

СИНТЕЗ НАНОЧАСТИЦ СЕРЕБРА РАЗЛОЖЕНИЕМ ОРГАНОКОМПЛЕКСА СЕРЕБРА С ВАЛЕНТНЫМ ТАУТОМЕРИЗМОМ И ИХ СВОЙСТВА

Г. И. Горбачевич^{1*}, Н. В. Логинова¹, Т. В. Ковальчук¹,
Н. П. Осипович², А. Т. Гресь³

УДК 541.49:546.57;620.3

¹ Белорусский государственный университет,

220030, Минск, ул. Ленинградская, 14, Беларусь; e-mail: hleb.harbatsevich@gmail.com

² НИИ физико-химических проблем Белорусского государственного университета, Минск, Беларусь

³ Университет Миссури, Колумбия, США

(Поступила 7 сентября 2016)

Изучены особенности формирования наночастиц серебра (Ag-НЧ), полученных в результате внутримолекулярного редокс-превращения комплекса Ag(I) с 4,6-ди-tert-бутил-2,3-дигидроксibenзальдегидизоникотиноилгидразоном в органических растворителях с донорными числами $DN > 19$. Стабильность органозолов зависит от природы дисперсионной среды и присутствия в ней кислорода и воды. Проведено физико-химическое и морфологическое исследование Ag-НЧ в органозоле методами молекулярной абсорбционной спектроскопии, просвечивающей электронной микроскопии и атомно-силовой микроскопии. Золь серебра состоит из сферических НЧ размером 5–20 нм, для которых характерна полоса поглощения в области 440 нм. Установлено, что комплекс серебра с валентным таутомеризмом является перспективным предшественником Ag-НЧ. Показана высокая антимикробная активность синтезированных Ag-НЧ в сравнении со стандартными антибиотиками и серебросодержащими агентами ($MIC = 0.007$ мкмоль/мл).

Ключевые слова: наночастицы серебра, комплекс серебра с валентным таутомеризмом, молекулярная абсорбционная спектроскопия, просвечивающая электронная микроскопия, атомно-силовая микроскопия, антимикробная активность.

We studied the peculiarities of the formation of silver nanoparticles (Ag NPs) under the intramolecular redox reaction of the Ag(I) complex with 4,6-di-tert-butyl-2,3-dihydroxybenzaldehyde isonicotinoyl hydrazine in organic solvents with high donor numbers ($DN > 19$). The stability of organosols was shown to be significantly dependent on the nature of the dispersion medium and on the presence of oxygen and water therein. The physico-chemical and morphological characterization of Ag NPs in organosols was carried out by absorbance spectroscopy, TEM, and AFM methods. The silver sol consisted of well-dispersed spherical nanoparticles with a size of 5–20 nm. A typical plasmon absorption band at 440 nm was observed for the Ag NPs. The Ag valence tautomeric complex was found to be a promising precursor of silver nanoparticles. The research demonstrated a high antimicrobial activity of synthesized Ag NPs in comparison with some standard antibiotics and silver-containing agents ($MIC=0.007$ μmol/ml).

Keywords: silver nanoparticles, valence tautomeric silver complex, UV-vis spectra, AFM, TEM, antimicrobial activity.

Введение. Получение однородных наночастиц (НЧ) с заданными размером, формой и физико-химическими свойствами представляет большой интерес для создания новых лекарственных средств и других медицинских материалов [1–3]. Известно, что соединения серебра проявляют токсичность

THE SYNTHESIS OF SILVER NANOPARTICLES BY DECOMPOSITION OF A SILVER COMPLEX WITH THE EFFECT OF VALENCE TAUTOMERISM AND THEIR PROPERTIES

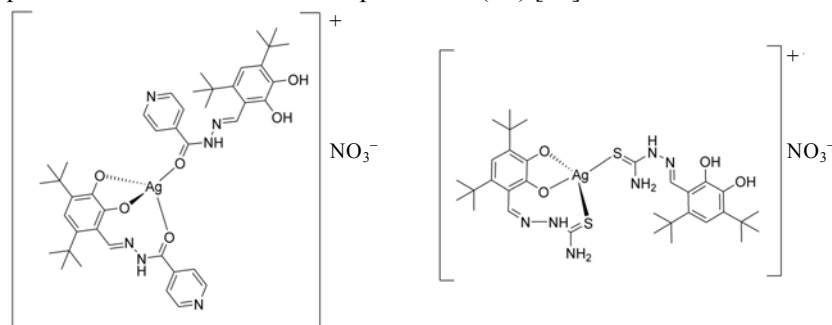
H. I. Harbatsevich^{1*}, N. V. Loginova¹, T. V. Koval'chuk¹, N. P. Osipovich², A. T. Gres³ (¹ Belarusian State University, 14 Leningradsкая Str., Minsk, 220030, Belarus; e-mail: hleb.harbatsevich@gmail.com;

² Research Institute for Physico-Chemical Problems, Belarusian State University, Minsk, Belarus;

³ University of Missouri, College of Arts and Science, Columbia, USA)

в отношении широкого спектра микроорганизмов [4—6] и используются в качестве антимикробных препаратов против штаммов, устойчивых к антибиотикам [7, 8], действуя одновременно как ранозаживляющие и противовоспалительные средства [9]. НЧ имеют большую удельную площадь поверхности, за счет чего растет вероятность их контакта с бактериальными клетками [10], поэтому использование наночастиц серебра (Ag-НЧ) и их нанокмозитов размером 1—100 нм в качестве антимикробных агентов весьма перспективно [11]. Однако известные фармакопейные препараты коллоидного серебра — протаргол и колларгол — характеризуются нестабильностью их водных растворов, поэтому производятся только в форме порошков, которые используются для приготовления экстенпоральных лекарственных средств. Эти порошки также подвергаются изменениям при хранении из-за гигроскопичности и способности взаимодействовать с углекислым газом. В связи с этим представляет интерес разработка методов получения золей серебра и выделения НЧ в твердом состоянии с возможностью их последующего редиспергирования.

Известно, что выбор метода получения НЧ определяет в дальнейшем их размер и морфологию, а следовательно, физико-химические и биологические свойства. К основным известным способам получения Ag-НЧ относятся восстановление солей Ag(I) [12], электрохимический синтез [13], химическое осаждение из паровой фазы [14], лазерная абляция [15], микроволновой синтез [16], разложение металлоорганических соединений [17, 18]. Особого внимания заслуживает генерация Ag-НЧ путем разложения металлокомплексов в растворе [19—21]. К преимуществам этого метода следует отнести то обстоятельство, что в состав металлокомплекса входят окислитель, восстановитель и стабилизатор золя. Ранее был осуществлен синтез и дана физико-химическая характеристика комплексов Ag(I) с 4,6-ди-*трет*-бутил-2,3-дигидроксibenзальдегидизоникотиноилгидразоном (L^I) и 4,6-ди-*трет*-бутил-2,3-дигидроксibenзальдегидтиосемикарбазоном (L^{II}) [20]:



Показано, что они являются комплексами с частичным переносом заряда, относящимися к особому классу соединений переходных металлов с редокс-активными лигандами [22]. Среди них следует выделить металлокомплексы с *o*-диоксоленами, в которых наблюдается внутримолекулярный электронный переход между лигандом и ионом металла (валентный таутомеризм или частичный перенос заряда). В этих комплексах лиганд частично представлен семихиноновой формой. В растворителях с высокой сольватирующей способностью для комплекса $Ag(L^I)_2NO_3$ реализуется внутримолекулярный редокс-процесс, в результате которого происходит восстановление серебра, в то время как комплекс $Ag(L^{II})_2NO_3$ вышеуказанного типа сохраняет устойчивость. На основании этих результатов предложен новый способ генерации Ag-НЧ с использованием в качестве их предшественника комплекса Ag(I) с эффектом валентного таутомеризма.

Цель данной работы — установление возможности использования комплекса Ag(I) с 4,6-ди-*трет*-бутил-2,3-дигидроксibenзальдегидизоникотиноилгидразоном ($Ag(L^I)_2NO_3$) в качестве нового предшественника для получения устойчивых Ag-НЧ, а также установление антибактериальной и антифунгальной активности синтезированных Ag-НЧ в сравнении со стандартными антибиотиками и серебросодержащими агентами.

Эксперимент. Реагенты для синтеза лигандов L^I и L^{II} и их комплексов с Ag(I) коммерчески доступны и использовались без дальнейшей очистки. Органические растворители (этанол, пропанол-2, 2-метилпропанол-1, октанол-1, ДМФА, ДМСО, ацетонитрил) очищались перегонкой и дегидратацией. Методики синтеза лигандов и их комплексов с Ag(I), а также их аналитические данные и физико-химические характеристики приведены в работах [20, 22, 23]. Чистота соединений проверялась методом тонкослойной хроматографии, их структура охарактеризована методами ПМР, ^{13}C ЯМР, ИК спектроскопии, масс-спектроскопии. Спектры поглощения в УФ и видимой областях в диапазоне 300—700 нм регистрировались на двухлучевом спектрофотометре Specord M 400 UV-VIS. Для изу-

чения временных изменений в спектрах поглощения при хранении золи выдерживались в темном месте в плотно закрытых сосудах с предварительной деаэрацией (Ar). Для определения размеров и формы частиц золя методом просвечивающей электронной микроскопии (ПЭМ) использован прибор EM-125 K. Наряду с ПЭМ размер и форма частиц устанавливались с помощью метода атомно-силовой микроскопии (АСМ). Ag-НЧ из органозолой осаждались на кремниевые подложки, модифицированные несколькими слоями полиэлектролитов: полидиаллилметиламмония хлоридом (PDDA, $M_w = 200000$ — 350000 , Aldrich) и полистиролсульфонатом натрия (PSS, $M_w = 70000$, Aldrich). Поверхность приобретала отрицательный заряд при нанесении четырех полиэлектролитных слоев PDDA/PSS/PDDA/PSS, а при нанесении трех слоев PDDA/PSS/PDDA — положительный заряд. Модифицированные пластины погружались в органозоли на 12—20 мин, промывались в деионизированной воде в течение 1 мин для уменьшения концентрации поверхностных примесей, затем сушились на воздухе. АСМ-изображения поверхности получены на приборе FemtoScan 001 в контактном режиме с использованием игл из Si_3N_4 (нитрид кремния) с константой жесткости 0.32 Н/м. Скорость сканирования варьировалась в диапазоне 1—5 Гц, сила воздействия — от 1 до 10 нН. Для статистического анализа использован t -тест Стьюдента, величина $P < 0.05$ считалась статистически значимой. Рентгенографическое исследование Ag-НЧ в твердом состоянии проведено на дифрактометре HZG 4A (CoK_α -излучение, фильтр MnO_2).

Органозоли серебра получены при химическом разложении комплекса $\text{Ag}(\text{L}^1)_2\text{NO}_3$ в средах с высокими донорными числами $DN > 19$ (DMФА, ДМСО, этаноле, пропанол-2, 2-метилпропанол-1) при постоянном перемешивании. Золи готовились путем растворения навески комплекса, соответствующей концентрации серебра в золе $1 \cdot 10^{-4}$ моль/л, и хранились в закрытых сосудах в темном месте. Этанол, содержащий 10 об.% воды, использован для изучения влияния воды на образование золя серебра при разложении комплекса. При необходимости через растворы пропусклся аргон для удаления растворенного кислорода. Ag-НЧ в твердом состоянии получены путем испарения растворителя на ротационном испарителе RV 8V (ИКА). Содержание серебра в твердой фазе определено методом атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно-связанной плазмой (Spectroflame Modula).

Антимикробная активность определялась как минимальная концентрация соединения, ингибирующая видимый рост микроорганизмов (минимальная ингибирующая концентрация (МИК), мкмоль/мл). Активность соединений изучалась *in vitro* с использованием метода двукратного разведения в жидкой питательной среде [24] на микроорганизмах коллекции кафедры микробиологии Белорусского государственного университета (грамотрицательные (*Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Salmonella typhimurium*, *Escherichia coli*), грамположительные бактерии (*Bacillus subtilis*, *Sarcina lutea*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus aureus*, *Mycobacterium smegmatis*), дрожжевые (*Cryptococcus laurentii*, *Lipomyces lipofer*, *Candida albicans*, *Candida boidinii*, *Candida utilis*, *Saccharomyces cerevisiae*) и плесневые грибы (*Aspergillus niger*, *Fusarium spp.*, *Mucor spp.*, *Penicillium lividum*, *Botrytis cinerea*, *Sclerotinia sclerotiorum*, *Alternaria alternata*)). Антимикробная активность Ag-НЧ сравнивалась с эффектом стандартных антибактериальных антибиотиков (тетрациклина, хлорамфеникола, ампициллина, стрептомицина), серебросодержащих препаратов (нитрата серебра, сульфадиазина серебра), противотуберкулезного средства (изониазида) и антифунгальных антибиотиков (тербинафина, нистатина, флуконазола, амфотерицина В).

Результаты и их обсуждение. При растворении комплекса $\text{Ag}(\text{L}^1)_2\text{NO}_3$ в этаноле в спектре поглощения наблюдается максимум в области 440 нм (рис. 1), относящийся к Ag-НЧ [25]. Характеристический максимум поглощения в спектре имеет форму плеча, так как он частично накладывается на полосу внутреннего поглощения лиганда в области 270—420 нм. При хранении этанольного раствора лиганда на воздухе в течение 3 сут в спектре поглощения отсутствуют заметные изменения, обусловленные окислением лиганда.

В растворителях (этаноле, пропанол-2, 2-метилпропанол-1, DMФА, ДМСО) с донорными числами $DN > 19$ и диэлектрической проницаемостью $\epsilon > 17$ в спектрах четко проявляются полосы поглощения плазмонов (рис. 2). Напротив, в октанол-1 и ацетонитриле разложения комплекса с образованием Ag-НЧ не наблюдалось. Алкозоли, содержащие воду, неустойчивы, и грубодисперсное серебро выделялось в этих системах уже через несколько часов после растворения комплекса. В деаэрированных растворах комплекс разлагался с образованием Ag-НЧ быстрее и с большим выходом, чем в присутствии кислорода (рис. 3, а). Таким образом, при растворении комплексов в средах с высокими донорными числами, которые активны в процессах сольватации катионов металлов, создаются условия, способствующие редокс-разложению комплексов с образованием Ag-НЧ.

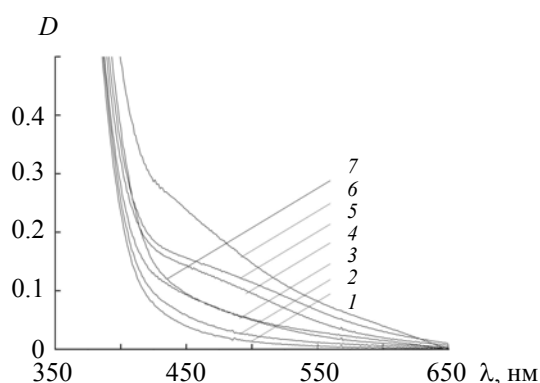


Рис. 1. Спектры поглощения Ag-НЧ в этаноле: 1 — 30 с, 2 — 20 мин, 3 — 50 мин, 4 — 2 ч, 5 — 3.5 ч, 6 — 24 ч, 7 — 48 ч

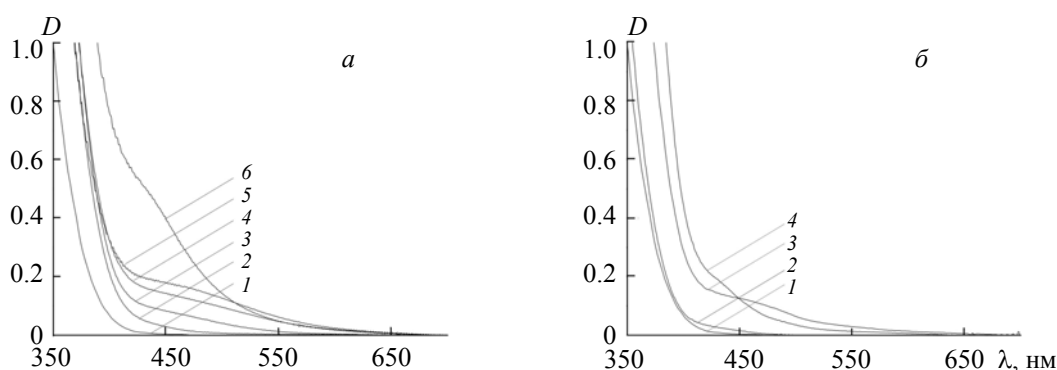


Рис. 2. Спектры поглощения соединений: *a* — в спиртах (1 — окисленный лиганд, 2 — комплекс Ag(I) в октаноле-1, 3 — Ag-НЧ в пропанол-2, 4 — Ag-НЧ в этаноле, 5 — Ag-НЧ в смеси этанол—вода (9:1), 6 — Ag-НЧ в 2-метилпропанол-1); *б* — в других растворителях (1 — окисленный лиганд, 2 — комплекс Ag(I) в ацетонитриле, 3 — Ag-НЧ в ДМФА, 4 — Ag-НЧ в ДМСО)

Изменение интенсивности и положения максимумов в спектрах обусловлено изменением состояния золя серебра при его хранении. С течением времени оптическая плотность увеличивается в области поглощения плазмона и достигает наибольшей величины спустя 3.5 ч после растворения. Кроме того, наблюдаются уширение полосы и ее батохромный сдвиг, что, согласно [25], связано с увеличением размера частиц золя и адсорбцией органических соединений на их поверхности. При дальнейшем хранении золя отмечается постепенное уменьшение максимума, так как происходят агрегация и последующая седиментация НЧ. Ультразвуковое воздействие на системы, утратившие устойчивость, обеспечивает редиспергирование твердой фазы и образование алкозоль серебра, в спектре которых наблюдается характеристическая полоса поглощения (430—450 нм).

Наиболее устойчивые золи образуются в этаноле и 2-метилпропанол-1. Стабилизаторами синтезированных дисперсных систем могут быть лиганд, продукты его окисления и органический растворитель. Однако, согласно [23], вода может влиять на структуру дисперсионной среды и, следовательно, является дестабилизирующим фактором в отношении алкозоль серебра из-за возможного участия в редокс-процессах. Очевидно, что кислород способен вмешиваться в редокс-взаимодействие между молекулами лигандов и ионами Ag(I) при разложении комплекса в растворе (рис. 3, *a*).

Методом ПЭМ исследованы органозоли, содержащие в качестве дисперсионной среды 2-метилпропанол-1 и этанол. В свежеприготовленных золях, полученных разложением комплекса в 2-метилпропанол-1 и этаноле, согласно данным ПЭМ, большинство Ag-НЧ имеют размеры 5—20 нм (рис. 3, *б*), но наряду с ними присутствует небольшая (~7 %) доля более мелких частиц (1—2 нм). При хранении золя в течение 5 ч происходит укрупнение частиц (10—40 нм) вследствие их агрегации и постепенно образуется осадок серебра (рис. 4). Размер первичных частиц серебра в органозолях определялся ме-

тодом АСМ. Для изучения особенностей структурной организации методом АСМ Ag-НЧ осаждались на подложки с положительно заряженной поверхностью (три полиэлектролитных слоя PDDA/PSS/PDDA). Согласно данным АСМ, размер первичных частиц серебра в органозолях 5—10 нм (рис. 5). Размеры Ag-НЧ, найденные с помощью ПЭМ и АСМ (рис. 4 и 5), хорошо согласуются с данными, полученными из спектров поглощения золей [26].

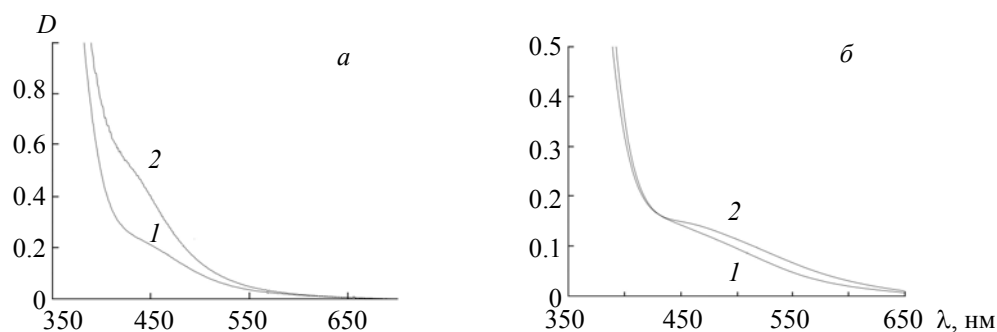


Рис. 3. Спектры поглощения Ag-НЧ: *a* — в выдержанном на воздухе (1) и деаэрированном (2) 2-метилпропанол-1; *б* — в этаноле до (1) и после редиспергирования (2)

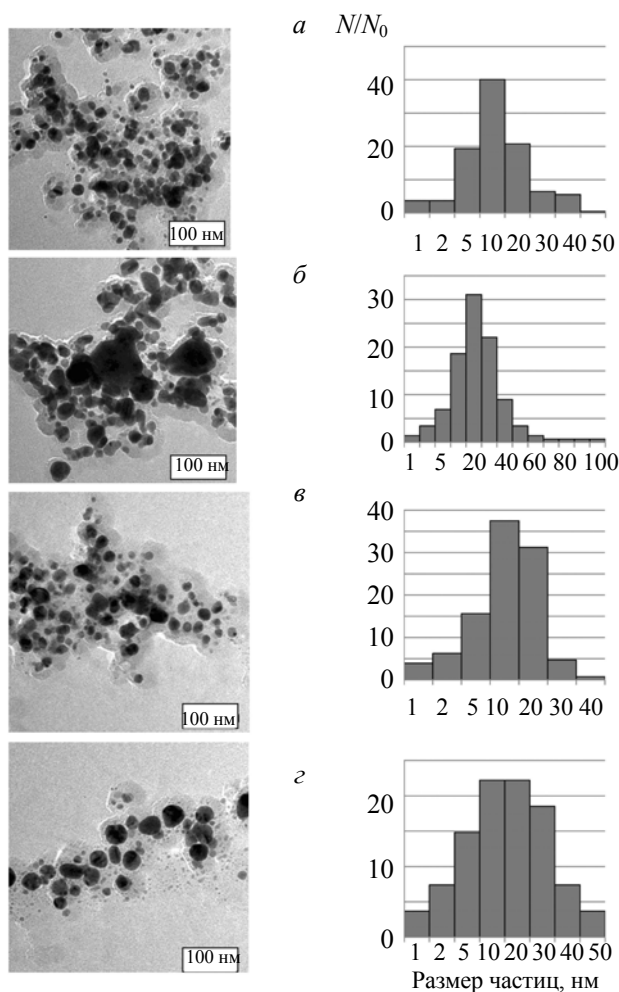


Рис. 4. ПЭМ-изображения и диаграммы распределения по размерам Ag-НЧ в 2-метилпропанол-1 через 30 мин (*a*) и 5 ч (*б*) и в этаноле через 5 ч (*в*) и после редиспергирования (*г*)

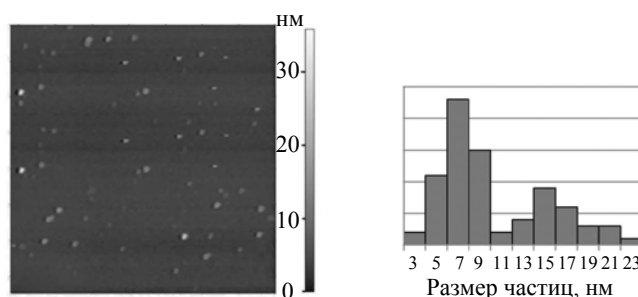


Рис. 5. АСМ-изображения и диаграммы распределения по размерам Ag-НЧ в 2-метилпропанол-1

Ag-НЧ, образующиеся при разложении комплекса $\text{Ag}(\text{L})_2\text{NO}_3$ в этаноле, выделены из алкозоля в твердом состоянии путем испарения растворителя. При редиспергировании их в этаноле вновь формируется золь с частицами размером 10—30 нм (рис. 3, б; рис. 4). Ag-НЧ в твердом состоянии идентифицированы методом рентгенофазового анализа [27]; концентрация серебра в органозоле, определенная измерением массы твердого остатка, составила 88.9—90.0 мкг/мл, содержание серебра в твердой фазе — 12.1 ± 0.1 %.

По данным фармакологического скрининга синтезированные Ag-НЧ показывают высокий уровень активности в отношении тест-культур микроорганизмов, не уступающий ингибирующему действию стандартных антибиотиков и серебросодержащих препаратов (МИК = 0.007 мкмоль/мл) [20, 21]. При этом практически значимым результатом является тот факт, что Ag-НЧ в равной степени эффективны в отношении исследуемых грамположительных и грамотрицательных бактерий, дрожжевых и плесневых грибов. Для сравнения отметим, что МИК серебросодержащих препаратов колларгола и протаргола в отношении грамположительных бактерий ниже и составляет 0.008—0.009 мкмоль/мл, а в отношении грамотрицательных 0.022—0.231 мкмоль/мл [28, 29].

Заключение. Редокс-разложение комплекса Ag(I) с валентным таутомеризмом в органических растворителях может использоваться для получения наночастиц серебра. Предложен метод получения наночастиц серебра путем внутримолекулярной редокс-реакции из комплекса Ag(I) с 4,6-дипропанол-2,3-дигидроксибензальдегидизоникотиноилгидразоном в средах с высокой сольватирующей способностью $DN > 19$ (ДМФА, ДМСО, этаноле, пропанол-2, 2-метилпропанол-1). Методами абсорбционной спектроскопии, просвечивающей электронной и атомно-силовой микроскопии установлено, что размер первичных наночастиц серебра в органозоле 5—20 нм. Синтезированные наночастицы серебра подавляют рост бактерий, дрожжевых и плесневых грибов в очень низких концентрациях (МИК = 0.007 мкмоль/мл). Результаты представляют интерес для создания новых лекарственных средств и медицинских материалов, так как количество антиинфекционных агентов, обладающих одновременно высоким уровнем антибактериального и антифунгального действия, весьма ограничено [29].

- [1] G. M. Neelgund, B. Karthikeyan, S. A. Shivashankar, A. Oki. *Appl. Surf. Sci.*, **356** (2015) 726—731
- [2] S. I. Stoeva, F. Huo, J.-S. Lee, C. A. Mirkin. *J. Am. Chem. Soc.*, **127** (2005) 15362—15363
- [3] C.-S. Cheng, Y.-Q. Chen, C.-J. Lu. *Talanta*, **73** (2007) 358—365
- [4] A. Gupta, S. Silver. *Nat. Biotechnol.*, **16** (1998) 888—992
- [5] K. Nomiya, A. Yoshizawa, K. Tsukagoshi, N. C. Kasuga, S. Hirakawa, J. Watanabe. *J. Inorg. Biochem.*, **98** (2004) 46—60
- [6] J. S. Kim, E. Kuk, N. Yu, J. Kim, S. J. Park, J. Lee. *Nanomedicine: NBM*, **3** (2007) 95—101
- [7] A. Inoue, O. Ishimoto, S. Fukumoto, K. Usui, T. Suzuki, H. Yokouchi. *Ann. Oncol.*, **21** (2010) 800—803
- [8] A. R. Shahverdi, A. Fakhimi, H. R. Shahverdi, S. Minaian. *Nanomedicine: NBM*, **3** (2007) 168—171
- [9] P. Prema. In: *Progress in Molecular and Environmental Bioengineering – From Analysis and Modeling to Technology Applications*, Ed. A. Carpi, InTech, Rijeka (2011) 151—167
- [10] M. Rai, A. Yadav, A. Gade. *Biotechnol. Adv.*, **27** (2009) 76—83
- [11] G. M. Neelgund, A. Oki, Z. Luo. *Colloids Surf. B: Biointerfac.*, **100** (2012) 215—221
- [12] M. Guzman, J. Dille, S. Godet. *Nanomedicine: NBM*, **8** (2012) 37—45

- [13] G. R. Nasretdinova, R. R. Fazleeva, R. K. Mukhitova, I. R. Nizameev, M. K. Kadirov, A. Y. Ziganshina. *Electrochem. Commun.*, **50** (2015) 69—72
- [14] X. Zhang, S. Xu, S. Jiang, J. Wang, J. Wei, S. Xu. *Appl. Surf. Sci.*, **353** (2015) 63—70
- [15] M. A. Valverde-Alva, T. García-Fernández, M. Villagrán-Muniz, C. Sánchez-Aké, R. Castañeda-Guzmán, E. Esparza-Alegría. *Appl. Surf. Sci.*, **355** (2015) 341—349
- [16] M. E. El-Naggar, T. I. Shaheen, M. M. G. Fouda, A. A. Hebeish. *Carbohydr. Polym.*, **136** (2016) 1128—1136
- [17] S. M. Hosseinpour-Mashkani, M. Ramezani. *Mater. Lett.*, **130** (2014) 259—262
- [18] A. A. Soayed. *Inorgan. Chim. Acta*, **429** (2015) 257—265
- [19] N. V. Loginova, A. A. Chernyavskaya, G. I. Polozov, T. V. Koval'chuk, E. V. Bondarenko, N. P. Osipovich. *Polyhedron*, **24** (2005) 611—618
- [20] N. V. Loginova, T. V. Koval'chuk, A. T. Gres, N. P. Osipovich, G. I. Polozov, Y. S. Halauko. *Polyhedron*, **88** (2015) 125—137
- [21] N. Loginov, A. Chernyavskaya, G. Polozov, N. Osipovich, T. Koval'chuk, A. Gres. *Mini. Rev. Org. Chem.*, **10** (2013) 227—240
- [22] N. V. Loginova, T. V. Kovalchuk, N. P. Osipovich, Y. V. Faletrov, Y. S. Halauko, G. I. Polozov, T. A. Gres, H. I. Harbatsevich, R. A. Zheldakova, V. M. Shkumatov. In: *Cytochrome C: Electrochemistry, Biological Functions and Pathophysiological Implications*, Hauppauge, New York, Nova Science Publisher's (2014) 121—172
- [23] N. V. Loginova, A. A. Chernyavskaya, M. S. Parfenova, N. P. Osipovich, G. I. Polozov, Y. A. Fedutik. *Polyhedron*, **25** (2006) 1723—1728
- [24] *Antibiotics in Laboratory Medicine*, Ed. V. Lorian, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia (2005)
- [25] P. Mulvaney. *Langmuir*, **12** (1996) 788—800
- [26] T. Yonezawa, S. Onoue, N. Kimizuka. *Langmuir*, **16** (2000) 5218—5220
- [27] Powder diffraction file JCPDS INT, Center for Diffraction data, Swarthmore (1989)
- [28] А. А. Доморад, М. В. Краснова, Г. Е. Афиногенов. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*, **3** (2001) 13—14
- [29] Р. Н. Костылева, В. А. Бурмистров, О. А. Полунина. *Материалы науч.-практ. конф. "Серебро и висмут в медицине"*, 25—26 февраля 2005 г., Новосибирск (2005) 53—60
- [30] A. Carrillo-Munoz, G. Quindos, J. Lopez-Ribot. *Curr. Med. Chem. Anti-Infective Agents*, **3** (2004) 297—323