Оценка офтальмотоксического воздействия квантовых точек InP/ZnSe/ZnS 660 и биоконъюгатов на их основе в аспекте перспектив лечения резистентных эндофтальмитов. Экспериментальное исследование. Часть 2 (1-й этап)

В.О. Пономарев¹ В.Н. Казайкин¹ А.В. Лизунов¹А.С. Вохминцев², И.А. Вайнштейн², С.В. Дежуров³, В.В. Марышева⁴¹ АО «Екатеринбургский центр МНТК «Микрохирургия глаза»
ул. Академика Бардина, 4а, Екатеринбург, 620149, Российская Федерация² ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»
ул. Мира, 32, Екатеринбург, 620078, Российская Федерация³ ФГУП «Научно-исследовательский институт прикладной акустики»
ул. 9 Мая, 7а, Дубна, Московская область, 141980, Российская Федерация⁴ ООО «Здоровье животных»
ул. Волгоградская, 86, Екатеринбург, 620146, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2021;18(4):876–884

Проблема химио/антибиотикорезистентности в современной медицине остается актуальной. Чувствительность микроорганизмов (МО) определяет спектр используемых препаратов, что в итоге влияет на эффективность лечения и прогноз для пациента. Однако с учетом процесса адаптации отдельных штаммов МО бесконтрольное использование антибиотиков неминуемо приводит к поддержанию 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. В данной статье представлен процесс экспериментального создания и паспортизации, оценки физико-химических свойств квантовых точек, а также биологических нанокопюгатов в качестве варианта преодоления антибиотикорезистентности отдельных штаммов микроорганизмов при лечении инфекционно-воспалительной патологии в офтальмологии, в частности эндофтальмита. На животной модели также продемонстрирована безопасность использования растворов квантовых точек InP/ZnSe/ZnS 660 при интравитреальном введении в чистом виде и при совместном использовании 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., Марышева В.В. Оценка офтальмотоксического воздействия квантовых точек InP/ZnSe/ZnS 660 и биоконъюгатов на их основе в аспекте перспектив лечения резистентных эндофтальмитов. Экспериментальное исследование. Часть 2 (1-й этап). *Офтальмология*. 2021;18(4):876–884. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-4-876-884>

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

Конфликт интересов отсутствует

Evaluation of the Ophthalmotoxic Effect of Quantum Dots InP/ZnSe/ZnS 660 and Bioconjugates Based on Them in Terms of the Prospects for the Treatment of Resistant Endophthalmitis. Experimental Research. Part 2 (Stage 1)

V.O. Ponomarev¹, V.N. Kazaykin¹, A.V. Lizunov¹, A.S. Vokhmintsev², I.A. Vainshtein², S.V. Dezhurov³, V.V. Marysheva⁴

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

Mira str., 32, Yekaterinburg, 620078, Russian Federation

³ Applied Acoustic Research Institute

May 9 str., 7A, Dubna, Moscow region, 141980, Russian Federation

⁴ Animal Health LLC

Volgogradskaya str., 86, Yekaterinburg, 620146, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2021;18(4):876–884

The problem of chemo/antibiotic resistance in modern medicine remains relevant today. The sensitivity of microorganisms (MO) determines the range of drugs used, which ultimately affects the effectiveness of treatment and the prognosis for the patient. However, taking into account the adaptation process of individual strains of MO, the uncontrolled use of antibiotics will inevitably lead to the maintenance of the so-called crisis of antibiotic resistance throughout the world, as well as the formation of a vicious circle that reduces the functional and anatomical outcomes of the treatment of any inflammatory diseases, including ophthalmological ones. This article presents the process of experimental creation and certification, assessment of the physicochemical properties of quantum dots, as well as biological nanoconjugates as an option for overcoming the antibiotic resistance of certain strains of microorganisms in the treatment of infectious and inflammatory pathology in ophthalmology, in particular endophthalmitis. Also, an animal model has demonstrated the safety of using InP / ZnSe / ZnS 660 quantum dot solutions for intravitreal administration in pure form and in combination with antibiotics.

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

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 InP/ZnSe/ZnS 660 and Bioconjugates Based on Them in Terms of the Prospects for the Treatment of Resistant Endophthalmitis. Experimental Research. Part 2 (Stage 1). *Ophthalmology in Russia*. 2021;18(4):876–884. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-4-876-884>

Financial Disclosure: No author has a financial or property interest in any material or method mentioned

There is no conflict of interests

АКТУАЛЬНОСТЬ

Эндофтальмит (ЭФ) — многофакторное, как правило, инфекционное воспаление внутренних оболочек глазного яблока, являющееся одним из самых грозных офтальмологических заболеваний, способных привести к функциональной гибели или полной анатомической утрате зрения в кратчайшие сроки.

Существующие стандарты лечения, направленные на уничтожение возбудителя инфекции (бактерии, грибы, реже вирусы и др.), сочетают хирургическую эвакуацию патологического субстрата из полостей глаза с подведением антиинфекционных агентов к очагу воспаления путем интравитреальных и/или внутрикамерных инъекций [1].

Однако проблемы, связанные с кризисом резистентности к антиинфекционным агентам во всем мире [2–11], требуют поиска новых методов лечения химиорезистентных случаев инфекционных заболеваний органа зрения в кратчайшие сроки [12–15].

Особый интерес в данном аспекте представляют собой квантовые точки (КТ). КТ имеют характерные размеры от единиц до 100 нм, в которых значительная доля атомов (порядка 1 % [16]) находится на поверхности наночастиц (НЧ), вследствие этого они обладают повышенной реакционной способностью и присоединяют (отдают) атомы окружения. Квантовые точки — наноразмерные кристаллы сферической или эллиптической формы в виде наностержней и нанооболочек, а также в виде структур типа «нанориса», «нанозвезд» или «наноклеток» [17]. Пространственное ограничение движения носителей заряда в КТ приводит к квантово-размерному эффекту, выражающемуся в дискретной структуре электронных уровней. При попадании на КТ фотонов света в них может возникать плазмонный резонанс (ПР) за счет возбуждения на границе раздела сред локализованных поверхностных плазмон-поляритонов (ППП). Возникновение ППП связано с взаимодействием электромагнитного поля с плазмой свободных электронов в металле (полупроводнике) НЧ.

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

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

Evaluation of the Ophthalmotoxic Effect of Quantum Dots InP/ZnSe/ZnS 660 and Bioconjugates Based...

Для снижения токсичности КТ их покрывают, например, полимерной оболочкой, которая может усиливать ПР. Оболочек может быть несколько, вследствие этого появляется и несколько границ раздела сред, усиливающих ПР. С точки зрения интенсивности свечения лучшие КТ — это те, которые имеют наибольший квантовый выход и время флуоресценции.

Преимущество КТ над другими флуорофорами состоит в их уникальных оптических свойствах: высокой фотостабильности и квантовом выходе, широком спектре частот поглощения, возможности перестройки узкого спектра частот эмиссии, чистоте возможных цветов свечения.

К наиболее важным характеристикам КТ относятся спектр поглощения (КТ представляет собой акцептор, А) и излучения (КТ — донор, Д) света. Данные характеристики КТ существенно зависят от химического состава ядра и оболочек, отношения их диаметров при заданной длине волны падающего света.

В настоящее время выполнен большой объем исследований, в которых изучались различные аспекты, связанные с применением НЧ (микрочипы, MEMS-технологии, переход к квазинульмерным (0D) наноструктурам — квантовым точкам и квантовым кольцам), нанобиотехнологии (биосенсорика, геномика, визуализация, фототермолиз раковых клеток, адресная доставка лекарственных средств, усиление иммунного ответа, антиинфекционные свойства и др.) для создания солнечных элементов и фотодетекторов [18, 19]. Полученные результаты стали основой для активного использования КТ в различных областях наномедицины в диагностических и терапевтических целях [18]. Например, обнаружение локального разогрева области нахождения НЧ при облучении наносекундными импульсами лазера, который можно использовать для адресной фотодеструкции раковых клеток (фототермолиз) [20]. Было также обнаружено, что для эффективного использования КТ в биомедицине необходимо, чтобы резонансы НЧ в оптическом диапазоне попадали в «окно прозрачности» биотканей [21]. В связи с этим на этапе синтеза КТ требуется спектральная настройка НЧ, осуществляемая за счет выбора соответствующей формы, размера, металла (полупроводника), толщины оболочки (оболочек), выбора типа функционализации поверхности лигандами. Известны примеры успешного решения данной задачи. Например, синтезированы НЧ для люминесцентного обнаружения нитроароматических соединений [22], а также НЧ, позволившие повысить чувствительность методов и средств измерения оптической микроскопии [23].

Полупроводниковые КТ обычно синтезируют из элементов групп II–VI или III–V периодической таблицы, например CdSe, CdTe, InAs. Для повышения эффективности флуоресценции применяют структуру типа ядро/оболочка. Оболочку выполняют из другого полупроводника, она имеет более широкую запрещенную зону, например CdS, ZnS. Введение оболочки (силанизация)

значительно улучшает флуоресцентные свойства КТ и химическую устойчивость, обеспечивает возможность функционализации поверхности КТ для обеспечения коллоидной стабильности и биосовместимости, снижает токсичность КТ. Функционализация КТ определяет их биосовместимость и проводится тиолированными молекулами полиэтиленгликоля (ПЭГ), полиэтиленамином, олигонуклеотидами, иммуноглобулинами, пептидами, полисахаридами, липидами и т.д.

Кроме того, под действием света КТ способны генерировать возбужденные электроны через запрещенную зону (энергетическая щель), тем самым запуская, при необходимости, каскад окислительно-восстановительных реакций. При взаимодействии с атомарным кислородом КТ выступают в виде донора свободных электронов, приводя к формированию одной из разновидностей активных форм кислорода (АФК) — супероксидному радикалу ($O_2^{\cdot -}$). Свободные радикалы в норме присутствуют в клетках бактерий и грибов в малых концентрациях и участвуют в дыхательном цикле. В свою очередь, функцию защиты от переизбытка АФК выполняют супероксиддисмутаза (СОД) и каталаза. Попавшие в микроорганизмы КТ выступают в роли супероксидистителей (по вышеописанной схеме), приводя к окислению внутриклеточных кластеров металлов (железо, сера и др.) и соответственно ядерному аппарату клеток [24, 25].

На основании вышеизложенного **целью работы** явился синтез, исследование оптических и фотолюминесцентных характеристик, а также оценка офтальмотоксического воздействия второго типа КТ InP/ZnSe/ZnS 660 и биоконъюгатов на их основе для последующего потенциального использования в лечении химиорезистентных ЭФ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Синтез КТ InP/ZnSe/ZnS 660

На основании технического задания, учитывающего спектральные и физико-химические характеристики КТ, способных к генерации супероксидных радикалов, изложенного в первой части работы [26], в ФГУП «НИИ прикладной акустики» (г. Дубна Московской области) производился непосредственный синтез второго типа исследуемых КТ InP/ZnSe/ZnS 660.

Реактивы, используемые при синтезе, были следующими: 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 %). Спектры поглощения образцов измеряли с помощью спектрофотометра UV-Vis-NIR Cary 5000 (шаг 1 нм), люминесцентные свойства — спектрофлуориметра HORIBA Fluorolog-3. Непосредственный синтез InP/ZnSe/ZnS выполняли по известной методике [27]. Солюбилизацию в водную фазу выполняли с применением 3-меркаптопропионовой кислоты. Экспорт

растворов заказчику осуществлялся в стерильном состоянии. Характеристики коллоидных КТ и условия их хранения приведены в таблице 1.

Приготовление биоконъюгатов

Исходными были взяты нативные 10 % масс. растворы КТ в объемах 0,1 мл (раствор КТ1), которые были разведены с помощью аналитической мерной пипетки сбалансированным солевым раствором (ССР) до концентраций 0,1 % масс. (100-кратное разведение, раствор КТ2), 0,01 % масс. (1000-кратное разведение, раствор КТ3). Стандартные разведения лиофилизата Ванкомицина 1000 мг и Цефтазидима 1000 мг довели 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 КТ3 с В (раствор КТ3/В) и Ц (раствор КТ3/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 производят их взбалтывание.

Регистрация спектров оптического поглощения (ОП) и фотолюминесценции (ФЛ)

Аттестацию абсорбционных и фотолюминесцентных характеристик КТ в различных концентрациях, биоконъюгатов на основе КТ и антибиотиков (АБ) выполняли на приборной базе университетского научно-образовательного центра «Наноматериалы и нанотехнологии» (НОЦ Нанотех) УрФУ.

Спектры ОП образцов регистрировались на спектрофотометре Shimadzu UV-2450 при комнатной температуре. Исследуемые образцы помещали в кварцевую кювету с длиной оптического пути 1 см. Шаг сканирования составлял 0,5 нм.

Спектры ФЛ регистрировали с помощью флуоресцентного спектрометра Perkin Elmer LS55 при комнатной температуре. Исследуемые образцы помещали

в кварцевый капилляр с внутренним диаметром 1 мм. Скорость сканирования составляла 120 нм/мин, спектральная ширина щелей возбуждающего и регистрирующего монохроматоров — 10 нм.

Объекты исследования

В группу исследования вошло 12 самцов (24 глаза) новозеландских кроликов, весом от 3 до 3,2 кг (в среднем $3,10 \pm 0,35$ кг), в возрасте от 2 до 3,5 месяца (в среднем $2,80 \pm 0,35$ месяца). Работа с лабораторными животными проводилась согласно принципам этического кодекса, «Директива 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза». Кролики были разделены на 6 групп (по 2 кролика в каждой).

Кроликам из I–III групп вводили растворы КТ1–КТ3 соответственно; кроликам IV и V групп — КТ3/В и КТ3/Ц соответственно. Кролики VI группы получали инъекции ССР. Во всех случаях объем вещества для интраокулярного введения составлял 0,1 мл.

В правый глаз животных интравитреально вводили исследуемые растворы, левый глаз служил контролем. Всем животным за 1 час до интравитреального введения растворов и через 1 неделю после на обоих глазах выполняли фоторегистрацию переднего отрезка (ФПО), оптическую когерентную томографию заднего отрезка (ОКТ), ультразвуковую сонографию (УЗИ), электрофизиологическое исследование (ЭФИ).

ФПО производили с помощью модульной фотоцелевой лампы BQ 900, Haag-Streit (Швейцария). Подопытных животных туго пеленали, ассистент фиксировал голову кролика у лобного упора прибора, после этого осуществлялась фотофиксация.

ОКТ осуществляли с использованием оптического когерентного томографа Optovue RTVue-100 (США). Позиционирование кролика происходило по схожему с фоторегистацией принципу, оператор выполнял исследование в режиме radial lines для заднего отрезка глаза.

УЗИ выполняли с помощью ультразвукового офтальмологического В-сканера Tomey UD-8000 (Япония).

Таблица 1. Технические характеристики КТ InP/ZnSe/ZnS 660

Table 1. Technical characteristics of QD InP/ZnSe/ZnS 660

Характеристика	Значение / Value
Форма поставки / Delivery form	Дисперсия / Dispersion
Концентрация / Concentration	10 % масс.
Объем / Volume	100 мл / ml
Растворитель / Solvent	Вода / H ₂ O
Свойства поверхности / Surface properties	Меркаптопропионовая кислота, функциональные группы -COOH. Противоинион тетраметиламмоний / Mercaptopropionic acid, functional groups -COOH. The counterion is tetramethylammonium
Квантовый выход / Quantum output	13 %
Длина волны флуоресценции / Fluorescence wavelength	660 нм / nm
Ширина пика на полувысоте / Peak FWHM	80 нм / nm
Срок хранения / Shelf life	12 месяцев / months
Условия хранения / Storage conditions	В плотно закрытой таре, при +4 °С, влажность 20–80 % / In a tightly closed container, at +4 °C, humidity 20–80 %

После тугого пеленания на контактную поверхность датчика наносили гель, исследование производили путем наложения контактной части датчика на верхнюю и нижнюю поверхность волосистой части верхнего и нижнего века подопытного животного в шести меридианах.

ЭФИ осуществляли с использованием прибора ER-1000, Tomey (Япония). Для оценки электрофизиологической активности сетчатки производилась бинокулярная регистрация Ganzfeld-ЭРГ по программе Standard EGR OU. Для регистрации сигнала использовали ERG-Jet контактные линзы-электроды с золотым кольцом в качестве проводника, отрицательные электроды были представлены «электродами-кнопками», размещенными на предварительно очищенной коже латерального угла глаза соответственно. Исследование проводили двукратно: до интравитреального введения и спустя неделю после

него. Для тестируемой группы была определена относительная норма, которая совпадала с данными первой части исследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Оптические и люминесцентные свойства КТ InP/ZnSe/ZnS и их биоконъюгатов

На рисунке 1 изображены спектры ФЛ раствора КТ1 при возбуждении в видимой области спектра, нормированные на свою максимальную интенсивность. Видно, что при изменении длины волны возбуждения от 400 до 550 нм положение максимума ФЛ смещается от 659 до 667 нм, а полуширина остается постоянной — 80 ± 1 нм. Представленные результаты свидетельствуют о процессах фотовозбуждения исследуемых КТ в видимом спектральном диапазоне.

На рисунке 2 показаны спектры ФЛ и ОП исследуемых растворов и их биоконъюгатов. Из рисунка 2а видно, что для растворов КТ1–КТ3 и их биоконъюгатов КТ3/В и КТ3/Ц наблюдается полоса ФЛ с максимумом в области 660 нм, при этом интенсивность ФЛ уменьшается при их разбавлении ССР и растворами антибиотиков соответственно. Для растворов ССР, В и Ц свечение в области 660 нм не регистрируется.

Из рисунка 2б следует, что в ряду растворов КТ1–КТ3 граница резкого увеличения оптической плотности сдвигается в область коротких длин волн от 725 до 250 нм и для ССР регистрируется в области 210 нм. Для растворов КТ2 наблюдаются полосы экситонного поглощения в области 600 нм [28, 29]. В то же время для раствора КТ3 регистрируются также полосы ОП при 325 и 275 нм, обусловленные абсорбцией ультрафиолетового излучения оболочками ZnSe и ZnS, соответственно [29–31]. Для биоконъюгатов КТ3/В и КТ3/Ц граница резкого увеличения ОП в области 350 и 400 нм формируется растворами используемых антибиотиков. В длинноволновой области доминируют процессы ОП в КТ, что согласуется

Рис. 1. Нормированные спектры ФЛ раствора КТ1 при различных длинах волн возбуждения

Fig. 1. Normalized PL spectra of QD 1 solution at different excitation lengths

а

б

Рис. 2. Спектры ФЛ (а) и ОП (б) исследуемых растворов и их биоконъюгатов

Fig. 2. PL (a) and OP (b) spectra of the investigated solutions and their bioconjugates

с предыдущим исследованием биоконъюгатов с КТ CdTe/Cd [26].

Таким образом, отмеченное сочетание абсорбционных и люминесцентных свойств отдельных компонент в исследуемых биоконъюгатах способствует их применению в офтальмологии за счет фотовозбуждения синтезированных КТ InP/ZnSe/ZnS в видимой области спектра.

Оценка офтальмотоксического воздействия КТ InP/ZnSe/ZnS и биоконъюгатов на их основе на лабораторных животных ФПО

Изменения в виде выраженного полнокровия сосудов радужной оболочки были выявлены в случае инъекции нативной 10 % дозы КТ InP/ZnSe/ZnS 660 (КТ1), в остальных случаях изменений со стороны структур переднего отрезка выявлено не было (рис. 3).

ОКТ

При исследовании заднего отрезка глаза во всех случаях была сохранена нормальная анатомия сенсорной сетчатки, однако полное отсутствие локальной гиперрефлективной взвеси в преретинальной области наблюдалось начиная лишь с 1000-кратного (КТ3) разведения квантовых точек (рис. 4).

Рис. 3. Пример фотографий переднего отрезка подопытных животных

Fig. 3. An example of photographs of the anterior segment of experimental animals

Рис. 4. Пример ОНТ заднего отрезка подопытных животных

Fig. 4. An example of OCT of the posterior segment of experimental animals

Рис. 5. Пример В-скана подопытных животных

Fig. 5. An example of B-scanned animals

УЗИ

На ультразвукографических сканах не было выявлено каких-либо отклонений от контрольной группы, за исключением локальной подвижной гиперрефлективной взвеси в нижних отделах витреальной полости у подопытных животных первой группы (КТ1), что связано с наличием остаточного количества КТ в одной из цистерн стекловидного тела, описанного в первой части работы (рис 5).

ЭФИ

По данным электрофизиологического исследования ни у одного животного не было обнаружено выраженного снижения основных показателей электрофизиологической активности сетчатки (рис. 6).

Выводы

На основании проведенного синтеза, исследования оптических и фотолюминесцентных характеристик и оценки офтальмотоксического воздействия КТ InP/ZnSe/ZnS в чистом виде и биоконъюгатов на их основе на лабораторных животных можно сделать следующие выводы.

1. Синтезирован водный коллоидный 10 мас. % раствор КТ InP/ZnSe/ZnS 660, стабилизированных

Рис. 6. Пример ЭФИ подопытных животных

Fig. 6. Example of electrophysiological examination of experimental animals

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 (400–550 нм) при незначительном изменении положения максимума 660 нм и полуширины 80 нм полосы ФЛ. Показана возможность применения разработанных биоконъюгатов на основе КТ InP/ZnSe/ZnS 660 с Ванкомицином и Цефтазидимом в области офтальмологии.

4. Синтезированные КТ InP/ZnSe/ZnS 660 не демонстрируют признаков офтальмотоксического воздействия у подопытных животных во всех исследуемых концентрациях на основании функциональных и клинических методов исследования.

5. Синтезированные типы КТ InP/ZnSe/ZnS 660 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;
 Марышева В.В. — техническое редактирование, написание текста.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Barry P, Cordoves L., Gardner S. ESCRS Guidelines for Prevention and Treatment of Endophthalmitis Following Cataract Surgery. Co Dublin: Temple House, Temple Road, Blackrock. 2013:1–22.
- Read A.F., Woods R.J. Antibiotic resistance management. *Evol. Med. Public Health*. 2014;14(1):147. DOI: 10.1093/emph/eou024
- Bartlett J.G., Gilbert D.N., Spellberg B. Seven ways to preserve the miracle of antibiotics. *Clin. Infect. Dis.* 2013;56(10):1445–1450. DOI: 10.1093/cid / cit070
- No authors listed. The antibiotic alarm. *Nature*. 2013;495(7440):14. DOI: 10.1038/495141a
- Viswanathan V.K. Off-label abuse of antibiotics by bacteria. *Gut. Microbes*. 2014;5(1):3–4. DOI: 10.4161 / gmic.28027
- Luyt C.E., Brecht N., Trouillet J.L., Chastre J. Antibiotic stewardship in the intensive care unit. *Crit. Care*. 2014;18(5):480. DOI: 10.1186/s13054-014-0480-6
- Grzybowski A., Brona P., Kim S.J. Microbial flora and resistance in ophthalmology: a review. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol*. 2017;255(5):851–862. DOI: 10.1007/s00417-017-3608-y
- Miller D. Update on the Epidemiology and Antibiotic Resistance of Ocular Infections. *Middle East Afr. J. Ophthalmol*. 2017;24(1):30–42. DOI: 10.4103/meajo.MEAJO_276_16
- Michael C.A., Dominey-Howes D., Labbate M. The antibiotic resistance crisis: causes, consequences, and management. *Front Public Health*. 2014;2:145. DOI: 10.3389/fpubh.2014.00145
- Piddock L.J. The crisis of no new antibiotics—what is the way forward? *Lancet Infect Dis*. 2012;12(3):249–253. DOI: 10.1016/S1473-3099(11)70316-4
- Lushniak B.D. Antibiotic resistance: a public health crisis. *Public Health Rep*. 2014;129(4):314–316. DOI: 10.1177/003335491412900402
- Hillier R.J., Arjmand P., Rebeck G. Post-traumatic vancomycin-resistant enterococcal endophthalmitis. *J. Ophthalmic Inflamm. Infect*. 2013;3:42. DOI: 10.1186/1869-5760-3-42
- Sharma S., Desai R.U., Pass A.B. Vancomycin-Resistant Enterococcal Endophthalmitis. *Arch. Ophthalmol*. 2010;128(6):794–795. DOI: 10.1001/archophthal-2010.77
- Kansal V., Rahimy E., Garg S. Endogenous methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* endophthalmitis secondary to axillary phlegmon: a case report. *Can. J. Ophthalmol*. 2017;52(3):97–99. DOI: 10.1016/j.jcjo.2016.11.016
- Relhan N., Pathengay A., Schwartz S.G., Flynn H.W. Jr. Emerging Worldwide Antimicrobial Resistance, Antibiotic Stewardship and Alternative Intravitreal Agents for the Treatment of Endophthalmitis. *Retina*. 2017;37(5):811–818. DOI: 10.1097/IAE.0000000000001603
- Галанов А.И. Разработка магнитоуправляемой системы для доставки химиопрепаратов на основе наноразмерных частиц железа. *Сибирский онкологический журнал*. 2008;3(27):50–57. [Galanov A.I. Development of a magnetically controlled system for the delivery of chemotherapy drugs based on nanosized iron particles. *Siberian Journal of Oncology = Sibirskiy onkologicheskii zhurnal*. 2008;3(27):50–57 (In Russ.)].
- Хлебцов Н.Г. Оптика и биофотоника наночастиц с плазмонным резонансом. Квантовая электроника. 2008;38(6):504–529. [Khlebtsov N.G. Optics and biophotonics of nanoparticles with plasmon resonance. *Quantum electronics = Kvantovaya elektronika*. 2008;38(6):504–529. (In Russ.)].
- Хлебцов Н.Г., Дыкман Л.А. Биораспределение и токсичность золотых наночастиц. Российские нанотехнологии. Обзор. 2011;6(1–2):39–59. [Khlebtsov N.G., Dykman L.A. Biodistribution and toxicity of gold nanoparticles. *Russian nanotechnology. Reviews = Russian nanotechnology. Reviews*. 2011;6(1–2):39–59 (In Russ.)].
- Андрусишина И.Н. Наночастицы металлов: способы получения, физико-химические свойства, методы исследования и оценка токсичности. Сучасні проблеми токсикології. 2011;3:5–14. [Andrusishina I.N. Metal nanoparticles: production methods, physicochemical properties, research methods and toxicity assessment. *Current toxicological problems*. 2011;3:5–14 (In Ukr.)].
- Akchurin G.G. Jr., Akchurin G. G., Bogatyrev V. A., Maksimova I. L. ear-infrared laser photothermal therapy and photodynamic inactivation of cells by using gold nanoparticles and dyes *Proc. SPIE*. 2007;6645(66451U):12.
- Олейников В.А., Суханова А.В., Набиев И.Р. Флуоресцентные полупроводниковые нанокристаллы в биологии и медицине. Российские нанотехнологии. 2007;2(1–2):160–173. [Oleinikov V.A., Sukhanova A.V., Nabiev I.R. Fluorescent semiconductor nanocrystals in biology and medicine. *Russian nanotechnology = Rossiyskie nanotekhnologii*. 2007;2(1–2):160–173 (In Russ.)].
- Зырянов Г.В. Визуальное и электрохимическое обнаружение нитросодержащих взрывчатых веществ: монография. Екатеринбург: УрФУ, 2011. 85 с. [Zyryanov G.V. Visual and electrochemical detection of nitrous explosives: monograph Yekaterinburg: UrFU, 2011. 85 p. (In Russ.)].
- Климов В.В. Наноплазмоника. 2-е изд., испр. М.: Физматлит, 2010. 480 с. [Klimov V.V. Nanoplasmonics. 2nd ed., Rev. Moscow: Fizmatlit, 2010. 480 p. (In Russ.)].
- Courtney C.M., Goodman S.M., Nagy T.A., Levy M., Bhusal P., Madinger N.E., Corrella S Detweiler. Potentiating antibiotics in drug-resistant clinical isolates via stimuli-activated superoxide generation. *Sci. Adv*. 2017;3(10):1–10. DOI: 10.1126/sciadv.1701777
- 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
- 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 этап). Офтальмология. 2021;18(3):476–487. [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 = Oftalmologiya*. 2021;18(3):476–487 (In Russ.)]. DOI: 10.18008/1816-5095-2021-3-476-487
- Jo J.H., Jo D.Y., Lee S.H. InP-Based Quantum Dots Having an InP Core, Composition-Gradient ZnSe Inner Shell, and ZnS Outer Shell with Sharp, Bright Emissivity, and Blue Absorptivity for Display Devices. *ACS Applied Nano Material*. 2020;3(2):1972–1980. DOI: 10.1021/acsnano.0c00008
- Savchenko S.S., Weinstein I.A. Inhomogeneous Broadening of the Exciton Band in Optical Absorption Spectra of InP/ZnS Nanocrystals/ *Nanomaterials*. 2019;9(5):716. DOI: 10.3390/nano9050716
- Savchenko S.S., Vokhmintsev A.S., Weinstein I.A. Temperature-induced shift of the exciton absorption band in InP/ZnS quantum dots. *Opt. Mater. Express*. 2017;7(2):354. DOI: 10.1364/OME.7.000354
- Savchenko S.S., Vokhmintsev A.S., Weinstein I.A. Optical properties of InP/ZnS quantum dots deposited into nanoporous anodic alumina. *J. Phys. Conf. Ser*. 2016;741(1):012151. DOI: 10.1088/1742-6596/741/1/012151
- Savchenko S.S., Vokhmintsev A.S., Weinstein I.A. Exciton-Phonon Interactions and Temperature Behavior of Optical Spectra in Core/Shell InP/ZnS Quantum Dots. *Core/Shell Quantum Dots*. Ed. Tong X., Wang Z.M. Springer, 2020. P. 165–196. DOI: 10.1007/978-3-030-46596-4_5

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://orcid.org/0000-0002-2353-9610>

АО «Екатеринбургский центр МНТК «Микрохирургия глаза»
 Казайкин Виктор Николаевич
 доктор медицинских наук, заведующий витреоретинальным отделением
 ул. Академика Бардина, 4а, Екатеринбург, 620149, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0001-9569-5906>

ABOUT THE AUTHORS

Ekatereburg Eye Microsurgery Center
 Ponomarev Vyacheslav O.
 PhD, surgeon, head of diagnostic department
 A. Bardin str., 4A, Ekaterinburg, 620149, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-2353-9610>

Ekatereburg Eye Microsurgery Center
 Kazajkin Viktor N.
 MD, head of vitreoretinal department
 A. Bardin str., 4A, Ekaterinburg, 620149, Russian Federation
<https://orcid.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://orcid.org/0000-0001-7019-3002>

Eye Microsurgery Ekaterinburg Center

Lizunov Alexandr V.

ophthalmologist

A. Bardina str., 4A, Ekaterinburg, 620149, Russian Federation
<https://orcid.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://orcid.org/0000-0003-2529-3770>

Ural Federal University named after the first President of Russia B.N. Yeltsin
 Vokhmintsev Alexander S.

PhD of Phys. and Math., Associate Professor

Mira str., 32, Yekaterinburg, 620078, Russian Federation

<https://orcid.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://orcid.org/0000-0002-5573-7128>

Ural Federal University named after the first President of Russia B.N. Yeltsin
 Weinstein Ilya A.

Dr. of Phys. and Math., Professor, senior researcher

Mira str., 32, Yekaterinburg, 620078, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0002-5573-7128>

ФГУП «Научно-исследовательский институт прикладной акустики»

Дежуров Сергей Валерьевич

научный сотрудник

ул. 9 Мая, 7а, Дубна, Московская область, 141980, Российская Федерация

<https://orcid.org/0000-0002-4002-2197>

Applied Acoustic Research Institute

Dezhurov Sergey V.

researcher

9 May str., 7A, Dubna, Moscow region, 141980, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0002-4002-2197>

ООО «Здоровье животных»

Марышева Виктория Владимировна

заместитель директора

ул. Волгоградская, 86, Екатеринбург, 620146, Российская Федерация

Animal Health LLC

Marysheva Victoria V.

deputy director

Volgogradskaya str., 86, Yekaterinburg, 620146, Russian Federation