

ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ГЛАЗА OCULAR INFLAMMATION

Научная статья
УДК 617.7-007.681
doi: 10.25276/0235-4160-2022-4-66-73

Перспективы применения наночастиц Ag(10%):InP/ZnS MPA в лечении дрожжевых кератомикозов

В.О. Пономарев¹, В.Н. Казайкин¹, С.В. Дежуров², С.М. Розанова³, М.В. Кырф³,
В.Л. Тимофеев¹

¹ Екатеринбургский центр МНТК «Микрохирургия глаза», Екатеринбург

² Научно-исследовательский институт прикладной акустики, Дубна

³ Клинико-диагностический центр, Екатеринбург

РЕФЕРАТ

Актуальность. Резистентные грибковые кератиты (кератомикозы) – это большая проблема в современной офтальмологии. Ограниченный арсенал лекарственных средств и низкая эффективность хирургического лечения зачастую приводят к чрезвычайно низким анатомическим и функциональным результатам. Одним из альтернативных подходов к ведению грибковых кератитов может служить применение наночастиц – в монотерапии или в качестве катализатора – для более эффективного воздействия нативного лекарственного средства. В качестве наночастиц выступают квантовые точки (КТ). Под действием света видимой области спектра КТ способны к участию в реакции окисления-восстановления и моделируемому образованию активных форм кислорода (АФК) путем изменения электронных взаимодействий с атомами окружения. **Цель.** Синтез КТ, потенциально активных в отношении грибковой микрофлоры, изучение способности данного типа КТ и аналогов к выработке АФК и анализе их фунгицидной активности в отношении дрожжевой микрофлоры in vitro. **Материал и мето-**

ды. В исследовании определялась эффективность раствора КТ в подавлении роста колоний резистентных видов грибов рода *Candida* spp. (*C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*) in vitro. Использовались КТ Ag(10%):InP/ZnS MPA в виде нативного раствора (10%) и в разведении 1:100 (0,1%). **Результаты.** Удалось выявить полное подавление видимого роста грибов рода *Candida* spp. в зоне обработанной КТ, вне зависимости от концентрации. Диаметр зоны задержки роста (ЗЗР) во всех случаях превышал 24 мм, что соответствовало высокой степени чувствительности. **Заключение.** Синтезированные КТ Ag(10%):InP/ZnS MPA показали высокую антиинфекционную активность в отношении резистентной дрожжевой микрофлоры *Candida* spp. в лабораторных условиях, играющих одну из первостепенных ролей в течении кератомикозов. Необходимо рассматривать КТ Ag(10%):InP/ZnS MPA как одну из альтернатив/дополнительных средств для лечения резистентных офтальмомикозов, в частности кератомикозов, после ограниченных клинических испытаний в различных вариациях.

Ключевые слова: грибковый кератит, дрожжевые грибы, квантовые точки, наночастицы ■

Для цитирования: Пономарев В.О., Казайкин В.Н., Дежуров С.В., Розанова С.М., Кырф М.В., Тимофеев В.Л. Перспективы применения наночастиц Ag(10%):InP/ZnS MPA в лечении дрожжевых кератомикозов. Офтальмохирургия. 2022;4: 66–73.
doi: 10.25276/0235-4160-2022-4-66-73

Автор, ответственный за переписку: Владимир Леонидович Тимофеев, vltimof92@gmail.com

ABSTRACT

Original article

Perspectives of Ag(10%):InP/ZnS MPA nanoparticles application in the treatment of yeast keratomycosis

V.O. Ponomarev¹, V.N. Kazaikin¹, S.V. Dezhurov², S.M. Rozanova³, M.V. Kyrf³, V.L. Timofeev¹

¹ Ekaterinburg Center IRTC «Eye Microsurgery» Ekaterinburg, Russian Federation

² Applied Acoustic Research Institute, Dubna, Russian Federation

³ Clinical and Diagnostic Center, Ekaterinburg, Russian Federation

Relevance. Resistant fungal keratitis (keratomycosis) is a big current problem in ophthalmology. The limited arsenal of drugs and the low efficiency of surgical treatment often leads to extremely low anatomical and functional results. One of the alternative approaches to

the management of fungal keratitis can be the use of nanoparticles, in monotherapy, or as a catalyst for a more effective effect of a native drug. Quantum dots (QDs) act as nanoparticles. Under the action of light in the visible region of the spectrum, QDs are capable of participating in

redox reactions and the simulated formation of reactive oxygen species (ROS) by changing the electronic interactions with the surrounding atoms.

Purpose. Synthesis of QDs potentially active against fungal microflora, study of the ability of this type of QDs and analogues to produce ROS and analysis of their fungicidal activity against yeast microflora in vitro.

Material and methods. The study determined the effectiveness of the QDs solution in suppressing the growth of colonies of resistant species of fungi of the genus *Candida* spp. (*C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. Parapsilosis*) in vitro. QDs Ag(10%):InP/ZnS MPA were used in the form of a native solution (10%) and at a dilution of 1:100 (0.1%). **Results.** It was possible to reveal the complete suppression of the visible growth of

Candida spp. in the area treated with QDs, regardless of concentration. The diameter of the growth inhibition zone (GIZ) in all cases exceeded 24 mm, which corresponded to a high degree of sensitivity. **Conclusion.** The synthesized Ag(10%):InP/ZnS MPA QDs showed high anti-infective activity against the resistant yeast microbiota *Candida* spp. in laboratory conditions, playing one of the primary roles in the course of keratomycosis. It is necessary to consider QDs Ag(10%):InP/ZnS MPA as one of the alternative/additional agents for the treatment of resistant ophthalmomycosis, in particular keratomycosis, after limited clinical trials in various variations.

Key words: fungal keratitis, yeast fungi, quantum dots, nanoparticles ■

For quoting: Ponomarev V.O., Kazaikin V.N., Dezhurov S.V., Rozanova S.M., Kyrf M.V., Timofeev V.L. Perspectives of Ag(10%):InP/ZnS MPA nanoparticles application in the treatment of yeast keratomycosis. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery*. 2022;3: 66-73.
doi: 10.25276/0235-4160-2022-4-66-73

Corresponding author: Vladimir L. Timofeev, vltimof92@gmail.com

АКТУАЛЬНОСТЬ

Грибковые паразитические поражения глаза и его придаточного аппарата принято называть окуломикозами (лат. *oculus* – «глаз»; лат. *mucoses*; греч. *mykes* – «гриб»). При этом практически любая анатомическая область может быть вовлечена в инфекционный процесс и проявляться в виде микозов век, слезных органов, конъюнктивы, роговицы, сосудистой оболочки (грибковый увеит), а также эндофтальмита. Такая широкая вариабельность поражений напрямую коррелирует с фактом практически повсеместного распространения «царства Грибов» в живой природе и их обитании на поверхности человеческого тела как симбионтов и комменсалов с бактериальной популяцией [1].

В свою очередь инфекционные поражения роговицы являются одной из ведущих причин слепоты и слобовидения, с частотой встречаемости до 800 случаев на 100 000 населения в год (0,8%), при этом грибковые поражения и микст-инфекции в структуре данных поражений занимают лидирующие позиции, обходя бактериальные, вирусные и паразитарные инвазии, по некоторым данным [2–4].

Сложности ведения данной группы пациентов ассоциируются с рядом негативных факторов, а именно: склонностью грибковых поражений к более глубокому инфицированию роговичной ткани (поражение задних отделов стромы), трудностями лабораторной диагностики (сложность забора материала и длительный период роста и идентификации возбудителя), рецидивирующим характером течения инфекции (неконтролируемый захват тканей с тенденцией к вовлечению склеры, переходу к эндофтальмиту/панофтальмиту). Более того, ситуацию отягощает ограниченный арсенал терапевтических средств и низкая эффективность хирургического лечения, что ведет к чрезвычайно низким анатомическим и функциональным результатам [5–9].

Неоспоримым является факт регионального детерминизма и зависимости от климатических условий в структуре возбудителей грибковых кератитов [10]. Дрожжеподобные грибы рода *Candida* spp. чаще наблюдаются в регионах с умеренным климатом (62,3%), низкой вовлеченностью населения в сельскохозяйственные работы и высоким уровнем жизни населения; также предрасполагающими факторами считаются заболевания глазной поверхности (например, недостаточная секреция слезы, отсутствие смыкания век), наличие признаков поливариантной иммуносупрессии, предшествующие оперативные вмешательства, ношение мягких контактных линз. В свою очередь, мицелиальные грибы, особенно *Fusarium* spp. и *Aspergillus* spp., доминируют в регионах с тропическим климатом, высоким уровнем занятости населения в полевых работах, у лиц мужского пола, с эпизодами травматизации эпителия роговицы объектами растительного или животного происхождения [11–13]. Соответственно, акцент на дрожжеподобную микрофлору представляет особый интерес для офтальмологов РФ.

Современный опыт применения различных препаратов для лечения грибковых кератитов показывает, что дозировки и способы введения не стандартизированы, разнородные группы средств не сертифицированы и в некоторых случаях обладают токсическим потенциалом, препараты демонстрируют низкую фунгицидную активность, в силу низкой проникающей способности в ткани глаза и высокой химиорезистентности возбудителей инфекции [14].

Одним из альтернативных подходов к ведению грибковых кератитов может служить применение наночастиц – в монотерапии или в качестве катализатора – для более эффективного воздействия нативного лекарственного средства (н-р антибиотика/антимикотика). В качестве наночастиц выступают квантовые точки (КТ), которые представляют собой синтезированные химическим методом нанобъекты диаметром 2–10 нм, состоящие из групп полупроводников периодической системы хими-

ческих элементов. Под действием света видимой области спектра КТ способны к участию в реакциях окисления-восстановления и моделируемому образованию активных форм кислорода (АФК) путем изменения электронных взаимодействий с атомами окружения, механизм данных взаимодействий подробно описан в работах [15–23]. За счет этих процессов возможно нарушение в работе всей электронно-транспортной цепи инфекционного агента с увеличением его чувствительности к активному веществу. Более того, сверхмалые размеры КТ позволяют им с легкостью проникать в структуры объекта.

ЦЕЛЬ

Синтез КТ, потенциально активных в отношении грибковой микрофлоры, изучение способности данного типа КТ и аналогов к выработке АФК и анализ их фунгицидной активности в отношении дрожжевой микрофлоры *in vitro*, которая играет одну из ключевых ролей в развитии инфекционного процесса в РФ по данным вышеописанной эпидемиологии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Синтез КТ

Техническое задание для НИИ «Прикладная акустика» (научно-производственная база разработки КТ широкого диапазона) (г. Дубна) было сформировано на основании следующих характеристик: синтезируемые КТ прежде всего должны содержать не менее 1% серебра в своем составе, на основании рандомизированных исследований [24] для возможности потенциального фунгицидного эффекта; иметь размер не более 5 нм (2–3 оболочки) для обеспечения прохождения через клеточную мембрану возбудителя инфекции и обладать реактогенностью; в составе КТ не должны присутствовать полупроводники, обладающие возможными токсическими свойствами во время полураспада молекулы [25]; в качестве растворителя должна использоваться вода, для потенциальной возможности эпibuльбарного использования квантовый выход флуоресценции не должен превышать 0,5%, являясь индикатором образования АФК (квантовый выход, равный 1, стремится к образованию фотона в ответ на каждый поглощенный, что нивелирует участие свободных электронов на внешнем энергетическом уровне КТ в окислительно-восстановительных реакциях).

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

Спектры поглощения образцов измеряли на спектрофотометре UV-Vis-NIR Cary 5000 (с шагом 1 нм). Спектры фотолуминесценции измеряли на спектрофлуориметре HORIBA Fluorolog-3. Синтез проводили в соответствии с методикой [26]. Солюбилизацию в водную фазу проводили с использованием 3-меркаптопропионовой кислоты. Модификацию и очистку образцов проводили по методике [27]. Полученные растворы экспортировались заказчику в условиях стерильности.

Способность КТ к образованию АФК

В качестве маркера формирования АФК, обладающего восстановительными свойствами, был использован цитохром С (CytC). Простота его использования и спектрометрический метод детекции восстановленной формы CytC был описан ранее E. Yaghini и соавт. [28]. Используемые материалы: КТ CdSe/ZnS-PEG, InP/ZnS-MPA, AgInP/ZnS-MPA, (Acros, 99%), Натрия борогидрид, (Scharlau, 95%), Цитохром С, (CytC, ООО «Самсон-Мед»). Фотовосстановление CytC проводили в буфере PbS с pH 11,5 (при меньшем pH наблюдалось восстановление CytC в темноте в случае индиевых КТ). Предварительно готовили 2,5 мл дисперсии КТ CdSe/ZnS с концентрацией 80 нМ (0,12% масс). Образец помещали в кювету и записывали базовую линию. Далее, избегая прямого попадания света на образец, вносили CytC до концентрации 15 мкМ. Записывали спектр поглощения образца. Затем образец в кювете облучали светодиодной лампой 1 мин и снова записывали спектр. Операции повторяли до достижения общего времени облучения 5 мин. Аналогично исследовали дисперсии КТ AgInP/ZnS и InP/ZnS с концентрациями 0,03% и 0,042% масс соответственно, при этом фиксировались равные оптические плотности дисперсий для всех образцов на длине волны облучения (450 нм). Равные оптические плотности образцов на длине волны облучения подразумевают одинаковое количество поглощенных образцом фотонов в единицу времени. Степень восстановления CytC отслеживали по возникновению характерного пика на 550 нм. Рассчитывали относительное значение оптической плотности данного пика как $A(\text{пика})=A(550\text{нм}) - A(565\text{нм})$, где оптическая плотность A на 565 нм соответствует значению локального минимума восстановленной формы CytC. Строили зависимость $A(\text{пика})$ от времени облучения (рис. 4). Для корректного сравнения начальных скоростей фотореакции, начальные скорости восстановления, полученные в эксперименте, нормировали на молярный коэффициент экстинкции восстановленной формы CytC на 550 нм (28000 л/см²·М).

Исследование антиинфекционных свойств *in vitro*

На базе ГАУЗ СО «Клинико-диагностический центр» (г. Екатеринбург) из клинического материала было выделено 9 изолятов идентифицированных как грибы рода *Candida*, в т.ч. *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*. *C. albicans* доминировала по численности.

Вся совокупность микобиоты проявляла свойства множественной устойчивости к фунгицидным препаратам, в частности к Амфотерицину-Б (табл. 2). Для эксперимента использовали плотную питательную среду Мюллер-Хинтона, содержащую 2% глюкозу. Для приготовления инокулюма использовали суточные культуры исследуемых *Candida* spp. Мутность инокулюма соответствовала 0,5 McFarland ($1 \times 10^6 - 5 \times 10^6$ клеток/мл). Посев инокулюма проводили не позднее, чем через 15 мин с момента его приготовления. Стерильный хлопковый тампон погружали в инокулюм, затем избыток инокулюма удаляли, отжав тампон о стенки пробирки. Инокуляцию в чашку Петри, со средой Мюллер-Хинтона с глюкозой, проводили штриховыми движениями в трех направлениях, поворачивая чашку Петри на 60°. Не позднее чем через 15 мин после инокуляции на поверхность питательной среды наносили 2 точки растворов: нативный раствор КТ (10%) и разведенные КТ 1:100 (0,1%) дистиллированной водой, объемом 0,5 мкл. Инкубировали при температуре $35 \pm 20^\circ\text{C}$ 18–24 часа. После окончания инкубации чашки помещали кверху дном на темную матовую поверхность так, чтобы свет падал на них под углом в 45° (учет в отраженном свете). Диаметр зон задержки роста (ЗЗР) измеряли с точностью до 1 мм. При измерении зон задержки роста ориентировались на зону полного подавления видимого роста. В качестве источника возбуждения использовался свет видимой области спектра.

Статистическая обработка данных

Параметрические критерии различий рассчитывались путем сравнения величин выборочных дисперсий рядов наблюдений (выборок) объема n_1 по F-критерию Фишера ($F_{ЭМП}$) по формуле:

$$F_{ЭМП} = \frac{S_x^2}{S_y^2},$$

где $S_x^2 = \frac{1}{n_1} \sum_{i=1}^{n_1} (x_i - \bar{x})^2$; $S_y^2 = \frac{1}{n_1} \sum_{i=1}^{n_1} (y_i - \bar{y})^2$.

Сравниваемые выборки распределены по нормальному закону.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты синтеза КТ

Паспортные данные, технические и спектральные характеристики синтезированных КТ представлены на рисунках 1–3.

Из представленных данных видно, что КТ в соответствии с техническим заданием представляют собой 10% водную дисперсию с квантовым выходом 0,1%, определяющим потенциальную способность к выработке АФК. КТ содержат в своем составе биологически инертные полупроводники, имеют широкий спектр поглощения, кото-

Характеристика <i>Feature</i>	Значение <i>Value</i>
Форма поставки <i>Delivery form</i>	Дисперсия <i>Dispersion</i>
Концентрация <i>Concentration</i>	10%
Объем <i>Volume</i>	5 мл <i>5 ml</i>
Растворитель <i>Solvent</i>	Вода <i>Water</i>
Свойства поверхности <i>Surface properties</i>	3-меркаптопропионовая кислота, противопон тетраметиламмоний <i>3-mercaptopropionic acid,</i> <i>tetramethylammonium counterion</i>
Квантовый выход <i>Quantum yield</i>	0.1%
Длина волны флуоресценции <i>Fluorescence wavelength</i>	795 нм <i>795 nm</i>
Ширина пика на полувысоте <i>Peak width at half maximum</i>	132 нм <i>132 nm</i>
Срок хранения <i>Shelf life</i>	12 месяцев <i>12 months</i>
Условия хранения <i>Storage conditions</i>	В плотно закрытой таре, при +4С, в темном месте, влажность 20-80% <i>In a tightly closed container, at</i> <i>+4C, in a dark place, humidity 20-</i> <i>80%</i>

Рис. 1. Технические характеристики КТ Ag(10%):InP/ZnS MPA

Fig. 1. Technical characteristics of CT Ag(10%):InP/ZnS MPA

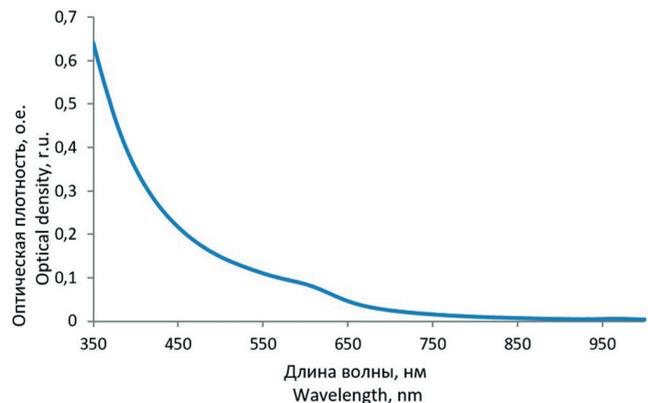


Рис. 2. Спектр поглощения КТ Ag(10%):InP/ZnS MPA

Fig. 2. Absorption spectrum of QDs Ag(10%):InP/ZnS MPA

рый определяет их активность в видимой области спектра. Спектр флуоресценции в свою очередь смещен в инфракрасную область, минимизируя возбуждение фоторецепторов. Поверхность КТ функционализована 3-меркаптопропионовой кислотой, для повышения их физической стабильности при взаимодействии с биологическим окружением.

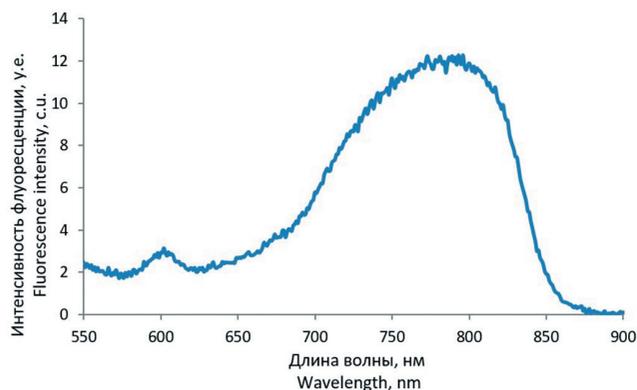


Рис. 3. Спектр флуоресценции КТ Ag(10%):InP/ZnS MPA
Fig. 3. Fluorescence spectrum of QDs Ag(10%):InP/ZnS MPA

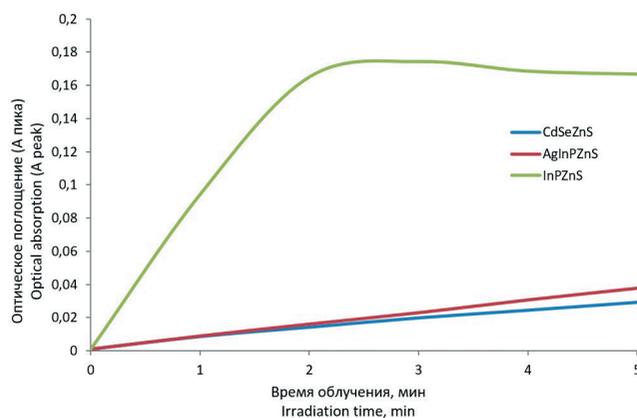


Рис. 4. Кинетика восстановления CyfC. Нормировка по оптической плотности КТ на длине волны облучения (450нм)
Fig. 4. CyfC recovery kinetics. Normalization by the optical density of QDs at the irradiation wavelength (450 nm)

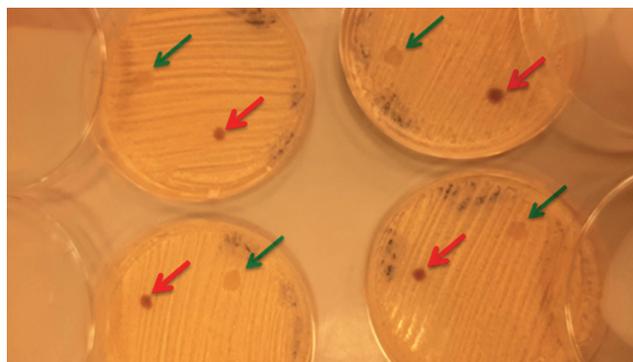


Рис. 4. Формирование ЗЗР С. Albicans (1-4). Зеленая стрелка – 10% раствор КТ, красная стрелка – 0,1% раствор КТ
Fig. 4. Formation of GIZ C. Albicans (1-4). Green arrow – 10% QD solution, red arrow – 0.1% QD solution

Исходя из данных [34] разработанные КТ могут конкурировать с современными аналогами в данной области исследований.

Результаты исследования выработки АФК

На рисунке 4 показано, что наибольшими скоростями генерации всех АФК отличаются КТ InP/ZnS. Предположительно данный результат связан с фотофизическими свойствами ядра InP, которое при достаточной пассивации (были использованы InP/ZnS с относительно толстой ZnS оболочкой, более 3нм) сульфидом цинка, обладает наилучшим разделением заряда в возбужденном состоянии КТ и его передаче во внешнюю среду. КТ AgInP/ZnS в целом обладают на 92% тем же составом ядра, что и InP/ZnS, но существенно меньшей толщиной оболочки ZnS. Видимо, поэтому в данном случае вероятность реакций с образованием АФК всех типов с их поверхностью крайне высока. По факту, при непродолжительном облучении они буквально растворяются (крайне низкая фотостабильность). Это, очевидно, приводит к снижению видимой скорости генерации АФК относительно недопированных InP/ZnS с толстой защитной оболочкой. В этом свете поведение кадмиевых КТ логично вписывается в предложенную теорию. Именно в этом случае окисление материала полупроводника затруднено (CdSe/ZnS наиболее фотостабильные КТ), что дает высокую генерацию АФК.

Результаты исследования антиинфекционных свойств *in vitro*

В ходе исследования удалось выявить полное подавление видимого роста грибов рода *Candida* spp. в зоне обработанной КТ, вне зависимости от их концентрации. Диаметр ЗЗР во всех случаях превышал 24 мм, что соответствовало высокой степени чувствительности (табл. 1, рис. 4–5).

Результаты статистической обработки данных

Во всех случаях исследуемые величины попали в зону значимости ($F_{эпм} = 5,38 \pm 1,32$), что соответствует по оси значимости значениям $P \leq 0,01$ (табл. 1, 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты позволяют предположить перспективность эпibuльбарного использования нативного раствора КТ в разведении в качестве средств лечения резистентных грибковых кератомикозов, после проведения исследований по острой и хронической цитотоксичности. Рассматривается комбинированный механизм воздействия на патогенную флору: запуск процессов опосредованного АФК окисления во внутриклеточных кластерах, с нарушением окислительно-восстановительных процессов внутри органелл гриба, и непосредственное фунгицидное действие молекул серебра,

Диаметр ЗЗР у возбудителей при различных концентрациях КТ (P ≤ 0,01)

Таблица 1

Diameter of GIZ in different concentrations of QDs (P ≤ 0.01)

Table 1

Возбудитель Pathogen	C. parapsilosis	C. glabrata	C. tropicalis	C. albicans (1)	
ЗЗР (мм)/конц. (10%-0.1%) ZDG (mm)/conc. (10%- 0.1%)	26-26	26-26	27-27	25-25	
Возбудитель Pathogen	C. albicans (2)	C. albicans (3)	C. albicans (4)	C. albicans (5)	C. albicans (6)
ЗЗР (мм)/конц. (10%-0.1%) GIZ (mm)/conc. (10%-0.1%)	25-25	28-28	26-26	25-25	26-26

Диаметр ЗЗР у возбудителей на Амфотерицин-Б (P ≤ 0,01)

Таблица 2

Diameter of GIZ in Amphotorecin B (P ≤ 0.01)

Table 2

Возбудитель Pathogen	C. parapsilosis	C. glabrata	C. tropicalis	C. albicans (1)	
ЗЗР (мм) Амфотерицин – Б GIZ (mm) Amphotericin B	7±1	11±1	6±1	6±1	
Возбудитель Pathogen	C. albicans (2)	C. albicans (3)	C. albicans (4)	C. albicans (5)	C. albicans (6)
ЗЗР (мм) Амфотерицин-Б GIZ (mm) Amphotericin B	8±1	8±1	7±1	7±1	8±1

теоретическое обоснование которых описано в [29–33] и заключается в изменении электростатических взаимодействий в клетке возбудителя, нарушении работы клеточной стенки, а также в нарушении работы транспортных белков, переносящих питательные вещества из вне-во внутриклеточное пространство.

Также необходимо исследовать вопросы комбинированного воздействия растворов КТ в различных концентрациях в сочетании с известными эубиотическими антимикотиками, для развития аддитивного эффекта (последовательная или конъюгатная терапия), после исследования вопросов физического и химического взаимодействия анализируемых химических субстратов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синтезированные КТ Ag(10%):InP/ZnS МРА показали высокую антиинфекционную активность в отношении резистентной дрожжевой микробиоты *Candida* spp. в ла-

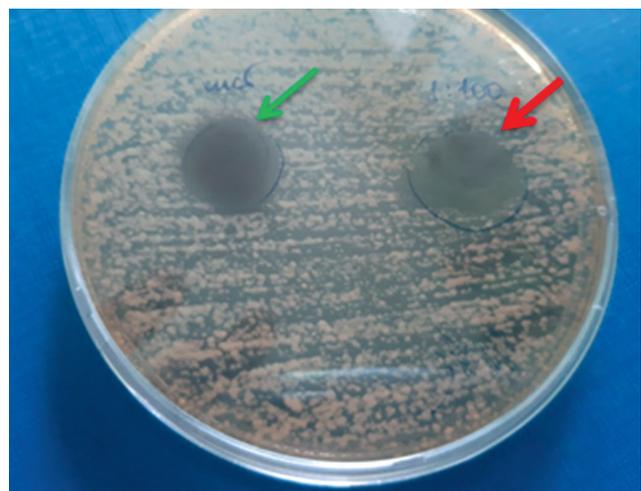


Рис. 5. Пример формирования ЗЗР *C. parapsilosis*. Зеленая стрелка – 10% раствор КТ, красная стрелка – 0,1 % раствор КТ

Fig. 5. An example of the formation of GIZ *C. parapsilosis*. Green arrow – 10% QD solution, red arrow – 0.1% QD solution

бораторных условиях, играющих одну из первостепенных ролей в течении кератомикозов.

Доказана способность данного типа КТ и аналогов к выработке АФК, при этом наибольшей способностью к выработке АФК обладают КТ типа InP/ZnS.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Shivaji S, Jayasudha R, Prashanthi GS, Arunasri K, Das T. Fungi of the human eye: Culture to mycobiome. *Exp Eye Res.* 2022;217: 108968. doi: 10.1016/j.exer.2022.108968
- Ting DSJ, Ho CS, Cairns J, Elshah A, Al-Aqaba M, Boswell T, Said DG, Dua HS. 12-year analysis of incidence, microbiological profiles and in vitro antimicrobial susceptibility of infectious keratitis: the Nottingham Infectious Keratitis Study. *Br J Ophthalmol.* 2021;105(3): 328–333. doi: 10.1136/bjophthalmol-2020-316128
- Ting DSJ, Ho CS, Cairns J, Gopal BP, Elshah A, Al-Aqaba M, Boswell T, Said DG, Dua HS. Seasonal patterns of incidence, demographic factors and microbiological profiles of infectious keratitis: the Nottingham Infectious Keratitis Study. *Eye (Lond).* 2021;35(9): 2543–2549. doi: 10.1038/s41433-020-01272-5
- Arshad S, Petsoglou C, Lee T, Al-Tamimi A, Carnt NA. 20 years since the Herpetic Eye Disease Study: Lessons, developments and applications to clinical practice. *Clin Exp Optom.* 2021;104(3): 396–405. doi: 10.1080/08164622.2021.1877531
- Cunha AM, Loja JT, Torrao L, Moreira R, Pinheiro D, Falcão-Reis F, Pinheiro-Costa J. A 10-year retrospective clinical analysis of fungal keratitis in a Portuguese Tertiary Centre. *Clin Ophthalmol.* 2020;14: 3833–3839. doi: 10.2147/OPTH.S268327
- Ting DSJ, Bignardi G, Koerner R, Irion LD, Johnson E, Morgan SJ, Ghosh S. Polymicrobial keratitis with cryptococcus curvatus, Candida parapsilosis, and Stenotrophomonas maltophilia after penetrating keratoplasty: A rare case report with literature review. *Eye Contact Lens.* 2019;45(2): e5–e10. doi: 10.1097/ICL.0000000000000517
- Ting DSJ, McKenna M, Sadiq SN, Martin J, Mudhar HS, Meeney A, Patel T. Arthrographis kalrae Keratitis Complicated by Endophthalmitis: A case report with literature review. *Eye Contact Lens.* 2020;46(6): e59–e65. doi: 10.1097/ICL.0000000000000713
- Prajna NV, Krishnan T, Rajaraman R, Patel S, Shah R, Srinivasan M, Das M, Ray KJ, Oldenburg CE, McLeod SD, Zegans ME, Acharya NR, Lietman TM, Rose-Nussbaumer J. Mycotic ulcer treatment trial group. Predictors of corneal perforation or need for therapeutic keratoplasty in severe fungal keratitis: A secondary analysis of the mycotic ulcer treatment trial II. *JAMA Ophthalmol.* 2017;135(9): 987–991. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2017.2914
- Said DG, Rallis KI, Al-Aqaba MA, Ting DSJ, Dua HS. Surgical management of infectious keratitis. *Ocul Surf.* 2021; S1542–0124(21)00104-X. doi: 10.1016/j.jtos.2021.09.005
- Brown L, Leck AK, Gichangi M, Burton PJ, Denning DW. The global incidence and diagnosis of fungal keratitis. *Lancet Infect Dis.* 2021;21(3): e49–e57. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30448-5
- Khoo P, Cabrera-Aguas MP, Nguyen V, Lahra MM, Watson SL. Microbial keratitis in Sydney, Australia: risk factors, patient outcomes, and seasonal variation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2020;258(8): 1745–1755. doi: 10.1007/s00417-020-04681-0
- Wang L, Wang L, Han L, Yin W. Study of pathogens of fungal keratitis and the sensitivity of pathogenic fungi to therapeutic agents with the disk diffusion method. *Curr Eye Res.* 2015;40(11): 1095–1101. doi: 10.3109/02713683.2015.1056802
- Manikandan P, Abdel-Hadi A, Randhir Babu Singh Y, Revathi R, Anita R, Banawas S, Bin Dukhyil AA, Alshehri B, Shobana CS, Panneer Selvam K, Narendran V. Fungal keratitis: epidemiology, rapid detection, and antifungal susceptibilities of fusarium and aspergillus isolates from corneal scrapings. *Biomed Res Int.* 2019;2019: 6395840. doi: 10.1155/2019/6395840
- Обрубов А.С., Бельская К.И. Фармакотерапия грибковых кератитов (обзор литературы). *Офтальмохирургия.* 2018;1: 98–102. [Obrubov AS, Belskaya KI. Pharmacotherapy of fungal keratitis (literature review). *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery.* 2018;1: 98–102. (In Russ.)] doi: 10.25276/0235-4160-2018-1-98-102
- Пonomarev В.О., Казайкин В.Н., Лизунов А.В., Вохминцев А.С., Вайнштейн И.А., Дежуров С.В. Оценка офтальмотоксического воздействия квантовых точек и биокоъюгатов на их основе в аспекте перспектив лечения резистентных эндофтальмитов. Экспериментальное исследование (1-й этап). *Офтальмология.* 2021;18(3): 476–487. [Ponomarev VO, Kazaijin VN, Lizunov AV, Vokhmintsev AS, Vainshtein IA, Dezhurov SV. Evaluation of the ophthalmotoxic effect of quantum dots and bioconjugates based on them in terms of prospects for the treatment of resistant endophthalmitis. Experimental study (1st stage). *Ophthalmology.* 2021;18(3): 476–487. (In Russ.)] doi: 10.18008/1816-5095-2021-3-476-487
- Пonomarev В.О., Казайкин В.Н., Лизунов А.В., Вохминцев А.С., Вайнштейн И.А., Дежуров С.В., Марышева В.В. Оценка офтальмотоксического воздействия квантовых точек InP/ZnSe/ZnS 660 и биокоъюгатов на их основе в аспекте перспектив лечения резистентных эндофтальмитов. Экспериментальное исследование. Часть 2 (1-й этап). *Офтальмология.* 2021;18(4): 876–884. [Ponomarev VO, Kazaijin VN, Lizunov AV, Vokhmintsev AS, Vainshtein IA, Dezhurov SV, Marysheva VV. Evaluation of the ophthalmotoxic effect of InP/ZnSe/ZnS 660 quantum dots and bioconjugates based on them in terms of prospects for the treatment of resistant endophthalmitis. Experimental study. Part 2 (1st stage). *Ophthalmology in Russia.* 2021;18(4): 876–884. (In Russ.)] doi: 10.18008/1816-5095-2021-4-876-884
- Пonomarev 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 биокоъюгатов на их основе в аспекте перспектив лечения воспалительных заболеваний глаза. Экспериментальное исследование (часть 3). *Офтальмология.* 2022;19(1): 188–194. [Ponomarev VO, Kazaijin VN, Lizunov AV, Vokhmintsev AS, Vainshtein IA, Rozanova SM, Kyrf MV. Laboratory analysis of the anti-infectious activity of quantum dots and bioconjugates based on them in terms of

prospects for the treatment of inflammatory eye diseases. Experimental study (part 3). *Ophthalmology in Russia.* 2022;19(1): 188–194. (In Russ.)] doi: 10.18008/1816-5095-2022-1-188-194

- Li H, Wang X, Zhao X, Li G, Pei F, Zhang H, Tan Y, Chen F. Vacancy-induced antibacterial activity of XS2-y Quantum Dots against drug-resistant bacteria for treatment of bacterial keratitis. *Small.* 2020;16(42): e2004677. doi: 10.1002/smll.202004677
- 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
- Zhao C, Wang X, Wu L, Wu W, Zheng Y, Lin L, Weng S, Lin X. Nitrogen-doped carbon quantum dots as an antimicrobial agent against Staphylococcus for the treatment of infected wounds. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2019;179: 17–27. doi: 10.1016/j.colsurfb.2019.03.042
- Courtney CM, Goodman SM, Nagy TA, Levy M, Bhusal P, Madinger NE, Detweiler CS, Nagpal P, Chatterjee A. Potentiating antibiotics in drug-resistant clinical isolates via stimuli-activated superoxide generation. *Sci Adv.* 2017;3(10): e1701776. doi: 10.1126/sciadv.1701776
- Courtney CM, Goodman SM, McDaniel JA, Madinger NE, Chatterjee A, Nagpal P. Photoexcited quantum dots for killing multidrug-resistant bacteria. *Nat Mater.* 2016;15(5): 529–534. doi: 10.1038/nmat4542
- Goodman SM, Levy M, Li FF, Ding Y, Courtney CM, Chowdhury PP, Erbe A, Chatterjee A, Nagpal P. Designing superoxide-generating Quantum Dots for selective light-activated nanotherapy. *Front Chem.* 2018;6: 46. doi: 10.3389/fchem.2018.00046
- Mohan M, Gupta SK, Kalra VK, Vajpayee RB, Sachdev MS. Topical silver sulphadiazine – a new drug for ocular keratomycosis. *Br J Ophthalmol.* 1988;72(3): 192–195. doi: 10.1136/bjo.72.3.192
- Nikazar S, Sivasankarapillai VS, Rahdar A, Gasmis S, Anumol PS, Shanavas MS. Revisiting the cytotoxicity of quantum dots: an in-depth overview. *Biophys Rev.* 2020;12(3): 703–718. doi: 10.1007/s12551-020-00653-0
- Jo JH, Jo DY, Lee SH, Yoon SY, Lim HB, Lee BJ, Do YR, Yang H. InP-based quantum dots having an InP core, composition-gradient ZnSeS inner shell, and ZnS outer shell with sharp, bright emissivity, and blue absorptivity for display devices. *ACS Applied Nano Materials.* 2020;3(2): 1972–1980. doi: https://doi.org/10.1021/acsnano.0c00008
- Pong BK, Trout BL, Lee JY. Modified ligand-exchange for efficient solubilization of CdSe/ZnS quantum dots in water: a procedure guided by computational studies. *Langmuir.* 2008;24(10): 5270–5276. doi: 10.1021/la703431j
- Yaghini E, Pirker KF, Kay CWM, Seifalian AM, MacRobert AJ. Quantification of reactive oxygen species generation by photoexcitation of PEGylated quantum dots. *Small.* 2014;10: 5106–5115. doi: 10.1002/smll.201401209
- Doer R. Zur Oligodynamie des Silbers R. Doer, W. Bergner. *Biochem Zeitschr.* 1922;131: 351–356.
- Брызгунов В.С., Липин В.Н., Матросова В.Р. Сравнительная оценка бактерицидных свойств серебряной воды и антибиотиков на чистых культурах микробов и их ассоциациях. *Научн. тр. Казанского мед. ин-та.* 1964;14: 121–122. [Bryzgunov VS, Lipin VN, Matrosova VR. Comparative evaluation of bactericidal properties of silver water and antibiotics on pure cultures of microbes and their associations. Scientific works of the Kazan Medical Institute. 1964;14: 121–122. (In Russ.)]
- Иванов В.Н., Ларионов Г.М., Кулиш Н.И., Лутцева М.А. и др. Некоторые экспериментальные и клинические результаты применения катионов серебра в борьбе с лекарственно-устойчивыми микроорганизмами. *Сиб. отд. РАМН.* 1995;4: 53–62. [Ivanov VN, Lariyonov GM, Kulish NI, Lutseva MA, et al. Some experimental and clinical results of the use of silver cations in the fight against drug-resistant microorganisms. Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences. 1995;4: 53–62. (In Russ.)]
- Савядян Э.Ш., Мельникова В.М., Беликова Г.П. Современные тенденции использования серебросодержащих антисептиков. *Антибиотики и химиотерапия.* 1989;11: 874–878. [Savadyan ESh, Melnikova VM, Belikova GP. Modern trends in the use of silver-containing antiseptics. *Antibiotics and chemotherapy.* 1989;11: 874–878. (In Russ.)]
- Abramson JJ, Trimm JL, Weden L, Salama G. Heavy metals induce rapid calcium release from sarcoplasmic reticulum vesicles isolated from skeletal muscle. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1983;80(6): 1526–1530. doi: 10.1073/pnas.80.6.1526
- Chand P, Kumari S, Mondal N, Singh SP, Prasad T. Synergism of zinc oxide quantum dots with antifungal drugs: potential approach for combination therapy against drug resistant Candida albicans. *Frontiers in Nanotechnology.* 2021;3: 624564. doi: 10.3389/fnano.2021.624564

Информация об авторах

Вячеслав Олегович Пономарев, к.м.н., офтальмохирург, ponomarev-mntk@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2353-9610>

Виктор Николаевич Казайкин, д.м.н., врач-офтальмохирург, victor-ru66@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9569-5906>

Сергей Валерьевич Дежуров, врач-офтальмолог, dezhu@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4002-2197>

София Марковна Розанова, к.б.н., доцент, rsm@kdc-lab.ru

Марина Валерьевна Кырф, врач-бактериолог, flame.teddy@gmail.com

Владимир Леонидович Тимофеев, врач-офтальмохирург, vltimof92@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-7372-3870>

Information about the authors

Vyacheslav O. Ponomarev, PhD in Medicine, ophthalmic surgeon, ponomarev-mntk@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2353-9610>

Viktor N. Kazajkin, Doctor of Sciences in Medicine, ophthalmic surgeon, victor-ru66@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9569-5906>

Sergey V. Dezhurov, ophthalmologist, dezhu@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4002-2197>

Sofiya M. Rozanova, PhD in Biology, Associate Professor, rsm@kdc-lab.ru

Marina V. Kyrf, doctor-bacteriologist, flame.teddy@gmail.com

Vladimir O. Timofeev, ophthalmic surgeon, vltimof92@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-7372-3870>

Вклад авторов в работу:

В.О. Пономарев: существенный вклад в концепцию и дизайн работы, сбор, анализ и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста, окончательное утверждение версии, подлежащей публикации.

В.Н. Казайкин: сбор, анализ и обработка материала, редактирование, окончательное утверждение версии, подлежащей публикации.

С.В. Дежуров: сбор, анализ и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста.

С.Ф. Розанова: сбор, анализ и обработка материала.

М.В. Кырф: сбор, анализ и обработка материала, написание текста.

В.О. Тимофеев: сбор, анализ и обработка материала, редактирование.

Authors' contribution:

V.O. Ponomarev: significant contribution to the concept and design of the work, collection, analysis and processing of material, statistical data processing, writing, final approval of the version to be published.

V.N. Kazaikin: collection, analysis and processing of material, editing, final approval of the version to be published.

S.V. Dezhurov: collection, analysis and processing of material, statistical data processing, writing.

S.M. Rozanova: collection, analysis and processing of material.

M.V. Kyrf: collection, analysis and processing of material, writing.

V.L. Timofeev: collection, analysis and processing of material, editing.

Финансирование: Авторы не получали конкретный грант на это исследование от какого-либо финансирующего агентства в государственном, коммерческом и некоммерческом секторах.

Согласие пациента на публикацию: Письменного согласия на публикацию этого материала получено не было. Он не содержит никакой личной идентифицирующей информации.

Конфликт интересов: Отсутствует.

Funding: The authors have not declared a specific grant for this research from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sectors.

Patient consent for publication: No written consent was obtained for the publication of this material. It does not contain any personally identifying information.

Conflict of interest: There is no conflict of interest.

Поступила: 22.08.2022

Переработана: 12.09.2022

Принята к печати: 19.10.2022

Originally received: 22.08.2022

Final revision: 12.09.2022

Accepted: 19.10.2022