

Оценка антиинфекционной активности комплекса на основе квантовых точек InP/ZnSe/ZnS 660 и тобрамицина в отношении синегнойной инфекции роговицы. Экспериментальное исследование

О.В. Шиловских¹В.О. Пономарев¹В.Н. Казайкин¹К.А. Ткаченко¹

А.С. Вохминцев², И.А. Вайнштейн², С.М. Розанова³, М.В. Кырф³, С.В. Марышева⁴

¹ АО «Екатеринбургский центр МНТН «Микрохирургия глаза»» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Академика Бардина, 4а, Екатеринбург, 620149, Российская Федерация

² ФГАУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»
ул. Мира, 19, Екатеринбург, 620002, Российская Федерация

³ ГАУЗ СО «Клинико-диагностический центр»
ул. 8 Марта, 78в, Екатеринбург, 620144, Российская Федерация

⁴ ООО «Зоосалон «Здоровье животных»»
ул. Волгоградская, 86, оф. 12, Екатеринбург, 620146, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2023;20(1):157–164

Микробные кератиты (МК) представляют собой гомогенную группу заболеваний, сопровождающихся потерей роговичного эпителия, стромальной лейкоцитарной инфильтрацией и/или деструктивным распадом тканей, возникающих при нарушении защитных механизмов глазной поверхности и требующих проведения незамедлительного комплекса лечебных мероприятий, включающих в себя прежде всего массивную этиотропную терапию, которая представлена, как правило, антибиотиками (АБ) широкого спектра действия и противовоспалительными препаратами. Одним из наиболее угрожающих возбудителей МК является *P. Aeruginosa* (РА) (синегнойная палочка). Множественная лекарственная устойчивость, высочайшая патогенность, многочисленные факторы вирулентности РА диктуют необходимость поиска новых высокоэффективных методов борьбы с МК, в этиологической структуре которых доминирует РА. Наиболее перспективным направлением в данной области является использование искусственных флуорофоров, в частности квантовых точек (КТ).

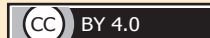
Задачей данного исследования явилась оценка антиинфекционной активности комплекса на основе квантовых точек InP/ZnSe/ZnS 650 и тобрамицина в отношении синегнойной инфекции роговицы. В качестве объекта исследования служили лабораторные новозеландские кролики (№ 6) — 2 женские особи, 4 мужские, которым производили индукцию бактериального кератита путем введения внутрибольшничного штамма *P. Aeruginosa* в структуры роговицы. В качестве противомикробных средств были использованы раствор тобрамицина 5 мл для эпibuльбарного применения и биононьюгат на основе КТ InP/ZnSe/ZnS 650 и тобрамицина. Кролики 1-й группы после манифестации клинической картины микробного кератита получали инстилляцию капель тобрамицина в конъюнктивальный мешок каждые 2 часа на протяжении 3 дней с полным отсутствием положительной клинической динамики и последующим переходом с 4-го дня, с целью анатомической сохранности глазного яблока, на инстилляцию комплекса КТ InP/ZnSe/ZnS 650 + тобрамицин. Кролики 2-й группы получали инстилляцию комплекса КТ + тобрамицин и демонстрировали положительную динамику в отношении обратного развития симптомов со 2-го дня терапии. В качестве методов динамического наблюдения использовали фоторегистрацию переднего отрезка с окрашиванием флуоресцеином и оптическую когерентную томографию переднего отрезка глаза. Клинический эксперимент продемонстрировал высочайшую эффективность комплекса КТ InP/ZnSe/ZnS 650 + тобрамицин в отношении резистентной к монотерапии тобрамицином штамма синегнойной палочки.

Ключевые слова: бактериальный кератит, роговица, квантовые точки, антибиотики, биононьюгаты, эффективность, резистентность

Для цитирования: Шиловских О.В., Пономарев В.О., Казайкин В.Н., Ткаченко К.А., Вохминцев А.С., Вайнштейн И.А., Розанова С.М., Кырф М.В., Марышева С.В. Оценка антиинфекционной активности комплекса на основе квантовых точек InP/ZnSe/ZnS 650 и тобрамицина в отношении синегнойной инфекции роговицы. Экспериментальное исследование. *Офтальмология*. 2023;20(1):157–164. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2023-1-157-164>

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

Конфликт интересов отсутствует



Evaluation of the Anti-Infectious Activity of the Complex Based on Quantum Dots InP / ZnSe / ZnS 650 and Tobramycin Against *Pseudomonas Aeruginosa* Infection of the Cornea. Experimental Research

O.V. Shilovskih¹, V.O. Ponomarev¹, V.N. Kazaykin¹, H.A. Tkachenko¹, A.S. Vokhmintsev², I.A. Vainshtein², S.M. Rozanova³, M.V. Hiryf³, S.V. Marysheva⁴

¹ Eye Microsurgery Ekaterinburg Center
Academician Bardin 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 Clinical and Diagnostic Center
8 Marta str., 78-V, Ekaterinburg, 620144, Russian Federation

⁴ Zoosalon "Animal Health"
Volgogradskaya str., 86, of. 12, Yekaterinburg, 620146, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2023;20(1):157–164

Microbial keratitis (MK) is a homogeneous group of diseases accompanied by loss of the corneal epithelium, stromal leukocyte infiltration and/or destructive tissue breakdown, occurring when the protective mechanisms of the ocular surface are disturbed, which require an immediate set of therapeutic measures, including, first of all, massive etiotropic therapy, which is represented, as a rule, by broad-spectrum antibiotics (AB) and anti-inflammatory drugs. One of the most threatening MK pathogens is *P. aeruginosa* (PA) (*Pseudomonas aeruginosa*). Multiple drug resistance, the highest pathogenicity, numerous RA virulence factors dictate the need to search for new highly effective methods to combat MC, in the etiological structure of which RA dominates. The most promising direction in this area is the use of artificial fluorophores, in particular quantum dots (QDs). The objective of this study was to evaluate the anti-infectious activity of the complex based on InP/ZnSe/ZnS 650 quantum dots and Tobramycin against *Pseudomonas aeruginosa* infection of the cornea. As an object of study, laboratory New Zealand rabbits (No. 6) were studied — 2 females, 4 males, which were induced bacterial keratitis by introducing a nosocomial Ps strain. *aeruginosa* in the structure of the cornea. The following antimicrobial agents were used: Tobramycin solution 5 ml for epibulbar application and a bioconjugate based on QD InP/ZnSe/ZnS 650 and tobramycin. Laboratory animals were divided into 2 groups. Rabbits of the 1st group, after the manifestation of the clinical picture of microbial keratitis, received instillations of tobramycin drops into the conjunctival sac every 2 hours for 3 days with a complete absence of positive clinical dynamics and a subsequent transition from day 4 in order to anatomically preserve the eyeball to instillations of the CT InP/ZnSe/ZnS complex 650 + Tobramycin. Rabbits of the 2nd group received instillations of the CT + Tobramycin complex and showed positive dynamics in relation to the regression of symptoms from the 2nd day of therapy. As methods of dynamic observation, photoregistration of the anterior segment with fluorescein staining and optical coherence tomography of the anterior segment were used. A clinical experiment has demonstrated the highest efficiency of the InP/ZnSe/ZnS 650 + Tobramycin complex in relation to *Pseudomonas aeruginosa* strain resistant to Tobramycin monotherapy.

Keywords: bacterial keratitis, cornea, quantum dots, antibiotics, bioconjugates, efficacy, resistance

For citation: Shilovskih O.V., Ponomarev V.O., Kazaykin V.N., Tkachenko H.A., Vokhmintsev A.S., Vainshtein I.A., Rozanova S.M., Hiryf M.V., Marysheva S.V. Evaluation of the Anti-Infectious Activity of the Complex Based on Quantum Dots InP / ZnSe / ZnS 650 and Tobramycin Against *Pseudomonas Aeruginosa* Infection of the Cornea. Experimental Research. *Ophthalmology in Russia*. 2023;20(1): 157–164. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2023-1-157-164>

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

There is no conflict of interests

АКТУАЛЬНОСТЬ

Микробные кератиты (МК) представляют собой гомогенную группу заболеваний, сопровождающихся потерей роговичного эпителия, стромальной лейкоцитарной инфильтрацией и/или деструктивным распадом тканей, возникающих при нарушении защитных механизмов глазной поверхности. Более того, врожденные иммунные механизмы защиты хозяина способны отягощать клинические проявления процесса за счет запуска механизмов запрограммированной гибели клеток (канонический и неканонический пироптоз), формирующийся за счет активации различных групп

протеолитических ферментов (каспазы 1, 4/5), стимулирующих выработку провоспалительных цитокинов (интерлейкины IL-1 β , IL-18), разрушающих собственные клетки [1].

Представляя собой угрожающее состояние для анатомии и функции глазного яблока, МК требуют незамедлительного комплекса лечебных мероприятий, включающих прежде всего массивную этиотропную терапию, которая представлена, как правило, антибиотиками (АБ) широкого спектра действия, антисептиками и противовоспалительными препаратами. Данные комбинации позволяют конкурентно воздействовать на все звенья патологического процесса, проявляя аддитивный эффект.

Одним из наиболее угрожающих возбудителей МК является *P. Aeruginosa* (РА) (синегнойная палочка). Высочайшая патогенность РА детерминирована способностью к инвазии и длительной персистенции в тканях, а также способностью к инициации патологического иммунного ответа. Подтверждением этого факта служат многочисленные факторы вирулентности возбудителя. Более того, РА обладает дифференцированными механизмами устойчивости, обуславливающими тяжесть инфекционного процесса. Возможность поражения РА обусловлена образованием факторов патогенности — экзотоксинов (экзотоксин А, экзоэнзим S, цитотоксин), эндотоксинов и множества ферментов, усиливающих ее патогенные свойства, таких как коллагеназы, протеазы, лецитиназа, нейраминидаза и др. [2].

В свою очередь, множественная лекарственная устойчивость РА обусловлена генетически совершенным механизмом эволюционной пластичности, который заключается в способности к образованию «кворумов» (лат. *praesentia sufficit* — достаточное присутствие для управления), ферментативной «распущенностью», способностью к горизонтальному переносу генов, а также образованию биополимерных матриц (биопленок).

«Кворумы» позволяют бактериям контролировать экспрессию своих генов в ответ на плотность их популяции, обеспечивая межклеточную связь. Кворум включает в себя сигнальные молекулы, называемые аутоиндукторами. Обычные этапы работы кворума включают производство аутоиндукторов с последующим их активным или пассивным высвобождением в окружающую среду. Аутоиндукторы распознаются специфическими рецепторами, что приводит к изменениям в регуляции генов. Эта сложная сигнальная сеть позволяет «сообществу» бактерий РА реагировать на различные сигналы и тем самым адаптироваться к разным нишам. Более того, в основе управления «кворумом» заложены механизмы горизонтального генетического переноса и общие принципы управления колониями, находящимися в структуре биологической пленки [3].

«Распущенность» ферментов представляет собой нарушение парадигмы «один белок — один фермент». На практике это отражает невозможность нейтрализации бактериальной функции путем ингибирования ферментов определенного типа в силу того, что его функцию способно выполнять другое производное похожего фермента. Таким образом, формируется экономный механизм ускользания от факторов агрессии со стороны внешней среды у бактерий определенного типа, куда относится РА [4].

Вершиной эволюционной стабильности является система антиоксидантной защиты РА. Obligатная аэробность этих микроорганизмов делает их устойчивыми к действию синглетного кислорода при определенных условиях [5, 6].

Совокупность вышеописанных фактов диктует необходимость поиска новых высокоэффективных методов борьбы с МК, в этиологической структуре которых доминирует РА.

Наиболее перспективным направлением в данной области является использование искусственных флуорофоров, в частности квантовых точек (КТ). КТ, являясь универсальными донорами неспаренных электронов под действием источника возбуждения, способны к генерации различных типов внутриклеточных супероксидных радикалов внутри бактериальной клетки. Нанометровый размер кристалла КТ, а также

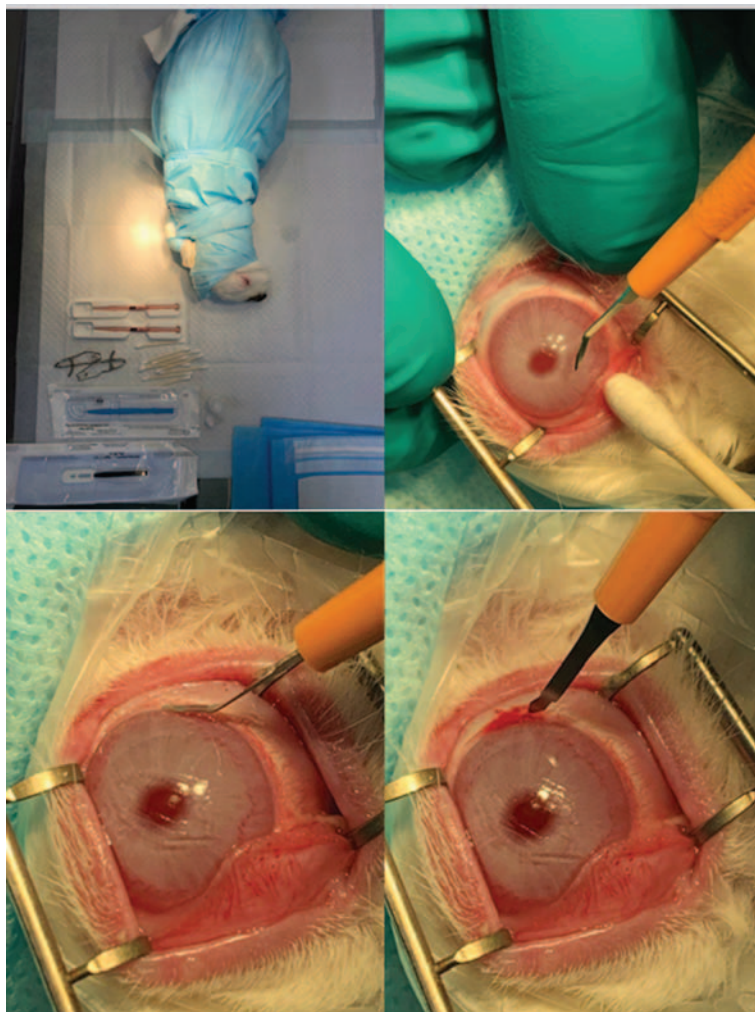


Рис. 1. Коллаж процесса подготовки лабораторного животного к индукции бактериального кератита (пеленание, скарификация эпителия, вскрытие лимбальной конъюнктивы)

Fig. 1. Collage of the process of preparing a laboratory animal for the induction of bacterial keratitis (swaddling, scarification of the epithelium, opening the limbal conjunctiva)

моделируемые оптические и электронные свойства позволяют использовать их отдельно или в составе комплексов с существующими антибактериальными агентами для получения аддитивного и синергетического эффекта [7–14].

Таким образом, **целью** настоящего исследования явилась оценка антиинфекционной активности комплекса на основе квантовых точек InP/ZnSe/ZnS 660 и тобрамицина в отношении синегнойной инфекции роговицы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось в условиях операционного блока ветеринарной клиники с офтальмологическим профилем ООО «Здоровье животных». Объектом

исследования явились лабораторные новозеландские кролики (№ 6) — 2 женские, 4 — мужские особи. Возраст животных варьировал от 3,3 до 4 месяцев ($3,6 \pm 0,4$), вес от 3,2 до 4 кг ($3,5 \pm 0,5$). Первым этапом на правых глазах животных после тугого пеленания и предварительной эпibuльбарной анестезии проксиметакаин гидрохлоридом 0,5 % под операционным микроскопом с соблюдением всех правил асептики инициировали бактериальный кератит при помощи ножа, который обычно используется для выполнения основного разреза в хирургии катаракты, производили скарификацию эпителия центральной части роговицы с нанесением радиальных разрезов до десцеметовой оболочки. Для дополнительной индукции иммунного ответа в височном секторе на протяжении 3 часовых меридианов выполняли вскрытие лимбальной конъюнктивы (рис. 1).

В качестве индуктора воспаления была взята культура внутрибольничного штамма синегнойной палочки, выделенной из клинического материала ГАУЗ СО «Клинико-диагностический центр», г. Екатеринбург. Предварительное исследование антибиотикочувствительности исследуемого штамма микроорганизма дискодиффузионным методом к антибактериальным препаратам показало отсутствие чувствительности к аминогликозидам и цефалоспорином, зона задержки роста (ЗЗР) не превышала 6 и 8 мм соответственно. Инокулюм для введения в структуры роговицы соответствовал плотности $0,5$ по стандарту МакФарланда и содержал $1,5 \times 10^8$ КОЕ/мл *P. Aeruginosa*. Контроль оптической плотности суспензии осуществляли денситометрически. После повторного высушивания поврежденной роговицы нож для выполнения основного разреза в хирургии катаракты погружали в инокулюм с последующим контактом со структурами роговицы (рис. 2). Просушивание роговицы и конъюнктивальной полости перед нанесением инокулюма выполнялось для обеспечения достаточной концентрации микроба при аппликации ножа на поврежденные участки роговицы.

После процедуры внесения инокулюма животные были случайно разделены на 2 группы по 3 кролика в каждой. Первой группе лабораторных животных после манифестации клинической картины МК планировалось проведение лечения с помощью инстилляций глазных капель тобрамицин каждые 2 часа (раствор Т). Кролики второй группы должны были получать инстилляцию комплекса КТ InP/ZnSe/ZnS 660, синтезированных по специальному техническому заданию в ФГУП «НИИ прикладной акустики», г. Дубна [12] и тобрамицина (комплекс КТ/Т) в том же режиме. Процесс приготовления

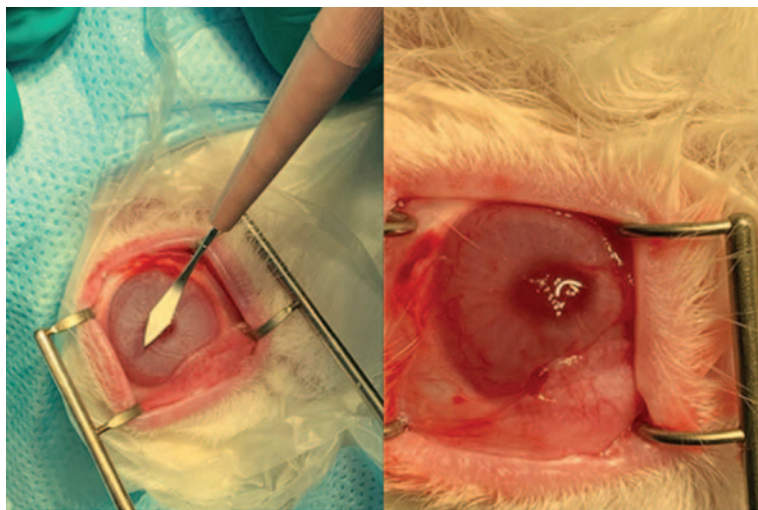


Рис. 2. Слева — процесс внесения инокулюма в поврежденную роговицу. Справа — внешний вид глазного яблока после проведения процедуры контаминации

Fig. 2. Left — the process of introducing an inoculum into the damaged cornea. Right — the appearance of the eyeball after the contamination procedure

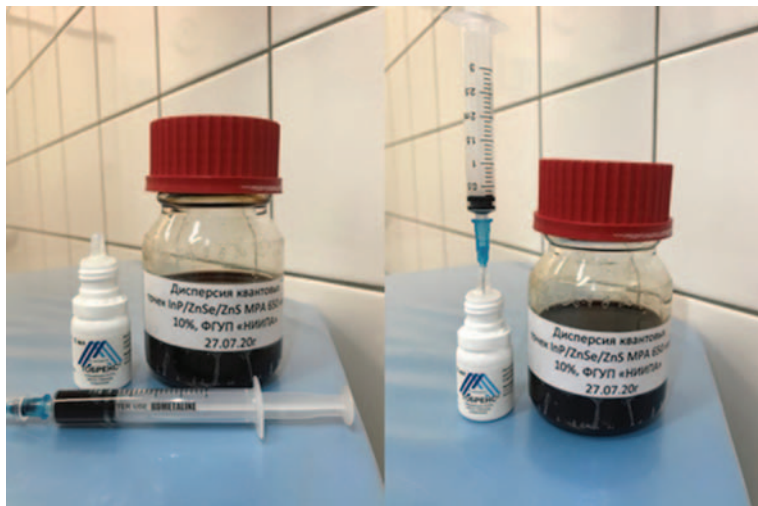


Рис. 3. Процесс внесения раствора КТ в капли для эпibuльбарной инстилляци

Fig. 3. The process of adding the CT solution into drops for epibuльбар instillation

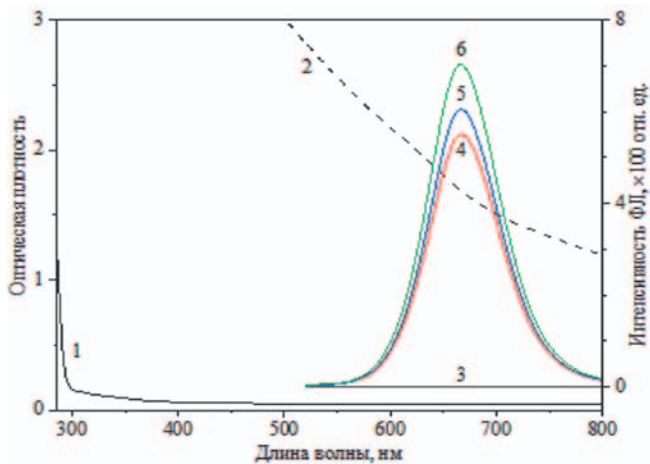


Рис. 4. Спектры оптического поглощения (кривые 1 и 2) и фотолуминесценции (кривые 3–6) раствора Т (кривые 1 и 3) и комплекса КТ/Т (кривые 2 и 4–6)

Fig. 4. Spectra of optical absorption (curves 1 and 2) and photoluminescence (curves 3–6) of the T solution (curves 1 and 3) and the QD/T complex (curves 2 and 4–6)

комплекса стандартно заключался в удалении 1 мл нативного раствора тобрамицина с введением замещающего 10 % масс. коллоидного раствора КТ InP/ZnSe/ZnS 660 в объеме 1 мл. Полученный комплекс имел объемное содержание КТ и тобрамицина в соотношении 1:4. На завершающем этапе выполняли механическое перемешивание полученной суспензии на лабораторном шейкере (рис. 3).

Аттестацию оптических и люминесцентных характеристик растворов Т и КТ/Т проводили в университетском научно-образовательном центре «Наноматериалы и нанотехнологии» ФГАОУ ВО «УрФУ имени первого Президента России Б.Н. Ельцина», г. Екатеринбург. Оборудование и методики проведения измерений оптического поглощения (ОП) и фотолуминесценции (ФЛ) растворов подробно описаны в опубликованных ранее работах [12, 13].

В качестве методов динамического наблюдения стандартно использованы клинический осмотр, фоторегистрация с окрашиванием переднего отрезка флуоресцеином с помощью фотоцелевой лампы (EyeSuite Imaging Module IM900), оптическая когерентная томография переднего отрезка с помощью оптического когерентного томографа (OptoVue Solix) и выполнены на базе АО ЕЦ МНТК «Микрохирургия глаза», г. Екатеринбург.

При мониторинге клинической реакции на лечение основное внимание уделялось следующим клиническим параметрам: динамика периметра стромального инфильтрата, плотность стромального инфильтрата, стромального отека и эндотелиальной воспалительной

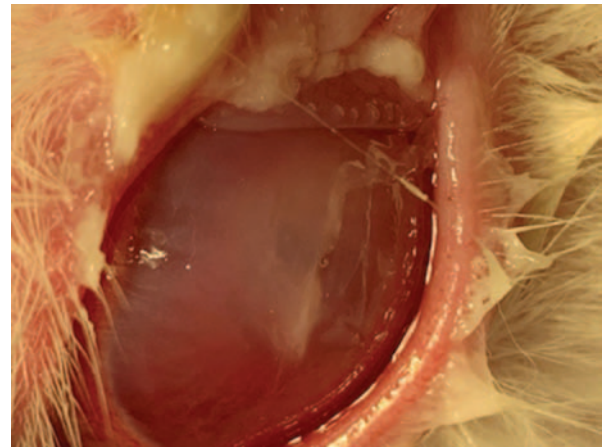


Рис. 5. Пример фотоманифестации клинической картины инфекционного кератоконъюнктивита. Кролик № 4 (8 часов после введения инокуляма)

Fig. 5. An example of a photo manifestation of the clinical picture of infectious keratoconjunctivitis. Rabbit #4 (8 hours post inoculum)

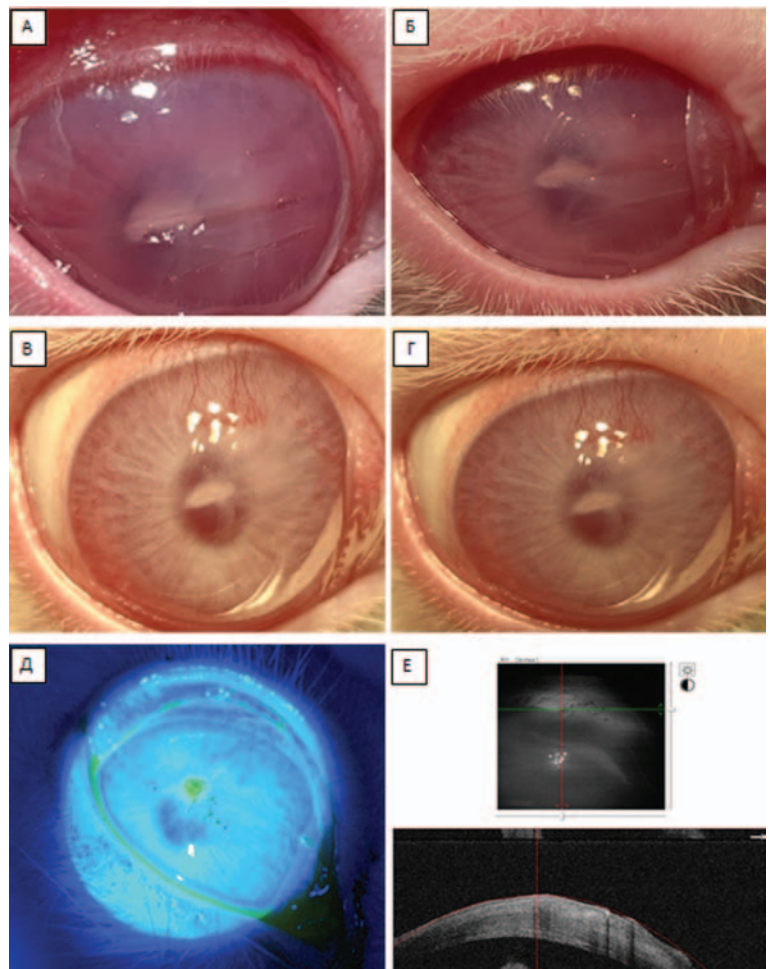


Рис. 6. Пример. Кролик первой группы. Коллаж. Динамика регресса клинической симптоматики: А — 5-е сутки, Б — 6-е сутки, В — 7-е сутки, Г — 8-е сутки, Д, Е — 9-е сутки лечения

Fig. 6. Example. Rabbit of the first group. Collage. Dynamics of regression of clinical symptoms: А — day 5, Б — day 6, В — day 7, Г — day 8, Д, Е — day 9 of treatment

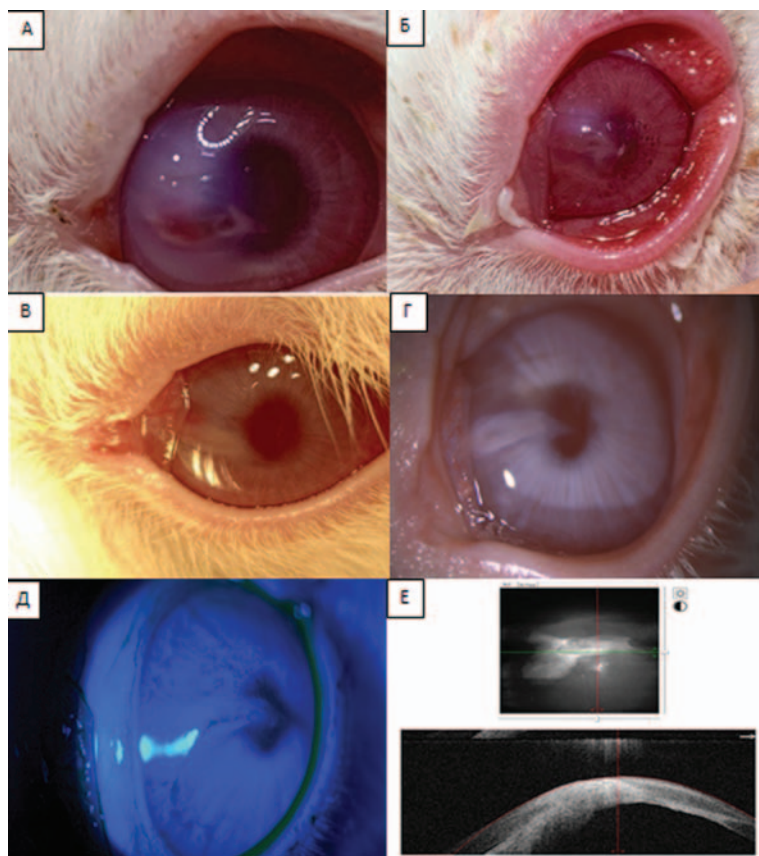


Рис. 7. Пример. Кролик второй группы. Коллаж. Динамика регресса клинической симптоматики: А — 2-е сутки, Б — 3-и сутки, В — 4-е сутки, Г — 5-е сутки, Д, Е — 6-е сутки лечения

Fig. 7. Example. Rabbit of the second group. Collage. Dynamics of regression of clinical symptoms: А — 2 days, Б — 3 days, В — 4 days, Г — 5 days, Д, Е — 6 days of treatment

реакции, наличие воспалительных клеток в передней камере, динамика реэпителизации роговицы, отсутствие или прекращение процессов истончения роговицы.

Все этапы экспериментального исследования с участием лабораторных животных проводились согласно принципам этического кодекса «Директива 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза» и включали контроль суточного потребления корма и воды, суточное мониторингирование температуры тела, ветеринарное сопровождение лабораторных животных.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Аттестация лекарственных препаратов

На рисунке 4 приведены спектры ОП и ФЛ исследуемых растворов Т и КТ/Т, из спектров следует, что для раствора Т в области 290–300 нм регистрируется граница резкого увеличения оптической плотности (кривая 1), а в видимом диапазоне (>400 нм) величина оптической плотности соответствует фоновым значениям. Этот факт подтверждается отсутствием ФЛ раствора Т при возбуждении в диапазоне 400–500 нм (на рисунке 4 приведена кривая 3 для полосы возбуждения 450 ± 5 нм). В то же

время для комплекса КТ/Т оптическая плотность > 3 характерна во всем исследуемом спектральном диапазоне (на рисунке 4 кривая ОП не показана). Этот факт свидетельствует о сильном рассеянии и поглощении света квантовыми точками. Даже для комплекса КТ/Т с объемным содержанием КТ и тобрамицина в соотношении 1:40 наблюдается значительное рассеяние и поглощение света КТ (кривая 2). При возбуждении исследуемого комплекса КТ/Т в полосах 400 ± 5 (кривая 6), 450 ± 5 (кривая 5) и 500 ± 5 нм (кривая 4) регистрируется свечение КТ с максимумом ≈ 660 нм. Отметим, что при возбуждении в диапазоне 400–500 нм наблюдается только люминесценция КТ в исследуемом комплексе КТ/Т (кривые 4–6). Полученные данные согласуются с выполненной ранее аттестацией абсорбционных и люминесцентных свойств КТ InP/ZnSe/ZnS 660 [13].

На основании полученных данных можно сделать заключение, что абсорбционные и люминесцентные свойства в спектральном диапазоне 400–800 нм аттестуемого комплекса на основе КТ InP/ZnSe/ZnS 660 с тобрамицином определяют квантовыми точками. Это, в свою очередь, обеспечивает совместное применение синтезированных КТ с тобрамицином в офтальмологии при их возбуждении в видимой области спектра.

Экспериментальные исследования

В промежуток от 8 до 12 часов (ср. 9,5) после введения инокулюма у всех лабораторных животных возникли острые проявления язвенного инфекционного кератоконъюнктивита (рис. 5). Этот период явился стартовым для начала проведения антиинфекционной терапии по вышеописанной схеме.

Кролики первой группы, получавшие эпibuльбарные инстилляци тобрамицина, демонстрировали полное отсутствие положительной клинической динамики за 3-дневный период лечения. С целью анатомической сохранности глазного яблока с 4-го дня все животные были переведены на инстилляци комплекса КТ/Т (рис. 6).

Кролики второй группы, получавшие инстилляци комплекса КТ/Т, показали положительную динамику в отношении обратного развития симптомов со 2-го дня терапии (рис. 7).

Таким образом, при мониторинге клинической реакции на лечение (применение комплекса на основе антибиотика и квантовых точек) во всех случаях было выявлено уменьшение периметра и плотности стромального инфильтрата, уменьшение стромального отека и эндотелиальной воспалительной реакции, отсутствие воспалительных клеток в передней камере, практически полная реэпителизация роговицы, отсутствие процессов истончения роговицы.

ВЫВОДЫ

1. Клинический эксперимент продемонстрировал высокую эффективность комплекса квантовых точек InP/ZnSe/ZnS 660 с тобрамицином в отношении резистентной монотерапии тобрамицином штамма синегнойной палочки.

2. Результаты исследования могут способствовать применению данного комплекса в офтальмологии за счет фотовозбуждения используемых КТ в видимой области спектра.

3. Абсорбционные и люминесцентные свойства в спектральном диапазоне 400–800 нм аттестуемого комплекса на основе КТ InP/ZnSe/ZnS 660 с тобрамицином

определяются квантовыми точками, что обеспечивает возможность совместного применения синтезированных КТ с тобрамицином в офтальмологии при их возбуждении в видимой области спектра.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Шиловских О.В. — научное редактирование;
Пономарев В.О. — концепция, дизайн исследования, написание текста, научное редактирование;
Казайкин В.Н. — научное редактирование;
Ткаченко К.А. — техническое редактирование, написание текста, подготовка иллюстраций;
Вохминцев А.С. — написание текста, научное редактирование;
Вайнштейн И.А. — научное редактирование;
Розанова С.М. — научное редактирование; написание текста;
Кырф М.В. — научное редактирование, написание текста;
Марышева С.В. — техническое редактирование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Demarco B., Chen K.W., Broz P. Cross talk between intracellular pathogens and cell death. *Immunol. Rev.* 2020;297:174–193. DOI: 10.1111/imr.12892
- Goldberg J.B., Hancock R.E.W., Parales R.E., Loper J., and Cornelis P. *Pseudomonas* 2007. *J Bacteriol.* 2008;190(8):2649–2662. DOI: 10.1128/JB.01950-07
- Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 219, 2686–2699.e3 <https://www.jseptic.com/journal/JC220823.pdf>
- Khersonsky O., Tawfik D.S. Comprehensive Natural Products II. Enzyme Promiscuity. *Evolutionary and Mechanistic Aspects.* 2010;8:47–88. DOI: 10.1016/B978-008045382-8.00155-6
- Jurado-Martin I., Sainz-Mejias M., McClean S. *Pseudomonas aeruginosa*: An Audacious Pathogen with an Adaptable Arsenal of Virulence Factors. *Int J Mol Sci.* 2021 Mar 18;22(6):3128. DOI: 10.3390/ijms22063128.
- Driscoll J.A., Brody S.L., Kollef M.H. The epidemiology, pathogenesis and treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Drugs.* 2007;67(3):351–368. DOI: 10.2165/00003495-200767030-00003
- 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.1701776
- 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
- Valko M., Leibfranz 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
- 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
- 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
- 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.* 2021;18(3):476–487 (In Russ.)]. DOI: 10.18008/1816-5095-2021-3-476-487
- Пономарев В.О., Казайкин В.Н., Лизунов А.В., Вохминцев А.С., Вайнштейн И.А., Дежуров С.В., Марышева 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 in Russia.* 2021;18(4):876–884 (In Russ.)]. DOI: 10.18008/1816-5095-2021-4-876-884
- Savchenko S.S., Vokhmintsev A.S., Weinstein I.A. Activation energy distribution in thermal quenching of exciton and defect-related photoluminescence of InP/ZnS quantum dots. *J. Lumin.* 2022; 242:118550. DOI: 10.1016/j.jlumin.2021.118550

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

АО «Екатеринбургский центр МНТК «Микрохирургия глаза» Министерства здравоохранения Российской Федерации
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» 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>

ABOUT THE AUTHORS

Eye Microsurgery Ekaterinburg Center
Shilovskikh Oleg V.
PhD, ophthalmic surgeon, chief freelance ophthalmologist of the Sverdlovsk region,
General director
Academician 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
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>

ФГАОУ ВО «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>

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>

ФГАОУ ВО «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>

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

ГАУЗ СО «Клинико-диагностический центр»,
Розанова Софья Марковна
кандидат биологических наук, доцент, заведующая лабораторией
ул. 8 Марта, 78в, Екатеринбург, 620144, Российская Федерация

Clinical and Diagnostic Center
Rozanova Sofia M.
PhD of Biological Sciences, Associate Professor, head of the laboratory
8 Marta str., 78-V, Yekaterinburg, 620144, Russian Federation

ГАУЗ СО «Клинико-диагностический центр»,
Кырф Марина Валерьевна
врач-бактериолог
ул. 8 Марта, 78в, Екатеринбург, 620144, Российская Федерация

Clinical and Diagnostic Center
Kirf Marina V.
doctor-bacteriologist
8 Marta str., 78-V, Yekaterinburg, 620144, Russian Federation

ООО «Зоосалон “Здоровье Животных”»
Марышева Светлана Витальевна
кандидат ветеринарных наук, ветеринарный врач, главный врач
ул. Волгоградская, 86, оф. 12, Екатеринбург, 620146, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-2349-8759>

Zoosalon “Animal Health”
Marysheva Svetlana V.
PhD of Veterinary Sciences, veterinarian, chief physician
Vologradsкая str., 86, of. 12, Yekaterinburg, 620146, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-2349-8759>