

**INHIBITORII PROLIFERĂRII BACTERIEI *BACILLUS CEREUS*
ÎN BAZA COMPUȘILOR COORDINATIVI AI CUPRULUI(II)
CARE CONȚIN 4-FENILTIOSEMICARBAZONA
2-FORMILPIRIDINEI ȘI SULFANILAMIDE**

¹Rudic V., ¹Lozan-Tîrșu C., ¹Zariciuc E., ²Gulea A., ²Țapcov V.

¹Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “N. Testemițanu”, Catedra
Microbiologie, Virusologie și Imunologie;

²Universitatea de Stat din Moldova, Catedra Chimie anorganică .

Rezumat

Studiul dat se referă la obținerea unui grup de compuși coordinativi noi de cupru (II) care conțin în 4-feniltiosemicarbazona 2-formilpiridinei și sulfanilamide și care manifestă activitate antibacteriană pronunțată față de bacteriile din genul *Bacillus cereus*. Proprietățile stabilite ale compușilor nominalizați asupra altor tipuri de bacterii gram-pozitive și gram-negative prezintă oportunitate de utilizare în practica medicală din punctul de vedere al extinderii arsenalului de remedii antimicrobiene, iar complexii respectivi pot fi utilizați și în cazul altor tulpini de microorganisme rezistente la medicamentele tradiționale.

Cuvinte cheie: Bacterii gram-negative, bacterii gram-pozitive, compuși coordinativi, proprietăți antimicrobiene.

Depus la redacție 28 martie 2014

Adresa pentru corespondență: Lozan-Tîrșu Carolina, Catedra Microbiologie, Virusologie și Imunologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”, str. N. Testemițanu 26/2, Blocul de studii 6, MD 2025, Chișinău, R. Moldova; E-mail: caro_lina_ro@yahoo.com; tel. +373 (22) 20 54 61

Introducere

Progresele remarcabile din ultimele decenii ale medicinei în ceea ce privește posibilitățile de tratament cu antibiotice încep să fie umbrite de frecvența din ce în ce mai mare a microorganismelor rezistente, care reprezintă cauza cea mai frecventă de eec terapeutic.

În lume se înregistrează o creștere a frecvenței infecțiilor, cauzate de microorganisme antibiotice rezistente. Aceste infecții duc la majorarea atât a costului tratamentului, cât și al nivelului morbidității și mortalității [12].

Rezistența la antibiotice este o problemă reală în comunitatea specializată în boli infecțioase, se întreprind acțiuni în vederea soluționării acesteia prin programe educaționale și declarații de principiu.

Ca urmare a descoperirii mecanismelor de antibiotice rezistență, cercetătorii au încercat mereu să sintetizeze molecule noi de antibiotice, al căror mecanism

de ac iune s nu fie influen at de caracterele de rezisten dobândite pâna acum de bacterii [1-3, 6, 10, 11].

Printre obiectivele actuale ale studiilor din cadrul programelor antimicrobiene pentru blocarea rezisten ei microbiene, transmiterii infec iilor, sunt i cele care vizeaz elaborarea de noi tactici i de noi medicamente, mult mai eficiente pentru combaterea antibioticorezisten ei. În acest context, studiile destinate elabor rii de preparate noi antimicrobiene r mân a fi în continuare prioritare. În calitate de o nou oportunitate, în domeniul dat de cercetare pot fi inclu i un ir de complec i interni de cupru cu o potențială activitate biologică.

Scopul prezentei lucr ri a fost studierea propriet ilor antimicrobiene ale compu ilor coordinativi ai cuprului(II) care con in 4-feniltiosemicarbazona 2-formilpiridinei i sulfanilamide.

Materiale i metode

Baza de studiu – Catedra Microbiologie, Virusologie i Imunologie a Universit ii de Stat de Medicin i Farmacie „Nicolae Testemi anu”, laboratorul microbiologic al Centrului de Epidemiologie a Bolilor Extrem de Contagioase i Securitate Biologic a Centrului Na ional de S n tate Public .

În calitate de obiecte ale studiului „*in vitro*” au servit tulpinile de referin : *Bacillus cereus*, 8035; *Staphylococcus aureus*, ATCC 25923; *Escherichia coli*, ATCC 25922; *Shigella sonnei*, “S-form”; *Salmonella abony*, 03/03y.

Compu ii coordinativi ai cuprului(II) care con in 4-feniltiosemicarbazona 2-formilpiridinei și sulfanilamide selectați pentru studiu au fost sintetizați la Catedra Chimie anorganică, Universitatea de Stat din Moldova. Compoziția și structura complec ilor a fost determinat prin metode de analiz a elementelor, spectroscopia IR, magnetochimia i termogravimetria.

Pentru studiul activității antimicrobiene, compușii au fost dizolvați în dimetilformamid , iar activitatea lor antimicrobian a fost determinat prin metoda diluțiilor succesive în mediul nutritiv lichid. Cultivarea microorganismelor, obținerea suspensiei, determinarea concentra iei minime de inhibi ie (CMI) i concentra iei minime bactericide (CMB) au fost efectuate dup metoda standard descris în (*Buiuc D. Microbiologie clinic* , 1998) [4,7].

Rezultate i discu ii

Cuprul este unul din bioelementele cu activitate antimicrobiană față de bacteriile gram-pozitive i gram-negative. Se cunosc un ir de compu i coordinativi ai cuprului cu tiosemicarbazone care manifestă proprietăți antimicrobiene și se utilizeaz în practica medical . Unul dintre ace tea este compusul complex de cupru: [(2-carbamotioilhidrazon)propionato(2-)]-(4-aminobenzensulfamid) cupru cu formula (analogul structural) (figura 1) :

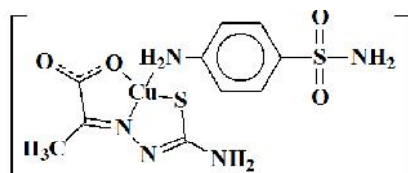


Figura 1. Compusul [(2-carbamotioilhidrazon) propionato (2-)]-(4-aminobenzensulfamid) cupru.

De i, complexul selectat inhib cre terea i multiplicarea *Bacillus cereus* în limitele concentra iilor 0,03-0,14 $\mu\text{g/ml}$, acesta nu prezint perspective certe de aplicare a lui în practica medical din cauza activit ii sc zute fa de alte tipuri de microorganisme gram-pozitive i gram-negative [8].

În vederea diversific rii spectrului de activitate antimicrobian a compu ilor de cupru cu tiosemicarbazona 2-formilpiridinei, ne-am propus a obține și a selecta experimental un ir de compu i noi, care posed activitate bacteriostatic i bactericid înalt , atât fa de *Bacillus cereus*, cât și față de alte tipuri de microorganisme. Figura 2 prezintă formula generală a compușilor coordinativi ai cuprului(2+) obținuți experimental care con in 4-feniltiosemicarbazona 2-formilpiridinei i sulfanilamide.



unde : X = Cl (I, III, V, VII, IX, XI), NO₃ (II, IV, VI, VIII, X, XII);

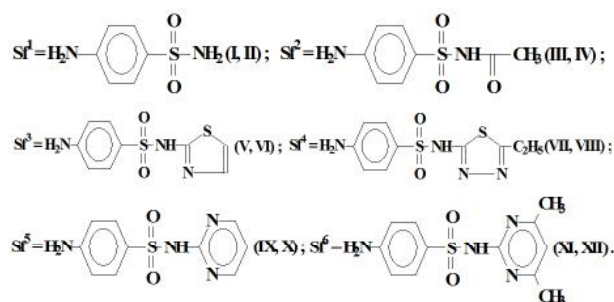


Figura 2. Formula general a compu ilor coordinativi ai cuprului(2+) care con in 4-feniltiosemicarbazona 2-formilpiridinei i sulfanilamide.

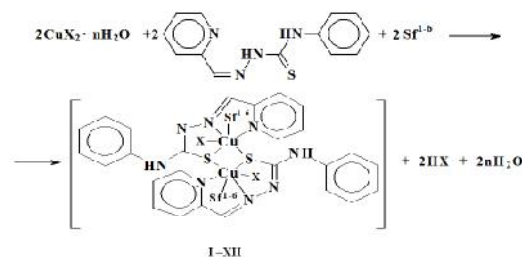
Este de menționat, că complexii dați, proprietățile lor și metoda de sinteză nu sunt descrise în literatura de specialitate [5, 13, 14].

Analiza comparativă a compușilor cuprului(2+) obținuți de noi experimental care con in 4-feniltiosemicarbazona 2-formilpiridinei i sulfanilamide cu analogul structural (figura 1) demonstrează prezența unor deosebiri structurale. Astfel, în comparație cu analogul structural este m rit num rul de coordinare al atomului central prin introducerea în sfera intern a complexului a unui rest acid (clor sau nitro) i atomului de sulf de la molecula vecin , fragmentul piruvat este înlocuit cu 2-formilpiridinic, iar atomul de hidrogen din pozi ia 4 al fragmentului tiosemicarbazidici este înlocuit cu grupa fenilic . Datorit acestor particularit i în structura complex ilor interni de cupru noi obținuți se realizează o combinaie nouă de legături chimice deja cunoscute.

La general, procedeul de obținere a complexilor include interacțiunea soluțiilor etanolice fierbin i (50-55°C) a hidra ilor clorurii (complex ii I, III, V, VII, IX, XI) sau nitratului (complex ii II, IV, VI, VIII, X, XII) de cupru(2+) cu 4-feniltiosemicarbazona 2-formilpiridinei i sulfanilamida [streptocida (Sf¹), sulfacil (Sf²), norsulfazol (Sf³),

etazol (Sf^4), sulfazina (Sf^5) i sulfadimezina (Sf^6)] luate în raport molar 1:1:1. Reac ia decurge în 50-60 min conform urm toarei scheme (figura 3):

Mecanismul reac iei date const în deprotonizarea grupei tiolice ale 4-feniltiosemicarbazonei 2-formilpiridinei în prezen a azotului piridinic al azometinei i coordonarea anionului format la ionul de cupru(2+) ca ligand N,N,S-tridentat monodeprotonizat. Al patrulea loc coordinativ în sfera intern a atomului central îl ocup atomul de sulf al moleculei vecine. La rândul s u, în molecula vecin al patrulea loc coordinativ este ocupat de atomul de sulf al primului fragment de complex. Locurile al cincilea i al aselea în sfera coordinativ a ambilor atomi centrali de cupru sunt ocupate de ionii de clor sau nitrat i o molecul de sulfanilamida.



unde : X = Cl (I, III, V, VII, IX, XI), NO₃ (II, IV, VI, VIII, X, XII); n = 2
(I, III, V, VII, IX, XI), 3 (II, IV, VI, VIII, X, XII);

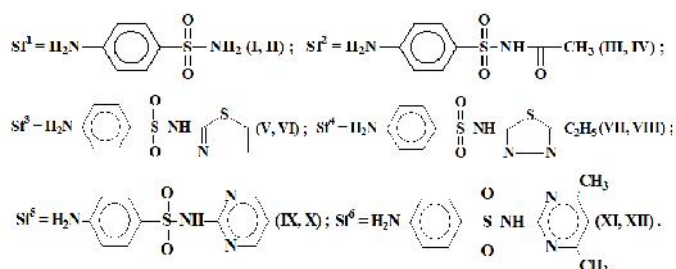


Figura 3. Reac ii de sinteză a compușilor coordinativi ai cuprului(2+) care conțin 4-feniltiosemicarbazona 2-formilpiridinei i sulfanilamide.

Procedul de ob inere al compu ilor coordinativi este, a a dar, unul simplu în executare, substanțele inițiale accesibile, randamentul procesului de obținere constituind circa 61 – 82 % fa de cel teoretic calculat. Complec ii sintetizate au culoare verde întunecat , sunt stabili în contact cu aerul, pu in solubili în apă i alcooli alifatici, sunt solubili în dimetilformamid i dimetilsulfoxid , practic insolubili în eter.

În continuare prezent m un exemplu de ob inere a compu ilor coordinativi ai cuprului(2+) care con in 4-feniltiosemicarbazona 2-formilpiridinei i sulfanilamide (II) pe baza sintezei complexului di(μ -S)-bis{(4-aminobenzensulfamid)-cloro-[2-picoliden-4-feniltiosemicarbazido-(1-)]-cupru. La solu ia etanolic , care con ine 10 mmol de dihidrat al clorurii de cupru(2+) în 50 ml etanol, înc lzit (50-55°C) i amestecat în permanen cu ajutorul agit torului magnetic, se adaug solu ie de 10 mmol de 4-feniltiosemicarbazon 2-formilpiridinei i 10 mmol de streptocid (4-aminobenzensulfamid) în 100 ml de alcool. Dup aceasta, amestecul reactant se

Înc lize te în continuare cu refregerent ascendent în decurs de 50-60 min. La r cire, din amestecul reactant se depun cristale m runte de culoare verde întunecat , care se filtreaz prin filtru din sticl , se spal cu C_2H_5OH , eter i se usuc în aer.

Dup o metod analog , folosind în calitate de substan e ini iale dihidratul clorurii de cupru (2+) (în cazul compu ilor III, V, VII, IX, XI) sau trihidratul nitrului de cupru (2+), 4-feniltiosemicarbazona 2-formilpiridinei i 4-aminobenzensulfamida [streptocida (Str^1)], 4-aminobenzensulfacetamida [sulfacil (Sf^2)], 2-(4-aminobenzensulfamido) tiazol [norsulfazol (Sf^3)], 2-(4-aminobenzen-sulfamido)-5-etil-1,3,4-tiadiazol [etazol (Sf^4)], 2-(4-aminobenzensulfamido)-pirimidin [sulfazina (Sf^5)] i 2-(4-aminobenzensulfamido)-4,6-dimetilpirimidina [sulfadimezina (Sf^6)], luate în raportul molar 1:1:1 se sintetizeaz compu ii II-XII.

Analiza vizual , prin microscopie, a compu ilor coordinativi sintetiza i a demonstrat, c ei posed omogenitate fazic . Din cauza dimensiunilor mici i absen ei monocristalelor acestor complexi, pentru determinarea individualit ii componen ei lor i structurii au fost utilizate metode de analiz a elementelor, spectroscopia IR, magnetochimia i termogravimetria. În baza determin rii în dimetilformamid a conductibilit ii electrice molare (κ) ale compu ilor I - XII s-a determinat, c ei sunt neelectroliti [$\kappa = 1-7 \cdot 10^{-1} \cdot cm^2 \cdot mol^{-1}$, $20^\circ C$, $C_M = 0.001 mol/l$]. Rezultatele cercet rii magnetochimice la temperatura camerei (293 K) a compu ilor sintetiza i a demonstrat, c ei posed momente efective magnetice sc zute ($\mu_{ef.} = 1,11 - 1,61 m. B$) comparativ cu cele spinice ($S = 1/2$), fapt care vorbe te despre structura lor polinuclear .

Pentru determinarea modului de coordinare al liganzilor la ionul de cupru(2+), a fost efectuată analiza comparativă a spectrelor IR ale compu ilor obținuți cu cele ale analogului lor structural [8], tiosemicarbazonei 2-formilpiridinei, sulfanilamidelor ini iale i ale complexului clorurii de cupru cu tiosemicarbazona 2-formilpiridinei [6], structura c ruia a fost stabilit folosind analiza cu raze X. S-a stabilit, c tiosemicarbazona studiat în complex ii I – XII se comport ca ligand tridentat monodeprotonizat, unindu-se cu ionul central prin intermediul atomilor de azot piridinic i azometinic i a sulfului, formând dou metalocicluri alc tuite din cinci atomi. Acest fapt a fost confirmat prin dispariția din spectrele IR ale compu ilor coordinativi sintetiza i și ale analogului structural a benzilor de absorb ie (NH) i (C=S), care în tiosemicarbazona 2-formilpiridinei libere se observ în domeniile 1540-1535 i 1125-1120 cm^{-1} . În ambele tipuri de complex i s-a observat banda de absorb ie (C-S) în domeniul 765-740 cm^{-1} , iar banda (C=N) s-a deplasat cu 30-20 cm^{-1} spre frecven e mai mici [în tiosemicarbazona ini ial (C=N), aceasta se observ la 1620 cm^{-1}], fiind înso it de scindare în dou componente. În domeniul 1595-1570 cm^{-1} al spectrului complex ilor I – XII s-a observat banda de absorb ie, care este condi ionat de oscila iile de valen $>C=N-N=C<$. Acest caracter al spectrelor IR demonstreaz enolizarea tiosemicarbazonei în procesul de formare a complex ilor declara i. În afar de aceasta în domeniul 550-405 cm^{-1} în spectrul complex ilor I – XII s-a observat o serie de noi benzi de absorb ie, care conform datelor luate din literatur , se detecteaz ca (Cu-N) i (Cu-S). Prezen a în complexii obținuți a sulfanilamidelor s-a confrimat prin prezența în spectrele IR a benzilor de absorb ie caracteristice [$\nu_{as}(NH_2)$, $\nu_s(NH_2)$: $\sim 3400 cm^{-1}$; (N-H): $3330 \pm 20 cm^{-1}$, (C-N) $1305 \pm 55 cm^{-1}$, (C=N) $1580 \pm 30 cm^{-1}$; $\nu_{as}(SO_2)$, $\nu_s(SO_2)$: $1320 \pm 20 cm^{-1}$, $1100 \pm 20 cm^{-1}$]. S-a stabilit, c sulfanilamidele investigate în complex ii I-XII se

comport ca liganzi monodenta i coordonându-se la atomul central prin atomii de azot ai grupei amine în cazul streptocidei (Sf¹) i sulfacilului (Sf²), atomii de azot tiazolic sau tiadiazolic în cazul norsulfazolului (Sf³) i etazolului (Sf⁴) i unul din atomii de azot pirimidinic în cazul sulfazinei (Sf⁵) i sulfadimezinei (Sf⁶).

Analiza termic a demonstrat, c pe derivatogramele compu ilor declara i se observ un singur efect exotermic la 150 - 510° C, care corespunde procesului de destruc ie termooxidativ a liganzilor organici în complexi. Asupra temperaturii de descompunere complet a compusului influen eaz natura liganzilor, care se schimb în modul urm tor : $t_{desc.}(Sf^6) > t_{desc.}(Sf^5) > t_{desc.}(Sf^4) > t_{desc.}(Sf^3) > t_{desc.}(Sf^2) > t_{desc.}(Sf^1)$ i $t_{desc.}(Cl^-) \gg t_{desc.}(NO_3^-)$.

Astfel, în baza rezultatelor analizei elementelor i cercet rilor fizico-chimice a fost stabilit compozi ia i structura compu ilor coordinativi ai cuprului(2+) care con in 4-feniltiosemicarbazona 2-formilpiridinei i sulfanilamide.

Determinarea activitãtii antimicrobiene asupra bacteriei *Bacillus cereus*, dar i asupra altor tipuri de bacterii gram-pozitive i gram-negative, a fost efectuat în experien e „in vitro”, prin metoda dilu iilor succesive în mediu nutritiv lichid, în calitate de care a fost utilizat bulionul peptonat din carne de 2 % cu pH 7,0. În calitate de culturi de referin au fost folosite tulpinile standard de: *Bacillus cereus* (8035), *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), *Escherihia coli* (ATCC 25922), *Shigela sonnei* “S-form” i *Salmonella abony* (03/03).

Rezultatele studiului activit ii antimicrobiene ale compu ilor I – XII sunt prezentate în tabelul 1, din care se vede c 4-feniltiosemicarbazona 2-formilpiridinei, sulfanilamide i s rurile ini iale nu manifest activitate antimicrobian fa de microorganismele sus numite, iar compu iiii coordinativi noi ob iinu i posedã activitate bacteriostaticã i bactericid în limitele concentra iilor 0,009 – 300 µg/ml fa de bacteriile gram- pozitive (*Bacillus cereus*, 8035 i *Staphylococcus aureus*, ATCC 25923) i 0,29-300 µg/ml fa a de microorganismele gram-negative (*Escherihia coli*, ATCC 25922, *Shigela sonnei*, “S-form” i *Salmonella abony*, 03/03. Pentru compara ie în acela i tabel sunt prezentate rezultatele activit ii antimicrobiene caracteristice [(2-carbamotioilhidrazon)propionato(2-)]-(4-aminobenzensulfamid) cupru (analogul structural), care manifest cea mai înalt activitate fa a de *Bacillus cereus* dintre substan ele din irul tiosemicarbazonic, cunoscute în literatur . Din irul complex ilor noi ob iinu i, compu iiii coordinativi II i X au demonstrat cel mai înalt nivel de activitate antimicrobian fa de microorganismele din genul *Bacillus cereus* - de 3,3-15,5 ori mai înalt decât [(2-carbamotioil-hidrazon)propionato(2-)]-(4-aminobenzensulfamid) cupru (analogul structural).

A a dar, pentru prima dat în calitate de inhibitori de cre tere i multiplicare a *Bacillus cereus* se propun compu iiii coordinativi de cupru (II) cu 4-feniltiosemicarbazona 2-formilpiridinei i sulfanilamide, care con in o combinatie nou de leg turi chimice deja cunoscute. Totodat , propriet ile depistate ale compu ilor nominaliza i prezint oportunitate de utilizare în practica medical din punctul de vedere al extinderii arsenalului de remedii antimicrobiene, iar complexii respectivi pot fi utiliza i în cazul i altor tulpini de microorganisme rezistente la medicamentele tradi ionale.

Concluzii

1. Compu iiii coordinativi ai cuprului(II) care con in 4-feniltiosemicarbazona

2-formilpiridinei i sulfanilamide noi sintetiza i manifest activitate bacteriostatic i bactericid înalt fa de un spectru larg de microorganisme atât gram-pozitive cât i gram-negative.

2. Datele experimentale ob inute demonstreaz , c compu ii coordinativi ai cuprului (II) testați posedă activitate bacteriostatică și bactericidă în limitele concentra iilor 0,009 – 300 $\mu\text{g/ml}$ fa de bacteriile gram-pozitive i 0,29-300 $\mu\text{g/ml}$ fa a de microorganismele gram-negative.

3. Din șirul complecșilor elaborați, compușii coordinativi II și X manifestă activitate antimicrobial înalt fa de *Bacillus cereus*, care este de 3,3-15,5 ori mai înalt decât analogul structural - compusul [(2-carbamotioil-hidrazon)propionato(2-)]-(4-aminobenzensulfamid)cupru.

4. Propriet ile depistate ale compu ilor nominaliza i prezint oportunitate de aplicare în practica medical , din punctul de vedere al extinderii arsenalului de remedii antimicrobiene și pot fi utilizați în cazul tulpinilor de microorganisme rezistente la medicamentele tradi ionale.

Tabelul 1. Concentrația minimă de inhibiție (CMI) și concentrația minimă bactericidă (CBM) a compu ilor coordinativi de cupru (II) cu 4-feniltiosemicarbazona 2-formilpiridinei i sulfanilamide fa de unele bacterii gram-pozitive i gram-negative ($\mu\text{g/ml}$).

Compusul	Microorganismele gram-pozitive				Microorganismele gram-negative					
	<i>Bacillus cereus</i> , 8035		<i>Staphylococcus aureus</i> , ATCC 25923		<i>Escherichia coli</i> , ATCC 25922		<i>Shigella sonnei</i> , "S-form"		<i>Salmonella abony</i> , 03/03	
	CMI	CBM	CMI	CBM	CMI	CBM	CMI	CBM	CMI	CBM
Compu ii ini iali ^{a)}	> 300	> 300	> 300	> 300	> 300	> 300	> 300	> 300	> 300	> 300
Analogul structural ^{b)}	0,03	0,14	37,5	75	> 300	> 300	> 300	> 300	150	300
I	4,69	9,37	9,37	75,0	9,37	75,0	9,37	18,75	18,75	75,0
II	0,009	0,009	0,29	2,34	1,17	1,17	0,58	1,17	1,17	2,34
III	4,69	18,75	1,17	4,69	4,69	9,37	1,17	4,69	2,34	2,34
IV	0,29	2,34	0,07	0,58	37,5	> 300	0,29	2,34	2,34	37,5
V	0,07	0,58	18,75	> 300	0,29	4,69	0,29	0,58	0,58	1,17
VI	> 300	> 300	9,37	75,0	> 300	> 300	9,37	75,0	9,37	75,0
VII	2,34	4,69	2,34	9,37	4,69	9,37	4,69	18,75	4,69	9,37
VIII	0,58	0,58	0,14	0,29	0,58	0,58	1,17	2,34	2,34	4,69
IX	2,34	3,34	1,17	1,17	2,34	9,37	2,34	9,37	1,17	2,34
X	0,009	0,009	0,018	0,07	0,58	4,69	1,17	9,37	1,17	4,69
XI	2,34	9,37	2,34	2,34	4,69	9,37	1,17	1,17	2,34	2,34
XII	18,75	> 300	0,58	4,69	18,75	> 300	18,75	> 300	9,37	150,0

Not : a) Compu ii ini iali – $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, 4-feniltiosemicarbazona 2-formilpiridinei, streptocida, sulfacilul, norsulfazolul, etazolul, sulfazina, sulfadimezina. b) analogul structural - [(2-carbamotioilhidrazon)-propanoato(2-)]-(4-aminobenzensulfamid) cupru.

Bibliografie

1. Aoki W., Kuroda K., Ueda M. New generation of antimicrobial peptides as molecular targeted medicines. // J. Biosci Bioeng, 2012, vol.114, no.4, p.365-370.
2. Arvinda Swamy M.L. Marine algal source for treating bacterial diseases. // Adv. Food Nutr Res, 2011, vol. 64, p. 71-84.
3. Bassetti M., Merelli M., Temperoni C., Astilean A. New antibiotics for bad bugs: where are we? // Ann Clin Microbiol Antimicrob, 2013, vol. 28, p. 12-22.
4. Buiuc D. Microbiologia clinic . Bucure ti, 1998, p.435-448.
5. Chumakov Iu., Tsapkov V.I., Gulya A.P. // Coordinationnaia himia, 2006. E.32. 10. p. 77
6. Daglia M. Polyphenols as antimicrobial agents. // Curr Opin Biotechnol, 2012, vol. 23, no.2, p.174-181.
7. Gale chi P., Buiuc., Plugaru . Ghid practic de microbiologie medical . Chi in u: tiin a, 1997, p 86-101
8. Gulea A., Lozan-Tîr u C, apcov V., Rudic V. [(2-Carbamotioilhidrazon)propionato(2-)]-(4-aminobenzensulfamid)cupru, care manifest activitate antimicrobiala fa de bacteriile de genul *Bacillus cereus*. // Cerere pentru brevet de inven ie MD nr. a 20100083 din 2010.07.19.
9. Gyssens I.C. Antibiotic policy. // Int J. Antimicrob agents, 2011, vol. 38, Suppl: 11-20.
10. Huh A.J., Kwon Y.J. "Nanoantibiotics": a new paradigm for treating infectious diseases using nanomaterials in the antibiotics resistant era. // J Control Release, 2011, vol.156, no.2, p.128-145.
11. Labro M.T. Immunomodulatory effects of antimicrobial agents. Part I: antibacterial and antiviral agents. // Expert Rev Anti Infect Ther, 2012, vol. 10, no 3, p. 319-340.
12. Prisacari V., Berdeu I. Antimicrobial resistance in septic-purulent infections. // Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi, 2013, vol. 117, no.2, p. 447-464.
13. , 2008, 1206 c.
14. , 2008. 53.
15. (II) -2- // , 2008. 53.