

ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ГЛАЗА OCULAR INFLAMMATION

Научная статья

УДК 617.713-002

doi: 10.25276/0235-4160-2023-3-86-96

Экспериментальное лечение эндофтальмита, вызванного синегнойной инфекцией с множественной лекарственной устойчивостью, с помощью конъюгатов на основе наночастиц

В.О. Пономарев¹, В.Н. Казайкин¹, К.А. Ткаченко¹, В.Л. Тимофеев¹, А.Г. Дудоров²

¹Екатеринбургский центр МНТК «Микрохирургия глаза», Екатеринбург

²Уральское производственное предприятие «Вектор», Екатеринбург

РЕФЕРАТ

Актуальность. *Pseudomonas Aeruginosa* (PA) – крайне опасный микроорганизм, чья элиминация из организма-носителя представляет большие трудности ввиду наличия у PA факторов множественной лекарственной устойчивости (МЛУ). Исходом перенесенного эндофтальмита (ЭФ), опосредованного PA, в 50% случаев будет эвисцерация глазного яблока, а из оставшихся 50% – более 95% пациентов получают остроту зрения – движения рук у лица и ниже. В этой связи особую актуальность приобретают исследования квантовых точек (КТ), которые показали высокую антиинфекционную активность в лабораторных условиях. **Цель.** Оценка эффективности лечения ЭФ, вызванного PA с МЛУ, с помощью конъюгатов на основе КТ в эксперименте. **Материал и методы.** В качестве объекта исследования использовались лабораторные кролики породы шиншилла (n=27), мужского пола, в возрасте от 3,0 до 3,5 месяца. В качестве индуктора ЭФ всем лабораторным животным в правый глаз было выполнено интравитреальное введение (ИВВ) мультирезистентного штамма PA в объеме 0,05 мл. В качестве основы для создания конъюгатов с антибиотиками (АБ) брались КТ типа Ag(10%):InP/ZnS MPA. После манифестации ЭФ животным производилось ИВВ лекарственных форм в соответствии с распределением по следующим подгруппам, по 3 кролика в каждой. Подгруппы 1–3 – ИВВ 2,25 мг/0,1 мл Цефтазидима. Подгруппы 4–6 – ИВВ 0,1 мл раствора КТ в концентрациях 10%, 0,1%, 0,01% соответственно. Подгруппы 7–9 – ИВВ раствора КТ 0,05 мл

(в концентрациях 10%, 0,1%, 0,01% соответственно) в сочетании 2,25 мг/0,05 мл Цефтазидима (конъюгаты). Оценка эффективности осуществлялась на основании клинических параметров: динамика реэборбции гипопиона, наличие воспалительных клеток в передней камере, динамика регресса патологической взвеси в витреальной полости, динамика инволюции патологической неоваскуляризации радужной оболочки, динамика состояния роговицы. **Результаты.** Кролики из подгрупп 1–3 (1-я группа) характеризовались наименьшей динамикой в отношении обратного развития симптомов на протяжении 7-дневного периода наблюдения. Кролики из подгрупп 4–6 (2-я группа) характеризовались умеренной положительной динамикой в отношении обратного развития симптомов. Кролики из подгрупп 7–9 (3-я группа) характеризовались наилучшей положительной динамикой в отношении обратного развития симптомов. **Заключение.** В ходе эксперимента доказана эффективность лечения экспериментального антибиотикорезистентного ЭФ, вызванного штаммом PA с МЛУ посредством КТ Ag(10%):InP/ZnS MPA в концентрациях 10%, 0,1% и 0,01%, особенно в сочетании с 2,25 мг/0,05 мл Цефтазидима в качестве конъюгата. На основании полученных результатов можно предположить, что активное исследование и использование КТ в качестве конъюгатов с современными АБ могут решить совокупную задачу по борьбе со штаммами с МЛУ.

Ключевые слова: *Pseudomonas Aeruginosa*, квантовые точки, эндофтальмит, множественная лекарственная устойчивость, антибиотикорезистентность, конъюгаты ■

Для цитирования: Пономарев В.О., Казайкин В.Н., Ткаченко К.А., Тимофеев В.Л., Дудоров А.Г. Экспериментальное лечение эндофтальмита, вызванного синегнойной инфекцией с множественной лекарственной устойчивостью, с помощью конъюгатов на основе наночастиц. Офтальмохирургия. 2023;3: 86–96. doi: 10.25276/0235-4160-2023-3-86-96

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

ABSTRACT

Original article

Experimental treatment of endophthalmitis caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infection with nanoparticle-based conjugates.

V.O. Ponomarev¹, V.N. Kazaikin¹, K.A. Tkachenko¹, V.L. Timofeev¹, A.G. Dudorov²

¹Eye Microsurgery Center, Ekaterinburg, Russian Federation

²Ural manufacturing enterprise «Vector», Ekaterinburg, Russian Federation

© Пономарев В.О., Казайкин В.Н., Ткаченко К.А., Тимофеев В.Л., Дудоров А.Г., 2023



Relevance. *Pseudomonas aeruginosa* (PA) is an extremely dangerous microorganism whose elimination from the host organism is very difficult due to the presence of multidrug resistance (MDR) factors in PA. The outcome of endophthalmitis (EP) mediated by PA in 50% of cases will be evisceration of the eyeball, and more than 95% of patients receive visual acuity – hand movements near the face and below. In this regard, studies of quantum dots (QDs), which have shown high anti-infective activity in laboratory conditions, are of particular relevance. **Purpose.** Evaluation of the effectiveness of the treatment of EP caused by PA with MDR using QDs-based conjugates in the experiment. **Material and methods.** The object of the study was laboratory rabbits of the Chinchilla breed (n=27), male, aged from 3 to 3.5 months. As an EP inducer, all laboratory animals underwent intravitreal injection (IVI) of a multidrug-resistant PA strain in a volume of 0.05 ml in the right eye. QDs of the Ag (10%):InP/ZnS MPA type were taken as the basis for the creation of conjugates with antibiotics (AB). After the manifestation of EP, the animals underwent intravitreal injections (IVI) of dosage forms in accordance with the distribution into the following subgroups. 3 rabbits in each. Subgroups No. 1–3 – IVI 2.25 mg/0.1 ml Cefazidime. Subgroups No. 4–6 – IVI 0.1 ml of QDs solution at concentrations of 10%, 0.1%, 0.01%, respectively. Subgroups No. 7–9 – IVI solution of QDs 0.05 ml

(at concentrations of 10%, 0.1%, 0.01%, respectively) in combination with 2.25 mg/0.05 ml of Cefazidime (conjugates). Efficacy was evaluated based on clinical parameters: the dynamics of hypopyon resorption, the presence of inflammatory cells in the anterior chamber, the dynamics of regression of pathological suspension in the vitreal cavity, the dynamics of pathological neovascularization of the iris, the dynamics of the cornea. **Results.** Rabbits from subgroups No. 1–3 (1st group) were characterized by the least dynamics in relation to the regression of symptoms during the 7-day observation period. Rabbits from subgroups No. 4–6 (2nd group) were characterized by moderate positive dynamics in relation to the regression of symptoms. Rabbits from subgroups No. 7–9 (3rd group) were characterized by the best positive dynamics in relation to the regression of symptoms. **Conclusion.** It was possible to prove the effectiveness of the treatment of experimental antibiotic-resistant EP caused by a strain of PA with MDR by means of QDs Ag(10%):InP/ZnS MPA at concentrations of 10%, 0.1% and 0.01%, especially in combination with 2.25 mg/0.05 ml of Cefazidime in as a conjugate. Based on the results obtained, it can be assumed that active research and the use of QDs as conjugates with modern ABs can solve the overall problem of combating MDR strains.

Key words: *Pseudomonas Aeruginosa*, quantum dots, endophthalmitis, multidrug resistance, antibiotic resistance, conjugates ■

For citation: Ponomarev V.O., Kazaikin V.N., Tkachenko K.A., Timofeev V.L., Dudorov A.G. Experimental treatment of endophthalmitis caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infection with nanoparticle-based conjugates. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery*. 2023;3: 86–96. doi: 10.25276/0235-4160-2023-3-86-96

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

АКТУАЛЬНОСТЬ

Распространение устойчивых к антибиотикам (АБ) бактерий представляет значительную угрозу заболеваемости и смертности во всем мире. *Pseudomonas aeruginosa* (РА) считается «критически приоритетным» микроорганизмом для тотальной эрадикации по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) на основании таких критериев, как смертность пациентов и общие затраты на здравоохранение в процентном соотношении от общей совокупности патогенов с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) [1].

Элиминация РА крайне сложна из-за способности к сверхадаптации в динамическом режиме, многофакторной вирулентности и комбинированной антибиотикорезистентности [2].

Патогенез развития инфекции, опосредованной РА, связан с рядом дополнительных особенностей микроорганизма, которые дают ему значительное преимущество в отношении других представителей инфекционного мира, а именно: адгезивная способность к биотическим и абиотическим поверхностям, гиперподвижность, множественная токсигенность, способность к выработке молекул-эффекторов, оказывающих влияние на модуляцию сигнальных путей клеток-хозяев, разрушая внеклеточный матрикс последних; способность к

образованию биопленок и локальных микробиомов, поддерживающих любые типы конкуренции с другими микроорганизмами, невозможность целевого воздействия АБ и дезинфицирующих растворов. МЛУ РА, в свою очередь, обеспечивается способностью к «лекарственному эффлюксу», продукцией ферментов инактивирующих АБ, а также механизмами генетической пластичности, в основе которых лежит горизонтальный перенос генов в ответ на селективное воздействие антиинфекционного агента [3–5].

Совокупность вышеописанных факторов агрессии и устойчивости выводит РА на лидирующие позиции в списке самых опасных инфекций для человеческого индивида.

В офтальмологической практике одним из самых разрушительных инфекционных заболеваний глаза является экзогенный эндофтальмит (ЭФ), в широком понимании. Тяжесть течения, визуальный и анатомический прогнозы этого заболевания зависят от вида попавшего в полость глаза возбудителя, факторов его агрессии и инвазии, а также сроков начатого лечения. Согласно данным исследований, ЭФ, вызываемый Гр-бактериями, составляет от 10,7 до 29,1%. Среди ЭФ данной группы РА составляет наибольшую долю – от 23,0 до 54,6% [6–8].

Функциональные и анатомические результаты лечения ЭФ оставались и остаются крайне негативными, несмотря на ранние сроки проведения витректомии с ин-

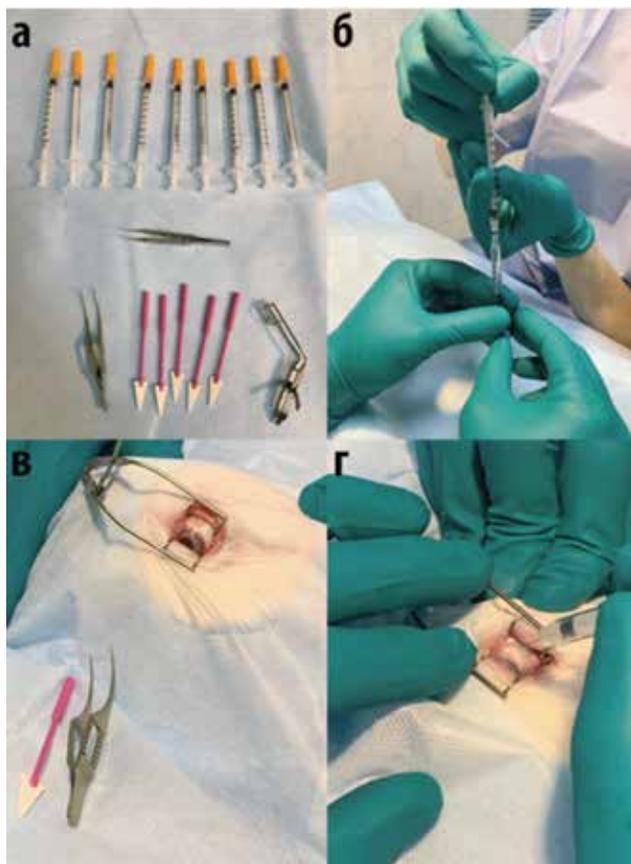


Рис. 1. Процесс подготовки лабораторных животных к ИВВ инокуляма РА: а) набор инструментов (шприцы с иглой 32G, пинцеты, тупферы, векорасширители); б) процесс набора инокуляма; в) подготовка операционного поля; г) процесс введения инокуляма в витреальную полость

Fig. 1. The process of preparing laboratory animals for IVI of the RA inoculum: а) the set of tools (syringes with a 32G needle, tweezers, tuffers, eyelid spreaders); б) the process of filling the inoculum into a syringe; в) the setting of the surgical field; г) the process of injection the inoculum into the vitreous cavity

травитреальным введением (ИВВ) АБ широкого спектра действия [9–11]. На сегодняшний день исходы перенесенного ЭФ, опосредованного РА, в 50% случаев заканчиваются эвисцерацией глазного яблока, и только 5% пациентов получают остроту зрения выше движения рук у лица [12].

На основании вышеизложенного поиск средств, эффективно подавляющих жизненные функции РА, является чрезвычайно важной проблемой не только офтальмологов, но и всего медицинского сообщества.

В этой связи особую актуальность приобретают исследования наночастиц, в частности квантовых точек (КТ), которые продемонстрировали отсутствие токсичности в исследованиях на лабораторных животных [13, 14], а также показали высокую антиинфекционную активность в лабораторных условиях в отношении потен-

циальных возбудителей глазных инфекционных заболеваний, в частности РА [15, 16].

КТ, являясь универсальными донорами неспаренных электронов под действием источника возбуждения, способны к образованию различных типов супероксидных радикалов внутри бактериальной клетки. Нанометровый размер кристалла КТ, а также моделируемые оптические и электронные свойства позволяют использовать их отдельно или в составе комплексов с существующими антибактериальными агентами для получения аддитивного и синергетического эффектов [17–20].

ЦЕЛЬ

Оценка эффективности лечения ЭФ, вызванного синегнойной инфекцией с МЛУ, с помощью конъюгатов на основе КТ в эксперименте.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В качестве объекта исследования использовались лабораторные кролики породы шиншилла ($n=27$), мужского пола, в возрасте от 3,0 до 3,5 месяца (в среднем $3,2 \pm 1,5$ мес.), массой от 3,5 до 4 кг (в среднем $3,7 \pm 0,34$ кг).

Животные содержались в условиях вивария в Научно-исследовательском институте Фтизиопульмонологии, г. Екатеринбург, согласно принципам этического кодекса, «Директива 2010/63/EU Европейского Парламента и Совета Европейского союза», условия содержания включали в себя контроль суточного потребления корма и воды, суточное мониторирование температуры тела, анестезиологическое сопровождение; после заражения условия содержания лабораторных животных менялись в соответствии с условиями работы при заражении особо опасными инфекциями. Лабораторные животные содержались в изолированных боксах с приточно-вытяжной вентиляцией.

В качестве индуктора воспалительной реакции всем лабораторным животным ($n=27$) в правый глаз было выполнено ИВВ мультирезистентного штамма РА в объеме 0,05 мл и мутностью 0,5 по стандарту Макфарланда (рис. 1), выделенного от пациента с септическим поражением на базе ГАУЗ СО «Клинико-диагностический центр», г. Екатеринбург.

Предварительные данные лабораторного анализа на чувствительность к антибактериальным препаратам соответствовали штамму с МЛУ (рис. 2).

МЛУ определялась путем измерения диаметров зоны задержки роста (ЗЗР) РА на среде тестирования Мюллер–Хинтон агар с различными АБ (табл. 1).

В качестве основы для создания конъюгатов с АБ брались КТ типа $Ag(10\%):InP/ZnS$ МРА, представляющие собой 2-оболочечную структуру, диаметром $5 \pm 1,5$ нм, допированные 10% молекулами серебра, обладающие дополни-

тельными антиинфекционными свойствами (рис. 3), имеющими внешний вид темного гомогенного раствора (рис. 4), синтезированные по специальному техническому заданию в НИИ «Прикладной акустики» г. Дубна, Московская область; основы синтеза которых, а также оптические и люминесцентные характеристики КТ и конъюгатов на их основе изложены в нескольких источниках [13–16].

После индукции патологического процесса и постановки диагноза – острый ЭФ, животным производилось ИВВ лекарственных форм (конъюгатов) в соответствии с распределением по следующим подгруппам, по 3 кролика в каждой, в объеме 0,1 мл.

Подгруппы 1–3 (n=9) – получали интравитреальную инъекцию 2,25 мг/0,1 мл Цефтазидима.

Подгруппа 4 (n=3) – ИВВ раствора Ag(10%):InP/ZnS МРА в нативной 10% концентрации, обоснована в [13–16].

Подгруппа 5 (n=3) – ИВВ раствора Ag(10%):InP/ZnS МРА в 100-кратном разведении (0,1%)

Подгруппа 6 (n=3) – ИВВ раствора Ag(10%):InP/ZnS МРА в 1000-кратном разведении (0,01%).

Подгруппа 7 (n=3) – ИВВ раствора Ag(10%):InP/ZnS МРА 0,05 мл в стандартной 10% концентрации, в сочетании 2,25 мг/0,05 мл Цефтазидима (стандартного АБ, имеющего потенциальную активность в отношении Гр-микробиоты, к которой относится РА) – конъюгат № 1

Подгруппа 8 (n=3) – ИВВ раствора Ag(10%):InP/ZnS МРА 0,05 мл в 100-кратном разведении (0,1%), в сочетании 2,25 мг/0,05 мл Цефтазидима – конъюгат № 2.

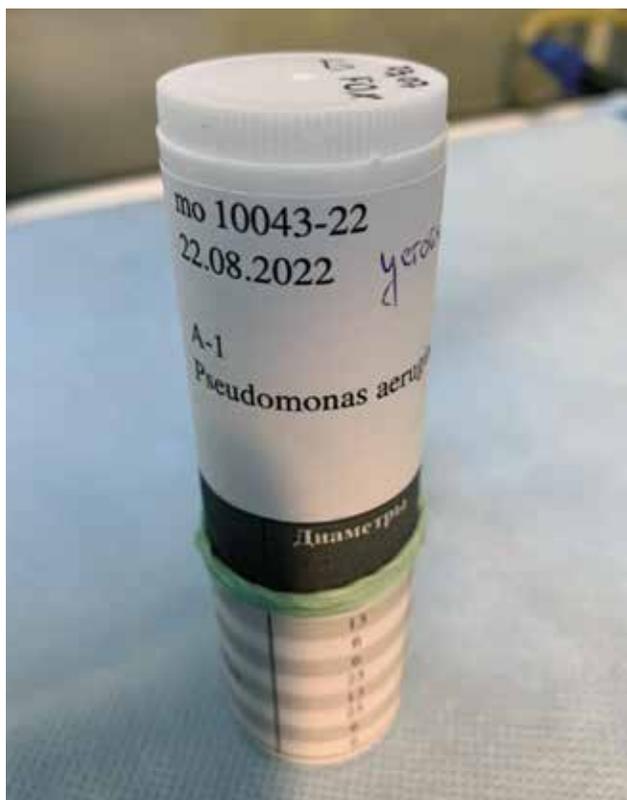


Рис. 2. Фотография транспортировочного бокса с выделенной РА
Fig. 2. Photo of the transport box with the selected PA

Таблица 1

Определение чувствительности РА с МЛУ к различным антибиотикам

Table 1

Determination of the sensitivity of PA with MDR to various antibiotics

| Антибиотик Antibiotic | Диаметр ЗЗР, мм Diameter of growth inhibition zone (GIZ), mm | Минимальный диаметр ЗЗР, мм Minimum diameter of GIZ, mm | Резистентный (R) Чувствительный (S) Resistive (R) Sensitive (S) |
|---------------------------|---|--|--|
| Цефтазидим Ceftazidime | 13 | 16 | R |
| Гентамицин Gentamicin | 6 | 12 | R |
| Нетилмицин Netilmicin | 6 | 12 | R |
| Азтреонам Aztreonam | 25 | 50 | R |
| Цефепим Cefepime | 13 | 18 | R |
| Меропенем Meropenem | 23 | 25 | R |
| Амикацин Amikacin | 6 | 18 | R |
| Тобрамицин Tobramycin | 9 | 16 | R |

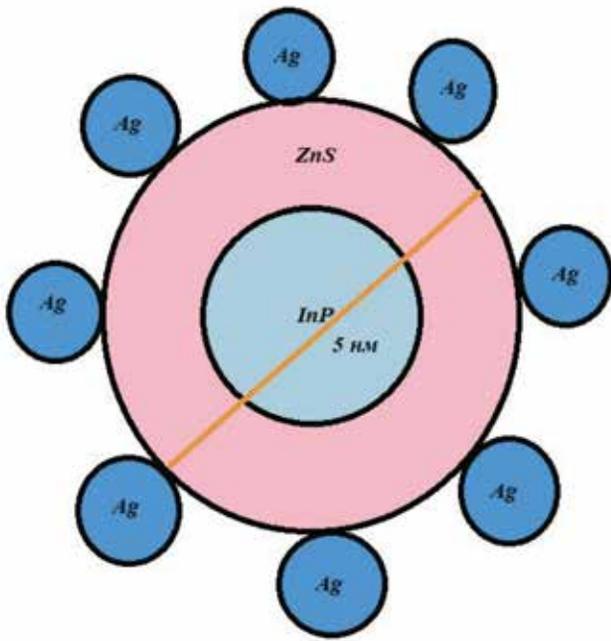


Рис. 3. Модель 2-оболочечной КТ типа Ag(10%):InP/ZnS MPA

Fig. 3. Model of a 2-shell QD type Ag(10%):InP/ZnS MPA



Рис. 4. Фото 2-оболочечной КТ типа Ag(10%):InP/ZnS MPA в транспортном контейнере (неактивное состояние)

Fig. 4. Photo of a 2-shell QD type Ag(10%):InP/ZnS MPA in a transport container (inactive state)

Подгруппа 9 (n=3) – ИВВ раствора Ag(10%):InP/ZnS MPA 0.05 мл в 1000-кратном разведении (0,01%), в сочетании 2,25 мг/0,05 мл Цефтазидима – конъюгат № 3.

При мониторинге и статистической обработке результатов клинической реакции на лечение основное внимание уделялось клиническим параметрам, классифицируемым по шкале от 1 до 5, где 1 – низкая динамика, 5 – высокая:

- 1) динамика резорбции гипопиона (гипопион);
- 2) наличие воспалительных клеток в передней камере (феномен Тиндаля (ФТ);
- 3) динамика регресса патологической взвеси в витреальной полости (ультразвуковая сонография (УЗС));
- 4) динамика инволюции патологической неоваскуляризации радужной оболочки (радужка);
- 5) динамика реэпителизации роговицы, отсутствие или прекращение процессов истончения роговицы, уменьшение отека роговицы (роговица).

Динамическое наблюдение за течением клинического процесса производилось ежедневно на протяжении 1 недели, посредством фоторегистрации переднего отрезка (ФПО). ФПО производилась с помощью модульной фотоцелевой лампы ВQ 900, Haag-Streit (Швейцария). Подопытные животные туго пеленались, ассистент фиксировал голову кролика у лобного упора прибора, после чего осуществлялась фотофиксация.

УЗС выполнялась на ультразвуковом офтальмологическом В-сканере UD-8000, Tomey (Япония). После тугого пеленания кролика на контактную поверхность датчика

наносился гель, исследование производилось путем наложения контактной части датчика на верхнюю и нижнюю поверхности волосистой части верхнего и нижнего век подопытного животного в шести меридианах.

По окончании эксперимента животные выводились из него посредством отправки для реабилитации и дальнейшего разведения в ветеринарной клинике ООО «Здоровье животных», г. Екатеринбург.

Математическую обработку полученных данных проводили посредством оригинального вычисления эффективности метода лечения – K , на основании показателя динамики обратного развития симптомов – k , где показатель динамики обратного развития симптомов характеризует качество состояния клинических параметров признака в среднем по группе животных:

$$k_i = \frac{1}{9} \sum_{j=1}^9 M_{ij}, \quad i = 1 \div 5.$$

Эффективность метода лечения характеризуется показателем:

$$K = \frac{1}{5} \sum_{i=1}^5 k_i.$$

РЕЗУЛЬТАТЫ

На 1-е сутки после внесения инокулюма РА в витреальную полость у всех лабораторных животных (n=27)

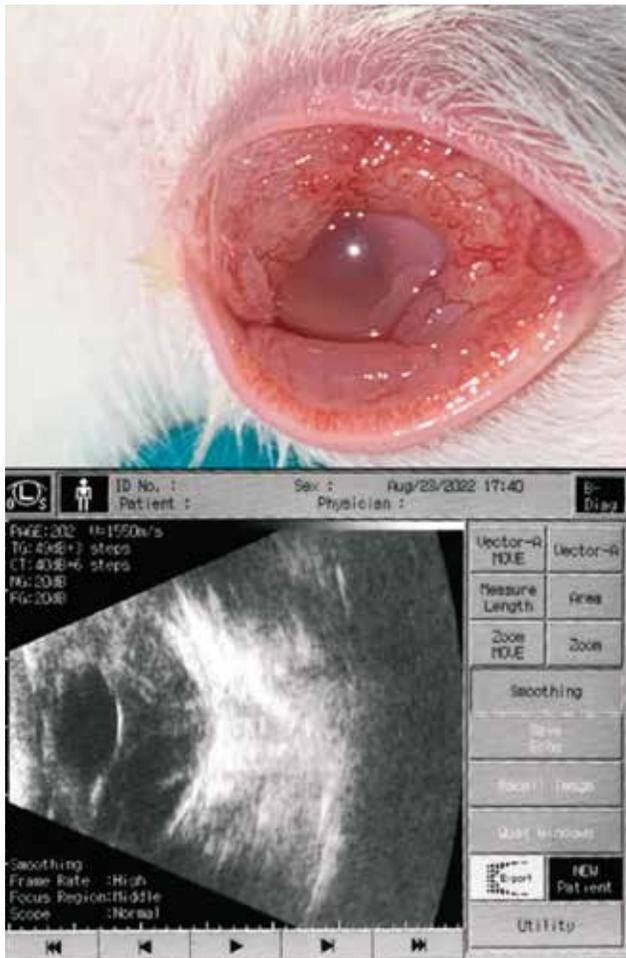


Рис. 5. Пример состояния переднего отрезка глаза лабораторного животного и витреальной полости на 1-е сутки после манифестации патологического процесса. Визуализируется: отек роговицы, ФТ 3 (воспалительный), смешанная инъекция с отеком бульбарной конъюнктивы, патологическим отделяемым из конъюнктивальных сводов. В витреальной полости диффузная гиперрефлективная взвесь с признаками швартообразования

Fig. 5. An example of the state of the anterior segment of the eye of a laboratory animal and the vitreal cavity on the first day after the manifestation of the pathological process. Visualized: corneal edema, Tyndall phenomenon 3 (inflammatory), mixed injection with swelling of the bulbar conjunctiva, pathological discharge from the conjunctival fornix. In the vitreal cavity there is a diffuse hyperreflective suspension with signs of mooring

были выявлены признаки острого ЭФ, которые сопровождались интенсивной гиперрефлективной воспалительной взвесью в витреальной полости по данным УЗС, отсутствием рефлекса (невозможность визуализации) глазного дна; в передней камере визуализировался гипопион разной интенсивности от 0,5 до 1,5 мм; интенсивность воспалительной реакции в передней камере варьировала от 1 до 3 по воспалительному ФТ; отек роговицы варьировал от локального до диффузного, практически во всех случаях наблюдались явления отека конъюнктивы глазного яблока с патологическим отделяемым, смешанная инъекция (рис. 5).

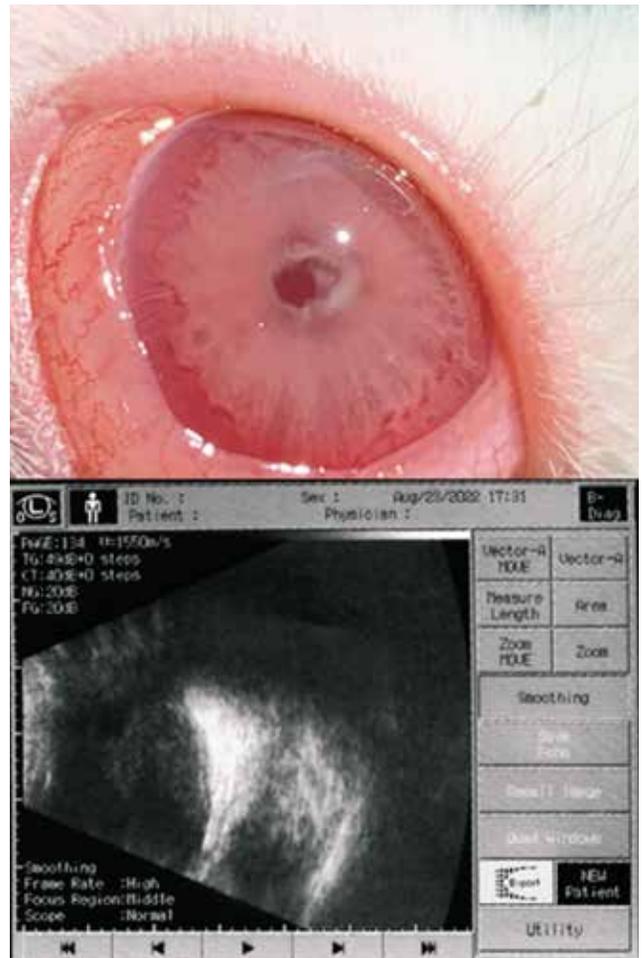


Рис. 6. Состояние переднего отрезка и витреальной полости у лабораторного животного 1-й группы через 7 дней динамического наблюдения, получившего интравитреальную инъекцию 2,25 мг/0,1 мл Цефтазидима

Fig. 6. The state of the anterior segment and vitreal cavity in a laboratory animal of the 1st group, after 7 days of dynamic observation, which received an intravitreal injection of 2.25 mg/0.1 ml of Cefazidime

На основании полученных результатов животные были разделены на 3 группы в зависимости от выраженности клинических проявлений и скорости регресса симптоматики:

1-я группа – кролики из подгрупп 1–3 (n=9), получившие интравитреальную инъекцию 2,25 мг/0,1 мл Цефтазидима, характеризовались наименьшей динамикой в отношении обратного развития симптомов на протяжении 7-дневного периода наблюдения.

У животных данной группы во всех случаях присутствовали отек роговицы и конъюнктивы, смешанная инъекция глазного яблока, полнокровие сосудов радужной оболочки, экссудативная пленка в передней камере, остатки гипопиона в некоторых случаях, гиперрефлективная взвесь в витреальной полости со слабым рефлексом глазного дна (рис. 6).

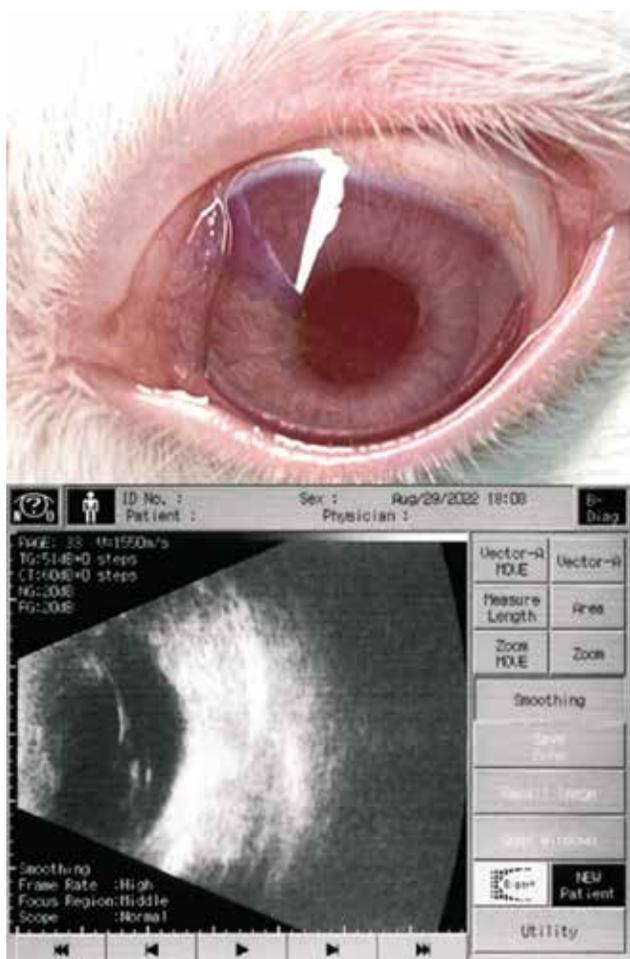


Рис. 7. Пример состояния переднего отрезка и витреальной полости у лабораторного животного 2-й группы, через 7 дней динамического наблюдения, получившего интравитреальную инъекцию раствора Ag(10%):InP/ZnS MPA в 100-кратном разведении (0,1%)

Fig. 7. An example of the state of the anterior segment and vitreal cavity in a laboratory animal of the 2nd group, after 7 days of dynamic observation, which received an intravitreal injection of Ag (10%): InP/ZnS MPA solution at 100-fold dilution (0.1%)

Результаты мониторинга динамики обратного развития симптомов у кроликов 1-й группы представлены в *таблице 2* согласно 5-балльной шкале оценки: 1 – низкая, 5 – высокая динамика изменения клинических параметров признака.

2-я группа – кролики из подгрупп 4–6 (n=9), получившие интравитреальные инъекции Ag(10%):InP/ZnS MPA 0,1 мл в стандартной 10% концентрации, 0,1 и 0,01% концентрациях, характеризовались умеренной положительной динамикой в отношении обратного развития симптомов на протяжении 7-дневного периода наблюдения.

У некоторых животных данной группы (2 из 9; 22,2%) присутствовал локальный отек роговицы, практически полностью отсутствовала смешанная инъекция главно-

го яблока (1 из 9; 10%), полнокровие сосудов радужной оболочки было выявлено в 3 случаях из 9 (33,3%), экссудативная пленка в передней камере, признаки гипопиона не были выявлены ни у одного животного, гиперрефлективная взвесь в витреальной полости со слабым рефлексом глазного дна присутствовала в 7 случаях из 9 (78%) (*рис. 7*).

Результаты мониторинга динамики обратного развития симптомов у кроликов 2-й группы приведены в *таблице 3* согласно 5-балльной шкале оценки, где 1 – низкая, 5 – высокая динамика изменения клинических параметров признака.

3-я группа – кролики из подгрупп 7–9 (n=9), получившие интравитреальные инъекции Ag(10%):InP/ZnS MPA 0,1 мл в стандартной 10% концентрации, 0,1 и 0,01% концентрациях, в сочетании с 2,25 мг/0,05 мл Цефтазидима, характеризовались наилучшей положительной динамикой в отношении обратного развития симптомов на протяжении 7-дневного периода наблюдения.

Патологические проявления со стороны роговицы и передней камеры отсутствовали во всех случаях, радужная оболочка характеризовалась нормальным сосудистым рисунком, гиперрефлективная взвесь в витреальной полости патологического характера была выявлена в 1 случае из 9 (10%).

Результаты мониторинга динамики обратного развития симптомов у кроликов 3-й группы приведены в *таблице 4* согласно 5-балльной шкале оценки, где 1 – низкая, 5 – высокая динамика изменения клинических параметров признака.

Сравнительная характеристика результатов обратного развития симптомов у исследуемых групп представлена на *рисунке 8*.

Согласно показателю динамики обратного развития симптомов, при лечении первым и вторым методами (*табл. 2, 3*) наилучшее состояние клинических параметров наблюдается у признака «гипопион», признак УЗС характеризуется наихудшим динамическим показателем, динамика обратного развития симптомов по признакам ФТ, радужка и роговица практически одинакова. Третий метод лечения (*табл. 4*) демонстрирует одинаковую динамику развития клинических параметров по всем пяти признакам.

По эффективности первый метод лечения имеет самый низкий показатель, третий метод лечения является наиболее эффективным.

ОБСУЖДЕНИЕ

На сегодняшний день инфекция, вызываемая РА, является крайне важной нерешенной проблемой медицины и, в частности, офтальмологии. Современные АБ часто не могут обеспечить эрадикации синегнойной инфекции из организма носителя как при местном, так и при системном применении.

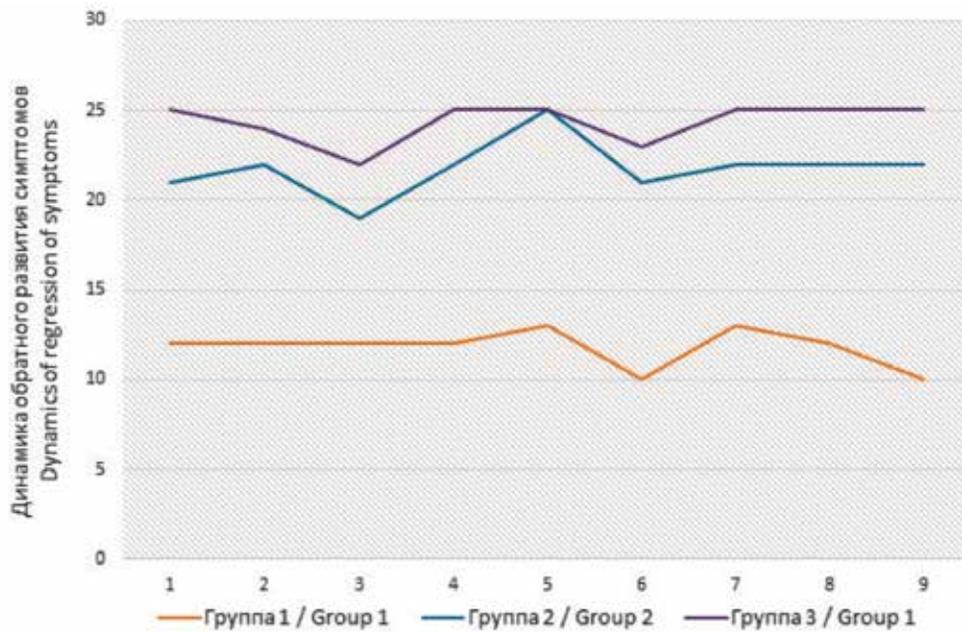


Рис. 8. Сравнительная характеристика результатов обратного развития симптомов на основании суммарного анализа исследуемых признаков у лабораторных животных разных групп

Fig. 8. Comparative characteristics of the results of the regression of symptoms based on a summary analysis of the studied signs in laboratory animals of different groups

В этом ключе перспективы использования КТ в качестве адъювантов в лечении могут позволить повысить лечение таких инфекций. Область потенциального противомикробного воздействия КТ заключается в изме-

нении состава, формы и размера фотовозбужденной КТ и модуляции положения зоны проводимости и валентной зоны. Это приводит к избирательному возмущению окислительно-восстановительного гомеостаза в микроб-

Таблица 2

Результаты мониторинга динамики обратного развития симптомов у кроликов 1-й группы (n=9)

Table 2

Results of monitoring the dynamics of regression of symptoms in rabbits of the 1st group (n=9)

| Признак Sign | Кролик № Rabbit No. | | | | | | | | | Показатель динамики Dynamic indicator kz | Показатель эффективности метода лечения К Indicator of the effectiveness of the treatment method K |
|--------------------------|------------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|--|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | | |
| Гипопион Hypopyon | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 3 | 5 | 4 | 4 | 4,0 | 2,3 |
| ФТ Tyndall phenomenon | 2 | 2 | 2 | 3 | 3 | 2 | 2 | 2 | 1 | 2,1 | |
| УЗС Ultrasound | 1 | 2 | 1 | 1 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1,2 | |
| Радужка Iris | 2 | 2 | 3 | 2 | 2 | 1 | 3 | 3 | 2 | 2,2 | |
| Роговица Cornea | 3 | 2 | 2 | 2 | 2 | 3 | 2 | 2 | 2 | 2,2 | |

Таблица 3

Результаты мониторинга динамики обратного развития симптомов у кроликов 2-й группы (n=9)

Table 3

Results of monitoring the dynamics of regression of symptoms in rabbits of the 2nd group (n=9)

| Признак Sign | Кролик № Rabbit No. | | | | | | | | | Показатель динамики Dynamic indicator k | Показатель эффективности метода лечения К Indicator of the effectiveness of the treatment method K |
|--------------------------|------------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|--|---|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | | |
| Гипопион Hypopyon | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 4,3 |
| ФТ Tyndall phenomenon | 5 | 5 | 5 | 4 | 5 | 5 | 5 | 4 | 4 | 4,7 | |
| УЗС Ultrasound | 3 | 4 | 3 | 5 | 5 | 2 | 3 | 3 | 4 | 3,5 | |
| Радужка Iris | 3 | 3 | 3 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 4 | 4,2 | |
| Роговица Cornea | 5 | 5 | 3 | 3 | 5 | 4 | 4 | 5 | 5 | 4,3 | |

Таблица 4

Результаты мониторинга динамики обратного развития симптомов у кроликов 3-й группы (n=9)

Table 4

Results of monitoring the dynamics of regression of symptoms in rabbits of the 3rd group (n=9)

| Признак Sign | Кролик № Rabbit No. | | | | | | | | | Показатель динамики Dynamic indicator k | Показатель эффективности метода лечения К Indicator of the effectiveness of the treatment method K |
|--------------------------|------------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|--|---|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | | |
| Гипопион Hypopyon | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 4,9 |
| ФТ Tyndall phenomenon | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | |
| УЗС Ultrasound | 5 | 5 | 4 | 5 | 5 | 4 | 5 | 5 | 5 | 4,8 | |
| Радужка Iris | 5 | 4 | 4 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 4,8 | |
| Роговица Cornea | 5 | 5 | 4 | 5 | 5 | 4 | 5 | 5 | 5 | 4,8 | |

ной клетке, за чем следует ее повреждение или полной элиминация.

В данной работе авторами впервые проведено лечение эндофтальмита, вызванного штаммом РА с МЛУ, при этом не было получено признаков токсичности, а также статистически достоверно доказана высокая эффективность лечения.

Однако существует и ряд ограничений. В отечественной и зарубежной научной литературе по данному направле-

нию – недостаточное количество данных в силу того, что такое исследование проводится впервые и не имеет аналогов в настоящее время. На данный момент не определена минимальная ингибирующая концентрация КТ, не решены вопросы фармакодинамики и фармакокинетики, не определены пути и сроки выведения КТ из полости глазного яблока. Все это затрудняет разработку и регистрацию лекарственных препаратов. Эти вопросы требуют дальнейших исследований и в перспективе будут решены.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании полученных результатов в ходе проведенного исследования можно сделать следующие выводы.

1. Клинически и математически доказана эффективность лечения экспериментального антибиотико-резистентного ЭФ, вызванного штаммом РА с МЛУ, посредством лекарственного средства на основе КТ – Ag(10%):InP/ZnS MPA 0,1 мл в стандартной 10% концентрации, 0,1% и 0,01% концентрациях.

2. Клинически и математически доказана большая эффективность лечения экспериментального антибиотико-резистентного ЭФ, вызванного РА с МЛУ, с помощью конъюгата на основе КТ – Ag(10%):InP/ZnS MPA 0,1 мл в стандартной 10% концентрации, 0,1% и 0,01% концентрациях, в сочетании с 2,25 мг/0,05 мл Цефтазидима, что доказывает эффективное взаимодействие АБ и КТ, описанных в литературе [13–16].

3. На основании полученных результатов можно предположить, что активное исследование и использование КТ в качестве конъюгатов с современными АБ могут решить совокупную задачу по борьбе со штаммами с МЛУ, минимизировать риск их селекции, а также улучшить функциональные и анатомические результаты лечения пациентов с инфекционной воспалительной офтальмопатологией.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Tacconelli E, Carrara E, Savoldi A, Harbarth S, Mendelson M, Monnet DL, Pulcini C, Kahlmeter G, Kluytmans J, Carmeli Y, Ouellette M, Outterson K, Patel J, Cavalieri M, Cox EM, Houchens CR, Grayson ML, Hansen P, Singh N, Theuretzbacher U, Magrini N; WHO Pathogens Priority List Working Group. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(3): 318–327. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30753-3

2. Pang Z, Raudonis R, Glick BR, Lin TJ, Cheng Z. Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: mechanisms and alternative therapeutic strategies. *Biotechnol Adv*. 2019;37(1): 177–192. doi: 10.1016/j.biotechadv.2018.11.013

3. Demarco, B, Chen, KW, Broz, P. Cross talk between intracellular pathogens and cell death. *Immunol Rev*. 2020;297: 174–193. doi:10.1111/imr.12892

4. Khersonsky O, Tawfik DS. Comprehensive natural products II. Enzyme promiscuity – evolutionary and mechanistic aspects. 2010;8: 47–88. doi: 10.1016/B978-008045382-8.00155-6

5. Jurado-Martín I, Sainz-Mejías M, McClean S. *Pseudomonas aeruginosa*: An audacious pathogen with an adaptable arsenal of virulence factors. *Int J Mol Sci*. 2021;22(6): 3128. doi: 10.3390/ijms22063128

6. Stevenson LJ, Dawkins RCH, Sheorey H, McGuinness MB, Hurley AH, Allen PJ. Gram-negative endophthalmitis: A prospective study examining the microbiology, clinical associations and visual outcomes following infection. *Clin Exp Ophthalmol*. 2020;48(6): 813–820. doi: 10.1111/ceo.13768

7. Duan F, Wu K, Liao J, Zheng Y, Yuan Z, Tan J, Lin X. Causative microorganisms of infectious endophthalmitis: A 5-year retrospective study. *J Ophthalmol*. 2016;2016: 6764192. doi: 10.1155/2016/6764192

8. Dave TV, Dave VP, Sharma S, Karolia R, Joseph J, Pathengay A, Pappuru RR, Das T. Infectious endophthalmitis leading to evisceration: spectrum of bacterial and fungal pathogens and antibacterial susceptibility profile. *J Ophthalmic Inflamm Infect*. 2019 May 16;9(1):9. doi: 10.1186/s12348-019-0174-y

9. Eifrig CW, Scott IU, Flynn HW Jr, Miller D. Endophthalmitis caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *Ophthalmology*. 2003;110(9): 1714–1717. doi: 10.1016/S0161-6420(03)00572-4

10. de Bentzmann S, Plésiat P. The *Pseudomonas aeruginosa* opportunistic pathogen and human infections. *Environ Microbiol*. 2011;13(7):1655–1665. doi: 10.1111/j.1462-2920.2011.02469.x

11. Falavarjani KG, Alemzadeh SA, Habibi A, Hadavandkhani A, Askari S, Pourhabibi A. *Pseudomonas aeruginosa* Endophthalmitis: Clinical outcomes and antibiotic susceptibilities. *Ocul Immunol Inflamm*. 2017;25(3): 377–381. doi: 10.3109/09273948.2015.1132740

12. Lin J, Huang S, Liu M, Lin L, Gu J, Duan F. Endophthalmitis caused by *Pseudomonas aeruginosa*: clinical characteristics, outcomes, and antibiotics sensitivities. *J Ophthalmol*. 2022;2022: 1265556. doi: 10.1155/2022/1265556

13. 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 VO, Kazaikin 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 in Russia*. 2021;18(3): 476–487. (In Russ.)] doi: 10.18008/1816-5095-2021-3-476-487

14. Пономарев В.О., Казайкин В.Н., Лизунов А.В., Вохминцев А.С., Вайнштейн И.А., Дежуров С.В., Марышева В.В. Оценка офтальмотоксического воздействия квантовых точек InP/ZnSe/ZnS 660 и биоконъюгатов на их основе в аспекте перспектив лечения резистентных эндофтальмитов. Экспериментальное исследование. Часть 2 (1-й этап). *Офтальмология*. 2021;18(4): 876–884. [Ponomarev VO, Kazaikin 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.] doi: 10.18008/1816-5095-2021-4-876-884

15. Пономарев В.О., Казайкин В.Н., Лизунов А.В., Вохминцев А.С., Вайнштейн И.А., Розанова С.М., Кырф М.В. Лабораторный анализ антиинфекционной активности квантовых точек и биоконъюгатов на их основе в аспекте перспектив лечения воспалительных заболеваний глаза. Экспериментальное исследование (часть 3). *Офтальмология*. 2022;19(1): 188–194. [Ponomarev VO, Kazaikin 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.] doi: 10.18008/1816-5095-2022-1-188-194

16. Пономарев В.О., Казайкин В.Н., Лизунов А.В., Розанова С.М., Кырф М.В., Ткаченко К.А. Лабораторный анализ антиинфекционной активности квантовых точек и биоконъюгатов на их основе в отношении потенциальной глазной синегнойной инфекции. Экспериментальное исследование (часть 4). *Офтальмология*. 2022;19(2): 429–433. [Ponomarev VO, Kazaykin VN, Lizunov AV, Rozanova SM, Kirf MV, Tkachenko KA. Laboratory analysis of the anti-infectious activity of quantum dots and bioconjugates based on them against a potential eye *Pseudomonas Aeruginosa* infection. Experimental Research (Part 4). *Ophthalmology in Russia*. 2022;19(2): 429–433]. doi: 10.18008/1816-5095-2022-2-429-433

17. 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

18. 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

19. Goodman SM, Levy M, Li FF, Ding Y, Courtney CM, Chowdhury PP, Erbse 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

20. Savchenko SS, Vokhmintsev AS, Weinstein IA. 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

Информация об авторах

Вячеслав Олегович Пономарев, к.м.н., врач-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>.
Константин Андреевич Ткаченко, врач-офтальмолог, kostyatka1996@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-8593-9364>.
Владимир Леонидович Тимофеев, врач-офтальмохирург, vltimof92@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-7372-3870>.
Андрей Геннадьевич Дудоров, инженер-конструктор, dandrew1367@gmail.com.

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>.
Konstantin A. Tkachenko, Ophthalmologist, kostyatka1996@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-8593-9364>.
Vladimir L. Timofeev, Ophthalmic surgeon, vltimof92@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-7372-3870>.
Andrei G. Dudorov, Design engineer, dandrew1367@gmail.com.

Вклад авторов в работу:

В.О. Пономарев: существенный вклад в концепцию и дизайн работы, сбор, анализ и обработка материала, написание текста, окончательное утверждение версии, подлежащей публикации.
В.Н. Казайкин: сбор, анализ и обработка материала, редактирование, окончательное утверждение версии, подлежащей публикации.
К.А. Ткаченко: сбор, анализ и обработка материала.
В.Л. Тимофеев: сбор, анализ и обработка материала, редактирование, подготовка статьи к публикации.
А.Г. Дудоров: математическая и статистическая обработка данных, научное редактирование.

Authors' contribution:

V.O. Ponomarev: significant contribution to the concept and design of the work, collection, analysis and processing of material, writing, final approval of the version to be published.
V.N. Kazajkin: collection, analysis and processing of material, editing, final approval of the version to be published.
K.A. Tkachenko: collection, analysis and processing of material.
V.L. Timofeev: collection, analysis and processing of material, editing, preparing an article for publication.
A.G. Dudorov: mathematical and statistical data processing, scientific 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.

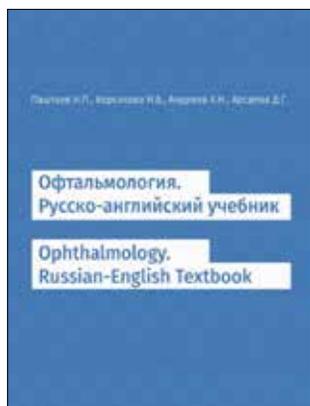
Funding: The authors have not declared a specific grant for this research from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sectors.

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: 19.03.2023
Переработана: 12.05.2023
Принята к печати: 10.08.2023
Originally received: 19.03.2023
Final revision: 12.05.2023
Accepted: 10.08.2023

КНИГИ



Офтальмология. Русско-английский учебник

Н.П. Паштаев, Н.В. Корсакова, А.Н. Андреев, Д.Г. Арсюттов

Офтальмология. Русско-английский учебник / Н.П. Паштаев, Н.В. Корсакова, А.Н. Андреев, Д.Г. Арсюттов; под ред. Н.П. Паштаева; Чуваш. гос. ун-т им. И.Н. Ульянова. – Чебоксары, 2022. – 400 с. (Учеб. лит. для студентов мед. вузов).

Учебник разработан в соответствии с рабочей программой по офтальмологии для студентов высших медицинских учебных заведений и включает основные разделы подготовки выпускника медицинского вуза.

Представленные в учебнике дифференциально-диагностические таблицы, иллюстративный и справочный материал предназначены для самостоятельной подготовки, аудиторной работы и промежуточного контроля знаний.

Размещенный в рамках каждой страницы синхронный перевод текста и рисунков на английский язык призван расширить возможности применения данного учебника в англоязычной аудитории, а также способствовать повышению профессиональных лингвистических навыков русскоязычных обучающихся.

Предназначен для студентов медицинских вузов, врачей-ординаторов и практикующих врачей.

Заказать учебник можно в издательстве «Офтальмология»

Стоимость 1 экземпляра: 2800 руб.

ООО «Медипринт», Телефон: +7 499 488 89 25

Заявки присылать на электронный адрес: publish_mntk@mail.ru

Адрес: Москва, Бескудниковский бульвар, 59 А