

**Заключение**

Результаты исследований отражают закономерности роста и развития организма спортсменов в условиях тренировки и характеризуются положительной динамикой с более высокими показателями морфофункционального совершенствования у спортсменов по сравнению со спортсменками.

Классические антропометрические измерения (рост, вес, обхват грудной клетки) являются важными показателями при отборе гребцов.

Морфологические показатели могут быть рекомендованы для использования при отборе юношей и девушек для занятий тем или иным видом гребли.

**БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК**

1. Морозов, А. Н. Методические рекомендации по оценке физического развития спортсменов-гребцов / А. Н. Морозов. — Киев, 1985. — С. 3–22.
2. Туманян, Г. С. Телосложение и спорт / Г. С. Туманян, Э. Г. Мартиросов. — М.: ФиС, 1976. — С. 5–8.
3. Характеристика некоторых морфологических показателей в гребле на байдарках и каноэ / В. Ю. Давыдов [и др.] // Гребной спорт. — 1979. — С. 29–33.
4. Давыдов, В. Ю. Морфологические критерии отбора в академическую греблю юношей и девушек 13–18 лет / В. Ю. Давыдов, Э. Г. Мартиросов // Гребной спорт. — 1985. — С. 43.
5. Самсонов, Е. Б. Влияние роста-весовых показателей спортсмена на результаты в академической гребле / Е. Б. Самсонов // Гребной спорт. — 1979. — С. 35–38.
6. Нормативные таблицы оценки физического развития различных возрастных групп населения Беларуси / под ред. Л. Н. Тетяко. — Минск, 1998. — 37 с.
7. Силаев, А. П. Сравнительная характеристика модельных показателей гребцов на байдарках и каноэ / А. П. Силаев, Ю. А. Дольник // ТиПФК. — 1979. — № 4. — С. 9.
8. Правов, И. В. Возрастные изменения двигательной деятельности / И. В. Правов. — Л.: Наука, 1975. — 408 с.

Поступила 06.10.2011

---

## НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

---

УДК 61:546.57(091)“2”

### ПРИМЕНЕНИЕ СЕРЕБРА В МЕДИЦИНЕ: ИСТОРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ И СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

Р. И. Довнар, С. М. Смотровин

Гродненский государственный медицинский университет

В обзоре литературы излагаются основные этапы использования серебра в медицине со времен древнейших цивилизаций до наших дней. Описываются наиболее значимые его физико-химические свойства, приводятся данные о содержании серебра в тканях человеческого тела и земной коре, раскрывается современное представление о механизме его антимикробного действия. Анализируются причины развития и виды токсических реакций, вызываемых серебром и его соединениями у человека. Приводятся данные об опасности чрезмерного или неконтролируемого применения серебра в медицине. Подчеркиваются возможные перспективы более широкого медицинского применения серебра и его соединений в связи с развитием нанотехнологий.

Ключевые слова: серебро, соединения серебра, медицина.

### APPLICATION OF SILVER IN MEDICINE: HISTORICAL ASPECTS AND MODERN VIEW ON THE PROBLEM

R. I. Dovnar, S. M. Smotrin

Grodno State Medical University

The literature review expounds the basic stages of the application of silver in medicine since the times of ancient civilizations up to date. Its most significant physicochemical properties have been described, the data on silver content in tissues of human body and Earth crust have been given, the modern view about the mechanism of the silver antimicrobial effect has been disclosed. The causes and types of the toxic reactions which are provoked by silver and its compounds in human have been analysed. The data on the danger of the excessive or uncontrolled silver application in medicine are given. The possible perspectives of the wider medical application of silver and its compounds are underlined in connection with the development of nanotechnologies.

Key words: silver, silver compounds, medicine.

Одним из металлов, который наиболее интенсивно используется человечеством со времен древнейших цивилизаций (3000 г. до н.э.), является серебро [1].

Оно представляет собой белый, блестящий металлический элемент, занимающий 47-е место в таблице Д. И. Менделеева, с символом Ag, означающим *argentum* (с лат. серебро) [2]. Чис-

тое серебро — идеально ковкий и пластичный металл, имеющий наивысшую тепло- и электропроводимость по сравнению с любым другим металлом и наименьшее контактное сопротивление [2]. Серебро устойчиво к действию воды и кислорода, но на воздухе взаимодействует с соединениями серы с образованием черного сульфидного слоя [1]. Этот металл растворим в серной и азотной кислотах [1].

Содержание серебра в земной коре составляет  $0,07 \times 10^{-4} \%$  [1, 3]. Ежедневно человек поглощает с пищей 0,0014–0,08 мг серебра [1]. Незначительное его количество содержится в мышечной ткани  $(0,009–0,28) \times 10^{-4} \%$ , в костной  $(0,01–0,44) \times 10^{-4} \%$ , в крови  $< 0,003$  мг/л. Наиболее богаты серебром мозг, железы внутренней секреции, печень, почки и кости скелета [4]. У лиц, подверженных воздействию серебра в течение длительного времени, его концентрация оказывается значительно выше [3].

Серебро нашло самое широкое практическое применение. Серебряные сосуды использовались в древние времена для хранения воды и вина [1]. В настоящее время основные области его использования включают изготовление ювелирных изделий (серебро является самым дешевым из всех драгоценных металлов), оно применяется в электротехнической промышленности, фотографии, производстве посуды, монет, зеркал и взрывчатых веществ, а также в медицине [1].

Использование серебра в медицине основывается, прежде всего, на его дезинфицирующих свойствах. Серебряный порошок, как полагал Гиппократ — отец современной медицины, обладает излечивающими свойствами, он рекомендовался для лечения трофических язв. Александр Македонский (335 г. до н.э.) хранил и пил воду из серебряных сосудов во время своих многочисленных походов [5]. Серебро использовалось для очистки и хранения воды на борту космической станции «Мир» и космических кораблей НАСА [5].

Однако в медицинскую практику вошли именно соединения серебра. Из них одним из первых был применен нитрат серебра. Первоначально он использовался в твердой (цельной) форме, известной под названием «ляпис», или «адский камень». Первое упоминание о его применении относится к XV в. и связано с именем монаха Басиля Валентинэ [6]. Уже в 1617 г. Вудалл в своем труде «The Surgions mate» рекомендует хирургам обязательно иметь ляпис [6]. В XVII–XVIII вв. из-за своего прижигающего действия он считался эффективным средством в лечении бородавок, кондилом, хронических ран, язв, свищей и даже твердого шанкра [6]. В XIX в. наряду с вышеописанным ляпис получил распространение для прижигания чрезмерных грануляций в ранах и лечения ожогов [7].

В начале XIX в. в медицине постепенно начинают использоваться растворы нитрата серебра. Так, Раств в 1830 г. применил смесь, состоящую из 3,4 % раствора нитрата серебра и льняного масла, для обработки гипертрофических грануляций. Купер для этих же целей использовал 8,4 % раствор нитрата серебра [6]. Норс предложил 4,6 % раствор нитрата серебра для обработки раны при подготовке к пересадке кожи [6]. В 1884 г. немецкий акушер Карл Креде представил 2 % нитрат серебра в качестве глазных капель для предотвращения гонококковой бленнореи новорожденных, что позволило уменьшить ее частоту с 13,6 до 0,5 % [5]. Это сообщение подтолкнуло врачей, особенно хирургов, к поиску новых показаний для применения раствора нитрата серебра. Одним из них явилось использование соединений серебра для лечения ран и раневой инфекции. Проводимые исследования, давшие положительные результаты, привели к тому, что соединения серебра стали одним из главных средств для лечения и профилактики раневой инфекции в Первую мировую войну до изобретения антибиотиков [6].

В первые десятилетия XX в. в медицинской практике стала применяться серебряная фольга. Она получила распространение при лечении ожогов и ран, в том числе ран с пересаженной кожей [6]. Серебряная фольга уменьшала боль, обладала бактерицидными свойствами, стимулировала рост грануляционной ткани.

В связи с появлением в 1941 г. первого антибиотика — пенициллина интерес к серебру как противомикробному препарату исчез почти на 40 лет [6, 8]. Однако появление антибиотикоустойчивых штаммов микроорганизмов, таких как, например, *Pseudomonas aeruginosa*, метициллин-резистентного штамма *Staphylococcus aureus* обусловило поиск новых антибактериальных препаратов. Им оказался нитрат серебра.

В 1965 г. Моер, проведя эксперименты *in vivo* и *in vitro*, установил, что 0,5 % концентрация раствора нитрата серебра является той минимальной концентрацией, при которой еще наблюдается антибактериальное действие в отношении золотистого и гемолитического стафилококка, синегнойной и кишечной палочки, стрептококков. При этом отсутствует токсический эффект на растущие эпидермальные клетки [9].

Вместе с тем использование нитрата серебра в комбустиологии показало, что этот препарат обладает рядом недостатков, таких как метгемоглобинемия и необходимость частого смачивания. Это вынудило Бутчера с соавт. искать возможную альтернативу среди других солей серебра. Ими оказались лактат серебра (содержит 0,43 % ионов серебра) и ацетат серебра (0,35 % ионов серебра) на осно-

ве гидрофильной мази. При их применении уменьшалось образование темных пятен на одежде, стенах, постельном белье при воздействии света по сравнению с нитратом серебра [10].

В 1968 г. Фокс представил сульфадиазин серебра [8], который является одним из наиболее успешных серебросодержащих антимикробных препаратов. Он обладает широким спектром антибактериальной активности. Сульфадиазин серебра изготавливался из нитрата серебра и сульфадиазина натрия путем замещения в последнем атома водорода атомом серебра. Было установлено, что для гибели бактерий и грибов необходима, по крайней мере, 1 % его мазь. Однако утверждалось, что в лечении вирусной инфекции, как например, простой герпес, остроконечная кондилома, ветряная оспа, опоясывающий герпес эффективна мазь с концентрацией менее 1 % [5]. Вместе с тем биологических данных, подтверждающих это положение, не было представлено [5]. По мнению Фокса, сульфадиазин не является антибактериальным препаратом, однако проявляет специфический синергический эффект в комбинации с серебром. Антимикробный эффект сульфадиазина серебра объяснялся относительно сильным связыванием сульфадиазина с ДНК. Эта связь отличается от аналогичных связей нитрата серебра или других солей серебра [8].

Эффективность сульфадиазина серебра проявляется благодаря длительной продолжительной реакции с сывороткой или другими жидкостями человеческого тела, содержащими натрия хлорид, приводя к медленному и длительному высвобождению ионов серебра в рану. Вследствие этого относительно малое количество сульфадиазина может обладать значительной активностью [4]. Для оценки возможного всасывания серебра были проведены исследования с радиоактивным сульфадиазином серебра. У экспериментальных животных наличие серебра было продемонстрировано только в коже и отсутствовало в крови и в других органах [5].

Следует подчеркнуть, что местно применяемая мазь сульфадиазина серебра была стандартом антибактериального лечения обширных ожогов и широко применяется в их лечении в настоящее время [5].

В течение последних лет были предложены различные серебросодержащие повязки для лечения ран (silverlon, silvasorb, contreet-H, arglaes, aquasel-Ag и другие). Их появление объясняется достаточно просто: серебро более практично применять на повязке, чем при использовании отдельно в виде раствора, соли, цельного вещества [11]. К примеру, раствор нитрата серебра имеет высокую концентрацию ионов серебра, однако отсутствие остаточной активности требует его очень частого применения — до 12 раз в сутки. В то же время мазь сульфадиазина серебра,

имея лучшую остаточную активность, должна применяться только 2 раза в сутки [12]. В качестве «основы» для серебросодержащих перевязочных материалов используют полимерный материал, гидроколлоидные, угольные повязки, пленки, гидроволокна и другие [13].

Механизм действие серебра на микроорганизмы тщательно изучается, но полностью не раскрыт. В настоящее время общепризнано, что серебро является противомикробным средством с широким спектром действия, включающим воздействие не только на бактерии, как например, метициллин-устойчивый золотистый стафилококк или ванкомицин-устойчивые энтерококки, но и грибы [14].

Чистое металлическое серебро инертно и не реагирует с тканями человека или микроорганизмами до ионизации. Для проявления антибактериального действия, согласно литературным данным, оно должно быть ионизировано, то есть биоактивной формой серебра является его ион [15]. Поэтому, например, противомикробная эффективность серебросодержащего перевязочного материала будет определяться количеством серебра, способного к растворению, а не общим количеством серебра в повязке [16].

Ион серебра является химически активным, легко связываясь с отрицательно заряженными белками, РНК, ДНК, ионами хлора и т. д. Именно это свойство лежит в основе антибактериального механизма действия. В то же время, именно оно может усложнять доставку ионов серебра к раневой поверхности в связи с легким связыванием данных ионов с белками раневого отделяемого [13].

Биодоступность ионов серебра зависит от способа доставки, ионизации, растворимости [12] и концентрации биологических лигандов, с которыми оно связывается, такими как белки или ионы галогенов (Cl<sup>-</sup>). Например, хлорид серебра высвобождает ~ 1,3 ppm (частей на миллион) ионов серебра из-за его слабой растворимости в воде, в то время как нанокристаллическое серебро с размерами частичек < 20 нм высвобождает 70–100 ppm ионов серебра в течение нескольких часов [12].

Как полагает ряд ученых [17], один из механизмов антимикробного действия серебра реализуется через формирование водорастворимых и биоактивных анионных комплексов последнего (AgCl<sub>2</sub><sup>-</sup>). Для их образования необходимо наличие большей концентрации галогенов, чем ионов серебра [17]. Биоактивность комплексов серебра повышает токсическое воздействие как на чувствительные, так и устойчивые штаммы бактерий.

Антибактериальное действие серебра объясняется:

1) его воздействием на дыхательные ферменты и компоненты системы микробного

транспорта электронов вследствие взаимодействия с тиоловыми группами [18];

2) взаимодействием с основаниями ДНК, что приводит к ингибированию репликации последней и, соответственно, нарушению ряда ее функций [5].

Высказано предположение, что летальная концентрация ионов серебра в клетке эквивалентна количеству имеющихся бактериальных клеточных ферментов [10]. Это подтверждалось тем, что чувствительные к серебру бактерии имеют способность поглощать и концентрировать в себе его ионы [10]. Скорость антимикробного действия является практически мгновенной, как только серебро достигнет микроорганизма. Считается, что концентрация  $10^5$ – $10^7$  ионов серебра на бактериальную клетку является летальной [10].

Следует подчеркнуть, что в литературных источниках имеется описание случаев появления устойчивых к серебру штаммов бактерий, главным образом, в ожоговых отделениях, где нитрат и сульфадиазин серебра применяются для местного лечения [19]. Существует две формы устойчивости микроорганизмов: 1) серебро связывается с клеткой в форме внутриклеточного комплекса, 2) серебро выводится из микроорганизма посредством клеточной системы выведения [20]. В лабораторных условиях было продемонстрировано, что устойчивость к серебру развивается при применении его в низких концентрациях [10]. Бактерицидные концентрации серебра не вызывают развитие устойчивости [21].

Мы не нашли литературные источники, в которых встречались бы описания выделенных штаммов с перекрестной чувствительностью к серебру и антибиотикам [22].

Изучение антимикробного эффекта серебра проводится наряду с рассмотрением вопросов его токсичности.

Как и большинство тяжелых металлов, серебро очень медленно выводится из организма и при постоянном поступлении накапливается [23].

Еще в 1965 г. Моер показал, что концентрация раствора нитрата серебра, превышающая 1 %, является токсичной по отношению к тканям [9].

В настоящее время имеются исследования, свидетельствующие о том, что при применении серебра в лечении ран оно попадает в системный кровоток и затем выводится [3]. Поглощение серебра увеличивается вследствие воспаления и клеточной пролиферации [5]. Однако сообщений о накоплении серебра в какой-либо ткани организма после его местного применения не обнаружено. В то же время в литературных источниках имеется описание транзиторной острой лейкопении при лечении пациентов с ожогами сульфадиазином серебра

[24]. Она обычно появляется на 2–3 сутки от начала лечения и спонтанно исчезает после его прекращения. Считается, что данное осложнение обусловлено цитотоксическим эффектом сульфадиазина серебра на клетки костного мозга [25].

Вследствие длительного применения внутрь серебра либо его соединений может развиваться необратимая серо-голубая пигментация кожи и (или) глаз — аргирия или аргироз из-за отложения серебра в мальпигиевом слое кожи и подкожно-жировой клетчатке, которая, хотя и является серьезным косметическим недостатком, угрозы для жизни не представляет [5]. Вследствие воздействия света растворимое серебро в коже восстанавливается до непосредственно металлического серебра, которое не растворяется ни одним из физиологических механизмов. Поэтому эффективного лечения аргирии нет, она не устраняется даже дермобразией [26]. Следует подчеркнуть, что описания данного осложнения при местном применении соединений серебра в литературных источниках не встречается [20]. По данным Агентства по охране окружающей среды США (USEPA), аргироз вызывается накоплением в организме в среднем 1 грамма серебра [23].

При длительном применении внутрь солей серебра развивается жировая дегенерация печени, почек, изменения клеток крови. В то же время серебро в любой форме не является токсичным по отношению к сердечно-сосудистой, нервной, репродуктивной системам и не обладает канцерогенным эффектом [27].

Разовая доза 6,35 г чистого серебра, по данным ВОЗ, является смертельной [23].

В настоящее время в мире вновь происходит интенсивное изучение эффективности ионов серебра в качестве антимикробных средств [28]. Новые перспективы для медицинского использования серебра открываются в связи с получением его наиболее уникальной формы — наночастицы (серебряной наночастицы), которая по своим физическим и химическим свойствам отличается как от цельного серебра, так и от его солей [29]. Это связано с наличием в наночастицах серебра значительно большего количества атомов серебра, находящихся в непосредственном контакте с окружающим раствором вследствие очень малых размеров наночастиц [29].

Наночастицы серебра различаются не только по своей структуре (сферы, палочки, кубы, проволоки, многогранники и т. д.), но и по методу получения, например, искровым разрядом, электрохимическим восстановлением, криохимическим синтезом и рядом других [30]. В соответствии с этим наночастицы серебра могут несколько отличаться друг от друга по ряду свойств. Некоторые серебряные наночастицы покрываются, а другие гибридизи-

руются (соединяются) с другими материалами для формирования нанокompозитов [30].

Главным направлением в исследовании нанопроductов серебра является его антимикробная активность и токсичность на организм человека. Вместе с тем, данные литературных источников об этом ограничены.

Таким образом, антимикробный эффект серебра и его соединений очевиден. Однако применение серебра в сублетальных для микроорганизмов концентрациях может приводить к развитию бактериальной устойчивости, как это произошло на примере ряда антибиотиков. Одновременно, несмотря на наличие выраженного антимикробного действия, серебро и его соединения не безвредны для организма. Их неконтролируемое использование в больших дозах может приводить к развитию токсических реакций, проявления некоторых из которых остаются у человека на всю оставшуюся жизнь.

Тем не менее, в настоящее время в медицине продолжается поиск наиболее эффективных способов применения серебра, прежде всего для быстрого и эффективного заживления как острых, так и хронических ран. Вместе с тем при местном применении серебра исследователи сталкиваются с рядом проблем, таких как низкий уровень высвобождения серебра, ограниченное число высвобождаемых ионов, отсутствие глубокого их проникновения в ткани и быстрое поглощение, наличие побочных продуктов в ране: нитратных оснований (при применении раствора нитрата серебра) или мази (при применении сульфадиазина серебра), которые отрицательно воздействуют на течение раневого процесса. В таком случае возможным вариантом местного применения серебра может стать использование серебряных наночастиц на основе развития нанотехнологий.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Серебро в медицине / Е. М. Блажитко [и др.]. — Новосибирск: Наука-Центр, 2004. — 256 с.
2. Seiler, H. G. Handbook on toxicity of inorganic compounds / H. G. Seiler, H. Sigel, A. Sigel. — New York: Marcel Dekker, 1987. — 1024 p.
3. Determination of silver in blood, urine, and tissues of volunteers and burn patients / A. T. Wan [et al.] // *Clinical chemistry*. — 1991. — Vol. 37, № 10. — P. 1683–1687.
4. Fox, C.L. Mechanism of silver sulfadiazine action on burn wound infections / C.L. Fox, S.M. Modak // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. — 1974. — Vol. 5, № 6. — P. 582–588.
5. Melaiye, A. Silver and its application as an antimicrobial agent / A. Melaiye, W. J. Youngs // *Expert opinion on therapeutic patents*. — 2005. — Vol. 15, № 2. — P. 125–130.
6. Klasen, H. J. Historical review of the use of silver in the treatment of burns. I. Early uses / H. J. Klasen // *Burns*. — 2000. — Vol. 26, № 2. — P. 117–130.
7. Dousset, J. C. Histoire des medicaments / J. C. Dousset. — Paris: Payot, 1985. — 407 p.
8. Klasen, H. J. A historical review of the use of silver in the treatment of burns. II. Renewed interest for silver / H. J. Klasen // *Burns*. — 2000. — Vol. 26, № 2. — P. 131–138.
9. Treatment of large human burns with 0,5 % silver nitrate solution / C. A. Moyer [et al.] // *Archives of surgery*. — 1965. — Vol. 90, № 6. — P. 812–867.
10. Effect of silver on burn wound infection control and healing: review of the literature / B. S. Atiyeh [et al.] // *Burns*. — 2007. — Vol. 33, № 2. — P. 139–148.
11. Lansdown, A. B. Sequential changes in trace metal, metallothionein and calmodulin concentrations in healing skin wounds / A. B. Lansdown, B. Sampson, A. Rowe // *Journal of anatomy*. — 1999. — Vol. 195, № 3. — P. 375–386.
12. Burrell, R. E. A scientific perspective on the use of topical silver preparations / R. E. Burrell // *Ostomy wound manage.* — 2003. — Vol. 49, № 5. — P. 19–24.
13. Mooney, E. K. Silver dressings / E. K. Mooney, C. Lippitt, J. Friedman // *Plastic and reconstructive surgery*. — 2006. — Vol. 117, № 2. — P. 666–669.
14. Comparison of silver-coated dressing (Acticoat(TM)), chlorhexidine acetate 0,5 % (Bactigrass(TM)), and silver sulfadiazine 1 % (Silverdin(R)) for topical antibacterial effect in *Pseudomonas aeruginosa*-contaminated, full-skin thickness burn wounds in rats / E. Ulkur [et al.] // *Journal of burn care and research*. — 2005. — Vol. 26, № 5. — P. 430–433.
15. Silver-coated dressing acticoat caused raised liver enzymes and argyria-like symptoms in burn patient / M. Trop [et al.] // *Journal of trauma-injury infection and critical care*. — 2006. — Vol. 60, № 3. — P. 648–652.
16. Taylor, P. L. Impact of heat on nanocrystalline silver dressings. Part I. Chemical and biological properties / P. L. Taylor, A. L. Ussher, R. E. Burrell // *Biomaterials*. — 2005. — Vol. 26, № 35. — P. 7221–7229.
17. Gupta, A. Effects of halides on plasmid-mediated silver resistance in *Escherichia coli* / A. Gupta, M. Maynes, S. Silver // *Applied and environmental microbiology*. — 1998. — Vol. 64, № 12. — P. 5042–5045.
18. Lansdown, A. B. Silver 2: toxicity in mammals and how its products aid wound repair / A. B. Lansdown // *Journal of wound care*. — 2002. — Vol. 11, № 5. — P. 173–177.
19. Ballard, K. Avance: silver hydropolymer dressing for critically colonized wounds / K. Ballard, F. McGregor // *British journal of nursing*. — 2002. — Vol. 11, № 3. — P. 206–211.
20. Dunn, K. The role of Acticoat TM with nanocrystalline silver in the management of burns / K. Dunn, V. Edwards-Jones // *Burns*. — 2004. — Vol. 30. — P. 1–9.
21. Hendry, A. T. Silver-resistant Enterobacteriaceae from hospital patients / A. T. Hendry, I. O. Stewart // *Canadian journal of microbiology*. — 1979. — Vol. 25, № 8. — P. 915–921.
22. Maple, P. A. Comparison of the in-vitro activities of the topical antimicrobials azelaic acid nitroftazone, silver sulphadiazine and mupirocin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* / P. A. Maple, J. M. Hamilton-Miller, W. Brumfit // *Journal of antimicrobial chemotherapy*. — 1992. — Vol. 29, № 6. — P. 661–668.
23. Серебро — польза и вред / Э. Г. Аколова [и др.] // *Кубанский научный медицинский вестник*. — 2007. — № 1–2. — С. 8–11.
24. Fuller, F. W. Leukopenia in non-septic burn patients receiving topical 1 % silver sulphadiazine cream therapy: a survey / F. W. Fuller, P. E. Engler // *Journal of burn care and research*. — 1988. — Vol. 9, № 6. — P. 606–609.
25. Gamelli, R. L. Bone marrow toxicity by silver sulphadiazine / R. L. Gamelli, T. P. Paxton, M. O'Reilly // *Surgery, gynecology and obstetrics*. — 1993. — Vol. 177, № 2. — P. 115–120.
26. Greene, R. M. Argyria / R. M. Greene, W. P. Su // *American family physician*. — 1987. — Vol. 36, № 6. — P. 151–154.
27. Drake, P. L. Exposure-related health effects of silver and silver compounds: a review / P. L. Drake, K. J. Hazelwood // *The annals of occupational hygiene*. — 2005. — Vol. 49, № 7. — P. 575–585.
28. McCubbin, P. An in vitro analysis of the antimicrobial properties of 10 silver-containing dressings / P. McCubbin, S. Thomas // *Journal of wound care*. — 2003. — Vol. 12, № 8. — P. 305–308.
29. Array-based nano-amplification technique was applied in detection of hepatitis E virus / H. H. Liu [et al.] // *Journal of biochemistry and molecular biology*. — 2006. — Vol. 39, № 3. — P. 247–252.
30. Chen, X. Nanosilver: a nanoparticle in medical application / X. Chen, H. J. Schluesener // *Toxicology letters*. — 2008. — Vol. 176, № 1. — P. 1–12.

Поступила 17.06.2011