

Исследование проникающей способности квантовых точек InP/ZnSe/ZnS 650 в переднюю камеру глаза при топическом применении. Экспериментальное исследование

О.В. Шиловских¹В.О. Пономарев¹В.Н. Казайкин¹Н.А. Ткаченко¹, Е.Г. Коваленко¹, А.С. Вохминцев², Ю.В. Кузнецова³, И.А. Вайнштейн²¹АО «Екатеринбургский центр МНТК «Микрохирургия глаза»
ул. Академика Бардина, 4а, Екатеринбург, 620149, Российская Федерация²ФГАОУ ВПО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»
ул. Мира, 19, Екатеринбург, 620002, Российская Федерация³ФГБУН «Институт химии твердого тела Уральского отделения Российской академии наук»
ул. Первомайская, 91, Екатеринбург, 620990, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2023;20(4):743–752

В связи с проблемой формирования устойчивых к антибактериальным препаратам штаммов патогенной микрофлоры в последнее время активно проводятся исследования, посвященные применению наночастиц, а именно квантовых точек. Квантовые точки могут быть использованы в качестве антиинфекционного агента, средства для визуализации внутриглазных структур, доставки лекарственных препаратов, а также средства для электрической стимуляции сетчатки. Успешное применение квантовых точек в качестве антиинфекционного агента обуславливает необходимость исследования их проникающей способности в переднюю камеру. Целью работы явилось экспериментальное исследование проникающей способности КТ InP/ZnSe/ZnS 650 в переднюю камеру глаза при топическом применении. Объектом исследования явились квантовые точки InP/ZnSe/ZnS 650. Исследование проводилось на лабораторных кроликах (6), которых разделили случайным образом по парам на группы. У кроликов № 1 и 2 глаза оставались интактными, № 3 и 4 — на роговицу правого глаза помещали бандажную мягкую контактную линзу, у № 5 и 6 производили дезэпителизацию роговицы правого глаза. Всем подопытным кроликам в течение дня 6-кратно производили инстилляцию 10 % раствора квантовых точек InP/ZnSe/ZnS 650, а по завершении — забор 0,2 мл влаги из передней камеры правого глаза. Левые глаза у всех особей являлись контрольной группой. Идентификацию квантовых точек в передней камере выполняли с помощью высокочувствительного спектрофотометра UV-3600 (Shimadzu). Проведенное экспериментальное исследование способности квантовых точек InP/ZnSe/ZnS 650 при топическом применении проникать в интраокулярную полость заявленными методами детектирования не позволило их обнаружить во влаге передней камеры даже в минимальной концентрации.

Ключевые слова: квантовые точки, роговица, проникающая способность, топическое применение

Для цитирования: Шиловских О.В., Пономарев В.О., Казайкин В.Н., Ткаченко Н.А., Коваленко Е.Г., Вохминцев А.С., Вайнштейн И.А., Кузнецова Ю.В. Исследование проникающей способности квантовых точек InP/ZnSe/ZnS 650 в переднюю камеру глаза при топическом применении. Экспериментальное исследование. *Офтальмология*. 2023;20(4):743–752. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2023-4-743-752>

Благодарности: А.С.В. и И.А.В. благодарят за поддержку инициативный проект Минобрнауки РФ FEUZ-2023-0014.

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

Конфликт интересов отсутствует

Investigation of the Penetration Ability of InP/ZnSe/ZnS 650 Quantum Dots into the Anterior Chamber of the Eye by Topical Application. Experimental Study

O.V. Shilovskikh¹, V.O. Ponomarev¹, V.N. Hazaikin¹, H.A. Tkachenko¹, E.G. Kovalenko¹, A.S. Vokhmintsev², I.A. Vainshtein², Y.V. Kuznetsova³

¹ Eye Microsurgery Ekaterinburg Center

A. Bardina str., 4A, Ekaterinburg, 620149, Russian Federation

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

Mira str., 19, Yekaterinburg, 620002, Russian Federation

³ Russian Federation Institute of Solid State Chemistry, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences
Pervomaiskaya str., 91, Ekaterinburg, 620990, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2023;20(4):743–752

In connection with the problem of formation of strains of pathogenic microflora resistant to antibacterial drugs, research on the use of nanoparticles, namely quantum dots, has been actively conducted recently. Quantum dots can be used as an anti-infective agent, a means for visualization of intraocular structures, drug delivery, as well as a means for electrical stimulation of the retina. Successful application of quantum dots as an anti-infective agent necessitates the study of their penetrating ability into the anterior chamber. The aim of the study was to experimentally investigate the penetration ability of InP/ZnSe/ZnS 650 QDs in the anterior chamber of the eye at topical application. The object of the study was InP/ZnSe/ZnS 650 quantum dots. The study was carried out on laboratory rabbits (#6), which were divided randomly in pairs into groups. In rabbits #1 and #2 the eyes remained intact, #3 and #4 — a bandage soft contact lens was placed on the cornea of the right eye, #5 and #6 the cornea of the right eye was de-epithelialized. All experimental rabbits during the day 6 times instillation of 10 % solution of InP/ZnSe/ZnS 650 quantum dots was performed, and at the end 0.2 ml of moisture was taken from the anterior chamber of the right eye. The left eyes in all individuals were the control group. Identification of quantum dots into the anterior chamber was performed using a highly sensitive spectrophotometer UV-3600 (Shimadzu). The experimental study of the ability of InP/ZnSe/ZnS 650 quantum dots at topical application to penetrate into the intraocular cavity by the claimed detection methods did not allow their detection in the anterior chamber moisture even in minimal concentration.

Keywords: quantum dots, cornea, penetrating ability, topical application

For citation: Shilovskikh O.V., Ponomarev V.O., Hazaikin V.N., Tkachenko H.A., Kovalenko E.G., Vokhmintsev A.S., Vainshtein I.A., Kuznetsova Y.V. Investigation of the Penetration Ability of InP/ZnSe/ZnS 650 Quantum Dots into the Anterior Chamber of the Eye by Topical Application. Experimental Study. *Ophthalmology in Russia*. 2023;20(4):743–752. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2023-4-743-752>

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

There is no conflict of interests

АКТУАЛЬНОСТЬ

Передняя камера (ПК) глаза является одной из структур переднего сегмента глазного яблока, который, помимо передней камеры, включает в себя роговицу, конъюнктиву, радужную оболочку, цилиарное тело, хрусталик и заднюю камеру. Сама передняя камера представляет собой пространство между радужной оболочкой и эндотелием роговицы, заполненное водянистой жидкостью.

Передний сегмент глаза является наиболее распространенным местом доставки лекарственных препаратов (ЛП) для лечения острых и хронических, инфекционных и неинфекционных, наследственных и дегенеративных офтальмологических заболеваний. Существует несколько способов доставки ЛП в интраокулярные структуры, а именно топический, внутрикамерный, субконъюнктивальный и парентеральный. Топический путь (обычно в форме капель, гелей, мазей, лекарственных пленок) является простым, удобным, наименее инвазивным и клинически наиболее распространенным способом лечения заболеваний переднего отрезка глаза. Однако анатомические особенности органа зрения, конъюнктивальные

барьеры, прекоorneальные факторы, физиологические и биохимические особенности строения роговицы создают иллюзию простоты лекарственной терапии офтальмологических заболеваний при его использовании.

Роговица как основная преломляющая и прозрачная структура переднего сегмента глаза имеет несколько защитных барьеров, которые делают интраокулярную доставку ЛП весьма проблематичной. Первым барьером является прекоorneальная слезная пленка, которая является преломляющей поверхностью для света, а также увлажняет и защищает роговицу [1]. Объем слезной пленки составляет примерно 7–10 мкл, максимальный объем жидкости, которую вмещает передняя поверхность глаза, включая ее объем в слезном мешке, достигает 30 мкл. При этом скорость базальной продукции слезы варьирует в диапазоне 0,5–2,2 мкл/мин., а время полного обновления слезной пленки составляет 2–3 минуты. Благодаря быстрой продукции слезы и восстановлению слезной пленки ЛП могут с высокой скоростью эвакуироваться с глазной поверхности в носослезный канал, а их биодоступность снижается до 1–5 % [2]. Кроме того, слезная

пленка включает в себя муциновый слой, который является естественным фильтром против патогенов, а за счет адгезии к муцинам служит дополнительным барьером для ЛП, предотвращая их прикрепление к глазной поверхности [3].

В состав роговицы входят шесть слоев: многослойный эпителий, боуменова мембрана, строма, тонкий высокопрочный слой Дуа, десцеметова оболочка и эндотелий. Эпителиальные клетки обновляются в среднем каждые две недели, перемещаясь при этом из задней части эпителия на поверхность. В процессе этого движения они становятся плоскими и плотными. Два поверхностных слоя эпителиальных клеток характеризуются наличием многочисленных межклеточных десмосом и образуют важный в функциональном отношении барьер проницаемости. Многочисленные ворсинки-микровилли, выступающие из поверхностного эпителия, значительно увеличивают его площадь, обеспечивая процессы диффузии и активного транспорта при взаимодействии с основными компонентами слезной пленки. Установлено, что при топическом введении ЛП два первых клеточных слоя представляют собой наиболее труднопреодолимый физический барьер (рис. 1).

Процесс проникновения ЛП во влагу передней камеры может иметь ряд особенностей на клеточном уровне. Эффективность проникновения ЛП в более глубокие слои роговицы могут ограничивать отрицательный заряд эпителия и плотные межклеточные контакты [4]. Эпителий может быть преодолен тремя известными способами: 1. Трансцеллюлярный путь (непосредственно через эпителиальные клетки), который зависит от размера частиц, заряда и липофильности ЛП. 2. Парацеллюлярный путь (между эпителиальными клетками), посредством которого возможно прохождение

малых гидрофильных молекул ЛП, поскольку диаметр каналов между эпителиальными клетками роговицы составляет $2,0 \pm 0,2$ нм (при этом Боуменова мембрана имеет относительно крупные поры до 10 мкм (10 000 нм), а десцеметова мембрана до 38 нм). 3. Путь, обусловленный опосредованными транспортерами (переносчиками) растворенных веществ (например, Solute carrier family (SLC)), для которого необходимо высокое сродство ЛП к транспортеру [5].

Строма благодаря своей гидрофильной природе действует как барьер для липофильных соединений, так же как коллагеновая сеть способна препятствовать продвижению гидрофильных веществ [6]. Эндотелий представляет собой один слой клеток гексагональной формы, роль которого заключается в поддержании уровня воды в строме, обеспечении прозрачности роговицы и транспорта питательных веществ. Благодаря особенностям клеточного состава эндотелий формирует еще один, хотя и незначительный, барьер для гидрофильных частиц и вследствие менее плотного клеточного контакта по сравнению с эпителиальным слоем является меньшим препятствием для ЛП.

Понимание механизмов взаимодействия ЛП с барьерами роговицы имеет существенное значение при лечении инфекционно-воспалительных заболеваний глазного яблока. Среди воспалительных заболеваний переднего сегмента основное место в популяции занимают инфекционные кератиты (ИК), являющиеся, по данным литературы, пятой по значимости причиной слепоты [18]. По данным ряда источников, наиболее распространенным типом ИК являются бактериальные кератиты (БК) [19].

В аспекте БК основу консервативной терапии инфекций глазного яблока составляет этиотропное воздействие

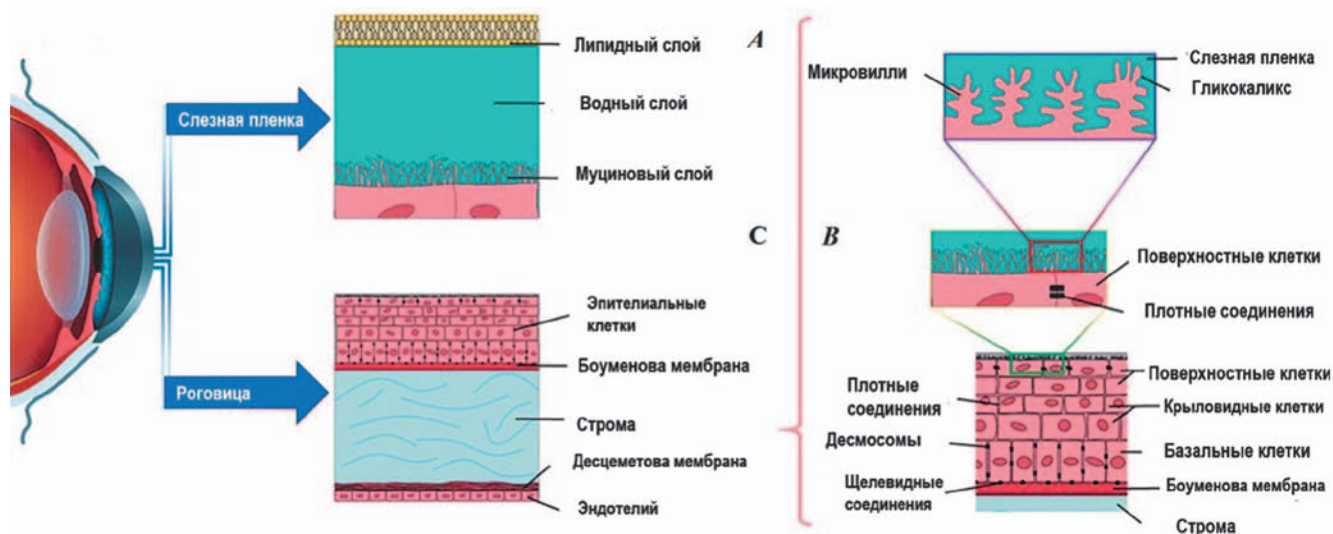


Рис. 1. Основные барьеры для прохождения лекарственных веществ при их топическом применении: А — слезная пленка, В — клеточные слои роговичного эпителия, С — слои роговицы

Fig. 1. Main barriers to the passage of drugs during their topical application: А — tear film, В — cell layers of the corneal epithelium, С — layers of the cornea

на возбудителя, которым обладают антибактериальные (АБП) и антисептические препараты (в виде инстилляций, при этом последние не проникают через роговицу, а задерживаются в инфильтративном очаге). Как и другие фармакологические препараты, антибиотики характеризуются фармакокинетическими и фармакодинамическими параметрами — важнейшими критериями, определяющими эффективность антимикробной терапии, которые позволяют сформировать оптимальные режимы дозирования АБП и определить их клинически значимые пограничные концентрации. По типу антимикробной активности АБП делятся на дозозависимые и времязависимые [20]. Офтальмологический ряд АБП представлен преимущественно дозозависимыми антибиотиками (аминогликозиды, фторхинолоны, «новые» макролиды), цель режима дозирования которых заключается в достижении наиболее эффективной концентрации в очаге инфекции.

Для отражения клинической эффективности АБП в фармакодинамике определены две важные характеристики: *минимальная подавляющая* (ингибирующая) концентрация (МПК) и *мутант-превентивная* концентрация. МПК — минимальная концентрация АБП, обеспечивающая подавление видимого роста штаммов исследуемой популяции микроорганизмов *in vitro*. МПК₉₀ — МПК антибиотика для 90 % исследованных штаммов. Мутант-превентивная концентрация — концентрация, при которой блокируется появление «мутантных» микробов. Термин «мутант-превентивная концентрация» с каждым годом приобретает все большее значение. Между двумя этими характеристиками находится «окно селекции мутантов», предполагающее возможность появления отдельных особей или субпопуляций, в которых возникают мутации, вызывающие снижение чувствительности к антибиотикам. Такие

мутанты могут быть блокированы только более высокими концентрациями антибиотиков. При применении концентрации в пределах «окна» чувствительные микробы погибают, мутантные выживают, и от них в дальнейшем появляются еще более устойчивые, более резистентные штаммы. Профилактика возникновения таких штаммов заключается в применении дозозависимых АБП, посредством которых возможно достижение концентрации в очаге инфекции, кратно (в 2–4 раза) превышающей МПК и обеспечивающей лучшие условия для подавления роста и гибели как чувствительных, так и мутантных микробов [30] (рис. 2). Такую концентрацию еще называют *средней терапевтической*.

Важнейшим условием для успешной топической антибактериальной терапии глазной инфекции также является достижение МПК₉₀, а лучше мутант-превентивной концентрации, причем АБП должен обладать хорошей биодоступностью, а МПК₉₀ — поддерживаться в очаге инфекции не менее 40 % времени контакта с патогеном, что обеспечивает хороший *постантибиотический эффект* (задержку возобновления пролиферации микроорганизма после резорбции АБП).

Продолжительность взаимодействия АБП с микробом в очаге корнеальной инфекции определяется вязкостью, классом, водородным показателем (рН) АБП, наложением мягкой контактной линзы (МКЛ), в том числе насыщенной лекарственным препаратом, для образования депо на передней поверхности роговицы, а также осмотической концентрацией и типом вспомогательных веществ, содержащихся в АБП [21, 22].

Несмотря на наличие в арсенале современных АБП, проблема антибиотикорезистентности к большинству видов бактерий, в том числе вызывающих глазные инфекции, активно обсуждается и исследуется. В современном обществе рост устойчивости бактерий к АБП считается одной из 7 основных угроз человечеству, наряду с терроризмом, распространением ядерного оружия и загрязнением окружающей среды [21].

На основании фармакокинетических и фармакодинамических данных антибактериальные гели и мази обладают более мощным и продолжительным антибактериальным эффектом, а МКЛ (в том числе насыщенные лекарственным препаратом) на передней поверхности роговицы увеличивают биодоступность и снижают системную абсорбцию АБП, более свойственную каплевым препаратам [21, 22].

Для наиболее часто встречающейся микрофлоры МПК определена у большинства АБП, используемых в офтальмологии [23]. По данным литературы, после однократной инстилляции левофлоксацина 0,5 % его концентрация на глазной поверхности многократно превышает МПК для всех микроорганизмов, вызывающих инфекционные заболевания [24].

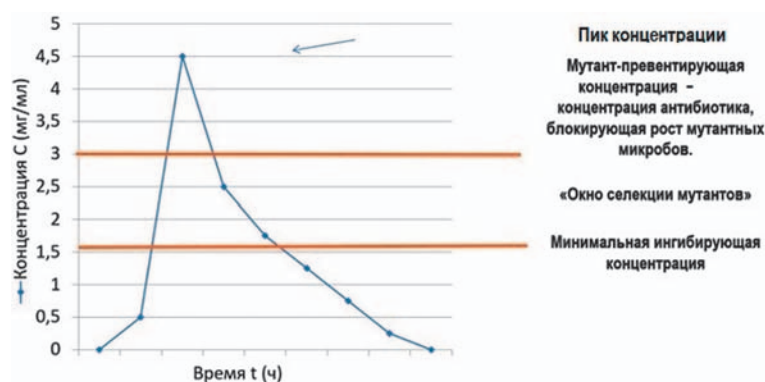


Рис. 2. График зависимости концентрации АБП от времени нахождения в очаге инфекции и его воздействия на патоген. Отличительные признаки минимальной подавляющей (ингибирующей) от мутант-превентивной концентрации антибактериального препарата

Fig. 2. Graph of dependence of antibacterial drug concentration on the time of presence in the focus of infection and its effect on the pathogen. Distinguishing features of minimal suppressive (inhibitory) from mutant-preventive concentration of an antibacterial drug

Наряду с этим в передней камере при инстилляциях того же 0,5 % левофлоксацина достигается лишь порог МПК, причем как при инстилляциях форсажем, так и при стандартном применении по инструкции 4 раза в сутки. Использование МКЛ, насыщенных левофлоксацином, или лекарственных пленок с этим же веществом в ПК обеспечивает терапевтическую концентрацию (т.е. ЛП оказывает выраженное клиническое действие) [25, 26]. Однако в литературе встречаются и противоречивые данные о проникающей способности некоторых АБП. Так, у тобрамицина 0,3 %, по данным С. Cagini и соавт. (2013), при однократной инстилляции в конъюнктивальную полость препарат во влаге ПК не выявлялся [27], а в работе Е.А. Шульгиной и соавт. (2014) показана его способность в течение 6 часов достигать терапевтической концентрации не только в строме роговицы, но и во влаге передней камеры и стекловидном теле [28, 29].

В связи с обозначенной выше проблемой формирования устойчивых к АБП штаммов патогенной микрофлоры в последнее время стали активно проводиться исследования, посвященные потенциальному применению в медицинской практике наночастиц, в частности искусственных флюорофоров, а именно квантовых точек (КТ). Квантовые точки представляют собой полупроводниковые кристаллы размером от 2 до 10 нанометров с моделируемыми оптическими и электронными свойствами за счет изменения их размера, состава и поверхностных соединений. Преимущество КТ над другими флюорофорами состоит в их уникальных оптических свойствах: высокой фотостабильности, уровне квантового выхода, широком спектре частот поглощения, возможности перестройки узкого спектра частот эмиссии, чистоте возможных цветов свечения [8, 9].

В аспекте переднего сегмента глазного яблока КТ используются для местной визуализации и оценки изменений слезной пленки и оттока внутриглазной жидкости [10, 11.]. Кроме того, КТ применяются в качестве биологических маркеров заболеваний роговицы, в частности при повреждениях эпителиоцитов [12], а также в качестве средства доставки лекарственных препаратов в структуры переднего сегмента при топическом применении. В публикации I. De Noo и соавт. (2023) было показано, что положительно заряженные углеродные квантовые точки, полученные из гидрохлорида глюкозамина и спермидина, проникают через весь эпителий роговицы и далее достигают эндотелия [13]. Такие способности КТ вызывают особый интерес в отношении мультирезистентных инфекционных кератитов. В ряде исследований на модели бактериального кератита у животных, вызванного резистентными штаммами золотистого стафилококка и синегнойной палочки, проводился сравнительный анализ лечебного эффекта, соответственно, фторхинолонов (левофлоксацина) и аминогликозидов (тобрамицина) и их биоконъюгатов на основе КТ. Полученные данные свидетельствовали

о значительно более выраженном регрессе клинической симптоматики при использовании последних [14, 15]. Группа Н.Я. Jian и соавт. (2017) из биогенных полиаминов прицельно для местного лечения БК разработали углеродные КТ размером около 6 нм с сильно положительным зарядом (около +45 мВ), которые оказались носителями высокой антибактериальной активности в отношении микрофлоры, в том числе с множественной лекарственной устойчивостью. Выраженное антимикробное действие суперкатионных КТ достигалось за счет разрушения клеточной мембраны бактериальной клетки, при этом без развития механизмов резистентности. Кроме того, топическое применение углеродных КТ индуцировало открытие плотных соединений между эпителиальными клетками роговицы, что способствовало повышению эффективности лечения различных форм БК у кроликов, вызванного *S. Aureus*, за счет увеличения проницаемости и достижения более глубоких слоев роговицы [14, 15].

Успешное топическое применение КТ в качестве антиинфекционного агента побуждает к дальнейшему изучению их проникающей способности наряду с уже имеющимися данными по фармакокинетике современных АБП, используемых в офтальмологии.

Целью настоящей работы явилось экспериментальное исследование проникающей способности квантовых точек InP/ZnSe/ZnS 650 в переднюю камеру глаза при топическом применении.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объектом для исследования явились квантовые точки InP/ZnSe/ZnS 650, стабилизированные меркаптопропионовой кислотой (МПА), синтезированные в ФГУП «НИИ прикладной акустики», г. Дубна, Московская область, по техническому заданию АО «Екатеринбургский центр МНТК “Микрохирургия глаза”». Выбор представленных КТ обусловлен отсутствием токсического воздействия в отношении глазных структур, отрицательными тестами на цитотоксичность и достаточно малыми размерами — около 3 нм размер ядра InP, с оболочками ZnSe и ZnS размер КТ — до 5 нм. Стабилизация КТ меркаптопропионовой кислотой также приводит к увеличению их гидродинамического диаметра до 14,5 нм [16, 17]. Для исключения возможной однозарядности эпителия роговицы и КТ, а также из-за сверхмалого размера межэпителиальных пор роговицы (2 нм) одну из трех групп исследования составили кролики с дезэпителизированной роговицей.

Исследование проводилось на лабораторных новозеландских кроликах (№ 1–6): 3 особи мужского и 3 особи женского пола. Средний возраст животных составил 3 месяца, вес — от 3 до 5 кг.

На первом этапе в условиях операционной ветеринарной клиники с офтальмологическим профилем ООО «Здоровье животных» (г. Екатеринбург) всем подопытным кроликам производили общую анестезию



Рис. 3а. Группировка лабораторных животных по парам (опытная группа) по способу нанесения КТ на поверхность роговицы для оценки их проникающей способности в переднюю камеру

Fig. 3a. Grouping of laboratory animals into pairs (experimental group) according to the method of QDs application to the corneal surface to assess their penetration ability into the anterior chamber

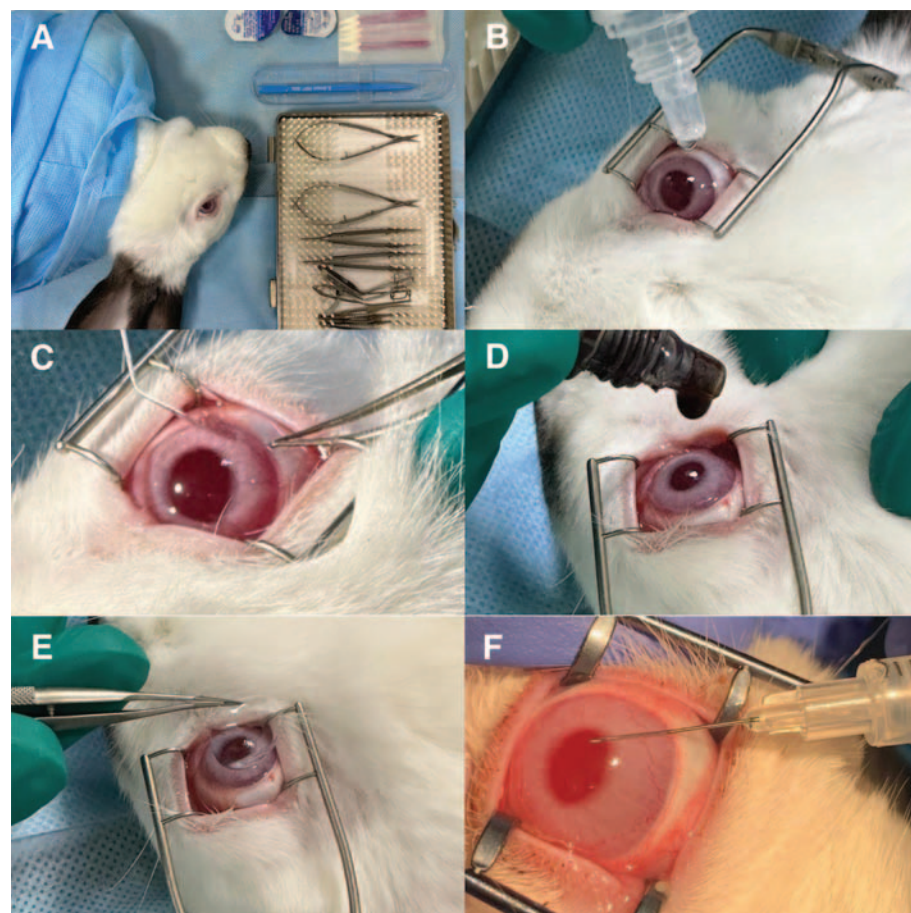


Рис. 3б. Этапы исследования в опытной группе. А — обзорное фото, В — инстиллясия анестетических капель, С — скарификации роговичного эпителия, D — инстиллясия раствора КТ InP/ZnSe/ZnS 650, Е — помещение МКЛ на роговицу, F — забор образца влаги ПК

Fig. 3b. Stages of the study in the experimental group. A — review photo, B — instillation of anesthetic drops, C — scarification of corneal epithelium, D — instillation of InP/ZnSe/ZnS 650 QDs solution, E — placement of SCL on the cornea, F — collection of AC moisture sample

с использованием современных средств для наркоза у животных в виде комбинации препаратов тилетамина 50 мг и золазепам 50 мг (телазол 100 мг, раствор для инъекций) и ксилаина 20 мг (Ксила, раствор для инъекций). Препараты вводили внутримышечно для достижения выраженного расслабления мускулатуры и кратковременной общей анестезии из расчета телазол 10 мг/кг, ксила 3 мг/кг. Для достижения местной эпibuльбарной анестезии выполняли инстилляцию раствора проксиметакаина гидрохлорида 0,5 %.

На втором этапе всех лабораторных животных разделили случайным образом по парам в 3 группы: у кроликов № 1 и 2 глаза оставались интактными, № 3 и 4 — на роговицу правого глаза помещали бандажную мягкую контактную линзу (МКЛ), № 5 и 6 — с помощью роговичного скарификатора под операционным микроскопом с соблюдением всех правил асептики производили дезэпителизацию роговицы правого глаза. Всем подопытным кроликам в течение дня 6-кратно инстиллировали 10 % раствор КТ InP/ZnSe/ZnS 650, а по завершении осуществляли забор 0,2 мл влаги из ПК правого глаза (рис. 3а, б).

Левые глаза у всех особей (№ 1–6) в настоящем исследовании являлись контрольной группой. Для сравнительного анализа у них производили забор влаги ПК в количестве 0,2 мл.

Регистрация спектров оптического поглощения (ОП) и фотolumинесценции (ФЛ) приготовленных растворов КТ и всех образцов влаги ПК осуществлялась на базе научно-образовательного центра «Наноматериалы и нанотехнологии» ФГАОУ ВО «УрФУ имени первого Президента России Б.Н. Ельцина», г. Екатеринбург, с помощью спектрофотометра UV-2450 (Shimadzu Corporation, Japan) и люминесцентного

спектрометра LS55 (Perkin Elmer, USA) соответственно. С целью возможной идентификации сверхмалых концентраций КТ в ПК спектрофотометрическим методом выполнено измерение спектров ОП для образцов КТ InP/ZnSe/ZnS 650 [16], разбавленных сбалансированным солевым раствором (ССР) до концентраций 0,2, 0,1, 0,05, 0,02, 0,01, 0,005 и 0,002 масс% (рис. 4). В исследовании использовались кварцевые кюветы объемом 3,5 и 0,1 мл с длиной оптического пути, равной 1 см. Все измерения выполняли при комнатной температуре. Спектры ОП полученных образцов влаги из ПК глаз кроликов сравнивали с данными контрольных растворов с известной концентрацией КТ от 0,002 до 0,2 %.

Размер и заряд КТ InP/ZnSe/ZnS 650 в исследуемых растворах определяли на приборе Zetasizer Nano ZS (Malvern Instruments Ltd.) путем измерения гидродинамического диаметра (Dh) и дзета-потенциала (ξ) методами динамического рассеяния света (ДРС) и доплеровского сдвига частоты рассеянного света при приложении к образцу внешнего электрического поля, соответственно. В качестве источника излучения использовался гелий-неоновый лазер с длиной волны излучения 633 нм. Детектор обратного рассеянного излучения располагался под углом 173° по отношению к прошедшему лучу. Измерения проводили при температуре 25 °С. В качестве исследуемых объектов выступали коллоидные растворы, содержащие КТ InP/ZnSe/ZnS 650. Перед измерением

исходный 10 % раствор КТ InP/ZnSe/ZnS 650 разбавляли дистиллированной водой (образец КТ/H₂O) и ССР (образец КТ/ССР) до концентрации 0,07 %.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На рисунке 4 показаны исследуемые образцы приготовленных коллоидных растворов с различным количеством КТ. При подсветке образцов лазерным излучением в полосе 405 нм регистрируется видимая глазом флуоресценция КТ в красной области спектра. Отметим, что согласно модели эффективной массы [31, 32] размер ядра InP исследуемых КТ составляет 3,1 нм.

На рисунке 5 представлены спектры ОП контрольных образцов с различной концентрацией КТ в ССР. Видно, что в ряду растворов граница резкого увеличения оптической плотности сдвигается в область коротких длин волн от 650 до 250 нм и для ССР наблюдается в области 230 нм. Для растворов с 0,1 и 0,05 % КТ в области 600–650 нм регистрируются полосы экситонного поглощения ядра InP исследуемых КТ (синяя стрелка на графике). В то же время для остальных растворов КТ обнаруживается полоса ОП в области 325 нм, обусловленная абсорбцией ультрафиолетового излучения оболочкой ZnS (черная стрелка на графике).

На рисунке 6 приведены спектры ОП образцов влаги ПК для правого и левого глаза кроликов. Видно, что все спектры ОП в диапазоне 400–700 нм имеют близкие значения оптической плотности на уровне фонового сигнала, а в области <400 нм регистрируется увеличение оптической плотности. Отметим, что для образца ССР также отмечается увеличение значений оптической плотности



Рис. 4. Образцы приготовленных растворов с разным содержанием КТ InP/ZnSe/ZnS 650. При прохождении ультрафиолетового луча через кювету с 0,01 % раствором КТ InP/ZnSe/ZnS 650 происходит флуоресценция в видимом спектральном диапазоне

Fig. 4. Samples of prepared solutions with different content of InP/ZnSe/ZnS 650 QDs. When passing the ultraviolet beam through the cuvette with 0,01 % InP/ZnSe/ZnS 650 QDs solution, fluorescence in the visible spectral range occurs

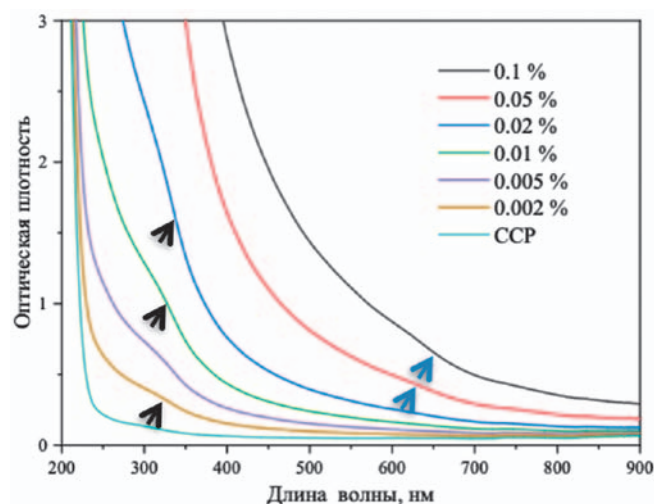


Рис. 5. Спектры ОП растворов КТ InP/ZnSe/ZnS 650 с различной концентрацией. С уменьшением концентрации раствора меняется и спектр оптического поглощения в сторону более низких длин волн, тем не менее в большей части оставаясь в диапазоне волн видимой области спектра

Fig. 5. Optical absorption spectra of InP/ZnSe/ZnS 650 QDs solutions with different concentrations. With decreasing concentration of the solution, the optical absorption spectrum changes towards lower wavelengths, nevertheless remaining mostly in the wavelength range of the visible region of the spectrum

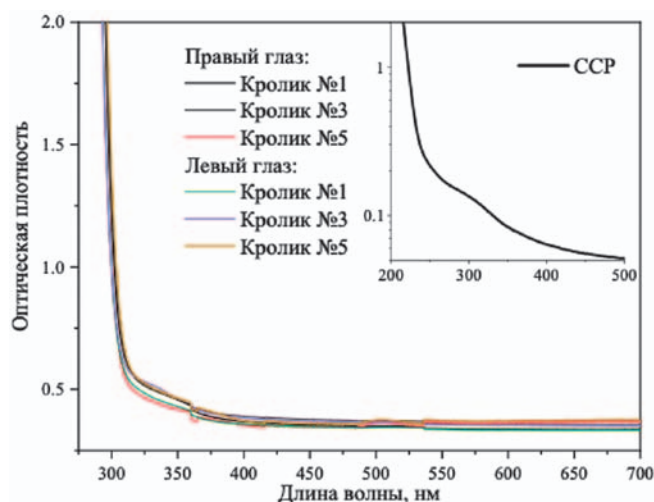


Рис. 6. Спектры ОП образцов влаги ПК. Все спектры ОП в диапазоне 400–700 нм имеют близкие значения оптической плотности на уровне фонового сигнала, а в области <400 нм регистрируется увеличение оптической плотности. В качестве сравнения на вставке показан спектр ОП для ССП

Fig. 6. Optical absorption spectra of AC moisture samples. All optical absorption spectra in the range of 400–700 nm have close optical density values at the background signal level, while an increase in optical density is recorded in the <400 nm region. As a comparison, the inset shows the optical absorption spectrum for BSS

в области <350 нм при уменьшении длины волны (рис. 6). Таким образом, можно считать, что растворы солей, содержащихся во влаге ПК глаза, затрудняют и делают невозможным обнаружение КТ в исследуемых образцах в количестве <0,002 % спектрофотометрическим методом. Возможно, для подтверждения их наличия требуется их визуализация посредством сканирующей электронной микроскопии.

Отметим также, что фотолюминесценция в полосе 650 нм во всех исследуемых пробах влаги передней камеры не была обнаружена, что также свидетельствует об отсутствии КТ InP/ZnSe/ZnS 650.

В таблице приведены результаты измерений методом ДРС, а на рисунке 7 представлено количественное распределение частиц по размеру Dh для исследованных образцов. Из таблицы видно, что КТ в водных растворах имеют отрицательный заряд и практически одинаковые величины ξ -потенциала в пределах среднеквадратического отклонения (σ). Значение модуля ξ -потенциала <30 мВ указывает на низкую стабильность исследуемых

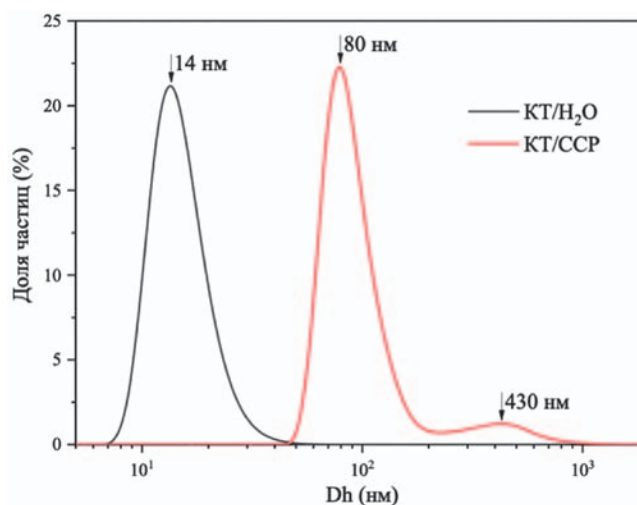


Рис. 7. Распределение КТ по гидродинамическому диаметру в исследуемых растворах

Fig. 7. Distribution of QDs by hydrodynamic diameter in the solutions under study

растворов КТ и возможность агломерации наночастиц. Таким образом, отрицательный знак заряда используемых КТ и эпителия, а также агломерация КТ в растворе уменьшают эффективность проникновения КТ во влагу ПК через плотные межклеточные контакты роговицы.

Из рисунка 7 следует, что кривые характеризуются выраженным пиком с максимумом в области $Dh = 14 \pm 5$ и 80 нм для образцов КТ/ H_2O и КТ/ССР соответственно. Регистрируемое изменение гидродинамического размера наночастиц может быть обусловлено чувствительностью функциональных групп $COOH$ в МПА, расположенных на поверхности исследуемых КТ, к pH растворителей [33]. В нашем случае pH было равно 9,9 и 8,1 для образцов КТ / H_2O и КТ / ССП соответственно (табл.).

Кроме того, для образца КТ / ССП регистрируется дополнительный пик с максимумом при $Dh = 430$ нм (показано стрелкой). Доля субмикронных частиц в растворе составляет 8 % (см. табл.). Данный факт может свидетельствовать об агрегации КТ при их разбавлении в ССП, что подтверждается также уменьшением значения модуля ξ -потенциала (табл.).

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное экспериментальное исследование способности КТ InP/ZnSe/ZnS 650 при топическом применении проникать в интраокулярную полость заявленными

Таблица. Результаты измерения гидродинамического диаметра Dh и ξ -потенциала исследуемых растворов НТ

Table. Results of the hydrodynamic diameter Dh and ξ -potential of the investigated QDs solutions

Раствор / Solution	Dh, нм / nm	σ_D , нм / nm	Доля / portion, %	ξ -потенциал, мВ / ξ -potential, mV	σ_ξ мВ / mV	pH
КТ / H_2O QDs / H_2O	14	5	100	-26	8	9,9
КТ / ССП QDs / BSS	80 430	27 170	92 8	-25	8	8,1

Примечание: σ_D и σ_ξ — среднеквадратическое отклонение распределения частиц по размеру Dh и значению ξ -потенциала соответственно.

Note: σ_D and σ_ξ — standard deviation of particle distribution by size Dh and ξ -potential value, respectively.

методами детектирования не позволило их обнаружить во влаге передней камеры даже в минимальной концентрации (0,002 %). Это еще не означает, что КТ не смогли преодолеть все слои роговицы и достигнуть интраокулярной полости. Возможно, они достигли передней камеры, но в меньшей концентрации (менее 0,002 %) и для их детектирования требуется продолжение исследования. Кроме того, не исключено, что визуализация квантовых точек окажется доступной при сканирующей электронной микроскопии.

Учитывая трудную преодолимость роговичного эпителия, связанную с межклеточным расстоянием 2 нм и его отрицательным зарядом, в ходе экспериментального исследования принципиальным было выполнение деэпителизации роговицы, а также использование бандажной МКЛ с целью задержки эвакуации раствора КТ. Ранее в исследовании I. De Noo и соавт. [13] была выявлена *ex vivo* способность достигать эндотелиального слоя роговицы при топическом применении углеродных КТ. Данное явление авторы обосновали разноточностью роговичного эпителия и углеродных КТ, а также их сверхмалым размером (1–2 нм). Углеродные КТ большего размера (7–8 нм) также проникали в эпителий роговицы, но не достигали ее более глубоких слоев. Проникающая способность КТ во влагу ПК в данной работе не оценивалась.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая отсутствие данных по проникающей способности представленных КТ во влагу передней камеры в ходе проведенного экспериментального исследования с использованием оптических и люминесцентных методов *in vivo*, в следующих работах планируется оценить уровень роговичного проникновения заявленных КТ при их топическом применении *ex vivo* и *in vivo*. При отрицательных результатах, возможно, потребуется дальнейшая модификация самих КТ.

Преимущество представленной экспериментальной работы в том, что это первое исследование в научной литературе, в котором оценивалось наличие КТ во влаге передней камеры при их топическом применении. Ограничения данной работы были связаны с малой выборкой лабораторных животных, а также недостаточной разрешающей способностью спектрофотометра.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Шиловских О.В. — научное редактирование;
Пономарев В.О. — концепция, дизайн исследования, научное редактирование;
Казайкин В.Н. — написание текста, научное редактирование;
Ткаченко К.А. — написание текста, техническое редактирование;
Коваленко Е.Г. — техническое редактирование, подготовка иллюстраций;
Вохминцев А.С. — научное редактирование;
Вайнштейн И.А. — научное редактирование;
Кузнецова Ю.А. — научное редактирование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Maiti S, Paul S, Mondol R, Ray S, Sa B. Nanovesicular formulation of brimonidine tartrate for the management of glaucoma: in vitro and in vivo evaluation. *AAPS PharmSciTech*. 2011 Jun;12(2):755–763. doi: 10.1208/s12249-011-9643-9.
- Reimondez-Troitiño S, Csaba N, Alonso MJ, de la Fuente M. Nanotherapies for the treatment of ocular diseases. *Eur J Pharm Biopharm*. 2015 Sep;95(Pt B):279–293. doi: 10.1016/j.ejpb.2015.02.019.
- Mantelli F, Argüeso P. Functions of ocular surface mucins in health and disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2008 Oct;8(5):477–483. doi: 10.1097/ACI.0b013e32830e6b04.
- Agrahari V, Mandal A, Agrahari V, Trinh HM, Joseph M, Ray A, Hadji H, Mitra R, Pal D, Mitra AK. A comprehensive insight on ocular pharmacokinetics. *Drug Deliv Transl Res*. 2016 Dec;6(6):735–754. doi: 10.1007/s13346-016-0339-2.
- Wels M, Roels D, Raemdonck K, De Smedt SC, Sauvage F. Challenges and strategies for the delivery of biologics to the cornea. *J Control Release*. 2021 May 10;333:560–578. doi: 10.1016/j.jconrel.2021.04.008.
- Mark R, Prausnitz, Jeremy S. Noonan. Permeability of cornea, sclera, and conjunctiva: A literature analysis for drug delivery to the eye. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 1988;77(12):1479–1488. doi: 10.1021/j19802594.
- Weng J, Song X, Li L, Qian H, Chen K, Xu X, Cao C, Ren J. Highly luminescent CdTe quantum dots prepared in aqueous phase as an alternative fluorescent probe for cell imaging. *Talanta*. 2006 Sep 15;70(2):397–402. doi: 10.1016/j.talanta.2006.02.064.
- Zhao P, He K, Han Y, Zhang Z, Li M, Wang H, Huang Y, Nie Z, Yao S. Near-infrared dual-emission quantum dots-gold nanoclusters nanohybrid via co-template synthesis for ratiometric fluorescent detection and bioimaging of ascorbic acid in vitro and in vivo. *Anal Chem*. 2015 Oct 6;87(19):9998–10005. doi: 10.1021/acs.analchem.5b02614.
- Li H, Li K, Dai Y, Xu X, Cao X, Zeng Q, He H, Pang L, Liang J, Chen X, Zhan Y. In vivo near infrared fluorescence imaging and dynamic quantification of pancreatic metastatic tumors using folic acid conjugated biodegradable mesoporous silica nanoparticles. *Nanomedicine*. 2018 Aug;14(6):1867–1877. doi: 10.1016/j.nano.2018.04.018.
- Khanal S, Millar TJ. Nanoscale phase dynamics of the normal tear film. *Nanomedicine*. 2010 Dec;6(6):707–713. doi: 10.1016/j.nano.2010.06.002.
- Keller KE, Bradley JM, Vranka JA, Acott TS. Segmental versican expression in the trabecular meshwork and involvement in outflow facility. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011 Jul 7;52(8):5049–5057. doi: 10.1167/iovs.10-6948.
- Ho JH, Ma WH, Tseng TC, Chen YF, Chen MH, Lee OK. Isolation and characterization of multi-potent stem cells from human orbital fat tissues. *Tissue Eng Part A*. 2011 Jan;17(1–2):255–266. doi: 10.1089/ten.TEA.2010.0106.
- De Hoon I, Barras A, Swebecki T, Vanmeerhaeghe B, Bogaert B, Muntean C, Abderrahmani A, Boukherroub R, De Smedt S, Sauvage F, Szunerits S. Influence of the Size and Charge of Carbon Quantum Dots on Their Corneal Penetration and Permeation Enhancing Properties. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2023;15(3):3760–3771. doi: 10.1021/acsami.2c18598.
- Jian HJ, Wu RS, Lin TY, Li YJ, Lin HJ, Harroun SG, Lai JY, Huang CC. Super-Cationic Carbon Quantum Dots Synthesized from Spermidine as an Eye Drop Formulation for Topical Treatment of Bacterial Keratitis. *ACS Nano*. 2017;11(7):6703–6716. doi: 10.1021/acsnano.7b01023.
- Шиловских О.В., Пономарев В.О., Казайкин В.Н., Ткаченко К.А. Бактериальный кератит. Часть 2. Актуальные аспекты лечения. *Офтальмология*. 2023;20(1):24–32.
- Shilovskikh OV, Ponomarev VO, Kazaykin VN, Tkachenko KA. Bacterial Keratitis. Part 2. Topical Aspects of Treatment. *Ophthalmology in Russia*. 2023;20(1):24–32 (In Russ.). <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2023-1-24-32>.
- 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 650 и биоconjugатов на их основе в аспекте перспектив лечения резистентных эндофтальмитов. Экспериментальное исследование. Часть 2 (1-й этап). *Офтальмология*. 2021;18(4):876–884.
- Ponomarev VO, Kazaykin VN, Lizunov AV, Vokhmintsev AS, Vainshtein IA, Dezhurov SV, Marysheva VV. Evaluation of the Ophthalmotoxic Effect of Quantum Dots InP/ZnSe/ZnS 650 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 (In Russ.). doi: 10.18008/1816-5095-2021-4-876-884.
- Zhang J, Wang J, Yan T, Peng Y, Xu D, Deng D. InP/ZnSe/ZnS quantum dots with strong dual emissions: visible excitonic emission and near-infrared surface defect emission and their application in *in vitro* and *in vivo* bioimaging. *J. Mater. Chem. B*. 2017;5(41):8152–8160. doi: 10.1039/c7tb02324c.
- Cabrera-Aguas M, Khoo P, Watson SL. Infectious keratitis: A review. *Clin Exp Ophthalmol*. 2022 Jul;50(5):543–562. doi: 10.1111/ceo.14113.
- Ting DS, Shan Ho C, Deshmukh R, et al. Infectious keratitis: an update on epidemiology, causative microorganisms, risk factors, and antimicrobial resistance. *Nature (Eye)*. 2021;35:1084–1101. doi: 10.1038/s41433-020-01339-3.
- Сипливый В.А., Дронов А.И., Конь Е.В., Евтушенко Д.В. Антибиотики и антибактериальная терапия в хирургии. Киев: Ферзь-ТА; 2006. С. 94–99.
- Sipliviy VA, Dronov AI, Kon EV, Evtushenko DV. Antibiotics and antibacterial therapy in surgery. Kiev: Ferz-TA; 2006. P. 94–99 (In Russ.).
- Aramá V. Topical antibiotic therapy in eye infections — myths and certainties in the era of bacterial resistance to antibiotics. *Rom J Ophthalmol*. 2020 Jul-Sep;64(3):245–260.
- Сафонова Т.Н., Новиков И.А., Боев В.И., Гладкова О.В. Модификация лечебной силикон-гидрогелевой мягкой контактной линзы. *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2016;16(3):117–120.
- Safonova TN, Novikov IA, Boev VI, Gladkova OV. Modification of therapeutic silicone-hydrogel soft contact lenses. *RMJ Clinical Ophthalmology*. 2016;16(3):117–120 (In Russ.).

23. Воронцова Т.Н., Попов В.Ю., Тугеева Э.Э., Шапорова В.Я. Минимальная подавляющая концентрация антибактериальных препаратов — показатель эффективности антибиотикотерапии. Современные технологии в офтальмологии. 2014;4:26.
Vorontsova TN, Popov VYu, Tugeeva EE, Shapороva VYa. Minimum suppressive concentration of antibacterial drugs — an indicator of antibiotic therapy efficiency. Modern technologies in ophthalmology. 2014;4:26 (In Russ.).
24. Healy DP, Holland EJ, Nordlund ML, Dunn S, Chow C, Lindstrom RL, Hardten D, Davis E. Concentrations of levofloxacin, ofloxacin, and ciprofloxacin in human corneal stromal tissue and aqueous humor after topical administration. Cornea. 2004 Apr;23(3):255–263. doi: 10.1097/00003226-200404000-00007.
25. Бойко Э.В., Фокина Д.В., Рейтузов В.А. Алекперов С.И. Сравнение различных методов доставки левофлоксацина в переднюю камеру глаза. Офтальмологические ведомости. 2013;6(2):25–29.
Boiko EV, Fokina DV, Reitzov VA, Alekperov SI. The comparison of different drug delivery methods of levofloxacin in the anterior chamber. Ophthalmologi Reports. 2013;6(2):25–29 (In Russ.).
26. Гайсина Г.Я., Азнабаев М.Т., Азаматова Г.А., Мударисова Р.Х., Бадыева Л.А., Сабиров О.К. Изучение концентрации моксифлоксацина во влаге передней камеры. Медицинский вестник Башкиростана. 2016;11(1):116–118.
Gaisina GYa, Aznabaev MT, Azamatova GA, Mudarisova RH, Badykova LA, Sabirov OK. The study of moxifloxacin concentration in the aqueous humor of eye anterior chamber with different methods of its delivery. Bashkortostan medical journal. 2016;11(1):116–118 (In Russ.).
27. Cagini C, Piccinelli F, Lupidi P, Messina M, Cerquaglia A, Manes S, Fiore T, Pellegrino RM. Ocular penetration of topical antibiotics: study on the penetration of chloramphenicol, tobramycin and netilmicin into the anterior chamber after topical administration. Clin Exp Ophthalmol. 2013 Sep-Oct;41(7):644–647. doi: 10.1111/ceo.12087.
28. Егоров Е.А., Алексеев В.Н., Астахов Ю.С., Бржевский В.В., Бровкина А.Ф., Душин Н.В., Егоров А.Е., Егорова Г.Б., Ермакова Н.А., Кочергин С.А., Мошето-ва Л.К., Нероев В.В., Нестеров А.П., Полуни Г.С., Рыбакова Е.Г., Скатков С.А., Ставицкая Т.В., Танковский В.Э., Устинова Е.И. Рациональная фармакотерапия в офтальмологии. Руководство для практикующих врачей. М.: Литтерра, 2004. 33 с.
Egorov EA, Alekseev VN, Astahov YuS, Brzhevskiy VV, Brovkin A AF, Dushin NV, Egorov AE, Egorov GB, Ermakova NA, Kochergin SA, Moshetova LK, Neroev VV, Nesterov AP, Polunin GS, Rybakova EG, Skatkov SA, Stavickaya TV, Tankovskiy VYe, Ustinova EI. Rationale for drug therapy in ophthalmology. A guidebook for medical practitioners. Moscow: Litterra Publ., 2004. 33 p. (In Russ.).
29. Шульгина Н.А., Догадова Л.П., Мельников В.Я., Негода В.И. Аминогликозиды и их рациональное использование при воспалительных заболеваниях глазного яблока. РМЖ. Клиническая офтальмология. 2012;1:36–38.
Shulgina NA, Dogadova LP, Melnikov VYa, Negoda VI. Aminoglycosides and their rational usage in inflammatory eye globe diseases. Literary review. RMJ Clinical Ophthalmology. 2012;1:36–38 (In Russ.).
30. Blondeau JM. New concepts in antimicrobial susceptibility testing: the mutant prevention concentration and mutant selection window approach. Vet Dermatol. 2009 Oct;20(5–6):383–396. doi: 10.1111/j.1365-3164.2009.00856.
31. Savchenko SS, Weinstein IA. Inhomogeneous Broadening of the Exciton Band in Optical Absorption Spectra of InP/ZnS Nanocrystals. Nanomaterials (Basel). 2019 May 9;9(5):716. doi: 10.3390/nano9050716.
32. Gaponenko SV. Optical Properties of Semiconductor Nanocrystals. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 1998: 245. doi: 10.1017/CBO9780511524141.
33. Wu W, Aiello M, Zhou T, Berliner A, Banerjee P, Zhou S. In-situ immobilization of quantum dots in polysaccharide-based nanogels for integration of optical pH-sensing, tumor cell imaging, and drug delivery. Biomaterials. 2010 Apr;31(11):3023–3031. doi: 10.1016/j.biomaterials.2010.01.011.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

АО «Екатеринбургский центр МНТК «Микрохирургия глаза»
Шиловских Олег Владимирович
кандидат медицинских наук, врач-офтальмохирург, главный внештатный офтальмолог Свердловской области, генеральный директор
ул. Академика Бардина, 4а, Екатеринбург, 620149, Российская Федерация

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

АО «Екатеринбургский центр МНТК «Микрохирургия глаза»
Коваленко Екатерина Геннадьевна
врач-офтальмолог
ул. Академика Бардина, 4а, Екатеринбург, 620149, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0001-7475-4276>

ФГАОУ 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>

ФГАОУ 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>

АО «Институт химии твердого тела Уральского отделения Российской академии наук»
Кузнецова Юлия Викторовна
кандидат химических наук, старший научный сотрудник
ул. Первомайская, 91, Екатеринбург, 620990, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-1253-8727>

ABOUT THE AUTHORS

Eye Microsurgery Ekaterinburg Center
Shilovskikh Oleg V.
PhD, ophthalmic surgeon, chief freelance ophthalmologist of the Sverdlovsk region, general director
Akademichan Bardin str., 4A, Yekaterinburg, 620149, Russian Federation

Eye Microsurgery Ekaterinburg Center
Ponomarev Vyacheslav O.
PhD, ophthalmic surgeon, deputy general director for scientific and clinical work
Akademichan 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
Akademichan Bardin str., 4A, Yekaterinburg, 620149, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0001-9569-5906>

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

Eye Microsurgery Ekaterinburg Center
Kovalenko Ekaterina G.
ophthalmologist
Akademichan Bardin str., 4A, Yekaterinburg, 620149, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0001-7475-4276>

Ural Federal University named after the first President of Russia B.N. Yeltsin
Vokhmintsev Alexander S.
PhD in Physics and Mathematics, 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.
Dr. in Physics and Mathematics, Professor, chief researcher
Mira str., 19, Yekaterinburg, 620002, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-1253-7128>

Russian Federation Institute of Solid State Chemistry, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences
Kuznetsova Yulia V.
PhD in Chemistry, senior researcher
Pervomayskaya str., 91, Ekaterinburg, 620990, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-1253-8727>