

УДК 615.03: 615.28: 615.036.8

**ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕХАНОХИМИЧЕСКИ
СИНТЕЗИРОВАННЫХ КОМПОЗИЦИЙ АНТИБИОТИКОВ
И НАНОСТРУКТУРИРОВАННОГО ДИОКСИДА КРЕМНИЯ
ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ СЕПСИСЕ У МЫШЕЙ (СВА × C₅₇Bl₆)F₁**

Константин Валентинович ГАЙДУЛЬ¹, Александр Петрович ЛЫКОВ²,
Ольга Николаевна ЛАРИНА³, Ирина Александровна ГОЛЬДИНА¹,
Ирина Васильевна САФРОНОВА¹, Сергей Александрович ГУСЬКОВ⁴,
Вероника Ивановна ЕВСЕЕНКО⁴, Александр Валерьевич ДУШКИН⁴,
Николай Захарович ЛЯХОВ⁴, Владимир Александрович КОЗЛОВ¹

¹ ФГБУ НИИ клинической иммунологии СО РАМН
630099, г. Новосибирск, ул. Ядринцевская, 14

² ФГБУ НИИ молекулярной биологии и биофизики СО РАМН
630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

³ ФГБУ «Новосибирская межобластная ветеринарная лаборатория»
630007, г. Новосибирск, ул. Серебренниковская, 5

⁴ ФГБУН Институт химии твердого тела и механохимии СО РАН
630128, г. Новосибирск, ул. Кутателадзе, 18

Изучена терапевтическая эффективность механически модифицированных с сорбцией на наноструктурированных частицах коллоидного диоксида кремния форм антибиотиков, по сравнению с их официальными формами, на модели экспериментального сепсиса, индуцированного различными штаммами микроорганизмов у мышей (СВА × C₅₇Bl₆)F₁. Показано, что применение механохимически полученных композиций антибиотиков и наноструктурированного коллоидного нано-SiO₂ позволяет существенно увеличить выживаемость животных и выраженность системной воспалительной реакции, что свидетельствует о целесообразности использования данной модификации антибиотиков для повышения их терапевтической эффективности при экспериментальном сепсисе.

Ключевые слова: сепсис, наноструктурированные частицы диоксида кремния, механическое измельчение, антибиотики.

Рост заболеваемости, обусловленной микрофлорой, резистентной к антибактериальным препаратам, в том числе к наиболее широко применяемым в терапевтической практике це-

фалоспоринам, определяет необходимость разработки новых антибиотиков, способных преодолеть мультирезистентность микроорганизмов, либо модификации существующих с целью

Гайдунь К.В. – проф., ведущий научный сотрудник лаборатории регуляции иммунопоэза,
e-mail: kgaidul@mail.ru

Лыков А.П. – к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории физико-химической индикации иммунных процессов, e-mail: lykovalex@freemail.ru

Ларина О.Н. – зав. бактериологической лабораторией, e-mail: o.larina.72.@mail.ru

Гольдина И.А. – научный сотрудник лаборатории регуляции иммунопоэза, e-mail: igoldina@mail.ru

Сафронова И.В. – к.м.н., научный сотрудник лаборатории регуляции иммунопоэза, e-mail: safiv@freemail.ru

Гуськов С.А. – инженер группы механохимии органических соединений, e-mail: sergeyguskov@yandex.ru

Евсеев В.И. – к.х.н., младший научный сотрудник группы механохимии органических соединений,
e-mail: evseenko@solid.nsk.ru

Душкин А.В. – д.х.н., рук. группы механохимии органических соединений, e-mail: dushkin@solid.nsk.ru

Ляхов Н.З. – член-кор. РАН, зав. лабораторией химического материаловедения, директор,
e-mail: lyakhov@solid.nsk.ru

Козлов В.А. – академик РАМН, зав. лабораторией регуляции иммунопоэза, директор,
e-mail: niiki01@online.nsk.ru

оптимизации их свойств [2–4]. Твердофазная механохимическая технология получения композиций лекарственных веществ с веществами-носителями продемонстрировала свою эффективность для повышения фармакологической активности и безопасности ряда лекарственных препаратов [5, 8]. Известно, что измельчение твердых веществ используется для изменения их физических и химических свойств, определяющих биологическую доступность, устойчивость и биологическую активность [1, 5, 8]. Так, образование молекулярных комплексов лекарственных веществ, в частности антибиотиков, в результате твердофазных химических реакций с различными носителями приводит к изменению растворимости, повышению стабильности лекарственного препарата в растворе, увеличению его биодоступности, что способствует повышению фармакологической эффективности [6, 7]. Наноструктурированный коллоидный диоксид кремния (нано-SiO₂) рассматривается как перспективный, характеризующийся биосовместимостью и биodeградируемостью материал, не обладающий цитотоксичностью, способный, пенетрируя клеточную мембрану, проникать внутрь клеток для создания на его основе композиций лекарственных препаратов [10, 11].

Целью данного исследования была оценка терапевтической эффективности композиций различных групп антибиотиков с наноструктурированным коллоидным диоксидом кремния, модифицированных механохимически, при экспериментальном сепсисе у мышей.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Модификация антибактериальных препаратов осуществлялась путем механической обработки смеси антибиотика и коллоидного диоксида кремния (энтеросорбент «Полисорб», Россия) в шаровой ротационной мельнице (энергонапряженность 1g) в массовом соотношении антибиотика и нано-SiO₂ 30 : 1 с целью изменения физико-химических свойств и антибактериальной активности антибиотика путем формирования механокомпозитов [1, 5]. При выборе массовых соотношений антибиотика и нано-SiO₂ принималось во внимание, что увеличение относительного количества нано-SiO₂ при внутривенном введении приводило к закупориванию сосудов экспериментальных животных нерастворившимися крупными (более 10 мкм) частицами. С другой стороны, уменьшение количества диоксида кремния не обеспечивало получения достаточного для проявле-

ния терапевтического эффекта количества мелкодисперсных (менее 5 мкм) частиц нано-SiO₂.

Электронные микрофотографии диоксида кремния получали на электронных микроскопах JEOL-2000 (Япония) и HITACHI TM-100 (Япония). Гранулометрический состав водных суспензий исходного диоксида кремния и его композиций с антибиотиками определяли на лазерном гранулометре Micro-Sizer 201 (Россия). Концентрации водных растворов антибиотиков определялись методом ВЭЖХ на хроматографе Agilent 1200 (США) стандартным методом.

Для оценки степени сорбции навеску композиции антибиотика и диоксида кремния, рассчитанную для получения раствора с концентрацией исследуемого антибиотика 100 г/л, суспендировали в 5 см³ дистиллированной воды и центрифугировали в течение 30 мин при скорости 12 000 об/мин. Затем надосадочную жидкость осторожно сливали, осадок ресуспендировали в таком же количестве дистиллированной воды. Концентрацию антибиотика, десорбированного в водную фазу, определяли методом ВЭЖХ. Затем процедуру осаждения и суспендирования повторяли. Количество сорбированного антибиотика рассчитывали на основании суммарного определения количества антибиотика, десорбированного из диоксида кремния.

Биологические эксперименты проводились на мышах (СВА × C₅₇Bl₆)F₁ в соответствии с «Правилами работ с использованием экспериментальных животных» (Приложение к приказу Министерства здравоохранения СССР от 12.08.1977 г. № 755). Животных содержали в условиях вивария в клетках по 10 особей при естественном освещении, на стандартном пищевом рационе и свободном доступе к воде. Для индукции генерализованного сепсиса мышам (по 10 животных в каждой группе) внутривенно в боковую вену хвоста вводили, в зависимости от условий эксперимента, 24-часовую культуру *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) ATCC № 27853 (5 × 10⁸ КОЕ/мышь), *Staphylococcus aureus* (*St. aureus*) ATCC № 25923 (1 × 10¹⁰ КОЕ/мышь) или *Echerichia coli* (*E. coli*) ATCC № 25922 (8 × 10⁸ КОЕ/мышь) [11]. Доза микроорганизмов, вызывающая генерализованный септический процесс, на основании положительных результатов посевов крови мышей на стерильность через сутки от момента индукции сепсиса, была определена в серии предварительных экспериментов. Через 24 ч от начала эксперимента в течение 3 сут ежедневно внутривенно 1 раз в сутки вводили мышам

контрольной группы по 0,25 мл 0,9 % раствора хлорида натрия, а животным опытных групп – по 2,5 мг/мышь официальной или модифицированной форм исследуемых антибиотиков в таком же объеме. Учет выживаемости мышей проводился ежедневно, начиная со 2-х по 8-е сутки эксперимента включительно. На 8-е сутки от момента индукции сепсиса у мышей контрольной и опытных групп, получавших официальные и модифицированные формы фосфомицина, меропенема и цефотаксима, подсчитывали количество лейкоцитов периферической крови. Проведено 3 серии опытов.

Данные представлены в виде медианы и границ нижнего и верхнего квартилей показателя выживаемости мышей (%), достоверность различий рассчитывали по χ^2 -критерию сопряженности и принимали при значениях $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В экспериментах была изучена антимикробная активность β -лактамных антибиотиков цефалоспоринового ряда I поколения (цефазолина), II поколения (цефокситина), III поколения (цефтазидима, цефтриаксона и цефотаксима), монобактамов (азтреонама), карбапенемов (меропенема), производного фосфоновой кислоты фосфомицина, а также их механохимически полученных композиций с аморфным коллоидным диоксидом кремния.

Структурные характеристики получаемых композиций. Использованный нами материал коллоидного аморфного диоксида кремния на основании данных анализа электронных микрофотографий состоял из округлых наночастиц размером 20–100 нм, образующих рыхлые агрегаты размером 5–100 мкм, которые в водной среде частично разрушались. При механохимическом получении композиций с антибиотиками происходило дальнейшее уменьшение размеров агрегатов.

При оценке распределения по размерам частиц исходного коллоидного диоксида кремния и полученной механохимически композиции с антибиотиком на основании изучения гранулометрического состава водных суспензий исходного диоксида кремния и его композиций с антибиотиками было установлено, что в композициях, полученных механохимически, удается существенно (почти в 50 раз) увеличить массовую долю и количество мелких (менее 3–5 мкм) фракций частиц nano-SiO_2 .

Иммобилизация антибиотиков частицами диоксида кремния. Мы провели оценку количества антибиотиков, сорбированных на nano-SiO_2 .

Было экспериментально определено, что более 95 % сорбированных антибиотиков удаётся «извлечь» уже за два цикла осаждения/суспендирования.

Так как степень сорбции антибиотиков не зависела от времени механохимической обработки при получении композиций (от 0,5 до 4 ч), мы выбирали минимально возможный период измельчения – в пределах 0,5–2 ч. При увеличении массовых соотношений антибиотика в механохимически полученных композициях антибиотика и nano-SiO_2 от 10 : 1 до 40 : 1 степени сорбции также были приблизительно одинаковыми и составляли 53 % для композиции цефтазидима, 85 % – цефтриаксона, 56 % – цефотаксима, 73 % – цефоперазона, 40 % – фосфомицина (при массовом соотношении антибиотика и nano-SiO_2 , равном 30 : 1). Относительно неизменная степень сорбции и легкость высвобождения сорбированных антибиотиков, по нашему мнению, указывают на объемный механизм сорбции за счет эффекта мезопористости использованного материала nano-SiO_2 , т. е. свидетельствуют о концентрационном накоплении антибиотика в порах частиц коллоидного диоксида кремния.

Таким образом, в результате механохимической модификации формируются твердые дисперсии – «плотные» агрегаты частиц компонентов смешанного состава. При этом на границе раздела фаз происходит сорбция молекул антибиотиков на поверхности твердой фазы диоксида кремния, вероятно, за счет кулоновских взаимодействий или образования водородных связей между полярными группами молекул антибиотиков и поверхностных гидроксильных групп SiO_2 . Независимо от возможного механизма сорбции механохимическая обработка позволила многократно увеличить массовую и количественную долю малоразмерных фракций частиц nano-SiO_2 и тем самым повысить количество антибиотика, сорбированного наиболее биологически активными микро- и наноразмерными частицами.

При изучении терапевтической эффективности модифицированных антибиотиков нами были проведены предварительные исследования по определению дозы исследуемых штаммов бактерий, которая при внутривенном введении лабораторным животным вызывала бы гибель от сепсиса не менее чем в 70 % случаев в течение периода наблюдения. Для индукции сепсиса *E. coli* доза 8×10^8 КОЕ/мышь, которая без антибиотикотерапии вызывала гибель животных в 90 % случаев в течение недели, была выбрана как оптимальная. Для индукции сеп-

сиса у мышей *P. aeruginosa* была выбрана доза 5×10^8 КОЕ/мышь, а для *St. aureus* – доза 10^{10} КОЕ/мышь. Эти количества исследованных микроорганизмов без применения антибиотиков в течение периода наблюдения вызывали гибель животных от генерализованного сепсиса в 80 % случаев.

На основании спектра антибактериальной активности [2, 3] на модели сепсиса у мышей, индуцированного *P. aeruginosa*, была исследована терапевтическая эффективность цефтазида, меропенема, азтреонама и фосфомицина. При сепсисе, вызванном *St. aureus*, исследовали эффективность цефтриаксона, цефотаксима, цефокситина, цефазолина и фосфомицина. Для терапии сепсиса, индуцированного *E. coli*, был использован цефтриаксон.

Было установлено, что при лечении экспериментального сепсиса, индуцированного *E. coli* модифицированным цефтриаксоном, выживаемость мышей достигает 90,0 % (90,0 %; 90,0 %) и статистически значимо превышает аналогичный показатель в контрольной группе – 10,0 % (0,0 %; 10,0 %), а также в группе мышей, получавших лечение официальной формой данного антибиотика – 50,0 % (40,0 %; 60,0 %).

Результаты, представленные на рис. 1, демонстрируют, что выживаемость мышей при сепсисе, индуцированном *St. aureus*, на фоне терапии модифицированными формами различ-

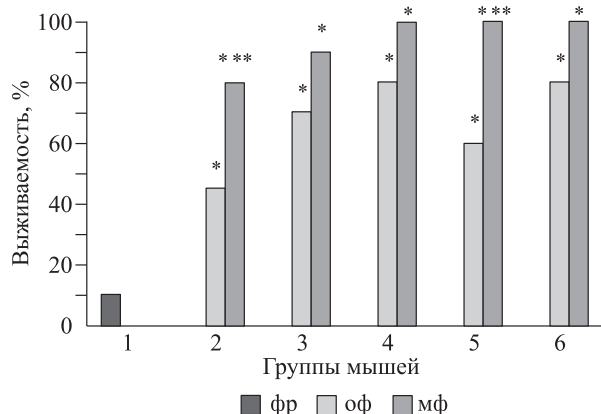


Рис. 1. Выживаемость мышей (*CBA × C₅₇Bl₆*)*F₁* при индукции сепсиса *St. aureus*. 1 – контрольная группа; 2 – цефтриаксон; 3 – цефотаксим; 4 – цефокситин; 5 – цефазолин; 6 – фосфомицин. Здесь и на рис. 2, 3 фр – физиологический раствор; оф – официальная форма препарата; мф – модифицированная форма препарата; обозначены статистически значимые ($p < 0,05$) отличия от величины соответствующего показателя: * – контрольной группы, ** – группы животных, которым вводили официальную форму препарата; $n = 30$ в каждой группе

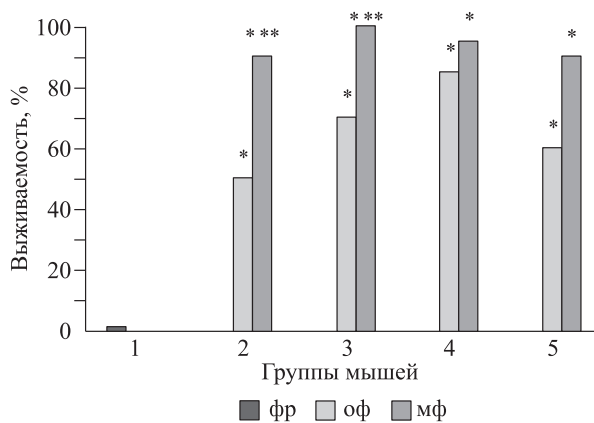


Рис. 2. Выживаемость мышей (*CBA × C₅₇Bl₆*)*F₁* при индукции сепсиса *P. aeruginosa*. 1 – контрольная группа; 2 – цефтазидим; 3 – меропенем; 4 – азтреонам; 5 – фосфомицин

ных групп антибиотиков достигает 80–100 %. Так, терапия модифицированным цефтриаксоном и цефазолином приводит к повышению выживаемости мышей в сравнении с животными контрольной группы, а также с группой мышей, которым проводили лечение официальными формами данных антибиотиков ($p < 0,05$). Отсутствие статистически значимых различий в группах животных, которым вводили другие исследованные антибиотики (цефотаксим, цефокситин, фосфомицин), объясняется тем, что использованный штамм *St. aureus* был высокочувствителен к ним, о чем свидетельствуют высокие показатели выживаемости экспериментальных животных при терапии официальными формами данных антибиотиков.

Обнаружено, что при сепсисе, индуцированном *P. aeruginosa*, терапия модифицированными цефтазидимом и меропенемом приводит к возрастанию выживаемости животных по сравнению с мышами как контрольной группы, так и групп, которым вводили официальные формы этих антибиотиков (рис. 2).

Таким образом, при экспериментальном сепсисе у мышей, индуцированном различными штаммами микроорганизмов, выявлено увеличение терапевтической эффективности модифицированных форм цефтазида, меропенема, цефтриаксона, цефазолина, по сравнению с официальными формами этих антибиотиков.

Так как выраженность системной воспалительной реакции является одним из показателей тяжести септического процесса [2, 3], мы изучали данный параметр при сепсисе, индуцированном *P. aeruginosa* и *St. aureus*. При исследовании выраженности системного воспа-

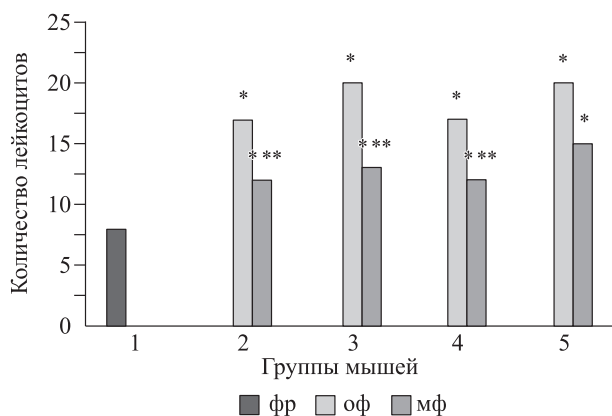


Рис. 3. Количество лейкоцитов в периферической крови ($10^9/l$) мышей ($CBA \times C_{57}Bl/6$) F_1 при индукции сепсиса *P. aeruginosa* и *St. aureus*. 1 – контрольная группа (здоровые мыши); 2 – сепсис *P. aeruginosa*, фосфомицин; 3 – сепсис *P. aeruginosa*, меропенем; 4 – сепсис *St. aureus*, фосфомицин; 5 – сепсис *St. aureus*, цефокситин

ления, оцениваемого по количеству лейкоцитов периферической крови, было установлено, что в периферической крови животных с экспериментальным сепсисом, индуцированным *P. aeruginosa*, и *St. aureus*, выявляется статистически значимое увеличение количества лейкоцитов по сравнению с исходными значениями. На 8-е сутки от момента индукции сепсиса у животных, которым вводили модифицированный фосфомицин (сепсис *P. aeruginosa*), меропенем (сепсис *P. aeruginosa*), цефокситин (сепсис *St. aureus*), содержание лейкоцитов в крови было ниже, чем у мышей, получавших официальные формы данных антибиотиков (рис. 3). Эти результаты свидетельствуют о меньшей выраженности воспалительной реакции при использовании измельченных и сорбированных на наноструктурированных частицах коллоидного диоксида кремния форм антибиотиков, то есть о более благоприятном течении септического процесса на фоне лечения модифицированными формами антибиотиков. Полученные в нашем исследовании данные об эффективности антибиотиков, измельченных и сорбированных на наноструктурированных частицах $nano-SiO_2$, согласуются с представленными в литературе данными о более высоком антимикробном потенциале гентамицина в комплексе с микроструктурированным золь-гелевым матриксом полиэтиленгликоля и диоксида кремния [11]. Примененная нами технология механохимического получения композиций антибиотика и $nano-SiO_2$ позволяет многократно увеличить долю мелкодисперсных, наиболее биологичес-

ки активных частиц $nano-SiO_2$, которые являются носителями активного вещества, в данном случае – антибиотика.

Таким образом, показано, что механохимически полученные композиции антибиотиков и наноструктурированного коллоидного $nano-SiO_2$ при тестировании на модели экспериментального сепсиса у мышей ($CBA \times C_{57}Bl/6$) F_1 , индуцированного *P. aeruginosa*, *St. aureus* или *E. coli*, обладают, на основании показателей выживаемости животных и выраженности системной воспалительной реакции, более высокой терапевтической эффективностью по сравнению с их официальными формами. Следовательно, данный метод модификации антибиотиков позволяет оптимизировать их свойства и является перспективным для модификации антибактериальных препаратов с целью увеличения их терапевтической эффективности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Душкин А.В. Возможности механохимической технологии органического синтеза и получения новых материалов // Химия в интересах устойчивого развития. 2004. 12. (3). 251–274.
2. Dushkin A.V. Features of mechanochemical technology of organic synthesis and new materials // Khimiya v interesakh ustoichivogo razvitiya. 2004. (3). 251–274.
3. Иванов Д.В., Егоров А.М. Распространение и механизмы резистентности микроорганизмов, продуцирующих бета-лактамазы // Биомедицинская химия. 2009. 55. (1). 50–60.
4. Ivanov D.V., Egorov A.M. Distribution and mechanisms of resistance of microorganisms, producing beta-lactamases // Biomeditsinskaya khimiya. 2009. (1). 50–60.
5. Лазарева И.Б., Игонин А.А. Актуальные вопросы фармакотерапии сепсиса и септического шока // Лечащий врач. 2004. (4). 11–14.
6. Lazareva I.B., Igonin A.A. Actual questions of pharmacotherapy of sepsis and septic shock // Lechaschiy vrach. 2004. (4). 11–14.
7. Сидоренко С.В., Яковлев С.В. Инфекции в интенсивной терапии. М.: Бионика, 2003. 208 с.
8. Sidorenko S.V., Yakovlev S.V. Infections in the intensive care. M.: Bionika, 2003. 208 p.
9. Ляхов Н.З., Григорьева Т.Ф., Баринова А.П., Ворсина И.А. Механохимический синтез органических соединений и композитов с их участием // Успехи химии. 2010. 79. (3). 218–233.
10. Lyakhov N.Z., Grigorieva T.F., Barinova A.P., Vorsina I.A. Mechanochemical synthesis of organic compounds and composites with their participation // Uspekhi khimii. 2010. (3). 218–233.
11. Душкин А.В., Метелева Е.С., Толстикова Т.Г. и др. Механохимическое получение и фармакологическая активность водорастворимых

комплексов арабиногалактана и лекарственных веществ // Изв. РАН. Сер. хим. 2008. (6). 1274–1282.

Dushkin A.V., Meteleva E.S., Tolstikova T.G. et al. Mechanochemical synthesis and pharmacological activity of water-soluble complexes of arabinogalactan and drugs // Rus. Chem. Bul. 2008. (6). 1299–1307.

7. Гайдюль К.В., Гольдина И.А., Сафронова И.В. и др. Сравнительное исследование иммуноактивных и антибактериальных свойств нативного и механически модифицированного цефотаксима // Вестн. Уральской мед. академич. науки. 2009. (2/1). 202–203.

Gaidul K.V., Goldina I.A., Safronova I.V. et al. Comparative investigation of immunoreactive and antibacterial properties of native and mechanically modified cefotaxim // Vestn. Ural'skoy med. akademich. nauki. 2009. (2/1). 202–203.

8. Dushkin A.V. Mechanochemical synthesis of organic compounds and rapidly soluble materials // High-energy ball milling. Mechanochemical processing of nanopowders. Oxford: Woodhead Publishing Ltd., 2010. 249–273.

9. Seleem M.N., Mumusamy P., Ranjan A. et al. Silica-Antibiotic hybrid nanoparticles for targeting intracellular pathogens // Antimicrob. Agents Chemother. 2009. 53. 4270–4274.

10. Slowing I.I., Vivero-Escoto J.L., Wu C.W., Lin V.C. Mesoporous silica nanoparticles as controlled release drug delivery and gene transfection carriers // Adv. Drug. Deliv. Rev. 2008. 60. 1278–1288.

11. Miyazaki S., Okazaki K., Tsuji M., Yamaguchi K. Pharmacodynamics of S-3578, a novel Cephem, in murine lung and systemic infection models // Antimicrob. Agents Chemother. 2004. 48. 378–383.

THE THERAPEUTIC EFFICIENCY OF MECHANOCHEMICALLY SYNTHESIZED COMPOSITIONS OF NANOSTRUCTURED PARTICLES OF SILICIUM DIOXIDE AND ANTIBIOTICS AT EXPERIMENTAL SEPSIS IN (CBA×C₅₇Bl₆)F₁ MICE

Konstantin Valentinovich GAIDUL¹, Aleksandr Petrovich LYKOV², Olga Nikolaevna LARINA³, Irina Aleksandrovna GOLDINA¹, Irina Vasilievna SAFRONOVA¹, Sergey Aleksandrovich GUS'KOV⁴, Veronica Ivanovna EVSEENKO⁴, Aleksandr Valerievich DUSHKIN⁴, Nikolai Zakharovich LYAKHOV⁴, Vladimir Aleksandrovich KOZLOV¹

¹Institute of Clinical Immunology SB RAMS, 630099, Novosibirsk, Yadrintsevskaya str., 14

²Institute of Molecular Biology and Biophysics SB RAMS, 630117, Novosibirsk, Timakov str., 2

³Novosibirsk Interregional Veterinary Laboratory, 630007, Novosibirsk, Serebrennikovskaya str., 5

⁴Institute of Solid State Chemistry and Mechanochemistry SB RAS, 630128, Novosibirsk, Kutateladze str., 18

The therapeutic efficiency of officinal forms of antibiotics mechanochemically modified by sorption on nanostructured particles of silicium dioxide in comparison with their officinal forms on the model of experimental sepsis, induced by different strains of bacteria in (CBA×C₅₇Bl₆)F₁ mice, has been studied. It has been shown that the application of these antibiotic compositions and nanostructured colloid nano-SiO₂ allows considerably increasing animals' survival rate and intensity of system inflammatory reaction. This testifies to the expediency of using of the modification of antibiotics for the enhancement of their therapeutic efficiency at experimental sepsis.

Key words: sepsis, nanostructured particles of silica dioxide, mechanical grinding, antibiotics.

Gaidul K.V. – professor, leading researcher of immunopoiesis regulation laboratory, e-mail: kgaidul@mail.ru

Lykov A.P. – candidate of medical sciences, leading researcher of physical-chemical indication of immune processes laboratory, e-mail: lykovalex@freemail.ru

Larina O.N. – head of the bacteriological laboratory, e-mail: o.larina.72.@mail.ru

Goldina I.A. – researcher of immunopoiesis regulation laboratory, e-mail: igoldina@mail.ru

Safronova I.V. – candidate of medical sciences, researcher of immunopoiesis regulation laboratory, e-mail: safiv@freemail.ru

Gus'kov S.A. – engineer of organic compounds mechanochemistry group, e-mail: sergeyguskov@yandex.ru

Evseenko V.I. – candidate of chemical sciences, junior researcher of organic compounds mechanochemistry group, e-mail: evseenko@solid.nsc.ru

Dushkin A.V. – doctor of chemical sciences, head of organic compounds mechanochemistry group, e-mail: dushkin@solid.nsc.ru

Lyakhov N.Z. – corresponding member of RAS, director, e-mail: lyakhov@solid.nsk.su

Kozlov V.A. – academician RAMS, director, head of immunopoiesis regulation laboratory, e-mail: niiki01@online.nsk.su