ISSN 1816-5095 (print); ISSN 2500-0845 (online) https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-3-476-487 поступила 10.06.21 was received 10.06.21

Оценка офтальмотоксического воздействия квантовых точек и биоконъюгатов на их основе в аспекте перспектив лечения резистентных эндофтальмитов. Экспериментальное исследование (1-й этап)







В.О. Пономарев¹

А.С. Вохминцев², И.А. Вайнштейн², С.В. Дежуров³

¹ АО «Екатеринбургский центр МНТК "Микрохирургия глаза"» ул. Академика Бардина, 4а, Екатеринбург, 620149, Российская Федерация

² ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина» ул. Мира, 32, Екатеринбург, 620078, Российская Федерация

> ³ ФГУП «Научно-исследовательский институт прикладной акустики» ул. 9 Мая, 7а, г. Дубна, Московская область, 141980, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

476

Офтальмология. 2021;18(3):476-487

Одним из самых грозных осложнений хирургии в офтальмологии остаются эндофтальмиты, приводящие к значительным функциональным и анатомическим изменениям. «Золотым стандартом» лечения данной патологии является проведение интравитреальных инъекций антибиотиков, но с учетом количества и вида возбудителей, роста антибиотикорезистентности остается актуальным поиск альтернативных способов лечения эндофтальмита. Интерес для исследований в этом направлении представляют коллоидные квантовые точки, представляющие собой полупроводниковые кристаллы нанометрового размера с моделируемыми оптическими и электронными свойствами за счет изменения их объема, состава и поверхностных соединений. В данной статье представлен процесс синтеза квантовых точек и биоконъюгатов на их основе для оценки офтальмотоксичности с перспективой дальнейшего применения в лечении эндофтальмитов. Исследование было разделено на 4 этапа начиная от определения необходимого технического задания с целью выбора подходящего вида квантовых точек с учетом физико-химических характеристик (этап 1), синтеза квантовых точек (этап 2), подготовки и титрования раствора квантовых точек различной концентрации для имплантации в витреальную полость (этап 3). Заключительный этап состоял в оценке токсического эффекта раствора квантовых точек в чистом виде, а также совместно с антибиотиками (цефтазидим и ванкомицин) при интравитреальном введении на экспериментальной модели. В результате проведенного исследования были синтезированы квантовые точки, а также получен раствор на их основе для введения в витреальную полость. На основании тестирования животной модели (кроликов) определена безопасная доза раствора, а также возможность использования совместно с антибиотиками.

Ключевые слова: квантовые точки, биоконъюгаты, эндофтальмит, электроретинография, интравитреальные инъекции, токсикология

Для цитирования: Пономарев В.О., Казайкин В.Н., Лизунов А.В., Вохминцев А.С., Вайнштейн И.А., Дежуров С.В. Оценка офтальмотоксического воздействия квантовых точек и биоконъюгатов на их основе в аспекте перспектив лечения резистентных эндофтальмитов. Экспериментальное исследование (1-й этап). *Офтальмология.* 2021;18(3):476–487. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-3-476-487

Прозрачность финансовой деятельности: Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

Конфликт интересов отсутствует



В.О. Пономарев, В.Н. Казайкин, А.В. Лизунов, А.С. Вохминцев, И.А. Вайнштейн, С.В. Дежуров Контактная информация: Лизунов Александр Владиленович dnmt.oncology@gmail.com

Оценка офтальмотоксического воздействия квантовых точек и биоконъюгатов на их основе в аспекте...

Evaluation of the Ophthalmotoxic Effect of Quantum Dots and Bioconjugates Based on Them in Terms of the Prospects for the Treatment of Resistant Endophthalmitis. Experimental Research (Stage 1)

V.O. Ponomarev¹, V.N. Kazaykin¹, A.V. Lizunov¹, A.S. Vokhmintsev², I.A. Vainshtein², S.V. Dezhurov³

 ¹ Ekaterinburg Eye Microsurgery Center Bardin str., 4A, Ekaterinburg, 620149, Russian Federation
² Ural Federal University named after the first President of Russia B.N.Yeltsin str. Mira 32, Yekaterinburg, 620078, Russian Federation

³ Applied Acoustic Research Institute str. May 9, 7A, Dubna, Moscow region, 141980, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2021;18(3):476-487

Endophthalmitis remains one of the most formidable complications of surgery in ophthalmology, leading to significant functional and anatomical changes. The "gold" standard of treatment for this pathology is the installation of intravenous injections of antibacterial drugs, but taking into account the number and type of pathogens, the growth of antibiotic resistance, the search for alternative methods of treatment of endophthalmitis remains relevant. Colloidal quantum dots, which are nanoscale semiconductor crystals with simulated optical and electronic properties due to changes in their volume, composition, and surface connections, are of interest for research in this direction. This article presents the process of synthesis of CT and bioconjugates based on them in order to assess ophthalmotoxicity with the prospect of further use in the treatment of endophthalmitis. The study was divided into 4 stages, starting with the determination of the required technical specification in order to select the appropriate type of quantum dots taking into account dots of various concentrations for implantation in the vitreous cavity (Stage 2), the preparation and titration of a solution of quantum dots of various concentrations for implantation in the vitreous cavity (Stage 3). The final stage was to evaluate the toxic effect of the quantum dot solution in its pure form, as well as in combination with antibiotics (ceftazidime and vancomycin) when administered intravitreally on an animal model. As a result of the study, quantum dots were synthesized and a solution based on them was obtained for introduction into the vitreous cavity. Based on the testing of the animal model (rabbits), a safe dose of the solution was determined, as well as the possibility of its use in combination with antibiotics.

Keywords: quantum dots, bioconjugates, endophthalmitis, electroretinography, intravitreal injections, toxicogology

For citation: Ponomarev V.O., Kazaykin V.N., Lizunov A.V., Vokhmintsev A.S., Vainshtein I.A., Dezhurov S.V. Evaluation of the Ophthalmotoxic Effect of Quantum Dots and Bioconjugates Based on Them in Terms of the Prospects for the Treatment of Resistant Endophthalmitis. Experimental Research (Stage 1). *Ophthalmology in Russia.* 2021;18(3):476–487. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-3-476-487

Financial Disclosure: No author has a financial or property interest in any material or method mentioned There is no conflict of interests

АКТУАЛЬНОСТЬ

Общеизвестным в специализированных кругах является факт того, что эндофтальмит (ЭФ) (инфекционное воспаление внутренних оболочек глазного яблока) в широком понимании относится к категории заболеваний, способных привести к потере глаза как органа в кратчайшие сроки, а в некоторых случаях, при генерализации процесса, к гибели пациента.

Как правило, возникновение заболевания связано с внедрением бактериальной, грибковой, паразитарной и вирусной инфекции в полость глаза.

Известно, что механизм проникновения инфекционного агента может быть связан с хирургическим вмешательством (например, хирургия катаракты, фильтрующая хирургия глаукомы, витреоретинальное вмешательство и др.), проникающей травмой глаза или гематогенной диссеминацией возбудителя из очага хронической инфекции в организме больного.

В настоящее время лечение ЭФ находится на уровне попытки корреляции со стандартами лечения инфекци-

онных заболеваний рутинной терапевтической практики на основе этиологии и патогенеза возбудителей инфекционного процесса.

Стандартом лечения ЭФ принято считать хирургическое пособие, направленное на удаление возбудителя из витреальной полости методом витрэктомии в комбинации с введением в полость глаза антиинфекционных агентов, способных уничтожать возбудителя инфекции.

В случаях бактериальной контаминации используют комбинации антибиотиков (АБ), перекрывающих весь возможный спектр недифференцированной бактериальной микробиоты — 1 мг ванкомицина в сочетании с 2,25 мг цефтазидима [1]. В случаях грибковой этиологии процесса, вызванного дрожжевой микобиотой, используют препараты амфотерицины-В в дозировке 5–10 мкг. При плесневой грибковой инвазии применяют инъекции 100 мкг вориконазола [2, 3]. Вирусный и паразитарный ЭФ (чаще именуемый увеитом) не имеет регламентированных стандартов хирургического лечения в настоящее время.

477

V.O. Ponomarev, V.N. Kazaykin, A.V. Lizunov, A.S. Vokhmintsev, I.A. Vainshtein, S.V. Dezhurov Contact information: Lizunov Alexandr V. dnmt.oncology@gmail.com

Чувствительная к вышеуказанным препаратам бактериальная и грибковая флора, как правило, успешно подвергается эрадикации с помощью вышеописанной технологии, однако встречаются случаи полной резистентности со стороны потенциальных возбудителей ЭФ к проводимой терапии [4–6].

Причины развития бактериальной резистентности по большей части связаны с мобильными генетическими элементами (плазмидами), выполняющими функцию горизонтального переноса генов, отвечающих за устойчивость к АБ и мутационные микроэволюционные изменения в генотипе бактериальной клетки, способные приводить к развитию неуправляемой полирезистентности [7].

В свою очередь, грибковая резистентность, вероятнее всего, обусловлена особенностями морфологического строения грибковой клетки — наличием сверхпрочных хитиновых клеточных стенок, плазматических мембран, содержащих эргостерол (аналог холестерина в живой клетке), микротрубочек, состоящих из тубулина (формирующих цитоскелет и транспортную сеть клетки), а также высокоспецифичных факторов инвазии, способов размножения и приобретенных механизмов устойчивости к факторам внешней среды [8, 9].

Отягощающими факторами, поддерживающими резистентность, являются: самолечение пациентов (при покупке АБ без рецепта), неадекватное назначение АБ профессионалами медицинской отрасли в виде субклинических доз с нарушением продолжительности лечения, а иногда назначение АБ при полном отсутствии показаний [10, 11].

Данные явления неминуемо приводят к поддерживанию так называемого кризиса антибиотикорезистентности во всем мире, а также формированию порочного круга, снижающего функциональные и анатомические исходы лечения любых воспалительных заболеваний, офтальмологических в том числе.

Преодоление кризиса антибиотикорезистентности может заключаться в развитии следующих направлений: во-первых, синтез новых лекарственных форм, приобретенная резистентность к которым будет формироваться какое-то время, давая возможность человечеству одержать «победу» над микромиром на какое-то время. Вовторых, поиск альтернативных методов уничтожения возбудителей инфекций за счет многонаправленного воздействия с помощью синтезированных соединений, представляющих собой стандартные (или вновь разработанные АБ) в комбинации с веществами, имеющими альтернативные факторы воздействия на возбудителей инфекций.

Возможно, это позволит минимизировать способность микро- и микобиоты к адаптации и выработке форм приспособленческой дезактивации активных молекул, позволяя разорвать порочный круг кризиса антибиотикорезистентности. В связи с этим особый интерес для исследований в этом направлении представляют коллоидные квантовые точки (КТ) [24].

КТ представляют собой полупроводниковые кристаллы нанометрового размера с моделируемыми оптическими и электронными свойствами за счет изменения их объема, состава и поверхностных соединений. Диаметр ядра, число оболочек на поверхности КТ, характер покрытия на границе раздела ядро — оболочки (пассивация), специфического покрытия для связывания с биологически активными молекулами (функционализация) позволяют использовать их в различных областях науки и техники [16–18].

Область потенциального противомикробного воздействия КТ заключается в изменении состава, формы и размера фотовозбужденной КТ и модуляции положения зоны проводимости и валентной зоны для осуществления избирательного возмущения окислительно-восстановительного гомеостаза в микробной клетке. Существует два потенциальных направления для эрадикации резистентной флоры, одно из них — это использование КТ в монокомбинации путем фотовозбуждения с образованием активных форм кислорода, губительно действующих на потенциального возбудителя инфекции. Второе направление — комбинация АБ и фотоактивированных КТ для увеличения потенциала активности используемых химиотерапевтических агентов и/или многократного снижения их потенциальной дозировки [19, 20].

Известно, что спектр возбудителей ЭФ, частота его распространенности в зависимости от региона, а также чувствительность к АБ крайне неодинакова. Например, в Северной Америке и Европе частота встречаемости грамотрицательных возбудителей и грибковой флоры в структуре ЭФ крайне мала и не превышает 2–6 % [12, 13]. В свою очередь, в Азиатско-Тихоокеанском регионе доля грибковой микобиоты доходит до 20 % в структуре заболеваемости, а грамотрицательная флора достигает 26 % [14, 15].

Учитывая регион проживания авторов данной работы и специфику их профессиональной деятельности, явное первостепенное значение принимает исследование потенциальной возможности использования КТ и биоконъюгатов на их основе в сочетании с самыми часто используемыми АБ в офтальмологической практике, применяемыми в лечении бактериального послеоперационного ЭФ, а именно ванкомицином и цефтазидимом.

Кроме того, известно, что исследования, находящиеся на стыке наук, специалистам разного профиля легче воспринимать в соответствии с этапами проделанной работы, по этой причине работа была соответственно разделена и имела следующую **цель: с**интез, физико-химический анализ и оценка офтальмотоксического воздействия КТ и биоконъюгатов на их основе на лабораторных животных для оценки перспектив их последующего использования в лечении резистентных эндофтальмитов.

В.О. Пономарев, В.Н. Казайкин, А.В. Лизунов, А.С. Вохминцев, И.А. Вайнштейн, С.В. Дежуров Контактная информация: Лизунов Александр Владиленович dnmt.oncology@gmail.com Оценка офтальмотоксического воздействия квантовых точек и биоконъюгатов на их основе в аспекте...

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Этап 1. Техническое задание (с учетом спектральных и физико-химических характеристик) для синтеза КТ, способных к генерации супероксидных радикалов, было сформировано ФГУП «НИИ прикладной акустики», г. Дубна, Московская область:

- широкий спектр поглощения световых волн от 350 до 750 нм для возможности их активации любым источником освещения, в том числе в видимой области спектра;

- узкий спектр флуоресценции в диапазоне от 550 до 650 нм для минимизации токсического повреждения интраокулярных структур после активации;

- диспергируемость в воде для минимизации незапланированных физических взаимодействий после интраокулярного введения;

 квантовый выход флуоресценции не более 15 %
как отношение количества испускаемых и поглощаемых фотонов для минимизации нежелательных оптических эффектов — разрушения фоторецепторов;

- свойства поверхности: меркаптопропионовая кислота, бифункциональная молекула, содержащая карбоксильную и тиольную группу;

- функционализация: карбоксильная группа -COOH, позволяющая формировать амидную связь при взаимодействии с активными молекулами;

- ионные взаимодействия: противоион тетраметиламмоний, используемый как поверхностно-активное вещество при синтезе ферромагнитных жидкостей, чтобы препятствовать слипанию ее частиц.

В соответствии с техническим заданием производили непосредственный синтез КТ.

Используемые реактивы: октадецен (Fluka, 90 %), селен (Merck, 99 %), теллур (Aldrich, 99,8 %), олеиламин (90 %, Sigma), метанол (HPLC), триоктилфосфин (Sigma, 90 %), ацетат цинка (Sigma, 99 %), трис-(диэтиламино) фосфин (Aldrich, 97 %), 3-меркаптопропионовая кислота (Enamine, 95 %). Остальные реагенты были химически чистыми.

Спектры поглощения образцов измеряли с помощью спектрофотометра UV-Vis-NIR Cary 5000 (с шагом 1 нм), спектры фотолюминесценции — спектрофлуориметра HORIBA Fluorolog-3.

Синтез ядер CdTe проводили в соответствии с ранее описанной методикой [21]. Формирование насыщенной кадмием поверхности (KT CdTe/Cd) выполняли прогреванием 5 % масс. дисперсии CdTe в 0,2-М олеате кадмия в октадецене при 180 °C в среде аргона. За прохождением реакции следили по спектрам флуоресценции до достижения стабильного положения (710 нм) основного пика. Время реакции составило 20 мин.

Солюбилизацию в водную фазу проводили с использованием 3-меркаптопропионовой кислоты. Модификацию и очистку образцов выполняли по известной методике [22, 23]. Полученные растворы экспортировались как бактериологически чистые.

Этап 2. Паспортизация и оценка физико-химических характеристик КТ, регистрация спектров флуоресценции (ФЛ) и оптического поглощения (ОП). Аттестацию оптических и фотолюминесцентных характеристик КТ в различных концентрациях, также биоконъюгатов на основе КТ и АБ выполняли на базе университетского научно-образовательного центра «Наноматериалы и нанотехнологии» (НОЦ «Нанотех») УрФУ. Спектры ФЛ измеряли с помощью флуоресцентного спектрометра Perkin Elmer LS55 при комнатной температуре со скоростью сканирования 120 нм/мин. Спектральная ширина щелей возбуждающего и регистрирующего монохроматора при измерениях для раствора КТ1 составляла по 5 нм, для всех остальных образцов — 10 и 20 нм соответственно. Для возбуждения ФЛ в растворе КТ1 использовали оптическое излучение с длиной волны в диапазоне от 400 до 650 нм, во всех остальных образцах — 400 нм. Исследуемые растворы помещали в кварцевый капилляр с внутренним и внешним диаметром 2 и 4 мм соответственно. Спектры ОП образцов измеряли с помощью спектрофотометра Shimadzu UV-2450 при комнатной температуре с шагом сканирования 0,5 нм. Исследуемые растворы помещали в кварцевую кювету с длиной оптического пути 10 мм.

Этап 3. Титрование растворов и приготовление биоконъюгатов. Исходными служили нативные 10 % мас. растворы КТ в объемах 0,1 мл (раствор КТ1), которые разводили с помощью аналитической мерной пипетки сбалансированным солевым раствором (ССР) до концентрации 0,1 % мас. (100-кратное разведение, раствор КТ2), 0,01 % мас. (1000-кратное разведение, раствор КТЗ). Стандартные разведения лиофилизатов ванкомицина 1000 мг и цефтазидима 1000 мг доводили с помощью ССР до дозировок для интраокулярного введения равных 1 мг / 0,1 мл ванкомицина (раствор В) и 2,25 мг / 0,1 мл цефтазидима (раствор Ц). Далее производили смешивание КТЗ с В (раствор КТЗ/В) и Ц (раствор КТЗ/Ц) в равных объемных соотношениях. На завершающем этапе выполняли центрифугирование полученных растворов на протяжении 3 мин в препаративной ультрацентрифуге при температуре 37 °С. Непосредственно перед введением биоконъюгатов в витреальную полость производили их взбалтывание (рис. 1).

Этап 4. Оценка офтальмотоксического воздействия КТ и биоконъюгатов на их основе на лабораторных животных. В группу исследования вошло 12 самцов (24 глаза) новозеландских кроликов весом от 3 до 3,5 кг (в среднем $3,21 \pm 0,44$) в возрасте от 2,5 до 3 месяцев (в среднем $2,6 \pm 0,48$). Кролики были разделены на 6 групп (по 2 кролика в каждой). В правый глаз животных интравитреально вводили исследуемые растворы, левый глаз служил контролем (рис. 2.1). Работа с лабораторными животными проводилась согласно принципам этического кодекса, «Директивы 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского сююза».

479

V.O. Ponomarev, V.N. Kazaykin, A.V. Lizunov, A.S. Vokhmintsev, I.A. Vainshtein, S.V. Dezhurov Contact information: Lizunov Alexandr V. dnmt.oncology@gmail.com



Рис. 1. Пример фотографии нативного 10 % раствора НТ CdTe/ Cd MPA 710 (НТ1)

Fig. 1. An example of a photograph of a native 10 % solution of QD CdTe / Cd MPA 710 (QD 1)





Рис. 2. 1 — пример фотографии интравитреального введения 10 % раствора НТ CdTe/Cd MPA 710 (НТ1) в витреальную полость; 2 — пример фотографии внешнего вида кролика через 1 неделю после введения 10 % раствора НТ CdTe/Cd MPA 710 (НТ1). Гиперрефлективная взвесь обозначена стрелкой

Fig. 2. 1 — an example of a photograph of intravitreal injection of a 10 % solution of QD CdTe / Cd MPA 710 (QD 1) into the vitreous cavity; 2 — an example of a photograph of the appearance of a rabbit, 1 week after the introduction of a 10% solution of QD CdTe / Cd MPA 710 (CT1). The hyperreflective suspension is indicated by an arrow

Всем животным за 1 час до интравитреального введения растворов и через одну неделю после него на обоих глазах выполняли фоторегистрацию переднего отрезка глаза, оптическую когерентную томографию (OKT) заднего (ОКТз) и переднего (ОКТп) отрезка глаза (Optovue RTVue-100, США), ультразвуковую сонографию (Tomey UD-8000, Япония) и электроретинографию (Тотеу ЕР-1000, Япония). Была использована стандартная программа для бинокулярной ганцфельд-регистрации функциональной активности сетчатки: ERG standart OU с применением контактных линз-электродов с золотым напылением (ERG jet) в качестве активного компонента, накожных электродов по типу «чаши» как отрицательного, заземление. Запись ЭРГ-ответа осуществляли в условиях медикаментозного мидриаза, вызванного инстилляцией раствора «тропикамид + фенилэфрин» 8 мг + 50 мг (мидримакс, «Сентисс Фарма», Индия) после предварительной анальгезии оксибупрокаином 4 мг (инокаин, «Сентисс Фарма», Индия). Для иммобилизации кроликов туго пеленали; накладывали электроды; темновая адаптация проходила в течение 30 минут, регистрировали палочковый и комбинированный ответ, световая адаптация занимала 15 минут, после этого фиксировали колбочковый отклик. Анализу подвергали а- и b-волны, стандартно оценивали амплитуду и латентность сигнала (рис. 3). Тестирование проводили двукратно до введения





Рис. 3. 1 — пример фотографии кролика в процессе подготовки к проведению к ЭФИ; 2 — графическое изображение полученного сигнала. А — палочковый ответ, четко выделяется структурная b-волна, без выраженной а-волны; В — комбинированный ответ; С — колбочковый ответ

Fig. 3. 1 — an example of a photograph of a rabbit in preparation for the EFI; 2 — graphical representation of the received signal. A — rod response, a structural b-wave is clearly distinguished, without a pronounced a-wave. B — combined answer. C — cone response

В.О. Пономарев, В.Н. Казайкин, А.В. Лизунов, А.С. Вохминцев, И.А. Вайнштейн, С.В. Дежуров Контактная информация: Лизунов Александр Владиленович dnmt.oncology@gmail.com Оценка офтальмотоксического воздействия квантовых точек и биоконъюгатов на их основе в аспекте...

1

480

Таблица 1. Условно нормальное распределение значений ЭРГ для исследуемой группы

Table 1. Conventionally normal distribution of ERG values for the study group

	Палочковый ответ / Rod response		Максимальный ответ / Maximum response		Колбочковый ответ / Cone response	
	а-волна / a-wave	b-волна / b-wave	а-волна / a-wave	b-волна / b-wave	а-волна / a-wave	b-волна / b-wave
Амплитуда (мкВ) / Amplitude (µV)	10,0 ± 3,4	78,5 ± 8,2	45,6 ± 5,1	203,3 ± 9,7	10,6 ± 1,5	68,0 ± 8,3
Латентность (мс) / Latency (ms)	22,3 ± 3,1	50,1 ± 5,4	18,4 ± 4,2	39,0 ± 4,3	10,1 ± 2,5	31,5 ± 1,8

КТ и биоконъюгатов на их основе и через 1 неделю после. Условная норма была получена после регистрации ЭРГ всем кроликам и статистической обработки полученных результатов (табл. 1).

Распределение по группам:

1. Двум кроликам первой группы вводили раствор КТ CdTe/Cd MPA 710 (КТ1) в дозировке 10 % / 0,1 мл (ис-ходная концентрация).

2. Двум кроликам второй группы вводили раствор КТ CdTe/Cd MPA 710 (КТ2) в дозировке 0,1 % / 0,1 мл (100-кратное разведение).

3. Двум кроликам третьей группы вводили раствор КТ CdTe/Cd MPA 710 (КТ3) в дозировке 0,01 % / 0,1 мл (1000-кратное разведение).

4. Двум кроликам четвертой группы вводили раствор КТ CdTe/Cd MPA 710 в дозировке 0,01 % / 0,1 мл (1000-кратное разведение) в сочетании с 1 мг / 0,05 мл ванкомицина (КТ3/В).

5. Двум кроликам пятой группы вводили раствор КТ CdTe/Cd MPA 710 в дозировке 0,01 % / 0,05 мл (1000-кратное разведение) в сочетании с 2,25 мг / 0,05 мл цефтазидима (КТ3/Ц).

6. Два кролика шестой группы получали инъекции сбалансированного солевого раствора в объеме 0,1 мл.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Этап 1. На основании поставленного технического задания были синтезированы КТ CdTe/Cd MPA 710 со следующими техническими и спектральными характеристиками (рис. 4, 5, табл. 2). Этап 2. Оценка оптических и люминесцентных свойств КТ CdTe/Cd MPA 710 и их биоконъюгатов.

На рисунке 5.2 представлены спектры ФЛ раствора КТ1 при возбуждении в видимой области спектра, которые нормированы на свою максимальную интенсивность. Показано, что при изменении длины волны возбуждения от 400 до 650 нм положение максимума ФЛ смещается от 710 до 715 нм, а полуширина составляет 36–39 нм. Этот факт свидетельствует о процессах фотовозбуждения исследуемых КТ в видимом спектральном диапазоне.

На рисунке 6 представлены спектры ФЛ и ОП исследуемых растворов и их биоконъюгатов. Из рисунка 6.1



Рис. 4. Спектральные характеристики (спектр поглощения) КТ CdTe/Cd MPA 710

Fig. 4. Spectral characteristics (absorption spectrum) QD CdTe / Cd MPA 710

481



Рис. 5. 1 — спектральные характеристики (спектр флуоресценции) КТ CdTe/Cd MPA 710; 2 — нормированные спектры ФЛ раствора КТ1 при различных длинах волн возбуждения

Fig. 5. 1 — spectral characteristics (fluorescence spectrum) QD CdTe / Cd MPA 710; 2 — normalized PL spectra of the QD 1 solution at different excitation wavelengths

V.O. Ponomarev, V.N. Kazaykin, A.V. Lizunov, A.S. Vokhmintsev, I.A. Vainshtein, S.V. Dezhurov Contact information: Lizunov Alexandr V. dnmt.oncology@gmail.com

Таблица 2. Технические характеристики КТ CdTe/Cd MPA 710

Table 2. Technical characteristics of QD CdTe / Cd MPA 710

Характеристика / Characteristic	Значение / Value
Форма поставки / Delivery form	Дисперсия / Dispersion
Концентрация / Concentration	10 % масс.
Объем / Volume	100 мл/ml
Растворитель / Solvent	Вода / Н ₂ О
Свойства поверхности / Surface properties	Меркаптопропионовая кислота, функциональные группы -COOH. Противоион тетраметиламмоний / Mercaptopropionic acid, functional groups -COOH. The counterion is tetramethylammonium
Квантовый выход / Quantum output	7%
Длина волны флуоресценции / Fluorescence wavelength	710 нм / nm
Ширина пика на полувысоте / Peak FWHM	34 нм / nm
Срок хранения / Shelf life	12 месяцев / months
Условия хранения / Storage conditions	В плотно закрытой таре, при +4 °C, влажность 20–80 % / In a tightly closed container, at + 4 °C, humidity 20–80 %

следует, что для растворов КТ регистрируется полоса ФЛ с положением максимума в области \approx 710 нм, при этом интенсивность ФЛ уменьшается при их разбавлении ССР. Для всех остальных исследуемых растворов свечение в области 710 нм не наблюдается. Отметим, что для биоконъюгатов на основе исследуемых растворов КТ2 и АБ полоса ФЛ в области \approx 710 нм также не регистрируется (на рисунке 6.2 данные спектры не приведены). Это, в свою очередь, указывает на появление дополнительного канала тушения люминесценции КТ в биоконъюгатах.

Из рисунка 6.2 следует, что для растворов ССР, В и Ц край ОП (резкое увеличение оптической плотности) регистрируется в области 210, 325 и 400 нм соответственно. При разбавлении КТ сбалансированным солевым раствором край ОП сдвигается в область коротких длин волн. Для раствора КТ2 наблюдается полоса экситонного поглощения при ≈680 нм [16]. Край ОП для биоконъюгатов КТ3/В и КТ3/Ц формируется соответствующим антибиотиком. В длинноволновой области доминируют процессы, связанные с поглощением именно в квантовых точках. Таким образом, указанное сочетание

оптических свойств структурных компонент в исследуемых образцах способствует применению разработанных биоконъюгатов в видимой области спектра за счет фотовозбуждения синтезированных КТ CdTe/Cd.

Этап 3. Полученные растворы описаны в разделе о распределении лабораторных животных по группам («Материалы и методы»).

Этап 4. Результаты оценки офтальмотоксического воздействия КТ и биоконъюгатов на их основе на лабораторных животных.

Кролики первой группы, получившие интравитреальную инъекцию нативного раствора КТ CdTe/Cd MPA 710 (КТ1) в дозировке 10 % / 0,1 мл, через 1 неделю динамического наблюдения продемонстрировали отсутствие диффузии раствора по витреальной полости, которое отчетливо определяется на фото (рис. 2.2) в виде темной однородной гиперрефлективной взвеси в передних отделах стекловидного тела. При фоторегистрации переднего отрезка глаза во всех случаях визуализировался отек роговицы, выраженное полнокровие сосудов радужной оболочки, снижение качества рефлекса глазного дна



Рис. 6. Спектры ФЛ (1) и ОП (2) исследуемых растворов и их биоконъюгатов

482

Fig. 6. PL (1) and OP (2) spectra of the investigated solutions and their bioconjugates

В.О. Пономарев, В.Н. Казайкин, А.В. Лизунов, А.С. Вохминцев, И.А. Вайнштейн, С.В. Дежуров Контактная информация: Лизунов Александр Владиленович dnmt.oncology@gmail.com Оценка офтальмотоксического воздействия квантовых точек и биоконъюгатов на их основе в аспекте...

2021;18(3):476-487

(за счет гиперрефлективной взвеси в витреальной полости (рис. 7.1, 7.2). По данным ультрасонографии была выявлена интенсивная гиперрефлективная взвесь в витреальной полости (рис. 7.3). По данным ОКТз была найдена интенсивная гиперрефлективная взвесь в преретинальном пространстве с нарушением структурной дифференцировки клеток сетчатки (рис. 7.4). По данным ЭФИ структурный ответ на световой стимул отсутствовал на всех этапах регистрации, что связано как с нарушением прозрачности оптических сред, так и с выраженным повреждением сетчатки (табл. 3, 4).

Кролики второй группы, получившие интравитреальную инъекцию раствора КТ CdTe/Cd MPA 710 (КТ2) в дозировке 0,1 % / 0,1 мл (100-кратное разведение), через одну неделю динамического наблюдения во всех случаях демонстрировали практически полную интактность со стороны глазных структур, за исключением слабовыраженного полнокровия сосудов радужной оболочки (рис. 8.1). В таких структурах, как роговица, сетчатка и стекловидное тело, каких-либо патологических реакций выявлено не было (рис. 8.2-8.4). Электроретинограмма продемонстрировала значительное снижение амплитуды а- и b-волн с увеличением латентности а-волны палочкового ответа. Снижение амплитуды обоих компонентов также зарегистрировано во время



Рис. 7. 1 — пример фотографии переднего отрезка глаза кролика через 1 неделю после введения нативного 10 % раствора КТ CdTe/Cd MPA 710 (КT1); 2 — пример фотографии взвеси в витреальной полости при смещении фокуса фотощелевой лампы через 1 неделю после введения 10 % раствора КТ CdTe/Cd MPA 710 (КT1); 3 — пример ультрасонографии правого глаза кролика через одну неделю после введения 10 % раствора КТ CdTe/Cd MPA 710 (КT1); 4 — пример OKT3 кролика через 1 неделю после введения 10 % раствора КТ CdTe/Cd MPA 710 (КT1); 4 — пример OKT3 кролика через 1 неделю после введения 10 % раствора КТ CdTe/Cd MPA 710 (КT1); 4 — пример OKT3 кролика через 1 неделю после введения 10 % раствора КТ CdTe/Cd MPA 710 (КT1); 4 — пример OKT3 кролика через 1 неделю после введения 10 % раствора КТ CdTe/Cd MPA 710 (КT1); 4 — пример OKT3 кролика через 1 неделю после введения 10 % раствора КТ CdTe/Cd MPA 710 (КT1); 4 — пример OKT3 кролика через 1 неделю после введения 10 % раствора КТ CdTe/Cd MPA 710 (КT1); 4 — пример OKT3 кролика через 1 неделю после введения 10 % раствора КТ CdTe/Cd MPA 710 (КT1); 4 — пример OKT3 кролика через 1 неделю после введения 10 % раствора КТ CdTe/Cd MPA 710 (КT1)

Fig. 7.1 — an example of a photograph of the anterior segment of a rabbit's eye, 1 week after the introduction of a native 10% solution of QD CdTe / Cd MPA 710 (QD 1); 2 — an example of a photograph of a suspension in the vitreous cavity when the focus of the slit lamp is shifted 1 week after the introduction of a 10% solution of QD CdTe / Cd MPA 710 (QD 1); 3 — example of ultrasonography of the right eye of a rabbit one week after administration of 10% solution of QD CdTe / Cd MPA 710 (QD 1); 4 — example of a rabbit OCT, 1 week after administration of a 10% solution of QD CdTe / Cd MPA 710 (QD 1).

Таблица З.	Показатели латентности	волн ЭРГ
------------	------------------------	----------

Table 3. Indicators latency of ERG

	Палочковый ответ / Rod response Латентность (мс) / Latency (ms)		Максимальный ответ / Maximum response Латентность (мс) / Latency (ms)		Колбочковый ответ / Cone response Латентность (мс) / Latency (ms)	
	а-волна / a-wave	b-волна / b-wave	а-волна / a-wave	b-волна / b-wave	а-волна / a-wave	b-волна / b-wave
KT/QD 10 %	40,5 ± 15,5	70,4 ± 7,5	30,3 ± 9,4	60,6 ± 10,4	20,1 ± 11,2	68,5 ± 11,5
KT/QD 0,1 %	35,3 ± 5,3	45,6 ± 5,1	15,0 ± 2,5	40,0 ± 4,3	12,5 ± 3,3	34,0 ± 3,5
KT/QD 0,01 %	20,0 ± 7,3	52,0 ± 3,3	15,5 ± 2,1	42,0 ± 3,1	10,5 ± 6,3	31,0 ± 3,6
KT/QD 0,01 % + ванкомицин/vancomycin	24,6 ± 5,5	53,5 ± 2,4	19,7 ± 5,1	37,0 ± 2,5	13,1 ± 3,2	35,5 ± 4,5
KT/QD 0,01 % + цефтазидим/ceftazidime	20,0 ± 7,3	59,5 ± 7,3	14,5 ± 2,1	38,0 ± 5,3	19,5 ± 6,2	41,0 ± 5,6
Физраствор/BSS	21,5 ± 4,5	49,1 ± 6,5	20,4 ± 2,3	39,0 ± 4,3	15,1 ± 4,1	29,5 ± 3,3

V.O. Ponomarev, V.N. Kazaykin, A.V. Lizunov, A.S. Vokhmintsev, I.A. Vainshtein, S.V. Dezhurov

Contact information: Lizunov Alexandr V. dnmt.oncology@gmail.com

483

Таблица 4. Показатели амплитуды волн ЭРГ

Table 4. Indicators of the amplitude of ERG

	Палочковый ответ / Rod response Амплитуда (мкВ) / Amplitude (µV)		Максимальный ответ / Maximum response Амплитуда (мкВ) / Amplitude (µV)		Колбочковый ответ / Cone response Амплитуда (мкВ) / Amplitude (µV)	
	а-волна / a-wave	b-волна / b-wave	а-волна / a-wave	b-волна / b-wave	а-волна / a-wave	b-волна / b-wave
KT/QD 10 %	4,4 ± 5,2	2,5 ± 18,3	2,5 ± 5,2	4,3 ± 7,4	5,3 ± 2,6	6,3 ± 4,6
KT/QD 0,1 %	1,7 ± 2,4	11,3 ± 5,3	15,3 ± 7,5	104,3 ± 10,1	5,0 ± 3,6	29,5 ± 12,8
KT/QD 0,01 %	14,0 ± 6,4	66,5 ± 12,2	43,6 ± 7,6	214,3 ± 11,7	10,6 ± 1,5	67,0 ± 5,7
KT/QD 0,01 % + ванкомицин/vancomycin	9,0 ± 5,3	71,5 ± 7,4	44,3 ± 6,1	213,3 ± 12,6	12,6 ± 7,5	62,7 ± 4,3
KT/QD 0,01 % + цефтазидим/ceftazidime	13,0 ± 6,1	57,5 ± 9,4	23,6 ± 6,1	207,3 ± 10,7	5,2 ± 3,5	16,7 ± 7,1
Физраствор/ BSS	11,4 ± 6,2	75,5 ± 7,4	43,7 ± 2,6	201,3 ± 8,4	13,6 ± 6,4	65,0 ± 5,7



484





Рис. 8. 1 — пример фотографии переднего отрезка глаза кролика через 1 неделю после введения 0,1 % раствора КТ СdTe/Cd MPA 710 (КТ2); 2 — пример ОКТп глаза кролика через 1 неделю после введения 0,1 % раствора КТ CdTe/Cd MPA 710 (КТ2); 3 — пример ОКТа глаза кролика через 1 неделю после введения 0,1 % раствора КТ CdTe/Cd MPA 710 (КТ2); 4 — пример ультрасонографии глаза кролика через 1 неделю после введения 0,1 % раствора КТ CdTe/Cd MPA 710 (КТ2); 4 — пример ультрасонографии глаза кролика через 1 неделю после введения 0,1 % раствора КТ CdTe/Cd MPA 710 (КТ2);

Fig. 8.1 — an example of a photograph of the anterior segment of a rabbit's eye 1 week after the injection of 0.1% solution of QD CdTe / Cd MPA 710 (QD 2); 2 — example of OCTp of a rabbit eye 1 week after administration of 0.1% solution of QD CdTe / Cd MPA 710 (QD 2); 3 — example OCT3 of a rabbit eye 1 week after administration of 0.1% solution of QD CdTe / Cd MPA 710 (QD 2); 4 — example of ultrasonography of a rabbit eye 1 week after administration of 0.1% QD solution CdTe / Cd MPA 710 (QD 2).

максимального и колбочкового отклика (табл. 3, 4).

Кроликам третьей группы вводили растворы КТ CdTe/Cd MPA 710 (КТ3) в дозировке 0,01 % / 0,1 мл (1000-кратное разведение). У данной группы лабораторных животных не было выявлено каких-либо реакций со стороны глазных структур за весь период динамического наблюдения (рис. 9.1, 9.2). Показатели ЭРГ третьей группы соответствовали нормальным, поскольку регистрировался структурный ответ на световые импульсы (табл. 3, 4).

На основании полной ареактивности со стороны глазных структур данная концентрация КТ в виде 0,01 % раствора была выбрана в качестве исходной для создания биоконъюгатов с исследуемыми АБ (4-я и 5-я группы лабораторных животных).

Кроликам четвертой группы вводили растворы КТ CdTe/ Cd MPA 710 в дозировке 0,01 % / 0,05 мл (1000-кратное разведение) в сочетании с 1 мг / 0.05 мл ванкомицина (КТЗ/В). На седьмой день динамического наблюдения во всех случаях выявлялась локальная гиперрефлективная взвесь в витреальной полости (рис. 10.1), а также незначительная гиперрефлективная взвесь преретинально по данным ОКТз (рис. 10.2). Остальные глазные структуры демонстрировали полную ареактивность. По данным ЭФИ не было выявлено снижения активности структур сетчатки (табл. 3, 4).

В.О. Пономарев, В.Н. Казайкин, А.В. Лизунов, А.С. Вохминцев, И.А. Вайнштейн, С.В. Дежуров Контактная информация: Лизунов Александр Владиленович dnmt.oncology@gmail.com

Оценка офтальмотоксического воздействия квантовых точек и биоконъюгатов на их основе в аспекте...

Четырем кроликам пятой группы вводили растворы КТ CdTe/Cd MPA 710 в дозировке 0,01 % / 0,05 мл (1000-кратное разведение) в сочетании с 2,25 мг / 0,05 мл цефтазидима (КТЗ/Ц). В данной группе было выявлено значительно большее количество гиперрефлективной взвеси в витреальной полости (рис. 10.3) и преретинально (рис. 10.4), тем не менее остальные глазные структуры оставались полностью интактными за весь период наблюдения. По данным ЭФИ было выявлено незначительное снижение амплитуды палочкового и колбочкового ответа с увеличением латентности b-волны колбочкового ответа.

Кролики шестой группы, получившие в качестве инъекции ССР в объеме 0,1 мл, за весь период наблюдения не демонстрировали каких-либо патологических проявлений со стороны структур глаза. По данным ЭФИ отклонений выявлено не было (табл. 3, 4).

обсуждение

В данном исследовании удалость ответить на чрезвычайно важные вопросы, которые интересовали исследователей.

Первый вопрос заключался в определении условно не токсичного для офтальмологических структур диапазона разведений КТ, который в последующих этапах исследований можно будет прецизионно использовать в лабораторных тестах на антиинфекционную активность.

Второй ключевой вопрос состоял в оценке потенциальных физических взаимодействий карбоксильной (-COOH) группы КТ и гидроксильных (-OH) и аминогрупп (-NH₂) колец ван-

комицина и цефтазидима на основании клинических наблюдений и физических тестов.

Третий вопрос, который интересовал исследователей, — это возможность оценки функциональных изменений зрительного анализатора после введения КТ посредством ЭФИ, что отсутствует в доступной литературе.

Авторы надеются, что проведенные эксперименты смогут послужить полезным заделом для активной работы в данном направлении в будущем.

выводы

На основании проведенного синтеза, физико-химического анализа и оценки офтальмотоксического воздействия КТ в чистом виде и биоконъюгатов на их основе на лабораторных животных можно сделать следующие выводы.

1.





Рис. 9. 1 — пример фотографии переднего отрезка глаза кролика через 1 неделю после введения 0,01 % раствора КТ CdTe/Cd MPA 710 (КТЗ); 2 — пример OKTn глаза кролика через 1 неделю после введения 0,01 % раствора КТ CdTe/Cd MPA 710 (КТЗ)

Fig. 9.1 — an example of a photograph of the anterior segment of a rabbit's eye 1 week after the introduction of 0.01% solution of QD CdTe / Cd MPA 710 (QD 3); 2 — example of OCT of a rabbit eye 1 week after administration of 0.01% solution of QD CdTe / Cd MPA 710 (QD 3).

1. Синтезирован водный коллоидный 10 мас. % раствор КТ CdTe/Cd MPA 710, стабилизированных меркаптопропионовой кислотой (КТ1). Приготовлены растворы со 100- (КТ2) и 1000-кратным (КТ3) разведением в сбалансированном солевом растворе, а также биоконъюгаты с ванкомицином (КТ3/В) и цефтазидимом (КТ3/Ц).

2. Выполнена аттестация параметров оптического поглощения и люминесценции исследуемых растворов КТ, АБ и их биоконъюгатов. Экспериментально подтверждено фотовозбуждение синтезированных КТ в видимой области спектра при незначительном изменении положения максимума и полуширины полосы ФЛ. Обнаружено тушение наблюдаемой фотолюминесценции в биоконъюгатах.

3. Показано, что край ОП разработанных биоконъюгатов определяется используемым антибиотиком.

2021;18(3):476-487

V.O. Ponomarev, V.N. Kazaykin, A.V. Lizunov, A.S. Vokhmintsev, I.A. Vainshtein, S.V. Dezhurov Contact information: Lizunov Alexandr V. dnmt.oncology@gmail.com



Рис. 10. 1 — пример ультрасонографии глаза кролика через 1 неделю после введения 0,1 % раствора СdTe/Cd MPA 710 в сочетании с 1 мг / 0,05 мл ванкомицина (КТЗ/В); 2 — пример ОКТз глаза кролика через 1 неделю после введения 0,1 % раствора КТ СdTe/ С МРА 710 в сочетании с 1 мг / 0,05 мл ванкомицина (НТЗ/В); 3 — пример ультрасонографии глаза кролика через 1 неделю после введения 0.1 % раствора КТ CdTe/Cd MPA 710 в сочетании с 2,25 мг / 0,05 мл цефтазидима (КТЗ/Ц); 4 — пример ОКТз глаза кролика через 1 неделю после введения 0,1 % раствора КТ CdTe/Cd MPA 710 в сочетании с 2,25 мг / 0,05 мл цефтазидима (КТЗ/Ц)

Fig. 10. 1 — example of ultrasonography of a rabbit eye 1 week after administration of 0.1% CdTe / Cd MPA 710 solution in combination with 1 mg / 0.05 ml vancomycin (QD 3 \ B); 2 -example of OCT 3 of a rabbit eye 1 week after administration of 0.1% solution of QD CdTe / Cd MPA 710 in combination with 1 mg / 0.05 ml of vancomycin (QD 3 \ B); 3 - example of ultrasonography of a rabbit eye 1 week after administration of 0.1% solution of QD CdTe / Cd MPA 710 in combination with 2.25 mg / 0.05 ml of ceftazidime (QD 3\ C); 4 - example of OCT3 of a rabbit eye 1 week after administration of 0.1% solution of QD CdTe / Cd MPA 710 in combination with 2.25 mg / 0.05 ml of ceftazidime (QD 3 \ C).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- 1. Barry P., Cordoves L., Gardner S. ESCRS Guidelines for Prevention and Treatment of Endopthalmitis Following Cataract Surgery. Co Dublin: Temple House, Temple Road, Blackrock. 2013:1-22.
- Sim H.E. Kang M.J. Kim J.S. Intravitreal Voriconazole for Treatment of Bilateral En-2. dogenous Candida Chorioretinitis. Case Rep Ophthalmol. 2020;11:402-410. DOI: https://doi.org/10.1159/000508912
- AlBloushi A., Almousa A., Alkheraiji N. Postpartum Endogenous Candida Endophthalmitis. 2019;26(2):110-113. DOI: 10.4103/meajo.MEAJO_284_18
- Babalola O. E. Intravitreal linezolid in the management of vancomycin-resistant enterococcal endophthalmitis. Am J Ophthalmol Case Rep. 2020;20:100974. DOI: 10.1016/j.ajoc.2020.100974
- Dave V., Pathengay A., Nishant K. Clinical presentations, risk factors and outcomes of ceftazidime-resistant Gram-negative endophthalmitis. Clinical and Experimental Ophthalmology. 2016;45(3):2-7. DOI: 10.1111/ceo.12833

В то же время оптические свойства гибридных структур КТ/ АБ в длинноволновой области формируются процессами именно в квантовых точках. Обнаруженное сочетание параметров позволяет применять созданные биоконъюгаты на основе КТ CdTe/Cd MPA 710 с ванкомицином и цефтазидимом при фотовозбуждении в видимой области спектра.

4. Нативный 10 % раствор исследуемых КТ офтальмотоксичен в исследуемой группе.

5. Растворы КТ, начиная со 100-кратного разведения и выше, не вызывают патологических реакций со стороны глазных структур у исследуемых животных и не обладают офтальмотоксическим действием.

6. Потенциальные биоконъюгаты на основе исследуемых АБ и КТ демонстрируют свою ареактивность и безопасность на основании клинических и функциональных методов исследования.

7. Синтезированные типы КТ CdTe/Cd MPA 710 можно рассматривать в качестве потенциальных кандидатов для проведения следующего этапа исследования — оценки антиинфекционной активности.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Пономарев В.О. — научное редактирование, написание текста, оформление библиографии;

Казайкин В.Н. — научное редактирование; Лизунов А.В. — написание текста, техническое

редактирование;

Вохминцев А.С. — научное редактирование, написание текста:

Вайнштейн И.А. — научное редактирование, написание текста;

Дежуров С.В. — научное редактирование, написание текста.

- Терещенко А.В., Трифаненкова И.Г., Окунева М.В. Грибковый эндофтальмит. Офтальмохирургия. 2019;2:70-75. [Tereshchenko A.V., Trifanenkova I.G., Okuneva M.V. Fungal endophthalmitis. Ophthalmosurgery = Oftal'mokhirurgiya. 2019;2:70-75 (In Russ.)]. DOI: 10.25276/0235-4160-2019-2-70-75
- Read A.F., Woods R.J. Antibiotic resistance management. Evol. Med. Public Health. 2014;14(1):147. DOI: 10.1093/emph/eou024
- Tedersoo L., Sanchez-Ramirez S., Koljalg U. High-level classification of the Fungi and a tool for evolutionary ecological analyses. Fungal Diversity. 2018;90:135-159. DOI: 10.1007/s13225-018-0401-0
- Rao N.A., Hidayat A.A. Endogenous mycotic endophthalmitis: variations in clinical and histopathologic changes in candidiasis compared with aspergillosis. Am. J. Ophthalmol. 2001;3(2):244-251. DOI: 10.1016/s0002-9394(01)00968-0
- 10. No authors listed. The antibiotic alarm. Nature, 2013:495(7440):14. DOI: 10.1038/495141a

В.О. Пономарев, В.Н. Казайкин, А.В. Лизунов, А.С. Вохминцев, И.А. Вайнштейн, С.В. Дежуров

Контактная информация: Лизунов Александр Владиленович dnmt.oncology@gmail.com

Оценка офтальмотоксического воздействия квантовых точек и биоконъюгатов на их основе в аспекте...

486

487

- 11. Viswanathan V.K. Off-label abuse of antibiotics by bacteria. *Gut. Microbes.* 2014;5(1):3–4. DOI: 10.4161 / gmic.28027
- Schimel A.M., Miller D., Flynn H.W., Jr Endophthalmitis isolates and antibiotic susceptibilities: a 10-year review of culture-proven cases. Am J Ophthalmol 2013;156:50–52. DOI: 10.1016/j.ajo.2013.01.027
- Gentile R.C., Shukla S., Shah M. Microbiological spectrum and antibiotic sensitivity in endophthalmitis: a 25-year review. *Ophthalmology*. 2014;121:1634–1642. DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.02.001
- Sheng Y, Sun W., Gu Y. Endophthalmitis after cataract surgery in China, 1995– 2009. J Cataract Refract Surg. 2011;37:1715–1722. DOI: 10.1016/j.jcrs.2011.06.019
- Wong T.Y., Chee S.P. The epidemiology of acute endophthalmitis after cataract surgery in an Asian population. *Ophthalmology*. 2004;111:699–705. DOI: 10.1016/j. ophtha.2003.07.014
- Alivisatos A.P. Semiconductor clusters, nanocrystals, and quantum dots. Science. 1996;271:933–937. DOI: 10.1126/science.271.5251.933
- Weller H. Quantum size colloids: From size-dependent properties of discrete particles to self-organized superstructures. *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.* 1998;3:194– 199. DOI: 10.1016/S1359-0294(98)80013-7
- Weng J., Song X., Li L. Highly luminescent CdTe quantum dots prepared in aqueous phase as an alternative fluorescent probe for cell imaging. *Talanta*. 2006;70:397– 402. DOI: 10.1016/j.talanta.2006.02.064

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

АО «Екатеринбургский центр МНТК "Микрохирургия глаза"» Пономарев Вячеслав Олегович

кандидат медицинских наук, врач-офтальмохирург, заведующий диагностическим отделением

ул. Академика Бардина, 4а, Екатеринбург, 620149, Российская Федерация https://doi.org/0000-0002-2353-9610

АО «Екатеринбургский центр МНТК "Микрохирургия глаза"» Казайкин Виктор Николаевич доктор медицинских наук, заведующий витреоретинальным отделением г. Але голима Болринских варк, заведующий витреоретинальным отделением

ул. Академика Бардина, 4а, Екатеринбург, 620149, Российская Федерация https://doi.org/0000-0001-9569-5906

АО «Екатеринбургский центр МНТК "Микрохирургия глаза"» Лизунов Александр Владиленович врач-офтальмолог

ул. Академика Бардина 4А, Екатеринбург, 620149, Российская Федерация https://doi.org/0000-0001-7019-3002

ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина» Вохминцев Александр Сергеевич кандидат физико-математических наук, доцент ул. Мира, 32, Екатеринбург, 620078, Российская Федерация https://doi.org/0000-0003-2529-3770

ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина» Вайнштейн Илья Александрович доктор физико-математических наук, профессор ул. Мира, 32, Екатеринбург, 620078, Российская Федерация

https://doi.org/0000-0002-5573-7128 ФГУП «Научно-исследовательский институт прикладной акустики»

Дежуров Сергей Валерьевич научный сотрудник ул. 9 Мая, 7А, г. Дубна, Московская область, 141980, Российская Федерация

ул. 9 Мая, 7А, г. Дубна, Московская область, 141980, Российская Федераци https://doi.org/0000-0002-4002-2197

- Courtney C.M., Goodman S.M., Nagy T.A., Levy M., Bhusal P., Madinger N.E. Potentiating antibiotics in drug-resistant clinical isolates via stimuliactivated superoxide generation. *Sci. Adv.* 2017;3(10):1–10. DOI: 10.1126/ sciadv.170177
- Courtney C.M., Goodman S.M., McDaniel J.A., Madinger N.E., Chatterjee A., Nagpal P. Photoexcited quantum dots for killing multidrug-resistant bacteria. *Nat. Mater.* 2016;15:529–534. DOI: 10.1038/nmat4542
- Wang J., Long Y., Zhang Y. Preparation of Highly Luminescent CdTe/CdS Core/ Shell Quantum Dots. Chem. Phys. Chem. 2009;10:680–685. DOI: https://doi. org/10.1002/cphc.200800672
- Jo J.H., Jo D.Y., Lee S.H. InP-Based Quantum Dots Having an InP Core, Composition-Gradient ZnSeS Inner Shell, and ZnS Outer Shell with Sharp, Bright Emissivity, and Blue Absorptivity for Display Devices. ACS Applied Nano Materials. 2020;3(2):1972–1980. DOI: 10.1021/acsanm.0c00008
- Pong B.K., Trout B.L., LeeLangmuir J. Y. Modified Ligand-Exchange for Efficient Solubilization of CdSe/ZnS Quantum Dots in Water: A Procedure Guided by Computational Studies. 2008;24(10):5270–5276. DOI: 10.1021/ la703431i
- Sarwat S., Stapleton F., Willcox M. Quantum dots in Ophthalmology: A literature review. Current Eye Research. 2019;1037–1046. DOI: 10.1080/02713683.2019.1660793/

ABOUT THE AUTHORS

Ekaterinburg Eye Microsurgery Center Ponomarev Vjacheslav O. PhD, surgeon, head of Diagnostic department A. Bardin str., 4A, Ekaterinburg, 620149, Russian Federation https://doi.org/0000-0002-2353-9610

Ekaterinburg Eye Microsurgery Center Kazajkin Viktor N. MD, head of Vitreoretinal Department A. Bardin str., 4A, Ekaterinburg, 620149, Russian Federation https://doi.org/0000-0001-9569-5906

Eye Microsurgery Ekaterinburg Center Lizunov Alexandr V. ophthalmologist A. Bardina str., 4A, Ekaterinburg, 620149, Russian Federation https://doi.org/0000-0001-7019-3002

Ural Federal University named after the first President of Russia B.N. Yeltsin Vokhmintsev Alexander S. PhD on Phys. and Math., Associate Professor Mira str., 32, Vekaterinburg, 620078, Russian Federation https://doi.org/0000-0003-2529-3770

Ural Federal University named after the first President of Russia B.N. Yeltsin Weinstein Ilya A. Dr. on Phys. and Math., Professor, senior researcher Mira str., 32, Yekaterinburg, 620078, Russian Federation https://doi.org/0000-0002-5573-7128

Applied Acoustic Research Institute Dezhurov Sergey V. researcher May 9 str., 7A, Dubna, Moscow region, 141980, Russian Federation https://doi.org/0000-0002-4002-2197

V.O. Ponomarev, V.N. Kazaykin, A.V. Lizunov, A.S. Vokhmintsev, I.A. Vainshtein, S.V. Dezhurov

Contact information: Lizunov Alexandr V. dnmt.oncology@gmail.com