

Применение квантовых точек InP/ZnSe/ZnS в лечении экспериментального антибиотикорезистентного эндофтальмита *in vivo*

В.О. Пономарев¹В.Н. Казайкин¹Н.А. Ткаченко¹, А.С. Вохминцев², И.А. Вайнштейн², А.Е. Жданов²¹ АО «Екатеринбургский центр МНТН «Микрохирургия глаза» Министерства здравоохранения Российской Федерации
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 Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2023;20(1):120–127

Цель работы — моделирование экспериментального антибиотикорезистентного эндофтальмита на лабораторных животных с описанием механизмов взаимодействия квантовых точек (КТ) с инфекционным агентом. **Материалы и методы.** Объект исследования — лабораторные новозеландские кролики (2 особи мужского пола, возраст 4 месяца, вес 3,5 кг). Индуктор воспаления — культура внутрибольничного штамма метициллин-резистентного золотистого стафилококка (MR3C), нечувствительного к гликопептидам. Первому кролику было выполнено интравитреальное введение конъюгата на основе 1 мг/0,05 мл ванкомицина в сочетании с 0,5 мкг 0,01 %/0,05 мл водным раствором квантовых точек InP/ZnSe/ZnS 660. Второму кролику выполнено интравитреальное введение 1 мг/0,1 мл ванкомицина. Динамическое наблюдение за течением клинического процесса производилось ежедневно посредством фоторегистрации переднего отрезка и ультразвуковой сонографии. **Результаты.** Конъюгат на основе 1 мг/0,05 мл ванкомицина в сочетании с 0,5 мкг 0,01 %/0,05 мл водного раствора квантовых точек InP/ZnSe/ZnS 660 продемонстрировал высокую антиинфекционную активность в отношении ванкомицин-резистентного MR3C в данной группе исследования. Методом электронной микроскопии показано, что воздействие названного раствора на MR3C описывается одномоментной способностью квантовых точек к тропности в отношении биологических объектов. Спектрофотометрическим методом обнаружена генерация супероксидных радикалов $O_2^{\cdot-}$ в водном растворе КТ при воздействии синего света. **Заключение.** Конъюгаты на основе квантовых точек можно рассматривать как одно из перспективных направлений лечения антибиотикорезистентных эндофтальмитов.

Ключевые слова: бактериальный эндофтальмит, конъюгаты, квантовые точки, антибиотикорезистентность, антиинфекционная активность

Для цитирования: Пономарев В.О., Казайкин В.Н., Ткаченко Н.А., Вохминцев А.С., Вайнштейн И.А., Жданов А.Е. Применение квантовых точек InP/ZnSe/ZnS в лечении экспериментального антибиотикорезистентного эндофтальмита *in vivo*. Офтальмология. 2023;20(1):120–127. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2023-1-120-127>

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

Конфликт интересов отсутствует



Application of InP/ZnSe/ZnS Quantum Dots in the Treatment of Experimental Antibiotic-Resistant Endophthalmitis *in vivo*

V.O. Ponomarev¹, V.N. Kazaykin¹, H.A. Tkachenko¹, A.S. Vokhmintsev², I.A. Vainshtein², A.E. Zhdanov²

¹Eye Microsurgery Ekaterinburg Center

Academician Bardin str., 4A, Yekaterinburg, 620149, Russian Federation

²Ural Federal University named after the First President of Russia B. N. Yeltsin

Mira str., 32, Yekaterinburg, 620002, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2023;20(1):120–127

Purpose: modeling of experimental antibiotic-resistant endophthalmitis on laboratory animals model describing the interaction of quantum dots and a biological organism and its physicochemical and kinetic aspects. **Material and methods.** The object of the study is laboratory New Zealand rabbits (2 male, age 4 months, weight 3.5 kg). The inflammation inducer is the culture of Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus (MRSA). 1 mg/0.05 ml of vancomycin in combination with 0.5 µg (0.01 %)/0.05 ml by a solution of quantum dots InP/ZnSe/ZnS 660 was intravitreally administrated to the first rabbit. 1 mg/0.1 ml of vancomycin was intravitreally administered to the second rabbit. Dynamic observation of the clinical process was performed daily by photo registration of the front segment and ultrasonic sonography. **Results.** The conjugate based on 1 mg/0.05 ml vancomycin coupled with 0.5 µg (0.01 %)/0.05 ml quantum dots InP/ZnSe/ZnS 660 demonstrated high anti-infectious activity against vancomycin-resistant MRSA. It was shown that the effect of the above solution on MRSA is described by the one-time ability of quantum dots by using electron microscopy. The presence of superoxide radicals $O_2^{\cdot-}$ generation in an aqueous solution of quantum dots under the action of blue light has also been proven by spectrophotometric method. **Conclusion.** Conjugates based on quantum dots can be considered as one of the promising directions of treatment of antibiotic-resistant endophthalmitis.

Keywords: bacterial endophthalmitis, conjugates, quantum dots, antibiotic resistance, anti-infective activity

For citation: Ponomarev V.O., Kazaykin V.N., Tkachenko H.A., Vokhmintsev A.S., Vainshtein I.A., Zhdanov A.E. Application of InP/ZnSe/ZnS Quantum Dots in the Treatment of Experimental Antibiotic-Resistant Endophthalmitis *in vivo*. *Ophthalmology in Russia*. 2023;20(1):120–127. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2023-1-120-127>

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

There is no conflict of interests

АКТУАЛЬНОСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эндофтальмитом принято называть инфекционный воспалительный процесс, локализованный во внутриглазных пространствах (витреальная полость и/или передняя камера). При этом понятие «инфекционный» подразумевает классическое понимание эпидемических звеньев инфекционного процесса и включает в себя: источник инфекции, механизм передачи и восприимчивый организм. Именно это определение частично проводит грань между эндофтальмитом и увеитом. В случае увеита источник инфекции опосредован через систему иммунологических реакций, а механизм передачи отсутствует.

В случае попадания инфекционного агента (бактерия, грибковый организм, вирусы, простейшие, паразиты) во внутриглазные пространства посредством механизмов передачи при травматическом поражении, оперативном вмешательстве, эндогенном распространении эти внутриглазные пространства, заполненные внутриглазным содержимым (стекловидное тело, влага передней камеры), выступают в роли питательной среды для активного роста и размножения возбудителя инфекции. При этом в борьбе с инфекцией ситуацию отягощает наличие гематофтальмического барьера, выступающего в роли дополнительного препятствия для сторожевых иммунокомпетентных клеток. Такое соотношение фактов в анатомии и физиологии зрительного анализатора выводит проблему эндофтальмита

на уровень, угрожающий зрению. В случае отсутствия высокоэффективного антиинфекционного сопровождения вероятность функциональной и анатомической потери органа близится к 100 % [1].

В офтальмологической практике единственным высокоэффективным путем доставки антиинфекционного агента во внутриглазные пространства является интравитреальная инъекция (ИВИ). При этом в некоторых случаях это можно сделать, минуя этап эвакуации патологического содержимого из витреальной полости посредством витрэктомии [2]. В качестве антиинфекционных средств используют офтальмологические дозировки ванкомицина и цефтазидима в случае бактериальной этиологии процесса, вориконазола и амфотерицина при грибковом поражении интраокулярных структур. В свою очередь, для эксклюзивных вирусных и паразитарных поражений, которые часто сопровождаются коморбидными соматическими состояниями, отсутствуют стандартизированные протоколы лечения [3, 4].

К сожалению, антиинфекционные агенты не всегда способны привести к гарантированному уничтожению возбудителя инфекции по множеству причин. Основные аспекты затрагивают эволюционно-генетические изменения самих микроорганизмов, социально-экономические и общественные тенденции обращения антиинфекционных агентов, а также кризис инноваций [5–13]. Данное явление в широком понимании описывает

проблема так называемой антибиотикорезистентности, хотя это понятие гораздо шире. В связи с этим поиск разумных средств как гарантов уничтожения резистентных возбудителей инфекции становится чрезвычайно оправданным.

Способность к образованию супероксидных радикалов (СОР) $\text{O}_2^{\cdot -}$ заложена в структуре антиинфекционной защиты фагоцитарной системы человеческого организма [14]. В качестве аналога возможно использование квантовых точек (КТ).

КТ представляют собой искусственно создаваемые полупроводниковые структуры нанометрового размера, которые за счет наличия или появления в них неспаренных электронов способны образовывать СОР . Количество вырабатываемых СОР моделируется путем изменения размеров, формы, количества оболочек и других характеристик используемых наномасштабных объектов. При этом КТ обладают высокой антиинфекционной эффективностью в чистом виде, а также в комбинации с антиинфекционными агентами, формируя аддитивные эффекты в отношении высокорезистентной инфекционной флоры. Механизмы действия КТ связаны с возможностью их проникновения через клеточную стенку инфекционного агента с последующим воздействием на внутриклеточные органеллы

посредством реакций суперокисления и/или восстановления с образованием СОР и других продуктов. Клетки, в свою очередь, теряют способность противостоять стандартным антиинфекционным агентам (например, антибиотикам) [15–23].

Существуют работы в области нанотерапии, в которых исследованы механизмы взаимодействия КТ с инфекционным агентом [30] и возможность применения КТ в лечении ряда кожных заболеваний [29]. Однако нам неизвестны работы по применению КТ в лечении глазных заболеваний *in vivo*, что является одним из существенных ограничений для оценки данного направления в области офтальмологии.

На основании вышеизложенного **целью** настоящего исследования явилось моделирование экспериментального антибиотикорезистентного эндофтальмита на лабораторных животных с описанием механизмов взаимодействия КТ с инфекционным агентом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование стандартно проводилось в условиях операционного блока ветеринарной клиники с офтальмологическим профилем ООО «Здоровье животных». Объектом исследования явились лабораторные новозеландские кролики (№ 2) — 2 особи мужского пола. Возраст животных составлял 4 месяца, вес 3,5 кг. Первым этапом на правых глазах животных после тугого пеленания и предварительной эпибьюльбарной анестезии проксиметакаин гидрохлоридом 0,5 % под операционным микроскопом с соблюдением всех правил асептики инициировали острый бактериальный эндофтальмит путем интравитреального введения 0,05 мл культуры инфекционного агента (рис. 1).

В качестве индуктора воспаления была взята культура внутрибольничного штамма метициллин-резистентного золотистого стафилококка (МРЗС) с зоной задержки роста к гликопептидам при определении диско-диффузионным методом в 8 мм (не чувствителен к ванкомицину), выделенная из клинического материала ГАУЗ СО «Клинико-диагностический центр», г. Екатеринбург. Инокулюм для введения в витреальную полость соответствовал мутности 0,5 по стандарту МакФарланда и содержал $1,5 \times 10^8$ КОЕ/мл МРЗС. Контроль суспензии осуществляли денситометрическим методом.

В качестве антиинфекционных агентов кролику № 1 было выполнено однократное интравитреальное введение (ИБВ) конъюгата на основе 1 мг/0,05 мл ванкомицина в сочетании с 0,5 мкг 0,01 %/0,05 мл раствора КТ InP/ZnSe/ZnS 660. Методика приготовления подробно описана [24, 25]. Для кролика № 2 проведено однократное ИБВ 1 мг/0,1 мл ванкомицина.

Динамическое наблюдение за течением клинического процесса производилось ежедневно посредством фоторегистрации переднего отрезка (ФПО), ультразвуковой сонографии (УЗС). ФПО производили с помощью

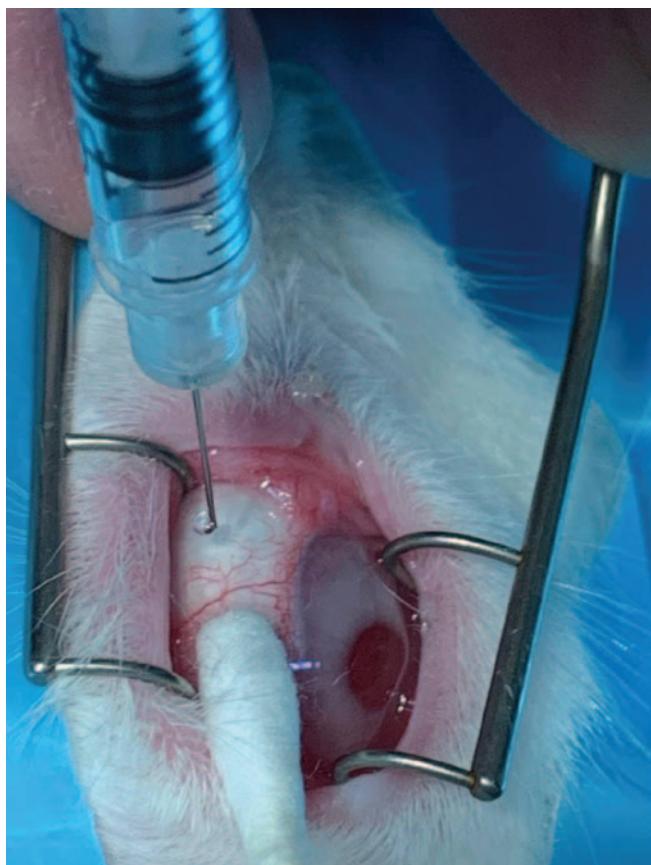


Рис. 1. Этап интравитреального введения культуры инфекционного агента

Fig. 1. Stage of intravitreal injection of culture of an infectious agent

модульной фотоцелевой лампы BQ 900, Haag-Streit (Швейцария). Подопытных животных туго пеленали, ассистент фиксировал голову кролика у лобного упора прибора, после этого осуществляли фотофиксацию.

УЗС выполняли с использованием ультразвукового офтальмологического В-сканера UD-8000, Tomey (Япония). На контактную поверхность датчика наносили гель, исследование производилось путем наложения контактной части датчика на верхнюю и нижнюю поверхности волосистой части верхнего и нижнего века подопытного животного в шести меридианах (3 вертикальные, 3 горизонтальные).

Исследования водных растворов КТ и МРЗС культуры методами электронной микроскопии и спектрофотометрии выполняли на приборной базе университетского научно-образовательного центра «Наноматериалы и нанотехнологии» УрФУ, г. Екатеринбург.

Микроскопические исследования чистой культуры МРЗС и инокулюма с КТ осуществляли на растровом электронном микроскопе (РЭМ) Sigma VP (Carl Zeiss, Германия) в режиме высокого вакуума (рис. 2). Исследуемые образцы наносили на углеродную ленту и выдерживали в естественных условиях в течение 5 мин для удаления избытков воды перед помещением в камеру микроскопа.

Эксперимент по генерации СОР в водном растворе КТ InP/ZnSe/ZnS 660 при воздействии синего света осуществлялся спектрофотометрическим методом в видимом диапазоне. В качестве агента для детектирования супероксидного аниона $O_2^{\cdot -}$ использовался ферроцитохром С (Цит-С). В эксперименте исследовали водный раствор КТ InP/ZnSe/ZnS 660 и Цит-С в концентрациях 1,00 и 0,25 мг/мл соответственно. После приготовления раствора регистрировали спектр оптического поглощения (ОП). Далее раствор облучали светом синего светодиода в полосе 430–450 нм в течение $t_{irr} = 0,5$ мин и снова измеряли спектр ОП. Затем процедуру облучения и регистрации спектра ОП повторяли. Таким образом было получено 11 спектров ОП при изменении t_{irr} от 0 до 5 мин.

Выполнены также контрольные эксперименты для проверки возможности протекания дополнительных («теневых») реакций. Приготовленный раствор КТ с Цит-С во время эксперимента находился в темноте около 1 часа, после этого измеряли спектр ОП. Кроме того, дополнительно готовили раствор Цит-С без КТ для оценки вклада деградации ферроцитохрома С под воздействием синего света.

Спектры ОП растворов регистрировали на спектрофотометре UV-2450 (Shimadzu, Япония) при комнатной температуре в диапазоне длин волн $\lambda = 500–600$ нм. Исследуемые образцы помещали в кварцевую кювету с длиной оптического пути 1 см. Шаг сканирования составлял 0,1 нм при ширине щели монохроматора, равной 0,5 нм.



Рис. 2. Растровый электронный микроскоп Sigma VP

Fig. 2. Scanning electron microscope Sigma VP

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ *IN VITRO*

Взаимодействие КТ с МРЗС

На рисунке 3 представлены РЭМ изображения колонии бактерий МРЗС в чистой культуре и через 10 мин после добавления КТ в используемый инокулюм для введения в витреальную полость. Видно, что кокки имеют диаметр ≈ 500 нм и располагаются «виноградными гроздьями» (рис. 3, сверху). Добавление КТ в инокулюм приводит к имбибированию бактериальных клеток (рис. 3, снизу). Данный процесс сопровождается практически полным покрытием клеточной мембраны кокков слоем КТ. Зарегистрировано также образование клеточного отека с выходом содержимого за пределы цитоплазматической мембраны (отмечено стрелкой на рисунке).

Генерация СОР в водном растворе КТ

На рисунке 4 представлены спектры ОП водного раствора КТ и Цит-С при варьировании времени облучения синим светом. Видно, что при увеличении t_{irr} интенсивность пиков поглощения при 520 и 550 нм возрастает. В то же время на графике образуется изобестическая точка при длине волны $\lambda = 556$ нм, в которой все экспериментальные кривые имеют одинаковое значение оптической плотности D . Согласно работе [26] под воздействием

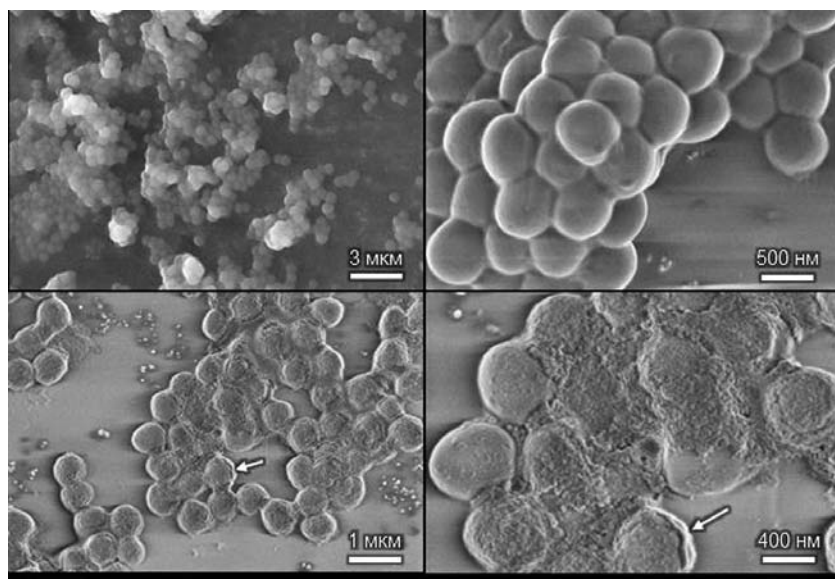


Рис. 3. РЭМ (Растровая электронная микроскопия). Изображения колоний бактерий МРЗС (метициллин-резистентного золотистого стафилококка) в чистой культуре (сверху) и инокуляма с КТ (квантовыми точками) (снизу) при различном увеличении микроскопа. Стрелки указывают на клеточный отек

Fig. 3. Scanning electron microscope images of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacterial colonies in pure culture (top) and inoculum with quantum dots (bottom) at various magnifications of the microscope. Arrows indicate cellular edema

света в водном растворе КТ образуется супероксидный анион $O_2^{\cdot-}$, который участвует в восстановлении ферроцитохрома С по реакции: Цит-С $Fe^{3+} + O_2^{\cdot-} \rightarrow$ Цит-С $Fe^{2+} +$

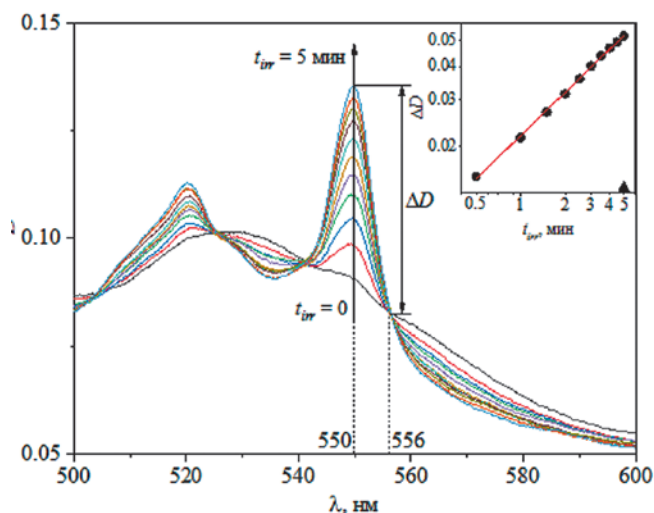


Рис. 4. Спектры оптического поглощения водного раствора КТ (квантовых точек) и Цитохрома С при изменении времени облучения синим светом от 0 до 5 мин. Вставка — зависимость $DD(t_{irr})$ для изменения оптической плотности от времени облучения. Символ \blacktriangle на вставке соответствует значению $DD(t_{irr} = 5 \text{ мин})$ для раствора Цитохрома С без КТ (квантовых точек)

Fig. 4. Optical absorption spectra of an aqueous solution of Quantum dots and Cytochrome C with a change in the blue light irradiation time from 0 to 5 min. Insert — dependence $DD(t_{irr})$ for the change in optical density from the time of irradiation. The symbol \blacktriangle in the inset corresponds to the value of $DD(t_{irr} = 5 \text{ min})$ for the Cytochrome C solution without quantum dots

O_2 . В свою очередь, образование и накопление Цит-С Fe^{2+} в растворе при увеличении t_{irr} приводит к росту D для регистрируемых пиков.

Изменение оптической плотности исследуемого раствора ΔD для пика при $\lambda = 550 \text{ нм}$ оценивали относительно изобестической точки при $\lambda = 556 \text{ нм}$ (рис. 4). На вставке к рисунку 4 приведена зависимость изменения оптической плотности раствора ΔD от времени облучения t_{irr} в двойных логарифмических координатах. Анализ показал, что зависимость $\Delta D(t_{irr})$ является сублинейной с коэффициентом наклона $k = 0,539 \pm 0,006$, коэффициент детерминации составляет $R^2 = 0,998$. Отметим, что для водного раствора Цит-С в концентрации $0,25 \text{ мг/мл}$ без КТ $\Delta D = 0,014$ при $t_{irr} = 5 \text{ мин}$ (показано на вставке к рисунку 4 темным треугольником), что в $\approx 3,7$ раза меньше аналогичного значения ΔD для водного раствора КТ с Цит-С. Для раствора КТ с Цит-С, находящегося в темноте около 1 часа, изменения значе-

ний ΔD не обнаружены. Таким образом, анализ полученных экспериментальных данных методом спектрофотометрии в видимом диапазоне указывает на генерацию СОР в водном растворе КТ InP/ZnSe/ZnS 660 под воздействием синего света в полосе 430–450 нм.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ IN VIVO

У обоих лабораторных животных выраженные клинические проявления острого бактериального эндофтальмита возникли на первые сутки после интравитреального введения инокуляма — массивная гиперрефлексивная взвесь в витреальной полости, гипопион, отек и преципитаты на эндотелии роговицы, смешанная конъюнктивальная инъекция с патологическим отделяемым (рис. 5).

В течение 30 мин после постановки диагноза обоим кроликам были выполнены однократные интравитреальные инъекции вышеописанных антиинфекционных агентов.

На следующие сутки после ИВВ у кролика № 1 была отмечена положительная динамика, которая заключалась в исчезновении гипопиона, уменьшении отека роговицы, уменьшении фибринозного выпота в передней камере, исчезновении преципитатов, положительной динамике в отношении регресса патологического выпота в витреальной полости. Последующее ежедневное наблюдение на протяжении 1 недели демонстрировало постепенный регресс клинических проявлений (рис. 6), за исключением остаточной фибринозной пленки по зрачковому краю и локального рубцеоза радужной оболочки.

Кролик № 2, получивший ИВВ ванкомицина, демонстрировал ежедневное усиление клинических проявлений, которые сопровождались увеличением гипопиона, прогрессирующим отеком роговицы, тотальным вовлечением в воспалительный процесс передней камеры и витреальной полости (рис. 7). Через 1 неделю динамического наблюдения кролик был выведен из эксперимента.

ОБСУЖДЕНИЕ И ОГРАНИЧЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

Группа лабораторных животных, принимавших участие в данном эксперименте, составила 2 особи, что, безусловно, является малой выборкой, однако основная цель исследования заключалась в описании механизмов, происходящих в компрометированном глазу, с экспериментальной точки зрения, а не в вопросах статистической значимости эффективности лечения. В качестве альтернативного средства лечения индуцированного бактериального эндофтальмита был взят именно конъюгат на основе КТ и ванкомицина, а не КТ в чистом виде, для моделирования процессов двунаправленного (аддитивного действия). Ванкомицин, относясь к классу гликопептидных антибиотиков, влияет на проницаемость клеточной стенки грамположительных бактерий посредством связи с субстратом ферментов d-аланил-d-аланиновым (d-Ala-d-Ala) концом, что, в свою очередь, приводит к неспособности образовывать поперечные связи между пептидогликановыми интермедиатами бактериальной стенки, снижает ее жесткость и делает бактерии восприимчивыми к осмотическому лизису [27].

Таким образом, у микроба есть шанс выработать устойчивость, например, за счет активного эффлюкса лекарственного препарата — наращивания выведения активного вещества АБ из клетки посредством белкового насоса, встроенного в мембрану клетки.

КТ, в свою очередь, как было отмечено в актуальности исследования, имеют дополнительную возможность для проникновения через структуру бактериальной стенки, вызывая каскад патологических реакций окисления и восстановления внутри клетки [28]. Более того, результаты физико-химических исследований, а именно спектрофотометрии, демонстрируют сохранение активности ванкомицина вкуче с сохранением активности КТ при их совместном взаимодействии [25].

Статическая развертка РЭМ позволила теоретически предположить, что первоначальное увеличение клеточного субстрата в объеме,

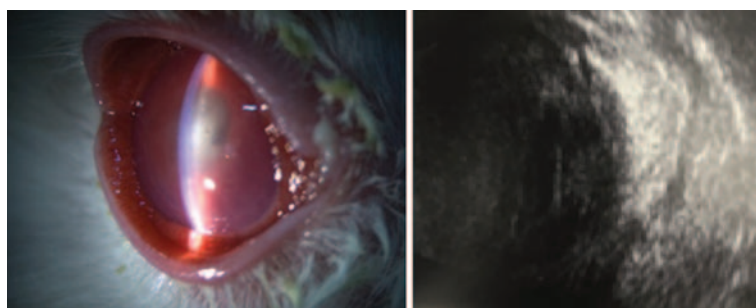


Рис. 5. ФПО (фоторегистрация переднего отрезка) (слева) и УЗС (ультразвуковая сонография) (справа) у лабораторного кролика № 2 на первые сутки после интравитреального введения культуры инфекционного агента и постановки диагноза эндофтальмита

Fig. 5. Photographic recording of the anterior segment (left) and ultrasound sonography (right) in laboratory rabbit No. 2 on the first day after intravitreal injection of an infectious agent culture and diagnosis of endophthalmitis

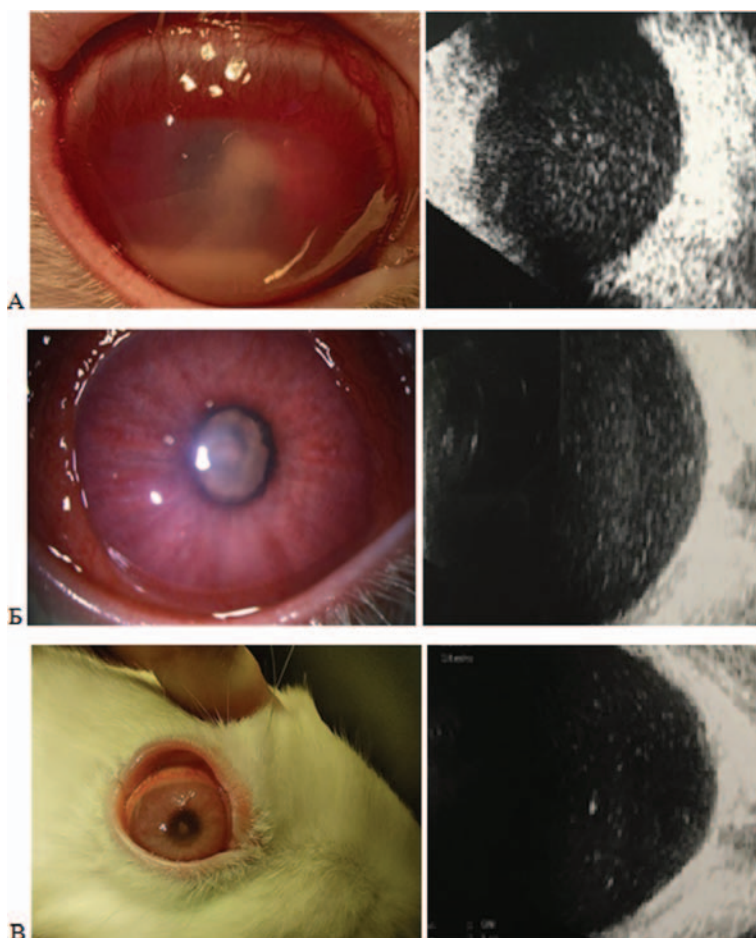


Рис. 6. ФПО (фоторегистрация переднего отрезка) (слева) и УЗС (ультразвуковая сонография) (справа) у лабораторного кролика № 1. А — 1-е сутки после манифестации патологического процесса, Б — 3-и сутки после ИВВ (интравитреального введения) конъюгата КТ (квантовых точек), В — 7-е сутки динамического наблюдения

Fig. 6. Photographic recording of the anterior segment (left) and ultrasound sonography (right) in laboratory rabbit No. 1. A — 1 day after the manifestation of the pathological process, Б — 3 days after the intravitreal injection conjugate quantum dots, В — 7 days of dynamic observation

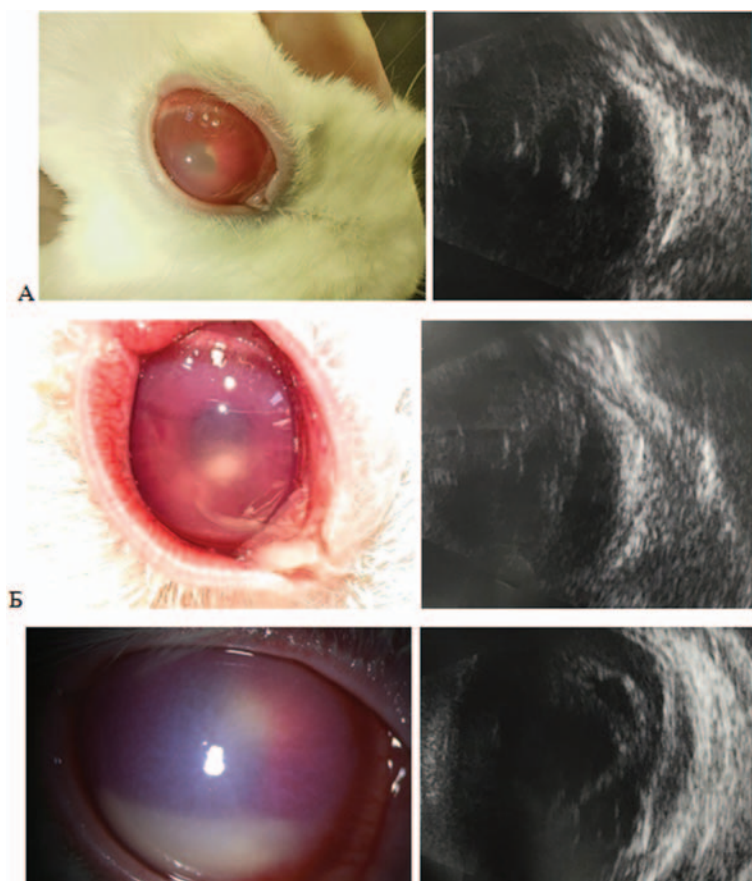


Рис. 7. ФПО (фоторегистрация переднего отрезка) (слева) и УЗС (ультразвуковая сонография) (справа) у лабораторного кролика № 2. А — 1-е сутки после манифестации патологического процесса, Б — 3-и сутки после ИВВ (интравитреального введения) конъюгата КТ (квантовых точек), В — 7-е сутки динамического наблюдения

Fig. 7. Photographic recording of the anterior segment (left) and ultrasound sonography (right) in laboratory rabbit No. 2. А — 1 day after the manifestation of the pathological process, Б — 3 days after the intravitreal injection of the quantum dots conjugate, В — 7 days of dynamic observation

вероятнее всего, спровоцировано нарушением работы ионных насосов под действием входа КТ во внутриклеточные структуры, за которым последовал выход содержимого клеток и некоторое уменьшение их объема.

Возможно, путем проведения просвечивающей электронной микроскопии можно будет подтвердить или опровергнуть корректность данных умозаключений в будущем.

Основным ограничением данного исследования является малая выборка контрольных животных, а также отсутствие возможности регистрации кинетики процесса разрушения мембраны кокков при воздействии КТ с последующим выходом содержимого клеток и некоторым уменьшением их объема. Обучающий момент данного исследования заключается в фундаментальном и инновационном компоненте работы.

Выводы

1. Конъюгат на основе 1 мг/0,05 мл ванкомицина в сочетании с 0,5 мкг 0,01 %/0,05 мл водного раствора КТ InP/ZnSe/ZnS 660 продемонстрировал высокую антиинфекционную активность в отношении ванкомицин-резистентного МРЗС в данной группе исследования.

2. Методом электронной микроскопии показано, что воздействие раствора коллоидных КТ InP/ZnSe/ZnS 660 на ванкомицин-резистентный МРЗС описывается одномоментной способностью КТ к имбибированию бактериальных клеток за счет покрытия клеточной мембраны кокков слоем КТ.

3. Спектрофотометрическим методом в видимом диапазоне с использованием агента ферроцитохром С обнаружена генерация супероксидных радикалов $O_2^{\cdot -}$ в водном растворе КТ InP/ZnSe/ZnS 660 при воздействии синего света.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Пономарев В.О. — концепция, дизайн исследования, написание текста, научное редактирование;

Казайкин В.Н. — научное редактирование;

Ткаченко К.А. — техническое редактирование, оформление библиографии, подготовка иллюстраций;

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

Вайнштейн И.А. — научное редактирование;

Жданов А.Е. — написание текста, техническое редактирование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Tabatabaei S.A., Aminzade S., Ahmadrabi A., Kasaei A., Cheraqpour K. Early and complete vitrectomy versus tap and inject in acute post cataract surgery endophthalmitis presenting with hand motion vision; a quasi-experimental study. *BMC Ophthalmology*. 2022;22(1):16. DOI: 10.1186/s12886-022-02247-8
2. Taban M., Behrens A., Newcomb R.L., Nobe M.Y., Saedi G., Sweet P.M., McDonnell P.J. Acute endophthalmitis following cataract surgery: A systematic review of the literature. *Archives of Ophthalmology*. 2005;123(5):613–620. DOI: 10.1001/archophth.123.5.613
3. Results of the Endophthalmitis Vitrectomy Study: A Randomized Trial of Immediate Vitrectomy and of Intravenous Antibiotics for the Treatment of Postoperative Bacterial Endophthalmitis. *Archives of Ophthalmology*. 1995;113(12):1479–1496. DOI: 10.1001/archophth.1995.01100120009001
4. Dib B., Morris R.E., Olmanns M.H., Sapp M.R., Glover J.P., Kuhn F. Complete and early vitrectomy for endophthalmitis after cataract surgery: An alternative treatment paradigm. *Clinical Ophthalmology*. 2020;14:1945–1954. DOI: 10.2147/OPTH.S253228
5. 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
6. Read A.F., Woods R.J. Antibiotic resistance management. *Evol. Med. Public Health*. 2014;14(1):147. DOI: 10.1093/emph/eou024
7. 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
8. No authors listed. The antibiotic alarm. *Nature*. 2013;495(7440):14. DOI: 10.1038/495141a
9. Viswanathan V.K. Off-label abuse of antibiotics by bacteria. *Gut. Microbes*. 2014;5(1):3–4. DOI: 10.4161 / gmic.28027
10. Luyt C.E., Brechot 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
11. 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
12. 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
13. 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

14. David M., Richards D.M., Endres R.G. The Mechanism of Phagocytosis: Two Stages of Engulfment. *Biophys J.* 2014 Oct 7;107(7):1542–1553. DOI: 10.1016/j.bpj.2014.07.070
15. Courtney C.M., Goodman S.M., Nagy T.A., Levy M., Bhusal P., Madinger N.E. Potentiating antibiotics in drug-resistant clinical isolates via stimuli-activated superoxide generation. *Sci. Adv.* 2017;3(10):1–10. DOI: 10.1126/sciadv.1701777
16. 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
17. Cheeseman K.H., Slater T.F. An introduction to free radical biochemistry. *Brit. Med. Bull.* 1993;49:481–493. DOI: 10.1093/oxfordjournals.bmb.a072625
18. Cross A.R., Jones O.T.G. Enzymic mechanisms of superoxide production. *Biochem. biophys. acta.* 1991;1057:281–298. DOI: 10.1016/s0005-2728(05)80140-9
19. Sandhu S.K., Kaur G. Mitochondrial Electron Transport Chain Complexes in Aging Rat Brain and Lymphocytes. *Biogerontol.* 2003;4(1):19–29. DOI: 10.1023/a:1022473219044
20. Kinnula V.L., Soini Y., Kvist-Makela K., Savolainen E.R., Koistinen P. Antioxidant defense mechanisms in human neutrophils. *Antioxid. Redox Signal.* 2002;4(1):27–34. DOI: 10.1089/152308602753625825
21. Valko M., Leibfrizt D., Moncol J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2007;39:44–84. DOI: 10.1016/j.biocel.2006.07.001
22. Imlay J.A. The molecular mechanisms and physiological consequences of oxidative stress: lessons from a model bacterium. *Nat. Rev. Microbiol.* 2013;11:443–454. DOI: 10.1038/nrmicro3032
23. Goodman M., Levy M., Fei-Fei L. Designing Superoxide-Generating Quantum Dots for Selective Light-Activated Nanotherapy. *Front. Chem.* 2018;46(6):1–12. DOI: 10.3389/fchem.2018.00046
24. 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. [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 = Ophthalmologia.* 2021;18(3):476–487 (In Russ.).] DOI: 10.18008/1816-5095-2021-3-476-487
25. Пономарев В.О., Казайкин В.Н., Лизунов А.В., Вохминцев А.С., Вайнштейн И.А., Дежуров С.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. [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. Part 2. (stage 1). *Ophthalmology = Ophthalmologia.* 2021;18(4):876–884 (In Russ.).] DOI: 10.18008/1816-5095-2021-4-876-884
26. Yaghini E., Pirker K.F., Kay C.W.M., Seifalian A.M., MacRobert A.J. Quantification of reactive oxygen species generation by photoexcitation of PEGylated quantum dots. *Small.* 2014;10(24):5106–5115. DOI: 10.1002/smll.201401209
27. Healy V.L., Lessard I.A., Roper D.I., Knox J.R., Walsh C.T. Vancomycin resistance in enterococci: reprogramming of the d-Ala–d-Ala ligases in bacterial peptidoglycan biosynthesis. *Chemistry and Biology.* 2000;7(5):109–119. DOI: 10.1016/S1074-5521(00)00116-2
28. Пономарев В.О., Казайкин В.Н., Лизунов А.В., Вохминцев А.С., Вайнштейн И.А., Розанова С.М., Кырф М.В. Лабораторный анализ антиинфекционной активности квантовых точек и биоконъюгатов на их основе в аспекте перспектив лечения воспалительных заболеваний глаза. Экспериментальное исследование (часть 3). *Офтальмология.* 2022;19(1):188–194. [Ponomarev V.O., Kazaykin V.N., Lizunov A.V., Vokhmintsev A.S., Vainshtein I.A., Rozanova S.M., Kirf M.V. Laboratory analysis of the anti-infectious activity of quantum dots and bioconjugates based on them in the aspect of the prospects for the treatment of inflammatory diseases of the eye. Experimental research (Part 3). *Ophthalmology = Ophthalmologia in Russia.* 2022;19(1):188–194 (In Russ.).] DOI: 10.18008/1816-5095-2022-1-188-194
29. McCollum C.R., Bertram J.R., Nagpal P., Chatterjee A. Photoactivated Indium Phosphide Quantum Dots Treat Multidrug-Resistant Bacterial Abscesses In Vivo. *ACS Appl Mater Interfaces.* 2021 Jul 7;13(26):30404–30419. DOI: 10.1021/acsami.1c08306. Epub 2021 Jun 22. PMID: 34156817
30. McCollum C.R., Levy M., Bertram J.R., Nagpal P., Chatterjee A. Photoexcited Quantum Dots as Efficacious and Nontoxic Antibiotics in an Animal Model. *ACS Biomater Sci Eng.* 2021 May 10;7(5):1863–1875. DOI: 10.1021/acsbomaterials.0c01406

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

АО «Екатеринбургский центр МНТК «Микрохирургия глаза»» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Пономарев Вячеслав Олегович
кандидат медицинских наук, врач-офтальмохирург, заместитель генерального директора по научно-клинической работе
ул. Академика Бардина, 4а, Екатеринбург, 620149, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-2353-9610>

АО «Екатеринбургский центр МНТК «Микрохирургия глаза»» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Казайкин Виктор Николаевич
доктор медицинских наук, врач-офтальмохирург, ведущий научный сотрудник
ул. Академика Бардина, 4а, Екатеринбург, 620149, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0001-9569-5906>

АО «Екатеринбургский центр МНТК «Микрохирургия глаза»» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Ткаченко Константин Андреевич
врач-офтальмолог
ул. Академика Бардина, 4а, Екатеринбург, 620149, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0001-8593-9364>

ФГАУ ВПО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»
Вохминцев Александр Сергеевич
Кандидат физико-математических наук, Доцент
ул. Мира, 19, Екатеринбург, 620002, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0003-2529-3770>

ФГАУ ВПО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»
Вайнштейн Илья Александрович
Доктор физико-математических наук, профессор, главный научный сотрудник
ул. Мира, 19, Екатеринбург, 620002, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-5573-7128>

ФГАУ ВПО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»
Алексей Евгеньевич Жданов
инженер-исследователь
ул. Мира, 19, Екатеринбург, 620002, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0003-4725-3681>

ABOUT THE AUTHORS

Eye Microsurgery Ekaterinburg Center
Ponomarev Vyacheslav O.
PhD, ophthalmosurgeon, deputy general director for scientific and clinical work
Academician Bardin str., 4A, Yekaterinburg, 620149, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-2353-9610>

Eye Microsurgery Ekaterinburg Center
Kazaykin Viktor N.
MD, ophthalmic surgeon, leading researcher
Academician Bardin str., 4A, Yekaterinburg, 620149, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0001-9569-5906>

Eye Microsurgery Ekaterinburg Center
Tkachenko Konstantin A.
ophthalmologist
Academician Bardin str., 4A, Yekaterinburg, 620149, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0001-8593-9364>

Ural Federal University named after the First President of Russia B. N. Yeltsin
Vokhmintsev Alexander S.
PhD (Phys.-Math.), Associate Professor
Mira str., 19, Yekaterinburg, 620002, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-2529-3770>

Ural Federal University named after the First President of Russia B. N. Yeltsin
Weinstein Ilya A.
MD (Phys.-Math.), Professor, chief researcher
Mira str., 19, Yekaterinburg, 620002, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-5573-7128>

Ural Federal University named after the First President of Russia B. N. Yeltsin
Zhdanov Alexey E.
research engineer
Mira str., 19, Yekaterinburg, 620002, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-4725-3681>