]. У *Candida albicans* (но не у *Escherichia coli*) необратимое взаимодействие ионов серебра с цистеиновым остатком в изомеразе фосфоманнозы прерывает синтез стенок клетки, что в свою очередь ведет к потере незаменимых питательных веществ [4]. Ионы серебра подавляют усвоение фосфатов, угнетают функции ДНК, ингибируют трансмембранный транспорт органических и неорганических веществ [5, 6]. Действие иона серебра на микробную клетку происходит в две стадии: 1) адсорбция; 2) активный транспорт иона в клетку. До 90% поглощенных ионов серебра задерживаются в мембране, метаболизм микробной клетки нарушается в результате инактивации ферментов и белков-переносчиков (пермеаз). С помощью электронной микроскопии показано, что под действием ионов серебра происходят морфологические изменения в бактериальных клетках [7]; сульфадиазин серебра также изменяет мембрану клетки бактерий *Pseudomonas aeruginosa* [8]. Обработанные клетки искажены по форме и имеют на поверхности пузыри. Штамм *P.aeruginosa*, стойкий к AgSD , не проявляет таких изменений. После обработки *P.aeruginosa* нитратом серебра, ни одно из этих изменений не фиксируется. Авторы предположили, что AgSD действует в зоне внешней мембраны клетки.

В работе [9] авторы выясняли природу связи серебро – полинуклеотиды на примере комплексов $\text{Ag(I)} + (\text{ДНК телячьего тимуса и РНК хлебопекарских дрожжей})$ в водных растворах с pH 7.1-6.6 при постоянной концентрации ДНК или РНК и различных концентрациях Ag(I) . Спектроскопические результаты показали, что Ag(I) формирует с ДНК комплексы путем связывания катиона с гуанином (при низкой концентрации) и с аденином (при более высоких концентрациях), но не с боковыми фосфатными группами.

В работе [10] также изучали взаимодействие сульфадиазина серебра с изолированной ДНК. Показано, что взаимодействие идет в две конкурирующие стадии: слабая связь сульфадиазин-ДНК и сильная серебро-ДНК. Полученный комплекс отличается от того, который образуется с ДНК в присутствии нитрата серебра.

На примере *P.Aeruginosa* и *E.Coli* те же авторы показали [11] - даже не смотря на то, что добавление сульфадиазина серебра (AgSD) к чистой дезоксирибонуклеиновой кислоте (ДНК) ведет к образованию комплекса AgSD-ДНК, подобные комплексы не обнаруживаются в бактериях, обработанных AgSD. AgSD блокировал макромолекулярные синтезы в бактериях; синтез ДНК был несколько более чувствительным к этому ингибированию. Рибосомы, рибонуклеиновая кислота, и ДНК, выделенная из обработанных клеток, были абсолютно нормальны. Бактерии с дефицитом полимеразы ДНК не были более чувствительны к действию AgSD, чем их родительский штамм. Радиоактивный AgSD локализуется главным образом в цитоплазматической мембранной фракции обработанных клеток.

Ионы серебра ингибируют поглощение и обмен фосфатов в *Escherichia coli* и вызывают потерю накопленного фосфата - так же, как маннита, сукцината, глутамината и пролина [12]. Действие Ag^+ блокируется тиолами и, в меньшей степени, бромидом. В присутствии N-этилмалеимида, Ag^+ не вызывал утечку фосфата, но все еще ингибировал обмен внутриклеточным и внеклеточным фосфатом. Еще один механизм действия ионов серебра, особенно в низких концентрациях, представлен в [13]. Авторы показали, что низкие концентрации Ag^+ вызывают массовую утечку протонов через мембрану *Vibrio cholerae*, которая заканчивается полной «деэнергизацией» и, с высокой степенью вероятности, смертью клетки.

Авторами [14] была исследована способность поглощать ионы Ag^+ , Cd^{+2} , Cu^{+2} , и La^{+3} из растворов на примере *Bacillus cereus*, *B.subtilis*, *Escherichia coli* и *Pseudomonas aeruginosa*. Поглощение Ag^+ из раствора бактериями происходит очень эффективно; из 1 мМ раствора было удалено примерно 89 % общего количества, Ag^+ ; для Cd^{+2} , Cu^{+2} и La^{+3} эти значения были на уровне 12, 29, и 27 % общего количества соответственно. Серебро, сорбировалось в виде дискретных коллоидных агломератов на поверхности клетки и иногда в цитоплазме. Микробицидная способность металлов менялась в том же порядке - $Ag > La > Cu > Cd$.

«Еще в 1919 году Заус проследил отложение серебра в теле микроорганизмов и установил, что различные бактерии фиксируют неодинаковое количество серебра в зависимости от своего размера. Так, дрожжи в разведении 1:10⁵ накапливали до 5% серебра по отношению к сухому весу, а более мелкие бактерии (например, *Escherichia coli*) – соответственно меньше» [32]. В работе [202] количественные измерения разрушенных клеток дрожжей после центрифугирования показали, что у *Candida utilis* 90% Ag^+ накапливается во фракции клеточных стен и мембран. Протопласты связывают ионы серебра также быстро, как и целые клетки, однако гибнут гораздо быстрее.

В работе [15] изучали олигодинамическое действие металлов - алюминия, сурьмы, висмута, кадмия, кобальта, меди, золота, железа, свинца, марганца, ртути, никеля, платины, серебра, олова, титана, и цинка на *Bacillus subtilis* (1 штамм), *Enterobacteriaceae* (26 штаммов), *Legionellaceae* (13 штаммов), *Micrococcaceae* (6 штаммов), и *Pseudomonas aeruginosa* (4 штамма). *B.subtilis* и *Legionellaceae* показали самую высокую восприимчивость. Восприимчивость различных бактерий к олигодинамическому действию небольшого количества металлов значительно отличается; непатогенные микрококки и стафилококки были более восприимчивы, чем *S.aureus*. Группа грам-отрицательных была самой стойкой.

Авторы [202] одними из первых предположили, что в основе олигодинамического действия серебра лежит механизм взаимодействия с тиоловыми группами ферментов. Для выяснения механизма действия и дезактивации соединений серебра авторы [16] исследовали способность аминокислот (например, цистеина $CySH$) и других соединения (например, тиогликолята натрия), содержащих тиоловые группы ($-SH$), нейтрализовать активность нитрата серебра против *Pseudomonas aeruginosa* PAOI. Аминокислоты с дисульфидными связями также снижают активность серебра, за исключением диметилового эфира L-цистина и других аминокислот без сульфогруппы. При блокировании сульфогруппы цистеина путем реакции с йодацетамидом, образующийся комплекс CyS -ацетамид не способен нейтрализовать активность Ag^+ . Химические исследования с использованием циклической вольтамперометрии продемонстрировали, что высокие координационные числа (3:1) получаются при использовании тиолсодержащих аминокислот и низкие (0-280:4) – с другими аминокислотами. Тропность Ag^+ к тиоловым группам белков микробов также подтверждена методом аргентометрического титрования с 0,1М раствором нитрата серебра [6]. Как микробиологические, так и химические результаты демонстрируют, что взаимодействие Ag^+ с тиоловыми группами играет существенную роль в инактивации бактерий [7, 18]. В работе [19] уточняется причина того, что протеины также снижают антибактериальную активность серебра: «Ricketts (1970) обнаружил, что катионы серебра проявляют бактерицидные свойства в воде, но не в бульоне» – катионы серебра реагирует с сульфогидрильными

группами белков. С одной стороны, этот процесс и является одним из механизмов антибактериальной активности серебра; с другой стороны, растворы «Серебряных протеинов» антибактериальны только потому, что в них еще присутствует небольшое количество серебряных ионов. Серебро химически связывает скелетные и в функциональные протеины бактерий в виде органических сульфидов, а также производит структурные изменения в бактериях и взаимодействует с нуклеиновыми кислотами. Инактивация антимикробной активности серебра тиогликолятом и тиосульфатом также отмечается в работе [20].

С другой стороны, авторы [21] получили антимикробные соединения серебра на основе комплексных тиосолей различных органических соединений (в качестве лиганда для катиона серебра использовали тиосалициловую кислоту, тиомалеиновую кислоту, п-толуилентиол, 2-нафталентиол, тиогликолевую кислоту, α и β -тиомолочные кислоты, L-цистеин, α -тиоглицерин, 5-меркаптотетразоилуксусную кислоту, 2-меркаптоэтанол, тиофенол, 2,3-димеркаптоянтарную кислоту, 2-меркаптобензимидазол, 2-меркаптобензотриазол, тиомочевину, меркаптоникотиновую кислоту, 2-тиоурацил, 2-тиогипоксантин) и изучили антимикробные, противогрибковые и антивирусные свойства комплексов. В противоположность многим предыдущим данным, большинство тиосоединений серебра показали хорошую антимикробную активность. Хотя, следует отметить, что наибольшую антимикробную активность продемонстрировали соединения, в которых присутствовало не только серебро, связанное с сульфогидрильной группой, но и, например, карбоксильное серебро или гидроксид (оксид) серебра.

Очевидно, что инактивирование серебра соединениями серы связано только с низкой растворимостью образующихся солей (например, растворимость $\text{Ag}_2\text{S} \approx 10^{-14}$ г/л - значительно ниже, чем у «практически нерастворимого» йодида серебра, $3 \cdot 10^{-6}$ г/л); данный факт подтверждает антимикробная активность водорастворимых тиокомплексов серебра. Так, авторы [22] запатентовали традиционный водный раствор тиосульфатного (гидросульфитного) комплекса серебра как антимикробную композицию; растворимый комплекс вида $\text{Na}_4\text{Ag}_2(\text{S}_2\text{O}_3)_3$ получают взаимодействием хлорида серебра с тиосульфатом натрия. В полученный комплекс можно дополнительно вводить разнообразные компоненты: мупироцин, мафенид, метронидазол, хлоргексидин, триклозан, гидрокортизон, лидокаин, альгинаты, ПАВы и пр. Авторы [23] в качестве антибактериального средства используют силикагель, содержащий тиосульфат серебра. Российский патент [24] описывает цитостатическую и антивирусную композицию, содержащую уротропин-тиосульфатный комплекс серебра. Данный комплекс получается взаимодействием азотнокислого серебра, гексаметилентетрамина (имидазола или антипирина) с тиосульфатом натрия в водном растворе.

Помимо традиционных механизмов ингибирования патогенных микроорганизмов в ряде статей авторы отмечают специфические явления, связанные с физическими свойствами самого элемента Ag.

Известно, например, что серебро является «фотоактивным» металлом. Ещё Л.А. Кульский отмечал, что «ультрафиолетовые лучи также значительно усиливают антимикробное действие серебра»; совместное воздействие серебра и ультрафиолета более чем в два раза превосходило действие данных факторов по отдельности (на примере *Escherichia coli*) и позволяло получить надежный обеззараживающий эффект практически через 1-2 минуты. Авторы [25] также обнаружили синергический эффект между серебром и УФ-облучением для инактивации вирусов. При облучении 40 мДж/см^2 синергический эффект между серебром и ультрафиолетом наблюдался уже при концентрациях серебра 10 мкг/л ($P < 0.0615$); в том же случае MS-2 инактивировался на 3.5 logs (99.97 %) при концентрации серебра 0.1 мг/л , что значительно лучше ($P < 0.0001$), чем 1.8-log инактивации (на 98.42 %) MS-2 одним только облучением 40 мДж/см^2 , в отсутствие серебра.

В работах того же Кульского показан синергизм антимикробного действия серебра и электромагнитного поля. Особенно интересно при этом совместное влияние поля и серебра на спорообразующие микроорганизмы. «Так, если серебро оказывает незначительное действие на споровые культуры даже в концентрации $0,5 \text{ мг/л}$, то наложение поля позволяет производить полное обеззараживание воды дозой серебра $0,05\text{-}0,1 \text{ мг/л}$ при наличии в ней 10^5 особ./л *Bacillus subtilis*» [32].

В работе [26] приведены любопытные данные - коллоидные мицеллы серебра индуцируют определенный бактерицидный спектр электромагнитного излучения, вызывающий гибель некоторых видов бактерий и вирусов.

«Для того чтобы быть бактерицидом, серебро должно быть представлено в виде раствора и эффективность раствора зависит от концентрации ионов серебра в растворе... серебро эффективно против широкого диапазона устойчивых к антибиотикам организмов» [27].

Исследования [28] подтверждают, что основной механизм антимикробной активности ионов серебра - взаимодействие с ДНК (при этом не опровергается и взаимодействие с тиоловыми группами в

протеинах, что приводит к инактивации бактериальных белков). В одной из последних работ также показано [29], что активность серебра связана с «раскручиванием» ДНК клеток, а не с воздействием на дыхательные или мембранные функции. Авторами [29] исследована активность хелатов серебра с глютаминовой и янтарной кислотами против *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 15442). Ранее предполагалось, что на МИК соединений серебра не влияет природа аниона, а активность определяется только концентрацией катионов серебра. Исследования убедительно показали, что активный агент в терапевтических соединениях серебра – комплексы, а не ионы.

Вообще, олигодинамическое действие у металлического (неионного) серебра отсутствует [20]. Когда расплавленное серебро охлаждено в среде водорода, оно не обладает антибактериальной активностью. При охлаждении на воздухе серебро проявляет антибактериальную активность; добавление азотной кислоты к серебру повышает его активность. «В 1907 году Г.А.Серигов установил экспериментально, что химически чистое серебро малобактерицидно» [32]. Общий вывод, который сделан по результатам этого набора экспериментов, следующий: «чистое серебро не является бактерицидом; серебро активно лишь после поверхностного окисления и/или взаимодействия с чем-либо».

Более того, последние исследования убедительно показали, что чистое металлическое серебро в виде коллоидного раствора также совершенно неактивно в отношении микроорганизмов *in vitro*. Так, авторы [30] изучали бактерицидный эффект 5 мг/л коллоидного серебра, 2.25% гипохлорита натрия, 0.2% хлоргексидина и 10% йода против биопленок, образованных *Prevotella intermedia*, *Peptostreptococcus micros*, *Streptococcus intermedius*, *Fusobacterium nucleatum* и *Enterococcus faecalis*. Гипохлорит, хлоргексидин и йод показали антимикробный эффект против данных микроорганизмов, однако коллоидное серебро оказалось абсолютно инертным, даже через час контакта с биопленкой. Сегодня коллоидные препараты металлического серебра широко представлены на рынке и в интернете как «всемогущие антибактериальные агенты», но только в 2004 году журнал «Wound Care» опубликовал статью о результатах испытаний *in vitro* антибактериальной активности коллоидного серебра против нескольких патогенных и непатогенных микроорганизмов [31]. Были проверены три образца коллоидного серебра: одного - коммерчески доступного из Интернета (концентрация серебра 22 мг/л) и двух образцов (концентрации 403 и 413 мг/л), которые были изготовлены авторами в лаборатории с использованием стандартных химических методов. Как оказалось, ни один из трех коллоидных растворов серебра *in vitro* никак не влиял на рост микроорганизмов; коллоидное серебро 22 мг/л не показало никакой бактерицидной активности в испытаниях по методу фенольного коэффициента. Все проверенные бактериальные штаммы были чувствительны к ципрофлоксацину. Авторами сделан вывод, что заявления насчет антибактериальной активности коллоидного серебра вводят в заблуждение и данное соединение не является антисептиком.

Ионы серебра можно получить за счет введения в раствор любых растворимых солей (комплексных соединений) или за счет электрохимического окисления серебряных электродов $\text{Ag}^0 - \text{e}^- \rightarrow \text{Ag}^+$; так, для лечебных и профилактических целей в медицине длительное время применяется «серебряная вода» (ионные низкоконцентрированные растворы серебра, получаемые электрохимическим путем) [32]. Например, авторы [33] использовали водные растворы электрохимического серебра 24,5 мг/дм³ (в виде высыхающих повязок) для лечения гнойных ран (202 пациента); показан существенный положительный эффект по сравнению с обработкой хлоргексидина биглюконатом. Сроки лечения при использовании растворов серебра по сравнению с группой сравнения (215 пациентов) сократились в среднем в 1,3-1,8 раза. В группе сравнения зарегистрировано 3 случая развития аллергического дерматита, у 8 пациентов на фоне замедленной регенерации кожи в ранах развились патологические гипергрануляции с исходом в ригидные рубцы, а также, наблюдалась низкая эффективность лечения. Бактериологические исследования показали, что микрофлора ран во многих случаях достаточно устойчива к хлоргексидину, но не к серебру.

Нитрат серебра, активно связываясь с тканевыми белками, создает защитный слой нерастворимых неактивных соединений в ранах. Последнее обусловлено способностью ионного серебра свертывать белки, превращая их в нерастворимые соединения. Обволакивая подобным образом нервные окончания, соединения металла предотвращают раздражающее действие воспалительного экссудата. Этим обусловлены его вяжущие и анальгезирующие свойства [36, 37].

В 30-х годах XX века П.Е.Ермолаев также показал отсутствие антимикробной активности у чистого металлического серебра (пластина серебра, обработанная аммиаком и отмытая дистиллированной водой, лишенная слоя окисей и солей серебра, *in vitro* не проявляла бактерицидных свойств - наблюдается активный рост флоры *E.coli*) [36, 39] и предложил использовать аммиачное серебро ($[\text{Ag}(\text{NH}_3)_2]\text{OH}$), поскольку в таком виде оно может свободно циркулировать в крови, обеспечивая терапевтический эффект. Максимальная доза «Аммаргена Ермолаева» составляет около 1 мг/кг живого веса при внутривенном вливании и хорошо переносится даже при длительном применении. В настоящее время подобный препарат все еще используется в клинической медицине [40]. Кроме этого

препарата были рекомендованы цитрат серебра ($C_6H_4O_7Ag_3Na$), тартат серебра ($C_4H_2O_6Ag_3Na$) и лактат серебра ($C_3H_4O_3AgNa$). Показано [41], что ионный водорастворимый комплекс серебра с гистидином и пирролидонкарбоксикислотой демонстрирует высокую антибактериальную активность против бактерий, грибов и плесени, кроме *A.niger* и *A.terrus*. Вскоре после возобновления интереса к нитрату серебра показана активность *in vitro* аллантаината серебра [42], затем появился мафенид-ацетат и несколько лет спустя - сульфадiazин серебра. Таким образом, в короткий период времени на рынке появились три лекарства, которые определили радикальную перемену в поверхностной обработке и лечении ожогов.

В работе [43] серебро применяли против грибковых патогенов *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida tropicalis*, и *Saccharomyces cerevisiae*. Авторы пишут, что «серебро, известный антибактериальный агент, используется в клинической практике больше столетия. В течение этого периода досконально установлена безопасность этого продукта... В дополнение к тому, что серебро эффективно против грибов, оно активно против широкого спектра бактерий, включая устойчивые к антибиотикам штаммы... результаты текущего изучения демонстрируют исключительно превосходство серебра против разнообразных обычных грибковых патогенов *in vitro*, особенно в наннокристаллической форме. Самый замечательный аспект данных фунгицидных экспериментов - то, что наннокристаллическое серебро эффективно против стойких спор, произведенных некоторыми из этих организмов».

Препараты серебра обладают значительным противовирусным действием. Ещё Л.А. Кульский [32] отмечал, что «по данным Липпельта, 1 мг/л серебра в течение 30 с вызывает полную инактивацию вирусов гриппа штаммов A_1 , В и Мистрис-штамма». В своё время значительные исследования в этом направлении выполнялись в Киевском институте общей и коммунальной гигиены (сегодня – институт гигиены и медицинской экологии) им. А.Н.Марзеева; Л.В.Григорьева [205] показала, что полная инактивация бактериофага кишечной палочки №163, вирусов Коксаки серо типов A_5 , A_7 , A_{14} достигается концентрациями серебра 0,5-5,0 мг/л.

Цистеинат серебра предлагается для уничтожения вируса иммунодефицита [44]: «протеины со связью белок-металл - важные компоненты ретровирусов типа человеческого вируса иммунной недостаточности (ВИЧ). Поэтому, металлы могут быть использованы как антивирусные агенты. Однако, большинство металлов ядовито для людей за исключением серебра, которое является ядом только для прокариотических клеток и вирусов... Таким образом, можно использовать неядовитый цистеинат серебра как антивирусный препарат и источник цистеина... серебро - очень активный бактерицидный металл с незначительной токсичностью для людей. Также показано, что серебро может быть мощным ингибитором протеазы ВИЧ... серебро взаимодействует с белками ВИЧ (например, с поверхностными рецепторами, геном или клеточным биосинтезом вирусов) и прерывает, таким образом, клеточную репликацию ВИЧ на различных стадиях».

Данный факт подтверждает ряд российских патентов. Так, патент [45] описывает композицию для ректального лечения ВИЧ-инфицированных больных, содержащую предварительно активированную компоненту атомарного серебра, стабилизатор атомарного серебра, выбранного из ряда синтетических или природных полимеров медицинского назначения, а также димексид, перекись водорода и дистиллированную воду. Изобретение [46] описывает антивирусную композицию для лечения ВИЧ-инфицированных больных с высокой вирусной нагрузкой. Композиция содержит предварительно активированное высокодисперсное атомарное серебро Ag, стабилизатор из ряда нетоксичных полимерных соединений (как природных, так и синтетических), дистиллированную воду, димексид, N,N,N',N'-тетраметилтионина гидрохлорид и гель полиэтиленоксида (ПЭГ-1500). Коммерческий продукт гель «СОБИ» [47], также обладающий противовирусной активностью и трансдермальными свойствами для лечения ВИЧ-инфицированных больных, содержит сульфадiazин серебра, диметилсульфоксид и спиртовую настойку прополиса, а в качестве основы гель полиэтиленоксида ПЭГ-1500.

В работе [48] авторы подробно рассматривают достоинства и недостатки основных препаратов для лечения ожоговых инфекций. Основные недостатки традиционного 0,5% раствора нитрата серебра – гипотонический раствор крайне неустойчив, плохо проникает через некротическую ткань (струп) и быстро инактивируется выделениями раны, а также возникает опасность метгемоглобинемии (*methaemoglobinaemia*) из-за восстановления бактериями нитрата до нитрита. «Нежелательные побочные эффекты раствора нитрата серебра ограничивают его использование для лечения ожоговых инфекций большинством клиницистов в настоящее время - сообщают авторы в [49]. - Мафенид ацетат, нитрофуразон или хлоргексидин имеют свои недостатки. Для лечения ожоговых инфекций наилучшим препаратом является сульфадiazин серебра (AgSD)».

В настоящее время для лечения ожоговых инфекций широко применяют комплексную соль серебра с сульфамидным соединением – сульфадiazин серебра. Особое внимание к сульфадiazину серебра при лечении ожоговых инфекций объясняется еще и тем фактом, что соединения серебра (как и ПВП-йод) проявляют высокую активность против грам-отрицательных микроорганизмов. Известно, что

после короткой фазы «стерильности», на ранней стадии (до 24 часов) в зоне ожога в основном преобладают грам-положительные микроорганизмы, которые в течение 3-7 дней сменяются грам-отрицательными [48].

Действие сульфадиазина серебра было подробно изучено; «...для повышения ингибирования роста грамотрицательных бактерий у пациентов с ожогами, охватывающими более 50 % поверхности тела, Монафо ввел в сульфадиазин серебра нитрат церия. Несмотря на то, что предпринимались различные попытки создать более эффективные соединения серебра, до настоящего времени сульфадиазин серебра все еще остается наиболее широко используемым продуктом этого типа [49]».

Минимальные ингибирующие концентрации (МИК) ионного серебра очень низки, но в присутствии различной среды типа среды культуры, сыворотки или компонентов раны, МИК и МБК намного выше [50]; они уменьшают антибактериальную эффективность серебряных ионов на фактор 10 или больше. Белки и аминокислоты, особенно те, которые содержат группу -SH, прочно реагируют с серебром (так же, как и фосфаты, хлориды, и восстановители). Антибактериальная активность сульфадиазина серебра приблизительно в пять раз ниже, чем ионного серебра. «Сульфадиазин серебра медленно диссоциирует и выделяет ионы серебра и сульфадиазин в рану. При этом большая часть серебра связывается компонентами раны, а не микроорганизмами. При использовании на ране нитрата серебра, начальная высокая концентрация серебряных ионов быстро исчерпывается без дальнейшего пополнения. МИК самого сульфадиазина настолько высока, что количество сульфадиазина, выделившегося при диссоциации сульфадиазина серебра, не достигает эффективных антибактериальных уровней [51]».

В исследовании [51] Рассел отмечает: «В той или иной форме серебро и его соединения долгое время используются как антибактериальные средства. Самое важное из используемых в настоящее время соединений серебра - сульфадиазин серебра (AgSD), хотя металлическое серебро, ацетат серебра, нитрат серебра, и «серебряный протеин» внесены в Дополнительный Фармакопейный Список «Martindale». В последние годы соединения серебра использовались в основном для предотвращения ожоговых инфекций, инфекций глаз и уничтожения бородавок. Сульфадиазин серебра, AgSD - по существу комбинация двух антибактериальных агентов, Ag^+ и сульфадиазина (SD). Неоднократно обсуждался вопрос, возникает ли антибактериальный эффект AgSD как простая сумма эффектов слагающих его компонентов или через синергическое взаимодействие. AgSD имеет широкий спектр активности и, в отличие от нитрата серебра, разрушает поверхностные мембраны у восприимчивых к серебру (но не у стойких) бактерий. AgSD связывается с компонентами клетки, включая ДНК. Бактериальное ингибирование определяется главным образом взаимодействием с основными парами в спирали ДНК, что блокирует транскрипцию. Точно так же его антифаговые свойства объясняют тем, что AgSD связывает ДНК фага. Все же механизм действия серебра до конца не ясен».

Впервые в клиническую практику сульфадиазин серебра (AgSD) ввел Фокс [200], [52]. Последующие многочисленные исследования данного препарата подтвердили его антимикробную активность против широкого спектра патогенных организмов.

Например, в [53] изучали роль серебра и сульфадиазина в механизме действия сульфадиазина серебра на ожоговые инфекции. Показано, что сульфадиазин в низких концентрациях сам по себе не действовал как антибактериальный агент, но проявлял определенный синергизм в комбинации с МИК сульфадиазина серебра. С учетом того, что с бактерией связывается именно серебро, а не сульфадиазин, эффективность сульфадиазина серебра видимо определяется замедленной реакцией ионов серебра с сывороткой и другими жидкостями, содержащими хлорид натрия, что обеспечивает медленное, но стабильное высвобождение ионов серебра в обрабатываемую зону.

В работе [54] показано, что 657 различных штаммов бактерий 22 различных типов были ингибированы концентрациями, которые могут быть легко получены при наружном использовании в клинике. Штаммы, стойкие к сульфадиазину или большинству антибиотиков были чувствительны к сульфадиазину серебра.

В [55] авторы пишут: «В 100% случаев обработки язв кремом сульфадиазина серебра (15 пациентов), в течение трехнедельного испытательного периода бактериальный уровень был уменьшен до 10^5 или меньше на грамм ткани - по сравнению с 78.6% пациентов, которых обрабатывали физиологическим раствором соли (14 пациентов) и 63.6% пациентов, которых обрабатывали раствором ПВП-йода (11 пациентов)».

Авторы [56] исследовали достоинства и недостатки серебро- и йодсодержащих препаратов для лечения ожоговых ран. Показано, что 1%-ый сульфадиазин серебра (в виде крема, повязки и пр.) аналогичен по своему действию ПВП-йоду; незабинтованная рана образует меньше келоидных рубцов.

При обработке модельных ожоговых ран у свиней сульфадиазин серебра совместно с антибактериальной активностью повышает степень эпителизации на 28 % [57]. Авторы также утверждают, что в данной модели ран ПВП-йод вообще не влияет на степень заживления.

Показано [58], что вирусы, вызывающие офтальмологические инфекции - *Herpes simplex* (HSV) и *Vesicular stomatitis* (VSV) также являются чувствительными к действию сульфадиазина серебра: 1 мкг/мл подавляет рост HSV в клеточной культуре ткани. «Аналогичная концентрация сульфадиазина серебра полностью остановила инфекцию *Pseudomonas aeruginosa* в глазах кролика».

Сравнивали [59] эффективность четырех препаратов для обработки ожоговых поверхностей: дефламол (20 пациентов), ПВП-йод (21 пациент), фламмазин (сульфадиазин серебра, 28 пациентов) и фламмацериум (AgSD с нитратом церия, 5 пациентов). Показан бесспорный приоритет фламмазина и фламмацериума по отношению к дефламолу и ПВП-йоду, у которых результаты лечения были неудовлетворительными (70% и 52.4% случаев соответственно). Как показано в [60], нитрат церия повышает клинические свойства сульфадиазина.

Вообще, со времени введения в терапевтическую практику сульфадиазина серебра за тридцать лет субстанция практически не претерпела никаких изменений. Так, авторы [61] предлагают использовать в креме, содержащем AgSD, вместо пропиленгликоля оксиэтилированный продукт Poloxamer 188. Данная замена позволяет получить водорастворимую формулу и улучшить процесс обработки раны. Или, чтобы избежать намазывания и болезненных перевязок, авторы [62] предлагают аэрозольную форму препарата – на примере *Pseudomonas aeruginosa* показано, что в аэрозольной форме сульфадиазин серебра не теряет своих физических характеристик и может быть нанесен на обрабатываемую поверхность более равномерно.

Сразу после введения в клиническую практику сульфадиазина серебра была показана его низкая токсичность; так в работе [63] не было установлено никаких патологий у мышей CF-1 при введении 1050 мг/кг сульфадиазина серебра орально и подкожно один раз в день в течение 30 дней. В то же время эта доза препарата в течение 5 дней полностью излечивала мышей от малярии (*Plasmodium berghei*).

Проблеме токсичности серебра посвящено большое количество отдельных работ и обзоров.

Научные токсикологические исследования серебра в России датируются концом XIX-го – началом XX-го века. Так, Родзевич [255] в 1903 году на большом экспериментальном материале изучил воздействие серебра на кровь, а также показал особенности его влияния при различных способах введения препаратов серебра в организм. Суммируя полученные данные, он пришел к выводу, что неодинаковая реакция организма на серебро, введенное разными способами, связана с тем, что при втирании и подкожных введениях серебро фиксируется кожей и клетчаткой, а при внутривенном введении оно довольно быстро удаляется из организма.

Сто лет клинических исследований, а также проявлений специфических и неспецифических эффектов, вызываемых серебром и его солями, систематизированы, например, ATSDR («Агентство по Токсичным Веществам и Зарегистрированным Заболеваниям» [64]). В этом документе, в частности, приводится крайне любопытная информация: за всё время исследования и наблюдения не было зарегистрировано ни одного смертного случая, связанного с действием данного тяжелого металла или его соединений.

По данным справочника «Вредные вещества в промышленности» [65]: «При введении пыли Ag белым мышам в желудок в дозах до 5 г/кг и внутрибрюшинно до 4 г/кг погибают только отдельные животные; ЛД₅₀ установить не удастся. При введении пыли в легкие обнаруживаемые изменения соответствуют реакции ткани на инородное тело, что свидетельствует о ее малой токсичности (Воробьева). В хронических опытах на кроликах, получавших Ag⁺ в водном растворе в дозах 0,25 и 0,025 мг/кг, отмечены снижение иммунологической активности, изменения условнорефлекторной деятельности, патогистологические изменения сосудистой, нервной и глиозной тканей головного и спинного мозга. Дозы 0,0025 мг/кг и менее никаких эффектов не вызывают. При любых дозах не отмечено изменений гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитарной формулы, белковообразовательной функции печени и содержания SH-групп в крови (Барков, Эльпиер)».

С другой стороны, в лечебной практике использования серебра как антимикробного препарата обнаружена связь между серебром и выработкой иммунитета. Так, Гальперин [237] ещё в 1938 году показал, что «серебро, вступая в связь с ретикуло-эндотелиальной системой (РЭС), видоизменяется или входит в состав вырабатываемых ею веществ, обладающих способностью поражать возбудителя». К аналогичному выводу пришли авторы [238], которые считали, что терапевтический эффект препаратов серебра достигается в результате их стимулирующего действия на РЭС и усиления обмена веществ.

Относительную безвредность невысоких доз серебра установили в опытах на животных авторы [38]. Так, у крыс, получавших больше года ежедневно с пищей 5-6 мг AgNO_3 , не проявилось никаких функциональных расстройств и в почках не было обнаружено даже следов нефрита [206]. В [65] отмечается: «Sollman (1943) обнаружил, что прием нитрата серебра в дозах от 10 мг до 100 мг через рот не вызывает никаких симптомов и проглатывание кусочков карандаша ляписа (нитрата серебра) до 2,5 грамм как правило безопасно, но большие количества причиняют острый гастрит. Доза от 2 до 30 грамм вызывает смерть в течение от нескольких часов до нескольких дней; 10 грамм вообще являются фатальными, но описан случай выживания при приеме с пищей 30 грамм... Много лет соединения серебра считали самыми эффективными препаратами для предотвращения и лечения гонококковых инфекций... Протеинаты серебра, особенно типа Аргирола, экстенсивно использовали для лечения инфекций слизистых оболочек глаз, ушей, носа и горла. Таким образом, показано, что соединения серебра - полезные гермициды и эффективные дозы являются безопасными».

Серебро (особенно в ионной водорастворимой форме) токсично для водных организмов (аквакультур) [66, 67]. В то же время «токсичность серебра по отношению к млекопитающим сравнительно низка. У человека в течение 24 часов может наблюдаться концентрация Ag в сыворотке крови до 600 мкг/л и в моче 1100 мкг/л без клинических последствий... Наиболее важным является тот факт, что нет сообщений ни о какой мутагенной или канцерогенной активности соединений серебра» [68].

Авторы [69] на примере кератиноцитов человека показали, что сульфадиазин серебра (в отличие от мафенид-ацетата) демонстрирует гораздо меньшую цитотоксичность, что необходимо учитывать при выборе антисептика для улучшения эпителизации раны. С другой стороны, отмечается, что «нитрат серебра и сульфадиазин серебра... наносят определенный вред фибробластам и росту клеток эпителия, что замедляет процесс заживления. Само серебро, как полагают, является нетоксичным для человеческих клеток *in vivo*. Единственное известное осложнение - косметическая аргирия, которая вызвана осаждением серебряных солей в коже и выражается в синевато-сером окрашивании кожи. Согласно клиническим оценкам токсичность для ткани отсутствует. Главные замечания, предъявляемые к соединениям серебра, происходят из-за комплексообразователя (лиганда) или аниона - а именно, нитрата или сульфадиазина - а не собственно серебра» [70].

Так, исследования *in vitro* показали, что нитрат серебра проявляет отрицательное воздействие на фибробласты [192], гепатоциты [193] и лимфоциты [194]; при этом ионы серебра, полученные в анодном процессе, не оказывают никакого воздействия на культуру клеток млекопитающих [195]. В подтверждении данных *in vitro*, Бэдор [195] и Кумс [196] не зарегистрировали никакой токсичности на тканях в клинических условиях; авторы [198] также не сообщают ни о каких свидетельствах токсичности ионного серебра.

В большинстве своем авторы сходятся во мнении, что, в отличие от солей других тяжелых металлов, серебро не является опасным при наружном и медицинском внутреннем применении. Многие ученые предупреждают о риске неумеренного использования различных продуктов, продвигаемых на рынок в виде биологически-активных добавок: «серебряных протеинов», коллоидных растворов и других коммерческих (немедицинских) препаратов серебра [71]. Помимо недостаточной эффективности, авторы указывают на риск образования аргирии при пероральном применении (аргирия, аргироз или аргириазис, от греческого «argyros» - серебро; бурая или черно-серая пигментация кожи, слизистых оболочек, тканей внутренних органов и глаз, обусловленная отложением в них серебра).

В руководстве по токсикологии металлов [72] отмечается, что «аргирия ... - синевато-серое изменение окраски кожи.... если не принимать во внимание эстетический аспект, это состояние считают безопасным для достижения аргирии при хроническом воздействии требуется полная доза около 1-8 г Ag . Доза, необходимая для возникновения аргирии при приеме пищи несколько выше, около 1-30 г растворимых солей».

«При аргирии не всегда наблюдаются расстройства общего самочувствия, но длительный контакт с солями Ag в условиях производства может их вызвать. Отмечены жалобы на боль в правом подреберье у большинства из 15 рабочих, у которых были признаки аргирии. У 4 из 5 работниц печень была увеличена и болезненна. Описаны также случаи отравления Ag с тяжелыми нарушениями психики (Breton et al.). При аргирии иногда указывали на наличие желудочно-кишечных катаров и на увеличение числа мононуклеаров. При значительно выраженном окрашивании роговицы наблюдается небольшое ослабление остроты зрения в сумерки; в очень застарелых случаях - помутнение в передней капсуле хрусталика, точечные включения в хрусталике, изменение цвета зрачка и глазного дна. Имеются данные об отсутствии инфекционных заболеваний у больных аргирией, объясняемом дезинфицирующим действием ионов Ag^+ ... У работающих с пылью AgBr и Ag_2S - жалобы на кашель, першение в горле, насморк с кровянистым отделяемым и слезотечение; в дальнейшем - омертвление и слущивание слизистой оболочки носа со скоплением корочек и крови. Прижигающее и вяжущее действие на кожу и

слизистые оказывает AgNO_3 . Описаны случаи воспалительных заболеваний кожи при работе с этой солью (Downing, Messina). При поступлении через рот ^{105}Ag легко проникает в эритроциты и связывается с белками (в основном с глобулинами) в недифференцируемое соединение. За 4-16 дней в теле задерживается 0,02-0,1% от введенной дозы. Выделение происходит в основном с испражнениями» [64].

В США и Европе соединения серебра активно использовали в медицинской практике (и бессистемно в быту) с начала прошлого века; уже в 1939 году авторы [73] зарегистрировали 239 описанных за 40 лет случаев аргирии. Обнаружено 16 случаев аргирии при употреблении соединений серебра в течение срока до года; менее чем за 3 года - приблизительно половина и остальные - при хроническом применении Ag в пределах от 3 до 25 лет. Проанализировано 214 случаев известного пути попадания серебра в организм, при этом 55 % (118) случаев было вызвано нитратом серебра; 13 % (28) было вызвано Аргиролом (Argirol, серебряный протеин); 9 % (19) было вызвано арсфенамином серебра; 6 % (13) было вызвано Колларголом (Collargol, коллоидное серебро, полученное химически). В резюме авторы сообщают, что полная доза при внутривенном введении препарата арсфенамин- Ag для образования аргирии составляет 6 грамм (0,9 грамм Ag), - в то время как для нитрата серебра «если данный препарат вводится через рот, опасность аргирии является очень незначительной - ниже шести грамм (3,8 грамм Ag)».

В 1977 г описан случай аргирии, вызванный употреблением солей серебра или коллоидного серебра, который был принят за сердечно-сосудистое заболевание [74]; с тех пор случаи передозировки соединений серебра и возникновения аргирии фиксируют достаточно тщательно. В [75] описан случай аргирии из-за неконтролируемого продолжительного (2,5 года) применения аппликаторов нитрата серебра на слизистой оболочке рта. Пациентка имела повышенную пигментацию кожи и, по результатам гастродуоденоскопии и лапаротомии, - брюшных внутренних органов. При этом системной токсичности серебра отмечено не было. Статья [76] сообщает о клинически отмеченных случаях, при которых 30 рабочих длительное время контактировали с нитратом и оксидом серебра. У шестерых из них зарегистрирована аргирия, и у 20 - аргироз (отложение серебра в глазах). Как часть экспертизы был замерен уровень содержания серебра в крови. Результаты этой экспертизы вообще подтверждают неопасный характер аргирии, хотя проблема избыточного серебра, вызывающего декремент почечной функции и «куриную слепоту», до конца не урегулирована. Большое влияние на развитие аргирии оказывают индивидуальная предрасположенность организма к серебру, качественные и количественные показатели иммунитета и другие факторы. Косвенным доказательством этого может служить тот факт, что дозы, которые приводят к аргирии, различны.

ВОЗ определила для серебра максимальную дозу, которая не вызывает обнаруживаемого вредного воздействия на здоровье человека (уровень NOAEL - No Observable Adverse Effect Level) - 10 грамм. Таким образом, по методике ВОЗ человек, "съевший и выпивший" за свою жизнь (70 лет) суммарно 10 грамм серебра, гарантированно не должен иметь из-за этого никаких проблем со здоровьем. На основе этой величины и были сделаны рекомендации по толерантному (переносимому) содержанию серебра в питьевой воде - 100 мкг/л. Такая концентрация за 70 лет жизни даст половину уровня NOAEL, что заведомо безопасно для здоровья. По данным отечественных «Санитарных Норм и Правил» ПДК серебра в питьевой воде - 50 мкг/л. Аналогичный показатель принят как максимально допустимый уровень серебра в питьевой воде для многих штатов Америки [77]. Согласно рекомендации управления по охране окружающей среды (EPA), содержание серебра в дезинфицирующих препаратах для использования в больницах, других медицинских учреждениях, в быту и промышленности не должно превышать 32 мг/л.

Американская конференция правительственных индустриальных гигиенистов (American Conference of Governmental Industrial Hygienists) установила различные допустимые пороговые пределы в воздухе для металлического серебра (0.1 мг/м^3) и для растворимых соединений серебра (0.01 мг/м^3). Несмотря на то, что металлическое серебро по-видимому наименее токсично, допустимый предел экспозиции (PEL) рекомендованный американским национальным институтом профбезопасности и здоровья (National Institute for Occupational Safety and Health) - 0.01 мг/м^3 для всех форм серебра [191]. По отечественным нормам ГН 2.1.6.1339-03, ОБУВ серебра также 0.01 мг/м^3 .

В вышеупомянутой работе [71] исследованы многие вопросы применения препаратов серебра: история использования, химия, фармакология, клиническая токсикология, сообщения случаев неблагоприятных событий в литературе и пр., обсуждены другие источники поступления серебра в организм (включая экологический и диетический) и стандарты EPA (агентства по охране окружающей среды). В работах [78], [79] и [80] подробно рассматриваются токсические аспекты серебра. Полагается, что серебро в качестве яда представляет относительно низкую угрозу людям, потому что неумышленное получение больших доз благородного металла весьма редко. Однако при намеренном использовании серебра в фармацевтических композициях необходимо исследовать более тонкие токсические эффекты серебра. Данные обзоры анализируют научную литературу последних 10 лет и различные типы токсичности серебра. Этот анализ базируется на данных *in vitro* и *in vivo*, описывающих

иммунологические, мезенхимальные, нервные и паренхимальные типы клеток. Специфический акцент сделан на вопросах: использование серебра в наружных антибактериальных композициях (поскольку токсичность может проявляться как при поглощении металла через кожу и раны в систему кровообращения, так и при замедлении заживления раны), возможная местная токсичность серебра через ионофоретические устройства и текущие теории, касающиеся токсикологического механизма действия серебра. Ионное серебро не всасывается через неповрежденную кожу.

Любопытную информацию приводит П.А.Кульский [32]: статистические данные показывают, что люди с признаками артерии меньше подвержены простудным заболеваниям, даже если попадают в очаг инфекции [210].

По современным представлениям серебро не является незаменимым элементом, однако исследования на наличие серебра в животных организмах показали его повышенное содержание в клетках мозга (0,008% в золе), в ядрах нервных клеток, в железах эндокринной системы и радужной оболочке глаз. Ещё в работах 70-х годов приводятся сведения о содержании серебра в различных органах и тканях человека в норме [244] и при различных заболеваниях: туберкулезе [245], инфаркте миокарда [246], эпилепсии [247], раке [248, 249]. Наблюдаемые при этих заболеваниях изменения содержания серебра в крови и некоторых органах, по-видимому, связаны с перераспределением микроэлементов в организме человека в ответ на патологические изменения. По данным А.И. Войнара [207] серебро рассматривается как необходимый микроэлемент и суточная потребность человека оценивается в 88 мкг серебра. Долгое время серебро считали классическим ингибитором ферментативных систем. Однако в монографии Л.Уэбба [208] показано, что в зависимости от концентрации серебро может и стимулировать активность ферментов. Шаппель и Гревиль [209] в опытах на митохондриях, полученных из клеток коры головного мозга кроликов, наблюдали значительное (до 200%) усиление дыхания дисперсий мозга при действии $5 \cdot 10^{-6}$ М AgNO_3 . Под влиянием серебра скорость освобождения фосфата в результате действия фермента аденозинтрифосфатазы увеличилось в 2-3 раза. Все эти данные свидетельствуют, что серебро ведет себя как микроэлемент.

Препараты серебра в низких дозах стимулируют восстановительные процессы в тканях макроорганизма, улучшают энергетический обмен [6]. Ранее даже предлагали использовать соединения серебра для профилактики и лечения ишемических состояний [81]. Высокодисперсное металлическое серебро обладает иммуномодулирующим свойством, сравнимым со стероидными гормонами. Отмечено повышение макрофагальной активности, стимуляция гуморальных иммунных реакций и стволовых клеток. Серебро значительно повышает специфическую защиту организма, что особенно выражено при низкой иммунной реактивности [82]. Также отмечено и стимулирующее действие ионов серебра на кроветворные органы с усилением окислительных процессов головного мозга в два раза, что улучшает его функцию. Под влиянием серебра повышается количество иммуноглобулинов классов А, М, G, и увеличивается процентное содержание абсолютного количества Т-лимфоцитов. Следовательно, ионы серебра могут активно участвовать и в иммуннозащитной функции организма.

Более того, некоторые исследователи заметили, что в малых дозах серебро оказывает «омолаживающее» (по терминологии Л.А. Кульского) действие на кровь и благотворно влияет на ход физиологических процессов в организме [250-254, 208]. По данным А.В. Щербины [252], изучавшей изменения морфологии крови больных, лечившихся нитратом серебра, отмечалась стимуляция кроветворных органов, что проявлялось в исчезновении молодых форм нейтрофилов и появлении зозинофилов. Процентное соотношение элементов белой крови приходило в норму благодаря увеличению числа лимфоцитов и моноцитов. Наряду с этим наблюдалось увеличение числа эритроцитов и процента гемоглобина, а также замедление реакции оседания эритроцитов (РОЭ). После однократного введения больших доз серебра собакам и кроликам подкожно, внутримышечно или внутривенно возникает реакция со стороны лейкоцитов.

Скворцов в руководстве по фармакологии пишет: «При введении небольших доз серебра в желудок при поверхностном действии на слизистую оболочку желудка и образовании в содержимом желудка хлористого серебра и серебряного альбумината более или менее серьезных последствий не получается... Всасывание серебра в организм несомненно происходит, но медленно, понемногу и никаким образом не выражается» [256]. Так, радиоактивное серебро Ag^{111} почти всё остается на месте введения и не распространяется по клетчатке. Лишь незначительная часть его может быть обнаружена вдали от места введения [257]. Цилюрик [258] изучал на белых мышах проникновение радиоактивного серебра через кожу и раневую поверхность. Он установил, что через раневую поверхность в организм проникает до 48% нанесенного серебра (это в 8 раз превышает проникновение через неповрежденную кожу). Так как изотопы других металлов проникают гораздо лучше, чем радиоактивное серебро, можно заключить, что серебро проникает через кожу незначительно. Учитывая инактивирующее действие тяжелых металлов (серебра) на тиоферменты, в исследовали активность сульфогидрильных групп в сыворотке крови белых крыс [259]. Показано, угнетение SH- групп отмечено только для дозы 50 мг/л на четвертый месяц интоксикации. Патогистологические исследования подопытных животных, получавших

с питьевой водой серебро в дозах 20-50 мг/л, показали, что при длительном введении в организм ионного серебра происходит его накопление в тканях организма, что, однако, не сопровождается деструктивными изменениями во внутренних органах [260]. С.И.Павленко с сотрудниками [261] установили, что радиоактивное серебро у больных со злокачественными опухолями локализуется в месте введения, обладает тропностью к лимфатической системе, при этом не вызывает изменений в органах и тканях и в результате естественных физиологических процессов выводится из организма. Исследование ряда больных через 1,5-2 года после лечения радиоактивным серебром показывает, что оно несколько восстанавливает функцию печени. На кафедре физиологии человека и животных Киевского Госуниверситета изучалось влияние серебра на выработку условных рефлексов у животных; длительное употребление воды, содержащей 0,2 и 0,5 мг/л серебра вызывало увеличение головного мозга и содержание нуклеиновых кислот у подопытных животных [262]. Приведенные данные подтвердили содержащиеся в литературе данные о стимулирующем действии на организм малых доз серебра.

Одно из последних (2004 г) исследований в области токсичности соединений серебра при наружном применении суммировано авторами [83]. Показано, что использование серебра при ожогах, хронических и диабетических язвах может вести к абсорбции серебра системой кровообращения и выделению на участках раны, в печени, почках и других органах. Несмотря на это, риск повреждения ткани или функциональных нарушений практически отсутствует.

Как правило, соли Ag более токсичны, чем электрохимическое Ag(e) или серебряные протеины, - но всё же относительно неядовиты. С понижением растворимости солей в воде (нитрат > сульфат > хлорид > бромид > йодид) снижается и их токсичность, поэтому применение галогенидов серебра в качестве антисептических препаратов в токсикологическом плане имеет ряд существенных преимуществ перед водорастворимыми солями серебра. Если разовая доза для взрослого человека в 10 грамм AgNO_3 (6,35 г в пересчете на серебро) оценивается ВОЗ как летальная (для человека $\text{LD}_{\text{LO}} = 29$ и $\text{LD}_{100} = 143$ мг/кг [84]), то для йодида серебра $\text{LD}_{50} > 10000$ мг/кг (крысы орально) и $\text{LD}_{50} > 1000$ мг/кг (мыши внутрибрюшинно). У йодида серебра также отсутствует канцерогенное и мутагенное действие [85].

Вообще, по сравнению с другими галогенидами, йодид серебра имеет наибольшее применение в науке и технике (производство кинофотоматериалов, порошкообразный AgI для управления погодой и пр.). В связи с последней сферой применения, (когда йодид серебра распыляют на большие площади с воздуха), токсикологические аспекты AgI исследовали многие ученые.

Так, при изучении влияния AgI на развитие икры радужной форели авторы [86] показали, что не зависимо от концентрации процент проклеивания икринок составлял 91.5-95.3%; процент гибели мальков составлял 3,2% при концентрации 0,03 мкг/л и 18% при концентрациях 0.06 мкг/л и выше. При исследовании реакции микроорганизмов почвы на AgI (препарат для модификации погоды) показано: «...ил, содержащий йодид серебра в количестве 100 мкг/г (в пересчете на серебро) демонстрирует снижение степени анаэробного разложения целлюлозы через 46 дней» [87]. При этом йодид серебра легко разлагается биологическими культурами [77], например, активным илом в аэротенках. Йодид серебра (AgI) орально вводили 15 годовалым овцам (по 5 в группе) на уровнях дозы 0.1, 1.0 или 10 мг/кг в день в течение 86 дней без клинических признаков токсикоза. Уровень эритроцитов и лейкоцитов, РОЭ, концентрация гемоглобина и уровни гормонов щитовидной железы (Т3 - трийодтиронина и Т4 - тироксина) значительно не изменены. Йодид серебра на уровнях дозы от 1 до 10 мг AgI на килограмм веса тела в течение 86 дней был полностью выведен из желудочно-кишечного тракта и депонирован в мягких и твердых тканях организма. Максимальное остаточное количество Ag было 17 мг/кг в печени овцы, получавшей 10 мг/кг в день [86].

«Серебро (в виде йодида серебра) *per oz* никак не влияло на микроорганизмы слепой кишки кролика или рубца коз. Кролики вывели 99 % пищевой дозы AgI в течение 3 дней и 100 % через 6.3 дня. Около 8-26 % общего количества йодида попало в слепую кишку, где данный препарат не накапливался и не поглощался. У коз и кроликов, получавших в качестве кормовой добавки 4.2 и 1.0 мг/кг йодида серебра, не было обнаружено никаких нарушений пищеварения. Следовательно, AgI не будет неблагоприятно влиять на пищеварительную микрофлору домашнего скота или диких животных» [88]. Семь операторов распыления йодида серебра (с целью модификации погоды) «не испытывали никаких отрицательных эффектов, несмотря на тот факт, что их руки оставались пожелтевшими в течение многих недель» [77]. Исследовали риск развития аргирии у операторов распыления йодида серебра [89]. Вывод, сделанный для AgI: «развитие (аргирии) от ингаляции при профессиональном воздействии очень медленное и может потребовать многих лет».

Для оценки мутагенной активности йодида серебра авторы [85] проводили Ames-тест микросом (штаммы TA 1535, TA 102, TA 97, и TA 98) и для оценки способности вызвать обмен сестринскими хроматидами (SCE) – на культурах лимфоцитов человека и на P388 культуры лимфоцитов мышей. В результате цитогенетического исследования *in vitro* отмечено, что йодид серебра (в растворах ацетона

или в виде суспензии с полиакриламидом) практически не причиняет удваивающийся эффект на SCE при концентрациях, сопоставимых с токсичными (1 мкг/мл). Данный удваивающийся эффект на SCE в P388 лейкоцитов *in vivo* не был достигнут даже после использования йодида серебра в концентрации 100 мкг/г веса мыши. В испытании Ames/microsome фактически удваивающийся эффект на ревертанты был зафиксирован единоразово при концентрации 30 мкг/мл в TA 102 (S9-) и 150 мкг/мл в TA 97 (S9 +) – в дозах, которые практически уже являются токсичными для бактерий.

В качестве радиопоглощающего материала авторы [90] использовали комплекс йодида серебра (15% йодида серебра по сухому остатку) с поли(2-гидроксиметилметакрилатом); при этом были исследованы токсические свойства частиц на клеточной культуре *in vitro*. Авторы не обнаружили никакого ингибирования роста клеток вокруг частиц, и определили данный продукт как нетоксичный.

Согласно справочнику «Martindale» (Дополнительная Фармакопея): «раствор, содержащий 5-49% коллоидного йодида серебра (*Argenti Iodidum Colloidale*), использовали для лечения инфекций слизистых оболочек. Мази, обычно содержащие 5 % йодида серебра, использовали для лечения воспалений глаз, ушей и носа [91]. Издание «Merck Index» сообщает об использовании коллоидного йодида серебра в качестве местного антисептика (например, продукт «NeosiluoI» - коллоидный AgI, стабилизированный желатиной) [92].

В работе [93] авторы исследовали процесс поглощения серебра из препарата сульфадиазина серебра и хлорида серебра плазмой крови и искусственным электролитом, моделирующим состав жидкости в ожоговой зоне. Показано, что в обоих случаях основным источником поступления серебра в организм являются водорастворимые полихлориды серебра, формирующиеся в присутствии хлорида натрия плазмы. При использовании для лечения ожоговых инфекций сульфадиазина серебра авторы [48] сообщают о редких случаях местной гиперчувствительности кожи (боль, жжение, зуд); у 5-15% пациентов отмечается проходящая лейкопения (что объясняют реакцией на ожог, а не использованием препаратов серебра). Системная абсорбция может вызвать характерную реакцию на сульфонамиды, включая кристаллургию или метгемоглобинемию. В работе [50] также показано, что у 5 % пациентов, получающих лечение сульфадиазином серебра, отмечается лейкопения; однако, уровень лейкоцитов возвращается к нормальному в течение недели, несмотря на продолжение терапии. Авторы отмечают, что «Замена сульфадиазина в сульфадиазине серебра биологически инертным компонентом могла бы привести к получению терапевтически более безопасного препарата».

Как показано выше, сульфадиазин серебра сегодня является основным препаратом серебра, используемым в медицинской практике. Одновременно с клиническим использованием сульфадиазина серебра активно исследовали антимикробные свойства других соединений серебра – как органических (в том числе полимерных), так и с неорганическим катионом (лигандом - в случае комплексного соединения).

Ещё в 1929 году высказывались предположения о том, что действие ионов серебра на бактерии состоит в окислении протоплазмы кислородом, растворенным в воде, причем серебро играет роль катализатора. Автор [32] предполагает, что ионы металлов являются главным образом передатчиками кислорода, а само окисление заключается как в непосредственном присоединении кислорода, так и в дегидрировании соединений протоплазмы. Несмотря на то, что данный механизм сегодня не рассматривается как преобладающий, имеется много свидетельств синергизма соединений серебра и доноров активного кислорода.

Хорошие микробицидные свойства (в том числе вирулицидные) наблюдаются при совместном применении солей серебра и перекиси водорода. Тот же Кульский [32] отмечает: «Опыты показали, что добавление в питьевую воду перекиси водорода в концентрации 3 мг/л позволяет получить надежный обеззараживающий эффект при дозе серебра 0,05 мг/л и времени контакта 20 минут. Антимикробный эффект серебра и перекиси водорода сохраняется даже при внесении в пробы воды добавочного заражения *Escherichia coli*». Сегодня на рынке представлены подобные продукты - торговые марки SANOSIL® (SANOSIL® D10 содержит 1.75% H₂O₂ и 35 мг/л серебра, SANOSIL® Super - 50% H₂O₂ и 500 мг/л серебра), Accepta 8101, OxyLife (содержит перекись водорода и серебро в коллоидном виде) и т.п. Концентрат с неограниченным сроком годности, который можно смешивать с перекисью водорода в соотношении от 1:99 до 1:199 для получения эффективного дезинфицирующего средства, готовят путем смешения вязкого раствора неорганической кислоты с pH меньше или равном 1.6 (фосфорной, азотной или соляной), с солью серебра или коллоидным соединением серебра при 50-60° С; при комнатной температуре добавляют органический кислотный стабилизатор (янтарная или лимонная кислота) и гомогенизируют смесь [94]. В [95] для обеззараживания и консервации воды предлагают композицию, содержащую (%): электролизное серебро (5*10⁻⁶-0,100), ортофосфорную кислоту (50,0-98,7), персульфат аммония (0,005-0,200) и перекись водорода (0-0,001). Предложен концентрат дезинфицирующего средства [96], содержащий перекись водорода (35-40 %) и растворимую соль серебра (1,0-2,0 %), отличающийся тем, что дополнительно содержит алифатический спирт (0,05-1,0 %).

Авторы [97] также описывают композицию на основе стабилизированной перекиси водорода, лимонной кислоты и ионов серебра; к преимуществу предлагаемого продукта следует отнести порошкообразную форму исходного концентрата. При этом дезинфицирующий раствор получается в результате химической реакции при одновременном растворении в дистиллированной воде (при комнатной температуре) композиции из порошков, г/л: оксида серебра 0,3-1,5; лимонной кислоты 1,0-5,0; пероксида водорода 1,5-7,5. При обработке воды перекисью водорода и серебром можно использовать металлическое серебро [98] в виде катализаторных таблеток на носителе – гопкалите (соотношение гопкалит: серебро = 1000: 1).

Как уже показано выше, металлическое серебро начинает проявлять антимикробные свойства по крайней мере после поверхностного окисления. Оксиды серебра являются хорошими антибактериальными агентами, при этом существенную роль играет степень окисления металла; ряд противомикробной активности оксидов серебра можно расположить в следующей последовательности: $\text{Ag}^{3+} > \text{Ag}^{2+} > \text{Ag}^+$. Так, для водоподготовки предлагают диоксид серебра Ag_2O , поскольку данное соединение превосходит оксид не только по микробиологическим, но и физикохимическим характеристикам – не разлагается на свету, не осаждается галоидами и формирует водорастворимые комплексы, которые в одновалентном состоянии нерастворимы [99]. На базе данного соединения для целей дезинфекции в пищевой и молочной промышленности патентуются твердая щелочная композиция, которая в течение 5 минут уничтожает 100 % анаэробных бактерий 100 КОЕ/мл [100]. Диоксид серебра в присутствии персульфата можно перевести в соответствующий галогенид – дихлорид серебра используют при водоподготовке, например, в промышленных градирнях и в саунах [101]. Патентуется композиция для плавательных бассейнов [102], где диоксид серебра, осажденный совместно с сульфатом кальция или фосфатом, уничтожает 100% *E.Coli* в течение 10 минут (параметры в соответствии с протоколом EPA – в том числе по тяжелым металлам). Или композиция с диоксидом серебра, позволяющая уничтожить в трубопроводах горячего водоснабжения, градирнях и плавательных бассейнах 100% *Streptococcus faecalis* за 10 минут [103]. Триоксид серебра проявляет ещё большую антимикробную активность [104] и, наконец, самым перспективным является тетраоксид тетрасеребра Ag_4O_4 , представляющий собой соединение одно- и трехвалентного оксидов серебра. Данный продукт перспективен для процессов водоподготовки [105], изготовления противомикробного тканевого материала [106] и даже создания косметических композиций [107, 108]. Крем TETRASIL® (содержащий суспензию тетраоксид тетрасеребра в пчелином воске, масле хохобы и пальмарозы) по заявлению производителя (компания Aidance Skincare) имеет не только улучшенные дерматологические свойства (успокаивает, снижает раздражение и пр.), но и обладает антимикробным действием, в 240 раз превосходящим другие препараты ионного и коллоидного серебра.

Активно продвигается на рынок цитрат серебра. В качестве дезинфектанта используют в первую очередь комплексный водорастворимый моно- или дицитрат, полученный электрохимически из растворов лимонной кислоты с использованием серебряных электродов (торговая марка Achenol®). Способ получения подобного соединения раскрывают американские [109, 110] и европейские патенты [111-113], отличающиеся введением разнообразных функциональных добавок (спиртов, поверхностно-активных соединений и пр.). Данное водное дезинфицирующее средство («нетоксичное и экологичное» по утверждению авторов) демонстрирует высокую эффективность против широкого спектра патогенов и может быть использовано для лечения язв, ожогов, вирусных, грибковых и бактериальных инфекций. Показано, что более эффективно использовать сочетание ионов меди и серебра (на российском рынке – препарат «Циаркум», смесь цитратов серебра и меди). Например, в [114] авторы используют электрохимическое ионное серебро (0,00002-0,05 мг/л), ионы меди (0,1-1,0 мг/л), лимонную кислоту (0,5-1000 мг/л) и хлорид натрия в количестве 5,0-25,0 г/л. Все подобные соединения серебра имеет хорошую растворимость и антимикробные свойства; к недостаткам следует отнести низкий pH стабильности раствора, что ограничивает его применение.

Значительно больше соединений серебра с полимерами, в основном это коллоидные системы металлического серебра (или низкомолекулярных нерастворимых солей и оксидов), стабилизированные высокомолекулярными продуктами. Соединения коллоидного (металлического) серебра с протеином – торговые марки «Argirol», «Протаргол», «Колларгол» и пр. Некоторые (например, Аргирол) получают взаимодействием оксида серебра с желатином или альбумином (содержание серебра 19-25%). Колларгол представляет собой зеленовато - или синевато - чёрные пластинки с металлическим блеском, 70-75% содержания серебра, растворимые в воде с образованием коллоидного раствора. Применяется наружно в виде 1-2% растворов и внутривенно в виде 2% раствора. Протаргол – коричневый аморфный порошок, легко растворимый в воде, содержит 7-8% серебра. Применяют наружно в виде 1-2 % растворов, как вяжущее, антисептическое, противовоспалительное средство в клинике уха, горла и носа; показана возможность применения этих соединений в качестве антигипоксантов [115]. В [116] показана низкая токсичность протеината серебра (крысы, перорально), однако отмечается возможность развития аргирии при чрезмерном использовании данных препаратов [71].

Комплексы коллоидного серебра с полисахаридами (крахмал, декстрин) заявляли в качестве антисептических средств задолго до появления на рынке сульфадиазина серебра [117]; дополнительно такие композиции могут содержать функциональные добавки - глицерин, нитраты меди, цинка, азотную кислоту и т.д.

Давно известно, что даже незначительные добавки ПВП существенно повышают устойчивость коллоидных растворов металлического серебра [118]. Сегодня подобные продукты коллоидного серебра патентуются: например, российский препарат «Арговит» выпускается в виде стабилизированного концентрированного раствора, из которого путем разведения дистиллированной водой готовят разбавленные рабочие растворы для применения. По внешнему виду - концентрированный раствор темно-коричневого цвета, разбавленные растворы - коричневого цвета различной интенсивности в зависимости от степени разбавления. Препараты «Витар» и «Аргогель» (совместная разработка ЗАО "Вектор-Бест" и Института клинической и экспериментальной лимфологии СО РАМН) также представляют собой дисперсию комплекса серебра с поливинилпирролидоном («Аргогель» - раствор «Арговита» в полиэтиленоксиде). На рынке существуют и другие подобные препараты - например, коллоидная взвесь металлического серебра в ПВП «Повиаргол». Повиаргол в 4-6 раз менее токсичен, чем протаргол и колларгол (данное явление становится понятным, если принять во внимание, что ПВП является неспецифическим антидотом на серебро и другие тяжелые металлы), а по уровню антимикробной активности в 30 раз активнее колларгола, который содержит в 10 раз больше серебра (до 80%). Изобретения [119, 120] описывают водорастворимую бактериальную композицию, содержащую поли-N-винилпирролидон-2 с ММ $8 \cdot 10^3 \div 1,63 \cdot 10^6$ - 1 мас.ч. и высокодисперсное металлическое серебро 0,01-2,33 мас.ч.; металлическое серебро образуется при восстановлении нитрата серебра избытком ПВП в водно-спиртовом растворе. При взаимодействии данной композиции с перекисью водорода в растворе образуется повышенное количество поверхностно-окисленных частиц серебра, что увеличивает антимикробную активность композиции [121], ультразвук усиливает антимикробную активность повиаргола и перекиси водорода [122]. Мазь «Гидропент» (для лечения инфицированных ран, послеоперационных ран, а также застаревших, обильно обсемененных патогенной микрофлорой, трудно заживающих ран, переходящих в трофические) содержит коллоидное серебро и стабилизатор (ПВП), гель полиэтиленоксида-1500 в качестве основы, прополис, метронидазол и сорбент (алюмосиликат) [123]. Для препарата, ускоряющего заживление гнойных ран, флегмон, пролежней и других патологий, вызываемых размножением в ранах штаммов микроорганизмов, предложена композиция на основе коллоидного атомарного серебра (стабилизированного ПВП) и геля полиэтиленоксида [124], подобный препарат предложен для лечения колибактериоза телят [125].

В последнее время широкое распространение получают готовые перевязочные материалы, содержащие коллоидное (ультрадисперсное, наннокристаллическое) серебро [126]; многочисленные исследования подтверждают хорошие антимикробные и ранозаживляющие свойства данных продуктов [127-131], однако различия в способах изготовления, концентрациях, размерах частиц, природе материала-носителя и пр. затрудняют корректное сравнение продуктов. Несмотря на ряд нерешенных вопросов, подобные перевязочные материалы прошли успешные испытания в Германии [132, 133], Франции [134] и Италии [135]; Канадские исследования [136] показали улучшенные клинические параметры и уменьшение поверхностной бионагрузки раны, в то же время флора более глубоких тканей оставалась неизменной. Авторы [137] также утверждают, что современным материалам для перевязки ран недостаточно иметь только антибактериальную эффективность, требуются дополнительные свойства, ускоряющие заживление раны; например, описан материал, который удаляет из зоны обработки продукты метаболизма бактерий и связывает эндотоксины, образующиеся при гибели клеток [138].

С другой стороны, контактного антисептического действия наннокристаллического серебра достаточно для придания бактерицидных свойств твердым поверхностям хозяйственных товаров и бытовых приборов; сегодня многие компании используют ультраколлоидное серебро для повышения потребительских характеристик бытовой техники (например, кондиционеры LG, холодильники SIEMENS с технологией «silver nano»). Еще одна новая технология «AntiBacteria» использует полимерное покрытие фирмы DuPont с ультрадисперсным наполнителем (катионообменный цеолит, содержащий ионы серебра AgION™). По информации производителя, «...в течение 2002 года почти весь ассортимент холодильников Bosch переведен на модели с внутренним антибактериальным покрытием AgION. Ионы серебра постепенно высвобождаются из покрытия и переходят в поверхностную пленку влаги, в которой находятся микроорганизмы. В режиме turboохлаждения бактерии, вирусы, плесень, грибки перемещаются с зараженных продуктов, оседают на стенках, где и погибают. AgION воздействует на них тремя разными способами: нарушает оболочку клеток, блокирует их дыхание и связывает ДНК клеток, чем препятствует их размножению. В лаборатории AgION Technologies LLC, в японских лабораториях и лабораториях других стран протестированы десятки видов микроорганизмов на воздействии покрытия AgION. Экспериментально подтверждено, что оно уничтожает таких опасных возбудителей болезней, как сальмонеллы, золотистый стафилококк и другие виды стафилококков, стрептококки, туберкулезную

палочку, легионеллу и многое другое, не говоря о разных видах плесени и болезнетворных грибах. Тестирование продолжается, и этот список будет значительно расширен».

Существуют полимерные препараты серебра, представляющие собой соли поликарбоновых кислот. Так, ученые Иркутского института химии им. А.Е.Фаворского СО РАН разработали препарат «Аргакрил», который представляет собой серебряную соль полиакриловой кислоты. Он отвечает общей формуле $(-CH_2-CHCOOH)_n-(CH_2CHCOOAg)_m$, где $n=9000-40000$; $m=100-3000$, молекулярная масса (ММ) = 800000-3000000. Показано, что 1% раствор «Аргакрила», содержащего 4% серебра, полностью подавляет рост таких микроорганизмов, как *Pseudomonas aeruginosa*, *E.coli* 25922, *Bacillus cereus*, *Proteus mirabilis*, *Staph. Epidermidis*. При увеличении содержания серебра его антимикробная активность возрастает - так, при 10% содержании серебра он полностью подавляет рост всех известных микроорганизмов. Данная композиция имеет существенный недостаток – ионы серебра легко окисляют полиакрилат и серебро выпадает в осадок в виде металла (оксида). Подобный процесс образования наночастиц серебра в водных растворах полиакриловой кислоты исследовали в [139].

Коллоидные растворы галогенидов серебра также достаточно известны. Одним из первых ученых, предложивший устойчивый коллоидный водный раствор йодида серебра в качестве антимикробного средства, был Г.Килан ([140], 1930 г). Для стабилизации водных коллоидных растворов он использовал окисленный желатин; полученный желтоватый продукт легко растворяется в воде; раствор не имеет вкуса и запаха и может быть использован коммерчески (торговая марка «Neosilvol»). Однако, желатин (как животный белок) содержит определенное количество –SH групп, которые необратимо связывают и деактивируют часть ионов серебра; по этой причине целесообразно подобрать другой стабилизатор для галогенида (йодида) серебра.

Антимикробная композиция, предложенная авторами [141], представляет собой коллоидный хлорид серебра, стабилизированный ациклическим полиэфиром. Композиция фотостабильна, не оставляет пятен, легко абсорбируется липофильными материалами. Полиэфир и соль серебра связаны межмолекулярными силами «гость-хозяин» (катион серебра – «гость», полимер – «хозяин»), усиленными избытком галид-ионов. Композиция предназначена для заключительной дезинфекции при бактериальных инфекциях, вызванных бактериями, грибами и вирусами человека и животных, а также для обработки медицинского оборудования. В качестве полиэфира авторы использовали полиэтиленгликоль (ПЭГ с ММ 400÷600), который способен образовывать комплексные соединения с катионами металлов по типу краун-эфиров. После окончания реакции получен ионный стабильный раствор комплекса ПЭГ-AgCL. Соотношение серебро-полимер составляло $10^{-6}-10^{-1}$ миллиэквивалент серебра на грамм полимера. Соотношение анионов хлора к катионам серебра - 18,5:1. На примере *E. coli*, *Ent. aerogenes*, *Ent. cloacae*, *Kl. pneumoniae*, *Ps. aeruginosa*, *S. aureus*, *Staph.*, *coag. neg.*, ряда *Enterococcus* и *Candida* авторы показали, что МИК и МБК полученного продукта не уступает нитрату серебра, при этом он обладает очевидным преимуществом – не окрашивает обрабатываемую поверхность и кожу рук. Составы (средний молекулярный вес ПЭГ 300, 400 и 600) фотоустойчивы, не содержат осадка. В продолжение развития серии данных соединений, авторы показали [142], что можно использовать разные исходные соли серебра (тиоцианат, карбонат, сульфадiazин и пр.), разные галогениды (хлорид, бромид) и получать разные отпускные формы готового продукта (например: пена, крем). В полученную композицию для повышения антимикробной активности можно вводить разнообразные добавочные антисептические компоненты – мупирацин, мафенид, метронидазол, хлоргексидина глюконат, нитрофуразон, салициловую кислоту, пара-аминобензойную кислоту (ПАБ), гидрокортизон и пр. [143]. Согласно нашим исследованиям данных композиций, краун-комплексы серебра и оксиэтилированных аддуктов - не только ПЭГ, но и истинных ПАВ, например, неолола Аф 9-12, Tween 80 (Polysorbate 80), Cremophor CO40 (оксиэтилированное 40 ОЭ касторовое масло) и т.п. – отличаются очень плохой стабильностью при разбавлении и, как правило, существуют только в концентрированном виде при значительном избытке аниона галогена.

Заявленная в американском патенте [144] антимикробная композиция представляет собой комплекс коллоидного хлорида серебра (около 15% серебра) и блок-сополимера полиэфира полиуретан-мочевины (CardioTech International, Inc). Конечный продукт, содержащий примерно 30% воды и 3,3% полимера, предназначен для образования антимикробного покрытия, например, на поверхности катетеров.

Для усиления антимикробного действия в качестве полимера предложено использовать бигуанидиновое производное [145, 146]. Если ввести коллоидный йодид серебра не в инертную матрицу, а в антисептический полимер на основе нерастворимого поперечносшитого полигексаметилен-бигуанидина (сшивающий агент N,N-бис-метилендиглицидиланилин), получится антимикробный лак с пролонгированным микробиоцидным действием. Несомненные достоинства данного продукта (торговая марка «Sufacine») показаны в [147].

Коллоидный галогенид серебра (аналогично наннокристаллическому серебру) наносят на готовый полимерный материал для получения антимикробной перевязочной ткани. Материал для обработки ран был получен полимеризацией акриламида и метиленбисакриламида [148] в виде нетканых листов, содержащих хлорид серебра. Дополнительно листы содержат глицерин и полисахарид (гуар); хлорид серебра получали осаждением из нитрата серебра и хлорида натрия в полимерную матрицу. Выделение активных ионов серебра из пластин в окружающую среду (рану) подтверждено антимикробной активностью против *Staph aureus*, *E. Coli*, *Candida albicans* и *Pseudomonas aeruginosa*, и оптическим «засвечиванием» пластин при ярком освещении. Использование в качестве полимерной матрицы гидрофобного материала (блок-сополимер полиэфирполиуретан-мочевина растворимый в смеси спирта и тетрагидрофурана, Tyndale Plains-Hunter Ltd.) позволяет вводить в композицию больше растворимых солей серебра [149]. Антимикробное покрытие также содержит галогенид (хлорид, йодид) серебра, но из общего количества серебра (15%) только половина представлена в виде нерастворимой соли, вторая половина остается в виде нитрата. При нанесении данной композиции на поверхность катетера свойства полимера обеспечивают быстрое (за счет нитрата серебра и водорастворимой составляющей) и пролонгированное (галогенид и нерастворимая часть) высвобождение ионов серебра в среду раны. Если на антимикробный перевязочный материал нанести хлорид серебра испарением, полученный материал при толщине покрытия AgCl 1000 Å обеспечивает снижение титра *Staphylococcus aureus* на $\log_{10}$ 3.77 (2.95, контрольный необработанный материал - 6.72) [150]. При таком способе нанесения эффективность различных солей серебра существенно различается; если условно разделить активность покрытия в зависимости от остаточного количества колонообразующих единиц в миллилитре раствора для *S. aureus* (I – менее 10^3 , II - $10^4 \div 10^5$, III - $10^6 \div 10^7$, IV - 10^8 , эквивалентно контролю), соединения серебра по активности можно распределить следующим образом: I – AgCl , AgNO_3 , Ag_2SO_4 , AgOOCCH_3 (ацетат); II – AgF , AgBr , $\text{Ag-p-толуолсульфонат}$; III – Ag-сульфадиазин ; IV – AgI , Ag_2S ; вообще неэффективны - Ag_2O и Ag_2CO_3 . Изучен [151] покрытый антисептическим составом перевязочный материал (на базе нейлона) против ран у лошадей, инфицированных *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus equi* разновидностей *Zooepidemicus* и *Staphylococcus aureus*. В качестве антисептика авторы использовали хлорид серебра; во всех случаях наблюдалось снижение логарифма концентрации патогенов такое же, как и при постоянной экспозиции 6,45 мг/л ионов серебра.

Вообще, применение галогенидов серебра в качестве антисептических препаратов имеет ряд существенных преимуществ перед металлическим серебром и водорастворимыми солями серебра. Во-первых, как уже было сказано, само по себе металлическое серебро не обладает антимикробными свойствами, активность подобных коллоидных систем определяется наличием неопределенного количества ионов – т.е. окислением поверхности золя; данный процесс зависит от внешних факторов и трудно поддается контролю. Во-вторых, все коммерческие и клинические препараты «электрохимического» серебра изготавливаются в присутствии электролита, в качестве которого используют в основном избыток поваренной соли NaCl ; совершенно очевидно, что полученный препарат представляет собой раствор хлорида серебра и/или комплексного соединения $\text{Na}_n\text{AgCl}_{(n+1)}$ переменного состава и концентрации. Наконец, водорастворимые соли имеют тенденцию восстанавливаться до металлического серебра (окрашивать поверхность), достаточно токсичны и вызывают аргирию.

На примере *S. marcescens* показано [152] что снижение логарифма КОЕ у средства для обработки рук, содержащего 70% этилового спирта и 0.005% йодида серебра выше, чем у препаратов, содержащих: 0.5% п-хлорметаксилола в 40% спирте (салфетки); 62% спирта в виде пенки; 60% этилового спирта и 0.4% бензалконий хлорида (салфетки). Та же зависимость наблюдается и для безоболочечных бактериофагов типа MS2 [153] (однако отмечено, что спиртосодержащие препараты для обработки рук вообще недостаточно эффективны, в первую очередь против вирусов).

Не так давно компания Johnson Matthey в сотрудничестве с Microbial Systems International выпустила на рынок США новый консервант для косметической промышленности JMAC[®], представляющий собой смесь хлорида серебра и диоксида титана. Рекомендованы рабочие концентрации по серебру 0.01-0.05 % в зависимости от категории изделия. На восточном рынке имеется аналогичный продукт - Кокоро[®], консервант на базе хлорида серебра. В работе [154] изучали цитотоксические эффекты консервантов JMAC TD (AgCl), Bronopol, CA 24, и Euxyl K100. Bronopol показал самый высокий цитотоксический эффект на пролиферацию клеток фибробластов линий V79 и VN10 - значения IC100 составило 10 мг/л в течение всего эксперимента. Консерванты CA 24 и Euxyl K100 показали цитотоксическую активность в 5 и 4 раза меньше, чем Bronopol (IC100 = 42 или 50.3 мг/л). Консерванты на ионах хлорида серебра JMAC TD проявили самую низкую цитотоксичность среди проверенных консервантов (IC100 = 150 мг/л); в 15 раз меньше Bronopol, в 3.5 раз меньше CA 24 и в 3 раза меньше Euxyl K100. Бицид JMAC TD также не оказывал мутагенного действия на бактерии *Salmonella typhimurium* TA 98 и TA 100.

Галогениды серебра находят применение в качестве дезинфектантов при обработке питьевой воды. Еще в период Великой Отечественной войны Германия выпускала гранулированный хлорид серебра («олигодиновое серебро») для полевых условий и кусковой хлорид серебра («роговое» серебро, получаемое сплавлением в тигле при 455° С). Сегодня для целей водоподготовки используют, например, цинковые цилиндрические насадки, покрытые слоем желатины, содержащей хлорид серебра. Чтобы понизить растворение (и набухание) желатины в воде ее фиксируют глutarовым альдегидом и тщательно отмывают [155]. Однако, для обработки питьевой воды чаще используют йодид серебра (ввиду его низкой растворимости, ниже ПДК серебра для питьевой воды, равной 0,05 мг/л). Так, одним из элементов фильтра «Аквафор» является картридж, заполненный катионитом, в качестве которого используют серебросодержащую ионообменную смолу и анионитом, допирующим ион йода [156]. Добавка для сорбента содержит в комбинации два бактерицидных ионообменных компонента - йодсодержащий и серебросодержащий. Оба компонента обладают однотипной структурой матрицы, в качестве йодсодержащего компонента добавка содержит смолу в форме $RNA(I_2)_x$ с содержанием йода 0,1-1,5 моль/экв (R-NA - анионообменный центр, R - матрица, N - четвертичное аммониевое основание, A - анион, образующий с катионами серебра соединение с растворимостью в воде не менее 10^{-4} мг/г). Данный процесс нашел отражение также в [157], где авторы предлагают использовать фильтровальную композицию, содержащую 50 частей гранулированного активированного угля, 0,5 частей катионита с содержанием 250 мг/г серебра, 0,5 частей анионита с содержанием 250 мг/г йода и 49 частей углеродного волокна. При пропускании через картридж размером 30X60 мм, содержащий данный наполнитель, воды с *Coli*-индексом 100 КОЕ/л и общим количеством микроорганизмов (TMN) 200 кл/л, на выходе получена вода с содержанием *E.Coli* - 0 КОЕ/л и TMN - 8 КОЕ/л. При этом образование йодида серебра происходит *in situ*.

Галогениды серебра (в первую очередь йодид), подобно сульфадиазину серебра медленно высвобождают катион, обеспечивая пролонгированное антимикробное действие по месту применения.

Фторид серебра, как самый растворимый из всего ряда, находит лишь ограниченное применение – например, препарат «Saforide» японской компании «Cure» и его российский аналог «Аргенат» фирмы «ВладМиВа» (содержащие в качестве активного компонента по 380 мг/мл фторида диамина серебра $Ag(NH_3)_2F$), используют в зубоветеринарной практике. AgF в виде 40%-ного раствора также используют для «бестравматического» лечения глубокого кариеса [158], хотя из-за токсичности самого фтора (фторида) рекомендуют использовать 1-4% раствор [159], особенно для детей. Но и в этом случае определяющая антимикробная роль принадлежит ионам серебра, а не фтора [160].

С точки зрения «ионной» теории активности соединений серебра, растворы галогенидов серебра должны обладать бактерицидной активностью только на уровне растворимости данных галогенидов, которая уменьшается в ряду $AgCl > AgBr > AgI$ ($PP = 1.56 \cdot 10^{-10}$, $7.7 \cdot 10^{-13}$ и $1.5 \cdot 10^{-16}$ моль/литр соответственно). Если создать условия для перевода галогенида серебра в водорастворимую форму, бактерицидная активность таких комплексов значительно возрастает. Авторы [161] изучали действие галогенидов серебра на сереброчувствительный штамм J53 и сереброустойчивый штамм J53 (pMG101) *Escherichia coli* в среде роста. Действие галидов на Ag^+ были определены для $AgNO_3$ и сульфадиазина серебра - на агаре и в растворе. Низкие концентрации галидов привели к увеличению различия в МИК между чувствительными и стойкими штаммами (что, очевидно, связано с образованием нерастворимых соединений и снижением концентрации активных ионов серебра в растворе). Высокие концентрации галидов увеличили чувствительность обоих штаммов к серебру. Последний факт авторы объяснили повышенной растворимостью комплексов (AgX_2^- и AgX_3^{2-} , где X - Cl, Br или I), образующихся в растворе при избытке ионов галогенов. Растворимые в воде ионные комплексы Ag-галоген, возможно, увеличили доступ к мембране клетки, что приводит к увеличению бионакопления Ag. Так, обычная J53 не погибает при 600 мкМ Ag^+ и 5 г/л NaI, но погибает при 50 мкМ Ag^+ и 10 г/л NaI. Сереброустойчивая J53 (pMG101) не погибает при 600 мкМ Ag^+ и 10 г/л NaI, но погибает при 50 мкМ Ag^+ и 20 г/л NaI.

Вообще, зависимость растворимости йодида серебра в воде от концентрации йодида в растворе описывается логарифмической функцией $\log(C_{Ag}) = -3.91 + 2.97[\log(C_{I^-})]$, где C_{Ag} – концентрация серебра и C_{I^-} – концентрация анионов йода в растворе [162]. Авторы в своей работе провели физико-химические исследования кластеров AgI в водном растворе; изучили как мицеллы $Ag_nI_{n+m}^{m-}$, образующиеся в избытке йодида по схеме $nAg^+ + (n+m)I^- \leftrightarrow Ag_nI_{n+m}^{m-}$ (где Ag^+ и I^- ионы серебра и йода соответственно и $Ag_nI_{n+m}^{m-}$ – кластер, содержащий n частиц йодида серебра и m - избыток ионов йодида), так и водорастворимые комплексы, образующиеся при значительном избытке йодид-иона. Физико-химические исследования термодинамически устойчивых кластеров AgI в присутствии низко- и высокомолекулярных добавок проводили также авторы [163]. В качестве органических добавок использовали полиэтиленмин (PEI) и диметилформамид (DMF). Было показано, что механизм стабилизации кластеров (примерно содержащих до 20 молекул AgI) обусловлен адсорбцией анионов йодида на границе раздела фаз йодид серебра/электролит с образованием «обратимых коллоидов». При наличии в растворе органических добавок размер кластеров AgI уменьшается (до 10 молекул) и стабильная мицелла формируется уже по механизму $nAgI(s) + mI^- + pPEI \leftrightarrow Ag_nI_{n+m}^{m-}(PEI)_p$, где $AgI(s)$ – (макроскопическая) твердая, нерастворимая

совокупность молекул йодида серебра. Стабильность подобных агломератов (мицелл) наблюдается только в 3-5 кратном избытке ионов серебра либо йода.

Из приведенных в статье [161] данных по формулам [162] можно рассчитать содержание серебра в растворах, проявляющих ингибирующий эффект на *Escherichia coli* (МИК). Для J53 это значение оказалось около 0,04 мкМ и для устойчивого J53 (pMG101) – около 0,3 мкМ. При этом согласно данным, приведенным теми же авторами [161], МИК сульфадиазина и нитрата серебра на J53 – более 200 мкМ, на J53 (pMG101) – более 600 мкМ. Вероятнее всего, ионы серебра в значительно большей степени инактивируются протеинами питательного бульона, чем комплексные ионы галогенидов серебра - либо механизм действия галогенидов серебра несколько иной, чем сегодня представляется. С другой стороны, ещё в 1947 году Орцеховский и Штольц [201] высказывали предположение, что серебро (не обладая собственно каким-либо олигодинамическим бактерицидным действием) образует комплексные соединения с галогенид-ионами и является переносчиком Cl^- . «Положительно заряженные ионы серебра подводят отрицательно заряженные хлорид-ионы к поверхности микробной клетки, где они, соединяясь с водородом, образуют соляную кислоту, вызывающую ферментативную анархию в клетке» [32]. Несмотря на то, что сегодня данная теория представляется маловероятной, в [164] авторы отмечают, что «роль некоторых серебросодержащих радикалов в антибактериальной активности до сих пор окончательно не понята».

Сегодня все большее число разнообразных бактерий, атакующих внешние покровы и внутренние среды организма человека, оказываются устойчивыми к действию антибиотических препаратов и химических антисептиков. Адаптивная резистентность, позволяющая бактериям прекрасно выживать и оказывать болезнетворное действие в условиях применения антибактериальных препаратов, привела к резкому снижению эффективности антибиотикотерапии. Более того, некоторые компоненты антибиотиков стали необходимым элементом жизнедеятельности отдельных бактерий и основным субстратом бактериальных ферментов (например, пенициллаза у ряда стафилококков). Однажды приобретя антибиотикоустойчивость, бактерии способны передавать это свойство не только своему прямому потомству, но и через плазмиды сообщать устойчивость другим типам микробов. В борьбе с инфекционными заболеваниями и их осложнениями назревает кризис, обусловленный неэффективностью применения существующих антибиотиков. Возрастающая резистентность бактерий к различным антибиотикам и антисептикам в последние годы заставляет исследователей и практиков снова обращать внимание на олигодинамические свойства серебра.

В литературе имеются сообщения, что бактерии, устойчивые к пенициллину и биомицину, не обладают устойчивостью к серебру и его препаратам. Как показали исследования, серебро имеет несравненные преимущества перед всеми существующими антимикробными и противовирусными средствами.

Препараты серебра во многом лишены недостатков, связанных с проблемой резистентности к ним патогенных микроорганизмов [164]. На заре использования сульфадиазина серебра (1973) было показано, что 657 изолятов 22 бактериальных разновидностей были ингибированы практически достижимыми уровнями концентрации AgSD (до 50 мг/л). «Проблема сопротивления AgSu еще не является актуальной, на настоящий момент имеется информация только об одном действительно стойком изолянте, выделенном от пациента, которому применяли AgSD совместно с пенициллином» [165]. Но уже в 1979 году авторы [166] сообщают: «В начале сульфадиазин серебра количественно излечивал сепсис, но через шесть лет его использования эти показатели значительно уменьшились». В [167] установлено, что выделены два штамма *Enterobacter cloacae*, устойчивых к сульфадиазину серебра. Бактерии были также устойчивы к бензоату серебра, но не нитрату серебра. О выделении AgSD -устойчивых псевдомонад и энтеробактерий сообщали также в [168, 169]. Авторы [170] в 1983 году исследовали девяносто пять клинических штаммов грам-отрицательных бактерий на устойчивость к соединениям ртути, серебра и другим дезинфицирующим средствам; при этом 41 % штаммов обладал устойчивостью к ртути и 21 % - к серебру.

Обзор, посвященный AgSD [171], подтверждает, что «уже существуют проблемы появления устойчивых к AgSD грамотрицательных бактерий, включая *Pseudomonas aeruginosa*, и эти проблемы будут увеличиваться в будущем». Причины устойчивости бактерий к соединениям серебра связывают в основном с плазмидами [3], которые отвечают за резистентность к антибиотикам [172, 173].

Сегодня Ag -устойчивые бактериальные штаммы выделяют как из клинических, так и из экологических источников. В качестве примера авторы [174] приводят *Acinetobacter baumannii* (4), *Escherichia coli* (7), *Enterobacter cloacae* (7), *Klebsiella pneumoniae* (7), *Pseudomonas aeruginosa* (19), *Pseudomonas stutzeri* (5) и *Salmonella typhimurium* (15). Те же авторы вывели стойкие к серебру мутанты пошаговым культивированием чувствительных к серебру клинических штаммов *Escherichia coli* (два из которых не содержали плазмид) в среде нитрата или сульфадиазина серебра. Эти мутанты показали полное взаимное сопротивление обоим соединениям; причем, МИК нитрата серебра для

чувствительных к серебру штаммов (16 мг/л) уменьшалась при введении в бульон ионов хлора (до 8 мг/л), а для устойчивых – увеличивалась (64 и >1,024 мг/л соответственно). Данный факт авторы объясняют с точки зрения механизма «утечки» ионов серебра, который, по их мнению, существует у устойчивых к серебру бактерий: «Ag(1) взаимодействует с хлором, формируя практически нерастворимый AgCL. Базируясь на растворимости AgCL (14 мкМ), присутствие избытка NaCL (85 мМ в питательном бульоне), будет понижать концентрацию свободного Ag^+ приблизительно до 2 нМ, независимо от фактически добавленных концентраций $AgNO_3$. В этом случае удивительно, почему различия в МИК $AgNO_3$ для стойких и восприимчивых штаммов были больше чем в 100 раз. Silver и др. [175] объяснил это явление, предполагая, что восприимчивые клетки связывают Ag(1) настолько сильно, что «извлекают серебро из AgCL, тогда как стойкие клетки этого не делают. По нашему мнению, и восприимчивые, и устойчивые клетки взаимодействуют с частицами AgCL и извлекают ионы серебра одинаково, но устойчивые клетки способны выкачивать обратно в среду больше ионов серебра, чем попадает в цитоплазму; подобная гипотеза может объяснить и большие различия в МИК сульфадиазина серебра, который является менее растворимым, чем AgCL (3 мкМ)». Причины выработки устойчивости к катионам серебра сальмонеллы изучены в [176] с точки зрения молекулярного базиса и изменения генома клетки; авторы [177] и [178] рассматривают теоретические и практические аспекты возникновения сереброустойчивых популяций микроорганизмов в целом.

Авторы [179] из инфицированных ожоговых ран выделили *Ps.aeruginosa*, устойчивую к сульфадиазину серебра; замена лиганда (сульфадиазина) на 1-этил-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-7[1-пиперазинил]-хинолин-карбоксикислоту позволила полностью уничтожить резистентность данного штамма синегнойной палочки к серебру. Таким образом, результаты, приведенные в [179], еще раз подтверждают, что действующим веществом в серебросодержащих препаратах является не катион Ag, а комплекс в целом [29] – который определяет также и развитие устойчивости микроорганизмов. Данный факт следует принимать во внимание в процессе разработки клинических препаратов серебра и, во избежание развития внутрибольничных инфекций (при «ротации» лекарственных средств и антисептиков), не ограничиваться только традиционными препаратами, типа сульфадиазина или нитрата.

«Серебро обладает более высоким антимикробным эффектом, чем пенициллин, биомицин и другие антибиотики, и оказывает губительное действие на антибиотикоустойчивые штаммы бактерий» [204]. Авторы [180], разрабатывая новую антимикробную серебросодержащую композицию, приводят любопытные данные о сравнительной бактерицидной активности традиционных антибиотиков и серебра (в таблице через дробь указано значение МИК/МБК, мг/л). Из таблицы видно, что если определенные антибиотики более эффективны в отношении определенных микроорганизмов, то общее неспецифическое антимикробное действие выше у серебра.

Организм	Tetracycline	Ofloxacin	Penicillin G	Cefaperazone	Erythromycin	Серебро
<i>S. pyogenes</i>	0.625/>5	1.25/2.5	>5.0	0.313/1.25	0.003/0.019	2.5/5.0
<i>S. mutans</i>	0.625/>5	2.5/>5.0	0.521/>5	1.25/>5	0.009/0.019	2.5/10.0
<i>S. gordonii</i>	0.156/0.625	2.5/5.0	0.009/0.039	1.25/1.25	0.005/0.019	2.5/10.0
<i>S. pneumoniae</i>	0.078/0.625	2.5/2.5	0.019/0.019	0.313/0.313	0.002/0.004	2.5/2.5
<i>S. faecalis</i>	0.313/>5	1.25/5.0	5.0/>5.0	>5.0	0.009/1.25	10.0/10.0
<i>S. aureus</i>	0.313/>5	0.417/0.625	2.5/>5.0	5.0/5.0	0.039/>5.0	5.0/5.0
<i>P. aeruginosa</i>	0.078/5	0.156/0.313	0.13/>5.0	2.5/5.0	2.5/>5.0	1.67/5
<i>E. coli</i>	1.67/>5	0.104/0.156	>5.0	0.625/>5.0	5.0/>5.0	2.5/2.5
<i>E. aerogenes</i>	>5	0.078/0.156	>5.0	2.92/>5.0	>5.0	2.5/2.5
<i>E. cloacae</i>	1.67/>5	0.156/0.156	>5.0	>5.0	>5.0	2.5/5.0
<i>S. typhimurium</i>	1.25/>5	0.078/0.156	>5.0	1.25/2.5	5.0/>5.0	2.5/5.0
<i>S. Arizona</i>	0.625/>5	0.078/0.078	>5.0	0.833/>5.0	4.17/>5.0	2.5/5.0
<i>S. boydii</i>	1.25/>5	0.078/0.156	>5.0	0.625/0.625	5.0/>5.0	1.25/1.25
<i>K. pneumoniae</i>	2.5/>5	0.417/0.625	>5.0	>5.0	>5.0	2.5/2.5
<i>K. oxytoca</i>	1.25/>5	0.104/0.156	>5.0	1.25/>5.0	>5.0	1.25/1.25

В обзоре [181] и в работе [182], посвященных композициям для обработки и лечения ожоговых и хронических ран, авторы сообщают, что и через тридцать лет после введения в медицинскую практику сульфадиазин серебра по-прежнему наиболее приемлем для лечения ожогов, тот же факт подтверждается [183] и для остальных соединений серебра. В другом обзоре [178] автор пишет, что «соединения серебра широко используются сегодня как эффективные антибактериальные агенты для борьбы с патогенами (бактерии, вирусы и эукариотные микроорганизмы) в клинике и для гигиены в быту. Катионы серебра (Ag^+) микробиоцидны при низких концентрациях и обычно используются для обработки ожоговых инфекций, ран и язв.

В обзоре [178] автор пишет, что «соединения серебра широко используются сегодня как эффективные антибактериальные агенты для борьбы с патогенами (бактерии, вирусы и эукариотные микроорганизмы) в клинике и для гигиены в быту. Катионы серебра (Ag^+) микробиоцидны при низких

концентрациях и обычно используются для обработки ожоговых инфекций, ран и язв. Ag используется для покрытия катетеров с целью предотвращения образования биологических пленок, в изделиях гигиены, включая кремы для лица и зубные пасты (цеолит, обработанный солями серебра - в том числе йодидом - используют как бактерицидный наполнитель в составе зубных паст [184]), как пищевая добавка «нетрадиционной медицины», в супермаркетах для мытья овощей, в фильтрах для очистки воды, воздуха (в Японии) и даже для изготовления «антимикробной жевательной резинки» (содержащей от 0,05 до 50% ионов серебра на керамическом носителе, патент США [185], либо хлорид серебра на ультрадисперсной 0.01-1 мкм двуокиси титана [186]). Серебро рекомендовано в США для обеззараживания питьевой воды в быту и плавательных бассейнах [187].

Серебро вообще практически «не имеет неблагоприятных эффектов для людей; аргирия (изменение окраски кожи из-за подкожного отложения металлического серебра) редка и повод главным образом для косметического беспокойства» - в одной из последних статей [188] однозначно показано, что **«...интерес к серебру как препарату для обработки и лечения ран испытывает Ренессанс».**

Данное утверждение актуально еще и с точки зрения общих макроэкономических процессов: тенденция перехода ведущих производителей кинофотоаппаратуры и расходных материалов на цифровые технологии в ближайшее время полностью нивелирует такую важную область использования серебра, как обязательный элемент получения фотоизображения; высвободившиеся ресурсы вполне можно будет направить в более рациональное русло медицины и антисептики.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Grier, N. Silver and Its compounds. In Disinfection, Sterilization and Preservation. Third Edition. Philadelphia, Lea & Febiger, 1983. 375-389
- [2] Cliver, DO, et al., "Biocidal Effects of Silver: Contract NAS 9-9300 Final Technical Report", University of Wisconsin, February 1970; p. 5.
- [3] Trevors JT. Silver resistance and accumulation in bacteria. // Enzyme Microb Technol 1987; 9: 331-33.
- [4] Wells TN, Scully P, Paravicini G, Proudfoot AE, Payton MA. Mechanism of irreversible inactivation of phosphomannose isomerases by silver ions and flomoxone. // Biochemistry 1995; 34(24): 7896-903.
- [5] Иванов В.Н., Ларионов Г.М., Кулиш Н.И. и др. Некоторые экспериментальные и клинические результаты применения катионов серебра в борьбе с лекарственно-устойчивыми микроорганизмами // Препринт №4 "Серебро в медицине и технике". - Новосибирск: Издательство СО РАМН, 1995. - С. 53-62.
- [6] Савадян Э.Ш., Мельникова В.М., Беликов Г.П. Современные тенденции использования серебросодержащих антисептиков // Антибиотики и химиотерапия. - 1989. - т. 34. - №11. - С. 874-878
- [7] Толгская М.С., Чумаков А.А. Аргироз // Большая медицинская энциклопедия / Под ред. Петровского Б.В. - 3-е изд. - М.: Советская энциклопедия, 1984 - Том 2, С.142-143.
- [8] Coward, Joe E., Carr, Howard S., and Rosenkranz, Herbert S. Silver sulfadiazine: effect on the ultrastructure of Pseudomonas Aeruginosa. // Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1973, Vol.3, No.5, 621-624.
- [9] H. Arakawa, J. F. Neault, and H. A. Tajmir-Riahi. Silver(I) Complexes with DNA and RNA Studied by Fourier Transform Infrared Spectroscopy and Capillary Electrophoresis. // Biophysical Journal Volume 81 September 2001 1580-1587.
- [10] Herbert S. Rosenkranz and Howard S. Carr. Silver sulfadiazine: interaction with isolated deoxyribonucleic acid. // Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1972, Nov., Vol. 2, No. 5, p. 373-383.
- [11] Herbert S. Rosenkranz and Howard S. Carr. Silver Sulfadiazine: Effect on the Growth and Metabolism of Bacteria. // Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1972, Nov., Vol. 2, No. 5, p. 367-372
- [12] W. J. A. Schreurs and H. Rosenberg. Effect of Silver Ions on Transport and Retention of Phosphate by Escherichia coli. // Journal Of Bacteriology, 1982, Oct. Vol. 152, No. 1, P. 7-13.
- [13] Pavel Dibrov, Judith Dzioba, Khoosheh K. Gosink, And Claudia C. Hase. Chemiosmotic Mechanism of Antimicrobial Activity of Ag⁺ in Vibrio cholerae. // Antimicrobial Agents And Chemotherapy, 2002, Vol. 46, No. 8, Aug.P. 2668-2670.
- [14] Mullen M.D., Wolf D.C., Ferris F.G., Beveridge T.J., Flemming C.A., Bailey G.W. Bacterial sorption of heavy metals. // Appl Environ Microbiol. 1989 Dec;55(12):3143-9.
- [15] Muller H.E. Oligodynamic action of 17 different metals on Bacillus subtilis, Enterobacteriaceae, Legionellaceae, Micrococcaceae and Pseudomonas aeruginosa. // Zentralbl Bakteriell Mikrobiol Hyg [B]. 1985 Dec; 182(1):95-101.
- [16] S.Y. Liao, D.C. Read, W.J. Pugh, J.R. Furr & A.D. Russell. Interaction of silver nitrate with readily identifiable groups: relationship to the antibacterial action of silver ions. // Letters in Applied Microbiology. - September 1997: Volume 25 Issue 4, Page 279
- [17]
- [18] Бочкарев В.В., Рубцов А.Ф., Муратов В.К. Серебро // Большая медицинская энциклопедия / Под ред. Петровского Б.В. - 3-е изд. - М.: Советская энциклопедия, 1984 -Том 23, С. 190-192.
- [19] Russell, A.D., et al. Antimicrobial activity and action of silver. // Progress in Medicinal Chemistry, 1994.31, 351-370.
- [20] Richard C. Tilton, Bernard Rosenberg. Reversal of the Silver Inhibition of Microorganisms by Agar. // Applied And Environmental Microbiology, 1978, June, Vol. 35, No. 6 P. 1116-1120.
- [21] US Patent 5,792,793 Oda, et al. August 11, 1998. Antibacterial, antifungal and antiviral agent
- [22] US Patent 6,093,414 Capelli July 25, 2000. Silver-based antimicrobial compositions
- [23] US Patent 5,651,978 Tomioka, et al. July 29, 1997. Silver thiosulfate silica gel antibacterial compositions
- [24] Патент России RU 2094048, 1997.10.27 Плотников В.М. и др. Цитостатический и антивирусный состав
- [25] Michael A. Butkus, Michael P. Labare, Jeffrey A. Starke, King Moon, and Mark Talbot. Use of Aqueous Silver To Enhance Inactivation of Coliphage MS-2 by UV Disinfection. // Applied and environmental microbiology, May 2004, p. 2848-2853.
- [26] Дулин М.Н., Богданчикова Н.Е. Серебро в ультрадисперсном состоянии // Препринт №4 "Серебро в медицине и технике". - Новосибирск: Издательство СО РАМН, 1995. - С. 19-24.
- [27] Wright, J. Barry, Lam, Kan, and Burrell, Robert E. Wound management in an era of increasing bacterial antibiotic resistance: a role for topical silver treatment. // American Journal of Infection Control, 1998. 26(6), 572-577.
- [28] Feng, Q.L., et al. A mechanistic study of the antibacterial effect of silver ions on Escherichia coli and Staphylococcus Aureus. // Journal of Biomedical Materials Research, 2000. 52, 662-668.
- [29] Kareen I. Batarseh. Anomaly and correlation of killing in the therapeutic properties of silver (I) chelation with glutamic and tartaric acids. // Journal of Antimicrobial Chemotherapy 2004 54(2):546-548
- [30] Spratt, D.A., Pratten, J., Wilson, M., Gulabivala, K. An in vitro evaluation of the antimicrobial efficacy of irrigants on biofilms of root canal isolates. // Int Endod J., 2001; 34: 300-307
- [31] Van Hasselt P., Gashe B.A., Ahmad J. Colloidal silver as an antimicrobial agent: fact or fiction? // J Wound Care. 2004 Apr;13(4):154-5.
- [32] Кульский П.А. Серебряная вода. - 9-е изд., перераб. и доп. - К.: Наук.думка, 1987. - 134с
- [33] Коньчев А.В., Корешкина Т.А., Кокорин К.В. Использование ионного раствора серебра при лечении гнойных заболеваний // Материалы совместной II республиканской и всеармейской конференции, посвященной 15-летию кафедры амбулаторной хирургии Военно-медицинской академии "Актуальные проблемы амбулаторной хирургии". - СПб, ВМА. - 1999 - С.93.
- [34] Von Credé. Ueber Erwärmungsgeräte für frühgeborene und schwächliche kleine Kinder. // Archiv für Gynäkologie, 1884. 24:128-147

- [35] Venita Jay. Ignaz Semmelweis and the Conquest of Puerperal Sepsis. // Archives of Pathology and Laboratory Medicine: 1999. Vol. 123, No. 7, pp. 561–562.
- [36] Ермолаев П.Е. Проблема действия серебра в условиях организма и других биологических сред. // Труды 1 МГМИ. - 1935. - Сб.IV. - С.6-16.
- [37] Ермолаев П.Е., Ротмистрова А.М. Аммиачные растворы соединений серебра. // Труды 1 МГМИ. - 1935. - Сб.IV. - С. 17-21
- [38] Klasen H.J. A historical review of the use of silver in the treatment of burns. II. Renewed interest for silver. // Burns. 2000 Mar;26(2):131-8.
- [39] Ермолаев П.Е. Проблема поведения серебра в условиях биологических сред и организма. // Труды 1 МГМИ. - 1936. - Сб.VIII. - С. 5-40.
- [40] Абросимов И.П., Джамбанов М.М., Поповский А.С., Молчанов В.И. Лечение больных с гнойной инфекцией внутривенным введением аммиачного раствора хлористого серебра. // Хирургия.-1997.-№7.-С. 62-63.
- [41] Nomiya, Kenji, et al. Synthesis and characterization of water-soluble silver(I) complexes with L-histidine (h2his) and (S)-(-)-2-pyrrolidone-5-carboxylic acid (h2pyrrld) showing a wide spectrum of effective antibacterial and antifungal activities. Crystal structures of chiral helical polymers [g(hhis)]_n and {[g(hpyrrld)]₂}_n in the solid state. // Inorganic Chemistry, 2000. 39, 3301-3311.
- [42] Ballinger, Walter F., et al. Silver allantoinate as an inhibitor of cutaneous bacteria upon the hands of operating room personnel. // Annals of Surgery, 1970 171(6), 836-842.
- [43] Wright, J.B., et al. Efficacy of topical silver against fungal burn wound pathogens. // American Journal of Infection Control, 1999, 27(4), 344-349
- [44] Hussain, Saber, Anner, Rolf M., and Anner, Beatrice M. Cysteine protects Na, K-ATPase and isolated human lymphocytes from silver toxicity. // Biochemical and Biophysical Research Communications, 1992. 189(3), 1444-1449
- [45] Патент России RU 2192870, 2002.11.20 Валихова С.С. и др., ЗАО «Агрофарм ПитерСиб». Антивирусная композиция, способ получения ее активной компоненты и способ лечения ВИЧ-инфицированных больных этой композицией
- [46] Патент России RU 209072, 2003.07.27 Орловский Е.В. и др. Антивирусная композиция для лечения ВИЧ-инфицированных больных с высокой вирусной нагрузкой
- [47] Патент России RU 2209068, 2003.07.27 Орловский Е.В. и др. Гель "Соби", обладающий противовирусной активностью и трансдермальными свойствами для лечения вич-инфицированных больных
- [48] Noronha C., Almeida A. Local burn treatment - topical antimicrobial agents. // Annals of Burns and Fire Disasters. Dec. 2000, vol.XIII, N.4, p.236.
- [49] Monafo W.W., West M.A. Current treatment recommendations for topical burn therapy. // Drugs. 1990 Sep;40(3):364-73.
- [50] Bult, Auke. Silver sulfadiazine and related antibacterial metal sulfanilamides: facts and fancy. // Pharmacy International, 1982 December, 400-404.
- [51] Gerald McDonnell and A. Denver Russell Antiseptics and Disinfectants: Activity, Action, and Resistance. // Clinical Microbiology Reviews, January 1999, Vol. 12, No.1, p. 147-179.
- [52] US Patent 3,761,590. Fox, Jr. Sept 25, 1973 Silver Sulfadiazine used in the treatment of burns
- [53] Charles L. Fox, Jr., And Shanta M. Modak. Mechanism of Silver Sulfadiazine Action on Burn Wound Infections. // Antimicrobial Agents And Chemotherapy, 1974, June, Vol. 5, No. 6, P. 582-588.
- [54] Carr, Howard S., Wlodkowski, Theodore J., and Rosenkranz, Herbert S. Silver sulfadiazine: in vitro antibacterial activity. // Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1973.4(5), 585-587.
- [55] Kucan, John O., et al. Comparison of silver sulfadiazine, povine-iodine and physiologic saline in the treatment of chronic pressure ulcers. // Journal of the American Geriatrics Society, 1981.29(5), 232-235.
- [56] Berry D.B. 2nd, Sullins K.E. Effects of topical application of antimicrobials and bandaging on healing and granulation tissue formation in wounds of the distal aspect of the limbs in horses. // Am J Vet Res. 2003 Jan;64(1):88-92.
- [57] Geronemus RG, Mertz PM, Eaglstein WH. Wound healing. The effects of topical antimicrobial agents. // Arch Dermatol 1979; 115(11): 1311-4.
- [58] Tokumaru, T., Shimizu, Y., and Fox, C.L. Jr. Antiviral activities of silver sulfadiazine in ocular infection. // Research Communications in Chemical Pathology and Pharmacology, 1974.8(1), 151-158.
- [59] Hadjiiski O.G., Lesseva M.I. Comparison of four drugs for local treatment of burn wounds. // Eur J Emerg Med. 1999 Mar;6(1):41-7.
- [60] De Gracia C.G. An open study comparing topical silver sulfadiazine and topical silver sulfadiazine-cerium nitrate in the treatment of moderate and severe burns. // Burns. 2001 Feb;27(1):67-74.
- [61] Gear A.J., Hellewell T.B., Wright H.R., Mazzarese P.M., Arnold P.B., Rodeheaver G.T., Edlich R.F. A new silver sulfadiazine water soluble gel. // Burns. 1997 Aug;23(5):387-91.
- [62] Seyed Mohsen Foroutan, Hossein-Ali Ettehadi, Hamid Reza Torabi. Formulation and In Vitro Evaluation of Silver Sulfadiazine Spray. // Iranian Journal of Pharmaceutical Research 2002, 1:47-49.
- [63] Wysor, Michael S. Orally-administered silver sulfadiazine: chemotherapy and toxicology in cf-1 mice; Plasmodium berghei (malaria) and Pseudomonas Aeruginosa. // Chemotherapy, 1975. 21, 302-310.
- [64] Вредные вещества в промышленности. Справочник для химиков, инженеров и врачей. Изд. 7-е, пер. и доп. В трех томах. Том III. Неорганические и элементарорганические соединения. Л., "Химия", 1976, 608 стр.
- [65] I. Romans. Silver Compounds and Oligodynamic Metals. // Antiseptics, Disinfectants, Fungicides and Chemical and Physical Sterilization, G. Reddish, ed., Philadelphia: Lea & Febiger, 1954, 380-428.
- [66] Toxicity And Fate Of Silver In The Environment. // Environmental Toxicology and Chemistry, V.17, N 4, April 1998, 539-649 pp.
- [67] Ratte HT. Bioaccumulation and toxicity of silver compounds: A review. // Environmental Toxicology And Chemistry; 1999.18 (1). 89 - 108.

- [68] Guggenbichler, J.P., M. Boswald, S.Lugauer, and T.Krall. A new technology of microdispersed silver in polyurethane induces antimicrobial activity in central venous catheters. // *Infection*, 1999, 27, Supp.1, 16-23
- [69] McCauley RL, Li YY, Poole B, et al. Differential inhibition of human basal keratinocyte growth to silver sulfadiazine and mafenide acetate. // *J Surg Res* 1992;52:276-85
- [70] Leslie DeSanti, BS, RN. Pathophysiology and Current Management of Burn Injury. // *Advances in Skin & Wound Care: The Journal for Prevention and Healing*. July/August 2005. Volume 18 Number 6 Pages 323 - 332
- [71] Fung M.C., Bowen D.L. Silver products for medical indications: risk-benefit assessment. // *J Toxicol Clin Toxicol*. 1996;34(1):119-26.
- [72] B. Fowler & G. Nordberg. Silver. // *Handbook on the Toxicology of Metals*, L. Friberg, G. Nordberg & V. Vouk, eds. Amsterdam: Elsevier Sci. Pub., 1986, Vol. 2, 521-31.
- [73] W. Hill & D. Pillsbury, Argyria - The Pharmacology of Silver, Baltimore: Williams & Wilkins, 1939.
- [74] Parker W.A. Argyria and cyanotic heart disease. // *Am J Hosp Pharm*. 1977 Mar;34(3):287-9.
- [75] Marshall J.P. 2nd, Schneider R.P. Systemic argyria secondary to topical silver nitrate. // *Arch Dermatol*. 1977 Aug;113(8):1077-9.
- [76] Rosenman K.D., Moss A., Kon S. Argyria: clinical implications of exposure to silver nitrate and silver oxide. // *J Occup Med*. 1979 Jun;21(6):430-5.
- [77] USEPA; Ambient Water Quality Criteria Doc: Silver p.vi (1980) EPA 440/5-80-071
- [78] Lansdown A.B.Silver. 2: Toxicity in mammals and how its products aid wound repair. // *J Wound Care*. 2002 May;11(5):173-7.
- [79] Hollinger M.A. Toxicological aspects of topical silver pharmaceuticals. // *Crit Rev Toxicol*. 1996 May;26(3):255-60.
- [80] Bramley A, Keene A. Safety and silver. // *J Wound Care*. 2004 Jun;13(6):239; author reply 239-40.
- [81] Лазаренко Д.И., Чижов С.В., Козыревская Г.И., Гайдамакин Н.А., Ермаковский Н.Д. О токсичности воды, обогащенной ионами серебра // *Гигиена и санитария*. - 1964. - №2. - С. 98-100
- [82] Нежинская Г.И., Копейкин В.В., Гмиро В.Е. Иммунотропные свойства высокодисперсного металлического серебра. // *Препринт №4 "Серебро в медицине и технике"*. - Новосибирск: Издательство СО РАМН. - 1995. - С. 151-153.
- [83] Lansdown AB, Williams A. How safe is silver in wound care? // *J Wound Care*. 2004 Apr;13(4):131-6.
- [84] *Spacecraft Water Exposure Guidelines for Selected Contaminants (The National Academies Press): Volume 1 (2004). Appendix 9: Silver*, pp. 324-354
- [85] P. Eliopoulos, D. Mourelatos. Lack of genotoxicity of silver iodide in the SCE assay in vitro, in vivo, and in the Ames/microsome test. // *Teratogenesis, Carcinogenesis, and Mutagenesis*. 1998, Volume 18, Issue 6, Pages 303 – 308.
- [86] Davies PH, Goetti JP; Environmental Impacts of Artificial Ice Nucleating Agents 149 (1978) as cited in USEPA; Ambient Water Quality Criteria Doc: Silver p.B-8 (1980) EPA 440/5-80-071
- [87] Sokol RA, Klein DA; // *J Environ Qual*, 1975, 4 (2): pp. 211-4
- [88] Younger RL, Crookshank HR. Chronic exposure of sheep to silver iodide. // *Water Air Soil Pollut*; 1978. 9 (3). 281-288
- [89] Bailey JA et al; // *US National Tech Inform Service, PB REP; ISS No 226062/8GA*, 1973, 39 pp
- [90] Horak D, Cervinka M, Puza V. Radiopaque poly(2-hydroxyethyl methacrylate) particles containing silver iodide complexes tested on cell culture. // *Biomaterials*. 1998 Jul;19(14):1303-7
- [91] Reynolds, J.E.F., Prasad, A.B. (eds.) *Martindale-The Extra Pharmacopoeia*. 28th ed. London: The Pharmaceutical Press, 1982., p. 941
- [92] *The Merck Index*. 10th ed. Rahway, New Jersey: Merck Co., Inc., 1983, p. 1222
- [93] Tsiouras N, Rix CJ, Brady PH. Solubility of silver sulfadiazine in physiological media and relevance to treatment of thermal burns with silver sulfadiazine cream. // *Clin Chem*. 1995 Jan;41(1):87-91
- [94] US Patent 4,915,955.Gomori; Janos April 10, 1990. Process for preparing a disinfectant
- [95] Патент России RU 2000109343, 2002.03.10 Назаров В.Д. и др. Серебросодержащий реагент для обеззараживания и консервации воды и способ его получения
- [96] Патент России RU 2000122608, 2002.08.20 Степанов А.С. и др. Концентрат дезинфицирующего средства
- [97] Патент России RU 2004100757, 2005.03.27 Каркищенко Н.Н. и др. Способ получения дезинфицирующего раствора на основе ионов серебра
- [98] Патент России RU 2002132038, 2003.10.10 Гутнев В.В. и др. Способ обеззараживания питьевой воды
- [99] US Patent 5,017,295, Antelman; Marvin S., May 21, 1991. Divalent silver bactericide for water treatment
- [100] US Patent 5,073,382, Antelman; Marvin S., December 17, 1991. Divalent silver alkaline bactericide compositions
- [101] US Patent 5,078,902, Antelman; Marvin S., January 7, 1992.Divalent silver halide bactericide
- [102] US Patent 5,089,275, Antelman; Marvin S., February 18, 1992. Stabilized divalent silver bactericides
- [103] US Patent 5,098,582, Antelman; Marvin S., March 24, 1992. Divalent silver oxide bactericides
- [104] US Patent 5,223,149, Antelman; Marvin S June 29, 1993. Trivalent silver water treatment compositions
- [105] US Patent 5,211,855 Antelman; Marvin S.May 18, 1993 Method of treating water employing tetrasilver tetroxide crystals
- [106] US Patent 6,436,420 Antelman; Marvin S., August 20, 2002. High performance silver (I,III) oxide antimicrobial textile articles
- [107] US Patent 6,258,385 Antelman; Marvin S., July 10, 2001. Tetrasilver tetroxide treatment for skin conditions
- [108] US Patent 6,669,966 Antelman; Marvin S., December 30, 2003. Compositions for facilitating skin growth and methods and articles using same
- [109] US Patent 6,583,176, Arata, June 24, 2003. Aqueous disinfectant
- [110] US Patent 6,197,814, Arata, March 6, 2001. Disinfectant and method of making
- [111] Patent NZ503582, 2002-12-20, Arata Andrew B. Environmental-friendly disinfectant comprising silver citrate and its preparation
- [112] Patent NZ518845, 2004-02-27, Arata Andrew B. Disinfectant and method of making
- [113] Patent NZ512267, 2003-11-28, Ira Jay Newman; David Washburn. Ionic silver complex

- [114] Патент России RU 2001135042, 2003.08.10 Митрохина Т.В. и др. Антимикробная композиция
- [115] Патент России RU 94042573, 1995.10.20 Гримо В.Е. и др. Вещество, обладающее антигипоксической активностью
- [116] Moiny G, Thunus L, Dauphin J.F., Deby-Dupont G, Deby C. Anti-inflammatory properties of a preparation containing low doses of copper, gold and silver. // Int J Tissue React. 1990;12(4):251-62.
- [117] US Patent 3,092,552 Isabella B. Romans June 4, 1963. Oligodynamic silver composition and uses
- [118] Химия N-винилпирролидона и его полимеров. Сидельковская Ф.П. Изд-во «Наука», 1970 г., стр. 150.
- [119] Патент России RU 94042748, 1996.07.27 Копейкин В.В. и др. Водорастворимая бактерицидная композиция, содержащая высокодисперсное металлическое серебро, способ получения этой композиции
- [120] Патент России RU 2088234, 1997.08.27 Копейкин В.В. и др. Водорастворимая бактерицидная композиция и способ ее получения
- [121] Патент России RU 2128047, 1999.03.27 Афиногенов Г.Е. и др. Водорастворимая серебросодержащая бактерицидная композиция и способ
- [122] Патент России RU 2163494, Шукин В.С., Назаров В.М. Способ лечения гнойно-септических осложнений и инфицированных ран
- [123] Патент России RU 2003101786, 2004.07.27 Блажитко Е.М. и др. Мазь "Гидропент" для лечения инфицированных ран
- [124] Патент России RU 2146127, 2000.03.10 Орловский Е.В. и др., ЗАО "Агрофарм-Питер-Сиб". Мазь для лечения инфицированных ран
- [125] Патент России RU 2147237, 2000.04.10 Бурмистров В.А. и др. Препарат для лечения колибактериоза телят и способ его применения
- [126] O'Neill MA, Vine GJ, Beezer AE, Bishop AH, Hadgraft J, Labetoulle C, Walker M, Bowler PG. Antimicrobial properties of silver-containing wound dressings: a microcalorimetric study. // Int J Pharm 2003; 263(1-2): 61-8.
- [127] Furr JR, Russell AD, Turner TD, Andrews A. Antibacterial activity of Actisorb Plus, Actisorb and silver nitrate. // J Hosp Infect 1994; 27(3): 201-8.
- [128] Lansdown AB, Jensen K, Jensen MQ. Contreet Foam and Contreet Hydrocolloid: an insight into two new silver-containing dressings. // J Wound Care 2003; 12(6): 205-10.
- [129] Wright JB, Hansen DL, Burrell RE. The comparative efficacy of two antimicrobial barrier dressings: in vivo examination of two controlled release silver dressings. // Wounds 1998; 10(6): 179-88.
- [130] Thomas S, McCubbin P. A comparison of the antimicrobial effects of four silver-containing dressings on three organisms. // J Wound Care 2003; 12(3): 101-7.
- [131] Thomas S, McCubbin P. An in vitro analysis of the antimicrobial properties of 10 silver containing dressings. // J Wound Care 2003; 12(8): 305-08.
- [132] Wunderlich U, Orfanos CE. Treatment of venous ulcers cruris with dry wound dressings. Phase overlapping use of silver impregnated activated charcoal xerodressing. // Hautarzt 1991; 42(7): 446-50.
- [133] Tebbe B, Orfanos CE. Therapy of leg ulcers and decubitus ulcers with a xero-dressing: modern wound dressings with antibacterial activity. // H+G Brand (Special Edition) 1996; 71(9): 11-13.
- [134] Bornier C, Jeannin C. Clinical trials with ACTISORB--carried out on 20 cases of complex wounds. // Soins Chir 1989; (99): 39-41.
- [135] 10th European Wound Management Association conference, 2001; Dublin. Cassino R, Ricci E, Carousone A. Management of infected wounds: a review of antibiotic and antiseptic treatments (Poster presentation)
- [136] Sibbald RG, Browne AC, Coutts P, Queen D. Screening evaluation of an ionized nanocrystalline silver dressing in chronic wound care. // Ostomy Wound Manage 2001; 47(10): 38-43.
- [137] Wright JB, Lam K, Olson ME, Burrell RE. Is antimicrobial efficacy sufficient? A question concerning the benefits of new dressings. // Wounds 2003; 15(5): 133-42.
- [138] Müller G, Winkler Y, Kramer A. Antibacterial activity and endotoxin-binding capacity of Actisorb Silver 220. // J.Hosp.Infect. 2003; 53(3): 211-4.
- [139] Сергеев Б.М., Кирюхин М.В., Прусов А.Н., Сергеев В.Г. Получение наночастиц серебра в водных растворах полиакриловой кислоты. // Вестн.Моск.Ун-та.Сер.2.Химия. 1999.т.40.№2, с.129-134.
- [140] US Patent 1,783,334 Harry S.Keelan Dec 2, 1930. Colloidal silver iodide compound and method of preparing same.
- [141] US Patent 5,326,567 Capelli; Christopher C. July 5, 1994. Antimicrobial compositions useful for medical applications
- [142] US Patent 5,662,913 Capelli; Christopher C. Antimicrobial compositions useful for medical applications
- [143] US Patent 5,744,151. Capelli; Christopher C. April 28, 1998. Silver-based pharmaceutical compositions
- [144] US Patent Application 20040116551 Terry Richard N. June 17, 2004. Antimicrobial compositions containing colloids of oligodynamic metals
- [145] US Patent 5,817,325 Sawan , et al. October 6, 1998. Contact-killing antimicrobial devices
- [146] US Patent 6,180,584 Sawan , et al. January 30, 2001. Disinfectant composition providing sustained residual biocidal action
- [147] William A. Rutala and David J. Weber. New Disinfection and Sterilization Methods. // Emerging Infectious Diseases. Vol. 7, No. 2, March–April 2001, pp.348-353.
- [148] US Patent 6,605,751 Gibbins; Bruce L. Et al. August 12, 2003. Silver-containing compositions, devices and methods for making
- [149] US Patent 6,716,895 Terry; Richard N. April 6, 2004. Polymer compositions containing colloids of silver salts
- [150] US Patent 4,728,323 Matson; Charles J. March 1, 1988. Antimicrobial wound dressings
- [151] Adams A.P., Santschi E.M., Mellencamp M.A. Antibacterial properties of a silver chloride-coated nylon wound dressing. // Vet Surg. 1999 Jul-Aug;28(4):219-25.
- [152] Sickbert-Bennett E.E., Rutala W.A., Weber D.J., Gergen-Teague M.F., Sobsey M.D. Comparative Efficacy of Handwashing Products in Removal of Bacteria at a Handwashing Time of 10 Seconds. // Association of Professionals in Infection Control and Epidemiology 29th Annual Educational and International Conference.

- Nashville, TN, May 19-23, 2002. p 37.
- [153] Sickbert-Bennett E.E., Rutala W.A., Weber D.J., Gergen-Teague M.F., Sobsey M.D. Comparative Efficacy of Handwashing Products in Removal of Viruses. // Association of Professionals in Infection Control and Epidemiology 29th Annual Educational and International Conference. Nashville, TN, May 19-23, 2002. p 37.
 - [154] Jantova S, Hojerova J, Hanusova B, Mikulasova M. Cytotoxic and genotoxic activity of certain preservative agents in cosmetics. // Ceska Slov Farm. 2001 Sep;50(5):238-42.
 - [155] US Patent 6,551,609 King; Joseph A. Feb. 28, 2002. Water treatment composition
 - [156] Патент России RU 2002109152, 2004.01.20 Пименов А.В. и др. Бактерицидная добавка для сорбента и сорбент для очистки воды
 - [157] US Patent 6,514,413 B2 Alexander V.Pimeniv Feb. 4, 2003. Method of drinking water disinfection
 - [158] Martin A.P. Silver fluoride use. // Aust Dent J. 1997 Feb;42(1):66-7.
 - [159] Gotjamanos T. Safety issues related to the use of silver fluoride in pediatric dentistry. // Aust Dent J. 1997 Jun;42(3):166-8.
 - [160] Oppermann R.V., Johansen J.R. Effect of fluoride and non-fluoride salts of copper, silver and tin on the acidogenicity of dental plaque in vivo. // Scand J Dent Res. 1980 Dec;88(6):476-80.
 - [161] Amit Gupta, Maria Maynes, and Simon Silver. Effects of Halides on Plasmid-Mediated Silver Resistance in Escherichia coli. // Applied And Environmental Microbiology, Dec. 1998, Vol. 64, No. 12, p. 5042–5045
 - [162] Ivana Lj. Mladenovic, Willem K. Kegel, Paul Bomans, and Peter M. Frederik Observation of Equilibrium, Nanometer-Sized Clusters of Silver Iodide in Aqueous Solutions. // J. Phys. Chem. B 2003, 107, 5717-5722.
 - [163] Ivana Lj. Validzic and Willem K. Kegel Influence of adsorbing species on properties of equilibrium silver iodide clusters. // Journal of Colloid and Interface Science 275 (2004) 197–203.
 - [164] Lansdown A.B. Silver. I: Its antibacterial properties and mechanism of action. // J Wound Care. 2002 Apr;11(4):125-30.
 - [165] Howard S. Carr, Theodore J. Wlodkowski and Herbert S. Rosenkranz. Silver Sulfadiazine: In Vitro Antibacterial Activity. // Antimicrobial Agents And Chemotherapy, 1973, Nov. Vol. 4, No. 5, P. 585-587.
 - [166] Micheels, V., V. Moray and A. Castermans. A ten year retrospective study of sepsis in severely burned patients treated with or without silver sulfadiazine. // Scandinavian Journal of Plastic and Reconstructive Surgery. 1979. 13: 85-87.
 - [167] Rosenkranz, Herbert S. et al. Properties of silver sulfadiazine-resistant Enterobacter cloacae. // Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1974. 5(2), 199-201.
 - [168] Heggors JP, Robson MC. The emergence of silver sulphadiazine resistance in Pseudomonas aeruginosa. // Burns 1978; 5: 184-87.
 - [169] Hendy AT, Smith IO. Silver resistant Enterobacteriaceae from hospital patients. // Can J Microbiol 1979; 25: 915-21.
 - [170] Khor S.Y., Jegathesan M. Heavy metal and disinfectant resistance in clinical isolates of gram-negative rods. // Southeast Asian J Trop Med Public Health. 1983 Jun;14(2):199-203
 - [171] Hoffmann S. Silver sulfadiazine: an antibacterial agent for topical use in burns. A review of the literature. // Scand J Plast Reconstr Surg. 1984;18(1):119-26..
 - [172] McManus AT, Denton CL, Mason AD. Mechanisms of in vitro sensitivity to sulfadiazine silver. // Arch Surg 1983; 118(2): 161-6.
 - [173] Pirnay JP, De Vos D, Cochez C, Bilocq F, Pirson J, Struelens M, Duinslaeger L, Cornelis P, Zizi M, Vanderkelen A. Molecular epidemiology of Pseudomonas aeruginosa colonization in a burn unit: persistence of a multidrug-resistant clone and a silver sulfadiazine-resistant clone. // J Clin Microbiol 2003; 41(3): 1192-202.
 - [174] Xian-Zhi Li, Hiroshi Nikaido, Kurt E. Williams. Silver-Resistant Mutants of Escherichia coli Display Active Efflux of Ag⁺ and Are Deficient in Porins // Journal Of Bacteriology, Oct. 1997, Vol. 179, No. 19, P. 6127–6132.
 - [175] Silver, S., R. D. Perry, Z. Tynecka, and T. G. Kinscherf. Mechanisms of bacterial resistance to the toxic heavy metals antimony, arsenic, cadmium, mercury, and silver
 - [176] Gupta A., Matsui K, Lo J.F., Silver S. Molecular basis for resistance to silver cations in Salmonella. // Nature Medicine 1999 Feb;5(2):183-8.
 - [177] Silver S. Bacterial silver resistance: molecular biology and uses and misuses of silver compounds. // FEMS Microbiol Rev. 2003 Jun;27(2-3):341-53.
 - [178] Cervantes C, Chavez K, Vaca S. Mechanisms of bacterial resistance to heavy metals. // Rev Latinoam Microbiol. 1991 Jan-Mar;33(1):61-70.
 - [179] Modak SM, Fox CL Jr. Sulfadiazine silver-resistant Pseudomonas in Burns. New topical agents. // Arch Surg. 1981 Jul;116(7):854-7.
 - [180] US Patent Application 20050061678. Holladay, Robert J.; et al. Treatment of humans with colloidal silver composition. March 24, 2005
 - [181] Momcilovic D. Topical agents used in the treatment of burns. // Med Pregl. 2002 Mar-Apr;55(3-4):109-13.
 - [182] O'Meara SM, Cullum NA, Majid M, Sheldon TA. Systematic review of antimicrobial agents used for chronic wounds. // Br J Surg 2001; 88(1): 4-21.
 - [183] Burrell R.E. A scientific perspective on the use of topical silver preparations. // Ostomy Wound Manage. 2003 May;49 (5A Suppl): 19-24.
 - [183] American Conference of Governmental Industrial Hygienists, Inc. Documentation of the Threshold Limit Values, 4th ed., 1980. Cincinnati, Ohio: American Conference of Governmental Industrial Hygienists, Inc., 1980., p. 367
 - [184] US Patent 6123925. Barry; John E.; Trogolo; Jeffrey A. Antibiotic toothpaste July 27, 1998
 - [185] US Patent 6365130. Barry, et al. Antimicrobial chewing gum. April 2, 2002
 - [186] US Patent 5688492. E.Galley, M.D. Cooper. Oral hygiene composition. 1997-11-18
 - [186] Agency for Toxic Substances and Disease Registry: Toxicological Profile for Silver – CAS# 7440-22-4, Dec. 1990.
 - [187] Drinking Water and Health, vol.2. Safe drinking water committee. Board on Toxicology and Environmental Health Hazards Assembly of Life Science National Research Council. National Academy Press, D.C. 1980, 394 p.

- [188] Ovington L.G. The truth about silver. // *Ostomy Wound Manage.* 2004 Sep;50 (9A Suppl): 1-10.
- [189] Just J., Szniolis A. // *J. American Water Works Association*, 1936, 28, N4, p.1192.
- [190] Nägeli K. // *Neue Dtsch. Allg. Schweiz. Ges. Naturwiss.*, 1893, N 33, s.1.
- [191] Drake, Pamela L.; Hazelwood, Kyle J. Exposure-Related Health Effects of Silver and Silver Compounds: A Review. // *Annals of Occupational Hygiene*. October 2005.49(7):575-585
- [192] Liedberg H, Lundeborg T. Assessment of silver-coated urinary catheter toxicity by cell culture. // *Urol Res*. 1989;32(18):359.
- [193] Baldi C, Minoia C, DiNuici A, Capodaglio E, Manzo L. Effects of silver in isolated rat hepatocytes. // *Toxicol Lett*. 1988;41(3):261-268.
- [194] Hussain S, Anner RM, Anner BM. Cysteine protects Na, K-ATPase and isolated human lymphocytes from silver toxicity. // *Biochem Biophys Res Commun*. 1992;189(3):144.
- [195] Hall RE, Bender G, Marquis RE. In vitro effects of low intensity direct current generated silver on eukaryotic cells. // *J Oral Maxillofac Surg*. 1988;46(2):128.
- [196] Bador K. Organ deposition of silver following silver nitrate therapy for burns. // *PRS*. 1966;37:550.
- [197] Cooms C, Wan A. Do burn patients have a silver burning? // *Burns*. 1992;18:180.
- [198] Demling RH, DeSanti L. Effects of silver on wound management. // *Wounds*. 2001;13 suppl.A(1): 4.
- [199] Monafo W, Moyer C. The treatment of extensive thermal burns with 0.5% silver nitrate solution in early treatment of severe burns. // *Ann NY Acad Sci*. 1968;150:937.
- [200] Fox C. Silver sulphadiazine - a new topical therapy for pseudomonas in burns. // *Arch Surg*. 1968;96:184.
- [201] Orzechowski G., Stolz D. // *Med.klin.*, 1947, N 7, s. 289
- [202] Brauni I., Krushe F., Kurth C. Die Trinkwassersilberung R. Oldenbourg, München, 1957.
- [203] Голубович В.Н. Ингибирующее действие серебра на *Candida utilis*. Автореферат канд. дис. М., 1975.
- [204] Брызгунов В.С., Липин В.Н., Матросов В.Р., Наумовна Е.К. // *Науч.труды Казан. Мед. Ин-та*, 1964, № 14, с.38-42
- [205] Григорьева Л.В. – Водоподготовка и очистка промышленных стоков, 1973, вып..10, с.9-13
- [206] Кравков Н.П. Основы фармакологии. Ч.2. Л. – М., Ленмедгиз, 1933.
- [207] Войнар А.И. Микроэлементы в живой природе. М., «Выш. Школа», 1962.
- [208] Узбб Л. Ингибиторы ферментов и метаболизма. М., «Мир», 1966, с.550.
- [209] Chappel J.B., Grevilles G.D. // *Nature*, 1954, v.174, N 13, p.930-931
- [210] Сальников К.И. – Труды Свердл. Мед. Ин-та, 1940, т.20, №13, с.213-216.
- [211] Эльпинер Л.И., Шафиров Ю.Б., Чайкина И.Я., Назин И.Г. – Труды научн. Конф. НИИ гигиены водного транспорта Мин. Здравоохран. СССР, 1972, вып.2, с.150-153
- [212] Moster L. // *Schiff und Hafen*, 1956, 11. N 1 S. 55-59.
- [213] Максименко И.П. // *Консервная и плодоовощная промышленность*, 1940, № 2, с.52
- [214] Кнафельман П.Ф. Серебро как консервант для пищевых продуктов. Автореферат канд. дис. Одесса, 1947.
- [215] Мойсеев С.В. Новый способ обеззараживания воды серебряным песком. М., Гострансиздат, 1932.
- [216] Пономарева О.Н. // Тезисы 7-й Свердл. Обл. науч.-практической конф. Фармацевтов. Свердловск, 1972, с.76.
- [217] Прозоровский А.С., Литвинова Г.П., Лямина В.К. // Труды 1-го Моск.мед.ин-та, 1968, т.61, с.95-97.
- [218] Луцет П.Г. – В кн.: Некоторые вопросы фармации. К., 1956, с.165-170
- [219] Космодамианский В.Н., Тутаева А.И. – Труды вакцино-сывороточ.совещ., 1936. М-Л., Биомедгиз, 1937.
- [220] Schmidt H.W. // *Ophtalmologica*, 1959, v.137, N3, p.214-217
- [221] Schmidt H.W. // *Z. Gesamte Inn Med.*, 1961, v.16, N 1, s. 45-46
- [222] Андреев С.З. – В кн.: Вопросы патологии желчной системы. М., Медгиз, 1963, с.159-162.
- [223] Черкасский М.А. – Труды Курского мед. Ин-та, 1961, вып.15, с.436-441.
- [224] Белецкий А.В. // Журнал ушных, носовых и горловых болезней, 1968, № 4, с.93-94
- [225] Коломийченко А.И., Зражва Э.Л., Горшевикова Э.В. // Журн. ушных, носовых и горловых болезней, 1972, № 4, с.25-29
- [226] Брызгунов В.С., Липин В.Н., Матросова В.Р., Наумова Е.К. – Научн. Труды Казанского мед. Ин-та, 1964, № 14, с.38-42
- [227] Ташинская А.Д., Распопов Е.И., Шанина Л.Ф. – Восьмая научно-практическая конференция Пятигорского территориального совета по управлению курортами профсоюзов. (Тезисы докладов). Пятигорск. 1964, с.12-13.
- [228] Дроздов В.В., Никифорова Н.Е., Павлова И.И. – Труды Саратов. Мед. Ин-та, 1971, 77, с.121-124
- [229] Бабюк В.И. – Материалы 2-го съезда травматологов-ортопедов республик Прибалтики. Рига, 1972, с.464-465
- [230] Вдовиченко Е.Я., Егорова Н.А., Политова А.Г., Лорер Ц.К. – В кн.: Актуальные вопросы физиотерапии и курортологии. Пермь, 1974, с.29-31.
- [231] Володкина В.В. // Вопросы рационализации в стоматологии, 1967, вып.1, с.27-30
- [232] Мироненко Г.С. – Сборник научно-практических работ по стоматологии. Т.9. Л., 1971, с.44-49
- [233] Генис И.Е. Лечение верхушечных перидонтитов серебряной пастой (Клинико-рентгенологические и лабораторно-морфологические исследования). Автореф. канд. дис. К., 1969.
- [234] Пермут А.Т. // *Сов. Стоматология*, 1935, № 6, с.76-79
- [235] Роцин В.П. – Труды Ленинград. Офтальмолог. НИИ, 1936, № 1, с.281-297
- [236] Шевченко М.И. // *Офтальмолог. Журнал*, 1963, №7, с.436-437.
- [237] Гальперин Э.А. // *Педиатрия*, 1938, № 1, с.166-173
- [238] Славин В.Д. // *Клинич. Медицина*, 1937, № 4, с.555-562.
- [239] Мироненко Ю.П. Полостной электрофорез. – *Медицинская газета*, 1971, 26 окт.
- [240] Мицкевич Г.И., Щавлинская А.Б., Сильченко Л.М. – В кн.: Научно-практическая конф. Врачей, посвященная 50-летию со дня основания санаториев Мин-ва обороны СССР на Кавминводах. Тезисы докладов. Кисловодск, 1972, с.42-44.
- [241] Першин Г.Н. Влияние химиотерапевтических веществ на бактериальные ферменты. М., Медгиз, 1952
- [242] Плanelьс Х.Х., Харитоновна А.М. Побочные явления при антибиотикотерапии бактериальных инфекций. М.,

Медгиз, 1960.

- [243] Сериков Г.А. К вопросу о стерилизации и обеззараживании воды металлами. Канд. дис. Спб., 1908.
- [244] Kettner W., Vogel K., Kruger G. // Dtsch. Gesundheitsw., 1970, 25, N 37, S. 1746-1747
- [245] Зайченко А.И., Чижов С.В., Эльпинер Л.И. // Здоровье, 1975, №2, с.10-11
- [246] Тарала Г.Т. // Журн. Экспериментальной и клинической медицины, 1970, 10, № 4, с.64-67
- [247] Сорока В.Р., Вуль Ф.Р., Щербаков А.Я. // Вопр.неврологии и психиатрии, 1968, с.161-162
- [248] Зак В.И., Попов В.Н. // Микроэлементы в медицине, 1973, вып. 4, с.78-81
- [249] Сорока В.Г., Зак В.И. // Отоларингология, 1973, вып. 4, с.73-75
- [250] Венчиков А.И. Биотики. М., Медгиз, 1962
- [251] Применение посеребренных препаратов проф. С.В. Мойсеева в медицине. Сб. работ под ред. Проф. И.Я. Вольфсона и др. Изд-во 2-го Ленингр. Мед.ин-та, 1937, с.61-62
- [252] Щербина А.В. // Радянська медицина, 1937, № 8, с.63-69
- [253] Лазаренко Д.И., Чижов С.В., Козыревская Г.И. и др. // Гигиена и санитария, 1964, № 2, с.98-100.
- [254] Харченко П.Д., Бердышев Г.Д., Степаненко П.З., Великоиваненко О.О. // Фізіологічний журнал, 1972, 18, № 5, с.596-600.
- [255] Родзевич П.К. О влиянии растворимого металлического серебра на кровь. Док. Дис. Спб., 1903
- [256] Скворцов В.И. Курс фармакологии. М.-Л., Биомедгиз, 1948.
- [257] Колесникова Г.С. – Материалы респ. Научн. Конф. По проблеме «Лечение и диагностическое применение радиоактивных изотопов» 10-12 июня 1968 г., К., 1968, с.130-132
- [258] Цилюрик И.Т. // Новый хирург. Архив, 1958, № 3, с. 46-49
- [259] Пак З.П., Петина В.П. // Водоподготовка и очистка промышленных стоков, 1973, вып. 10, с.80-83.
- [260] Новикова А.В., Пак З.П. // Водоподготовка и очистка промышленных стоков, 1973, вып.10, с.78-80
- [261] Павленко С.И., Крастина Э.М., Постникова Е.К., Черняк Ю.А. // Вопросы эксперим. И клинич. Радиологии, 1966, с.177-181.
- [262] Харченко П.Д., Бердышев Г.Д. // Водоподготовка и очистка промышленных стоков, 1973, вып.10, с.108-118

Сентябрь 2005 г.

CAS# 7440-22-4

**Токсикологический профиль для серебра
«Агентство по Токсичным Веществам и
Зарегистрированным Заболеваниям» [186]
(выдержка)**

- 1.4 Не зарегистрировано случаев рака или врожденных дефектов у животных при проглатывании или вдыхании серебра или его соединений. Соответственно, не известно, имели ли место данные эффекты у людей. Имеется один случай исследования на животных, подтверждающий отсутствие влияния водных растворов соединений серебра на репродуктивную способность. В другом исследовании показано, что у животных после того, как они получили инъекции нитрата серебра, репродуктивные ткани были повреждены. Однако ткани восстанавливались даже после продолжения введения больших доз нитрата серебра. Испытания на животных показывают, что соединения серебра, вероятно, могут угрожать жизни людей только в случае проглатывания больших количеств (грамм), контакт кожи с соединениями серебра вряд ли может представлять угрозу жизни.
- 1.5 Исследования на крысах показали, что питьевая вода, содержащая очень большие количества серебра (2589 частей серебра на миллион частей воды, или приблизительно 2.6 грамм на литр), вероятно, представляет угрозу для жизни.

2.2.1. Ингаляционное воздействие:

- 2.2.1.1. Смерть - Не зарегистрировано информации относительно смерти у людей или животных после ингаляции серебра или соединений серебра.
- 2.2.1.2. Системные Эффекты - Не зарегистрировано информации относительно сердечно-сосудистых или скелетно-мышечных эффектов у людей или животных после ингаляции серебра или соединений серебра.
Респираторные Эффекты - Профессиональное вдыхание серебряной пыли может также вести к респираторному раздражению (Rosenman и др. 1979, 1987).
Желудочнокишечные Эффекты - Имеется сообщение о брюшной боли у рабочих, подвергавшихся действию нитрата и окиси серебра на рабочем месте (Rosenman и др. 1979).
Гематологические Эффекты - По сообщениям Rosenman и др. (1979) анализы крови были в норме у всех индивидумов, профессионально контактировавших с серебром и его соединениями, за исключением одного индивидума с повышенным уровнем гемоглобина.
Гепатические Эффекты - Согласно исследованиям по измерению уровней нескольких ферментов печени (аланин-трансфераза, аспартат-амин-трансфераза, глутамил-гамма-трансфераза и щелочная фосфатаза), не выявлено никаких изменений у всех индивидумов, профессионально контактировавших с серебром и его соединениями (Pifer и др. 1989).
Ренальные Эффекты - Все исследования на животных были сосредоточены только на образовании депозитов серебра в почках после орального введения (Olcott 1947, 1948) и ренальные испытания не проводились.
Кожные/Глазные Эффекты - Имеются сообщения об ожогах кожи и глаз у рабочих, вызванных контактом с нитратом серебра (Moss и др. 1979, Rosenman и др. 1979).
- 2.2.1.3. Иммунологические Эффекты - Не зарегистрировано информации относительно иммунологических эффектов у людей или животных после ингаляции серебра или соединений серебра.
- 2.2.1.4. Неврологические Эффекты - Не зарегистрировано информации относительно неврологических эффектов у людей или животных после ингаляции серебра или соединений серебра.
- 2.2.1.5. Эффекты Связанные с развитием - Не зарегистрировано информации относительно эффектов, влияющих на развитие у людей или животных после ингаляции серебра или соединений серебра.
- 2.2.1.6. Репродуктивные Эффекты - Не зарегистрировано информации относительно репродуктивных эффектов у людей или животных после ингаляции серебра или соединений серебра.
- 2.2.1.7. Генотоксические Эффекты - Не зарегистрировано информации относительно генотоксических эффектов у людей или животных после ингаляции серебра или соединений серебра.
- 2.2.1.8. Канцерогенные Эффекты - Не зарегистрировано информации относительно случаев рака у людей или животных после ингаляции серебра или соединений серебра.

2.2.2. Оральное Воздействие

- 2.2.2.1. Смерть - Не зарегистрировано информации относительно смерти у людей или животных после проглатывания серебра или соединений серебра.
- 2.2.2.2. Системные Эффекты - Не зарегистрировано информации относительно респираторных, желудочнокишечных, гематологических, скелетно-мышечных, печеночных или почечных эффектов у людей или животных после проглатывания серебра или соединений серебра.
Сердечно-сосудистые Эффекты - Не зарегистрировано информации относительно сердечно-сосудистых эффектов у людей или животных после проглатывания серебра или соединений серебра.
Кожные/Глазные Эффекты - У людей, систематически употреблявших малые дозы серебра или соединений серебра в период от месяцев до нескольких лет, отмечается серое или сине-серое окрашивание кожи.

- 2.2.2.3. Иммунологические Эффекты – Не зарегистрировано информации относительно иммунологических эффектов у людей или животных после проглатывания серебра или соединений серебра.
- 2.2.2.4. Неврологические Эффекты - Несколько сообщений описывают отложение серебро- содержащих депозитов (гранул) в ткани центральной нервной системы.
- 2.2.2.5. Эффекты Связанные с развитием - Не зарегистрировано информации относительно изменений в развитии у людей или животных после проглатывания серебра или соединений серебра.
- 2.2.2.6. Репродуктивные Эффекты - Не зарегистрировано информации относительно репродуктивных эффектов у людей или животных после проглатывания серебра или соединений серебра.
- 2.2.2.7. Генотоксические Эффекты - Не зарегистрировано информации относительно генотоксических эффектов у людей или животных после проглатывания серебра или соединений серебра.
- 2.2.2.8. Рак - Не зарегистрировано информации относительно случаев рака у людей или животных после проглатывания серебра или соединений серебра.

2.2.3. Кожное Воздействие

- 2.2.3.1. Смерть – Не зарегистрировано информации относительно случаев смерти у людей или животных после кожного воздействия серебра или соединений серебра.
- 2.2.3.2. Системные Эффекты - Не зарегистрировано информации относительно случаев дыхательных, сердечно-сосудистых, желудочнокишечных, гематологических, скелетно-мышечных, печеночных, почечных или офтальмологических эффектов у людей или животных после кожного воздействия серебра или соединений серебра.
Кожный - Медицинские истории болезни указывают, что кожное воздействие серебра или соединений серебра в течение длительного времени может приводить к местному изменению цвета кожи, подобному по своей природе пигментации, возникающей при оральном воздействии. Однако, по существующей на сегодняшний день информации, количество серебра и продолжительность времени, требуемого для проявления данного эффекта, не могут быть достоверно установлены (Buckley 1963; McMahon и Bergfeld 1983).
- 2.2.3.3. Иммунологические Эффекты - Медицинские истории болезни описывают умеренные аллергические реакции, приписанные повторному контакту с серебром или соединениями серебра (Catsakis и Sulica 1978; Heyl 1979; Marks 1966). Повышение чувствительности произошло в ответ на контакт с порошкообразным цианидом серебра, растворами обработки радиографических материалов и с серебром в зубной амальгаме.

Не зарегистрировано информации относительно следующих эффектов у людей или животных после кожного воздействия серебра или соединений серебра:

- 2.2.3.4 Неврологических Эффектов
- 2.2.3.5 Эффектов, Связанных с развитием
- 2.2.3.6 Репродуктивных Эффектов
- 2.2.3.7 Генотоксических Эффектов
- 2.2.3.8 Рака