

Обзор
УДК 617.7
doi: 10.25276/0235-4160-2024-1-86-93

Перспективы использования наночастиц (квантовых точек) в офтальмологии

В.О. Пономарев, К.А. Ткаченко

Екатеринбургский центр МНТК «Микрохирургия глаза», Екатеринбург

РЕФЕРАТ

Цель. Системный анализ отечественной и иностранной литературы, посвященной потенциальному применению квантовых точек (КТ) в офтальмологии, а также определение основных проблем в отношении реализации КТ в офтальмологической практике. **Материал и методы.** Для выполнения обзора был произведен системный анализ научных публикаций отечественных и зарубежных авторов на ресурсах PubMed, Medline, eLibrary с 2008 до 2021 г., посвященных определению физико-химических параметров, а также практическому применению КТ. **Результаты.** Полупроводниковые наночастицы на основе КТ все прочнее закрепляются в современной науке и медицине, в частности офтальмологии. В данном обзоре определены основные физические параметры и физико-химические свойства КТ. Потенциальные области их применения достаточно широки и ориентированы на визуализацию, доставку лекарственных препаратов, электри-

ческую стимуляцию и антиинфекционную активность широкого спектра. **Заключение.** На сегодняшний день существующие ограничения в сфере активного применения КТ в офтальмологической практике связаны с фундаментальными исследованиями в области острой и хронической цитотоксичности, подборе безопасных доз и концентраций КТ, отработке механизмов их доставки, а также в исследовании механизмов химико-биологического взаимодействия со структурами зрительного анализатора при динамически изменяемых физических параметрах КТ (форма, размер, особенности функционализации и силанизации). Междисциплинарные взаимодействия столпов фундаментальной медицины, физики, биологии, химии и офтальмологии, в частности, вероятно, позволят в ближайшее пятилетие реализовать в клинической практике все фундаментальные принципы, заложенные в предыдущих исследованиях.

Ключевые слова: наночастицы, квантовые точки, антиинфекционная активность, метод визуализации, флуоресценция ■

Для цитирования: Пономарев В.О., Ткаченко К.А. Перспективы использования наночастиц (квантовых точек) в офтальмологии. Офтальмохирургия. 2024;1: 86–93. doi: 10.25276/0235-4160-2024-1-86-93

Автор, ответственный за переписку: Константин Андреевич Ткаченко, kostyatka1996@gmail.com

ABSTRACT

Review

Prospects for the use of nanoparticles (quantum dots) in ophthalmology

V.O. Ponomarev, K.A. Tkachenko

Eye Microsurgery Ekaterinburg Center, Ekaterinburg, Russian Federation

Purpose. A systematic analysis of domestic and foreign literature devoted to the potential use of quantum dots (QD) in ophthalmology, as well as the identification of the main problems regarding the implementation of QD in ophthalmic practice. **Material and methods.** To carry out the review, a systematic analysis of scientific publications of domestic and foreign authors was carried out on the resources of PubMed, Medline, eLibrary from 2008 to 2021, devoted to the determination of physicochemical parameters, as well as the practical use of QD. **Results.** QD-based semiconductor nanoparticles are increasingly entrenched in modern science and medicine, in particular ophthalmology. This review defines the main physical parameters and physical and chemical properties of QD. Their potential applications are

wide enough and focused on imaging, drug delivery, electrical stimulation and broad spectrum of anti-infective activity. **Conclusion.** To date, the existing limitations in the sphere of active QD application in ophthalmic practice are related to fundamental research in the field of acute and chronic cytotoxicity, selection of safe doses and concentrations of QD, working out mechanisms of their delivery, as well as in the study of mechanisms of chemical and biological interaction with the structures of the visual analyzer at dynamically changing physical parameters of QD (shape, size, features of functionalization and silanization). Interdisciplinary interactions between the pillars of fundamental medicine, physics, biology, chemistry, and ophthalmology, in particular, will probably allow us to realize in the nearest

five years in clinical practice all the fundamental principles laid down in the previous studies.

Key words: *nanoparticles, quantum dots, anti-infective activity, imaging method, fluorescence* ■

For citation: Ponomarev V.O., Tkachenko K.A. Prospects for the use of nanoparticles (quantum dots) in ophthalmology. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery*. 2024;1: 86–93. doi: 10.25276/0235-4160-2024-1-86-93

Corresponding author: Konstantin A. Tkachenko, kostyatka1996@gmail.com

АКТУАЛЬНОСТЬ

В последние годы активно исследуется возможность потенциального применения искусственных флуорофоров, в частности квантовых точек (КТ), в различных областях науки и техники. Медицинская отрасль знания, в частности офтальмология, не является исключением.

В случаях использования неорганических нанометровых объектов (1–100 нм), способных вести себя в физической среде как самостоятельные функциональные единицы, сопоставимые по размерам с внутриклеточными структурами, оказывающими диагностические и терапевтические эффекты на макроорганизм, принято говорить о «наномедицине» [1].

КТ как потенциальные представители «наномедицины» представляют собой наноразмерные (2–10 нм) кристаллы сферической или эллиптической формы, в виде наностержней и нанооболочек, а также в виде структур типа «нанориса», «нанозвезд» или «наноклеток» [2]. Пространственное ограничение движения носителей заряда в КТ приводит к квантово-размерному эффекту, выражающемуся в дискретной структуре электронных уровней.

Полупроводниковые КТ обычно синтезируют из элементов групп II–VI или III–V периодической таблицы, например CdSe, CdTe, InAs. Для повышения эффективности флуоресценции применяют структуру типа ядро/оболочка. Оболочка выполняется из другого полупроводника и имеет более широкую запрещенную зону, например CdS, ZnS. Введение оболочки (силанизация) значительно улучшает флуоресцентные свойства КТ и химическую устойчивость, обеспечивает возможность функционализации поверхности КТ для обеспечения коллоидной стабильности и биосовместимости, снижает токсичность КТ. Функционализация КТ определяет их биосовместимость и проводится, как правило, тиолированными молекулами полиэтиленгликоля, полиэтиленамином, олигонуклеотидами, иммуноглобулинами, пептидами, полисахаридами, липидами и т.д.

При попадании на КТ фотонов света в них может возникать плазменный резонанс (ПР) за счет возбуждения на границе раздела сред локализованных поверхностных плазмон-поляритонов (ППП).

Возникновение ППП связано с взаимодействием электромагнитного поля с плазмой свободных электро-

нов в металле (полупроводнике) наночастицы (НЧ). Как правило, КТ покрывают полимерной оболочкой, которая может усиливать ПР. Оболочек может быть несколько, вследствие чего появляется несколько границ раздела сред, усиливающих ПР.

Особенности физической морфологии (размер, состав, поверхностная модификация, концентрация, длины волн возбуждения и эмиссии) КТ определяют их универсальные оптические и оптикоэлектронные свойства, которые дифференцируют их потенциальное применение в офтальмологической практике.

ЦЕЛЬ

Системный анализ отечественной и иностранной литературы, посвященной потенциальному применению КТ в офтальмологии, а также определение основных проблем в отношении реализации КТ в офтальмологической практике.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для выполнения обзора был произведен системный анализ научных публикаций отечественных и зарубежных авторов на ресурсах PubMed, Medline, eLibrary с 2008 до 2021 г., посвященных определению физико-химических параметров, а также практическому применению КТ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Особенности размера и силанизации КТ

Девиация оптических и электронных свойств КТ напрямую зависит от их размера. Это свойство описывается термином «Стоксов сдвиг», который представляет собой разницу длин волн максимумов спектров поглощения и флуоресценции КТ. Это значит, что, когда КТ поглощает энергию, она переходит в возбужденное состояние, при этом существует несколько возможностей для ее возврата в основное состояние. Одним из них и является флуоресценция. Вследствие разных физических причин часть поглощенной энергии теряется в безызлучательных процессах, в результате чего испущенный фотон имеет меньшую энергию и, следовательно, большую длину волны, чем поглощенный.

Именно это явление используется в офтальмовизуализации, так как изменение размера КТ, соответственно, можно свести к флуоресценции в удобном для исследователя видимом или ближнем инфракрасном диапазонах. Часть исследований, проведенных для визуализации клеток роговицы и сетчатки, показали свое преимущество над существующими аналогами [3–6].

Размер КТ может иметь существенное значение, особенно в офтальмологической практике. Чем меньший диаметр КТ используется, тем более высокой проникающей способностью в ткани глаза они обладают, например, 20 нм КТ с легкостью проникают через гематоэнцефалический барьер после внутривенного введения и обнаруживаются в хориоиде и тканях сетчатки. Это явление обусловлено мгновенным прохождением КТ через межклеточные контакты, а также легкостью поглощения посредством фагоцитоза [7–9]. Опыт применения КТ сверхмалых размеров ограничен – 3,28 нм. Наибольший из используемых КТ в диаметре не превышал 25 нм [4, 10].

Существующая проблема фотодеградации КТ при воздействии на них источников возбуждения разных длин волн решается посредством использования различных оболочек. Известно, что оболочка из ZnS в составе КТ позволяет минимизировать риск токсического воздействия ядра КТ (например, состоящего из Cd), а также положительно влияет на прохождение биологических барьеров (в том числе гематоретинального), максимально увеличивая инертность КТ и минимизируя воздействие на окружающие ткани [11, 12].

Функционализация и конъюгация КТ

Вопросы функционализации (модификации) КТ представляют особый интерес в силу того, что именно функционализация определяет потенциальную область их использования. В качестве общих биологических требований (инертность и/или необходимость биологического взаимодействия) определяется присоединение классических функциональных групп, таких как полиэтиленгликоль, карбоксильная (COOH) или аминогруппа (NH₂). Дополнительно модифицировать поверхность КТ можно посредством присоединения (конъюгации) генов, стволовых клеток, антагонистов рецепторов, биологически активных веществ, химических соединений и др. Получение таких модификаций КТ позволяет использовать их в прижизненной офтальмовизуализации интраокулярных структур (пути оттока внутриглазной жидкости, хориоидальной неоваскуляризации и др.) и, например, лечения инфекционных заболеваний с таргетной доставкой лекарственных препаратов [13–19].

Концентрация/доза КТ

Вопросы объема и концентрации КТ, вводимых в интраокулярные структуры, остается открытым в силу недостаточности данных в отношении полного комплекса терапевтических и токсических эффектов. Работы

по местному использованию КТ в офтальмологии [10], а также в виде интравитреальных [20] и внутривенных инъекций [7] появились достаточно давно и демонстрируют благоприятную общую и местную переносимость.

Работы по применению КТ в качестве средств для местной визуализации изменений слезной пленки описывают дозы в 0,5–1 мкл [10]. В среднем, 10 мкл КТ применялось для визуализации оттока внутриглазной жидкости из передней камеры [21]. Около 200 мкл КТ было использовано для визуализации структур стекловидного тела [20].

Первый опыт безопасного использования КТ в качестве средств лечения пигментного ретинита описывает дозу в 0,2 мкл с положительным клиническим эффектом и отсутствием офтальмологических осложнений [22].

Длины волн возбуждения КТ

С точки зрения интенсивности свечения лучшие КТ – это имеющие наибольший квантовый выход и время флуоресценции. Преимущество КТ над другими флуорофорами состоит в их уникальных оптических свойствах: высокой фотостабильности и квантовом выходе, широком спектре частот поглощения, возможности перестройки узкого спектра частот эмиссии, чистоте возможных цветов свечения. Это позволяет проводить, например, сверхчувствительное детектирование, достигающее уровня единичных молекул. Органические красители, в свою очередь, обладают рядом таких недостатков, как: менее стабильная флуоресценция, отсутствие возможности перестройки спектров эмиссии, невысокая проникающая способность в ткани глаза [23–27].

Применение КТ в офтальмологической практике

Биологические маркеры и блокаторы процессов

Исследования, посвященные улучшению свойств визуализации посредством применения КТ, активно проводятся на лабораторных животных. Проводилась попытка визуализации кровеносных сосудов, рецепторов антигенов и лимфатических узлов в одной тканевой популяции [28]. Активные исследования проводились в области обнаружения отдельных молекул, например определения уровня иммуноглобулина G в сетчатке крысы [5], а также в области субпопуляций эндотелиальных клеток-предшественников при лазер-индуцированной субретинальной неоваскулярной мембране [5]. Проведены работы по изучению транскрипционных пептидов, участвующих в функционировании лимбальных эпителиальных клеток человека и их выживаемости [3]. Вопросы визуализации нейронов сетчатки и ее нейроархитектоники аналогичным образом решались посредством использования КТ [29].

Отдельного внимания заслуживают работы по визуализации лазер-индуцированного глиоза и витреоретинальной пролиферации у лабораторных животных посредством использования КТ [16].

КТ активно исследовались в области раннего обнаружения субретинальной неоваскуляризации, в случаях отрицательных флуоресцентных проб у подопытных животных [27].

КТ активно применялись в диагностике заболеваний роговицы и витреальной полости, исследования по дифференцировке поврежденных эпителиоцитов у крыс продемонстрировали высочайшее качество визуализации в работе, а также в области раннего выявления заболеваний центральных отделов сетчатки [14, 30, 31].

Имеются работы по конъюгированию КТ с блоками рецептора ангиотензина-2 в эндотелии сосудов после внутривенной доставки, для снижения скорости прогрессирования диабетической ретинопатии у лабораторных животных, демонстрирующие впечатляющие результаты *in vitro* и *in vivo* [9].

Аналогичным образом используются КТ в качестве конъюгатов с мусцимолом (блокатор гамма-аминомасляной кислоты) для воздействия на передачу нервного импульса в сетчатке в эксперименте. Работа демонстрирует возможность таргетной доставки лекарственных веществ непосредственно к нейроретине [15, 18].

КТ как средство визуализации

Известно, что оптическая система глаза избыточна оптически прозрачными структурами – слезная пленка, роговица, стекловидное тело. Исследования по визуализации стекловидного тела на свиных глазах посредством оптической стимуляции КТ стандартными осветителями дают превосходные анатомические данные [20].

Водный и липидный слои слезной пленки также активно исследовались посредством КТ [10]. Одним из существенных преимуществ КТ является возможность их возбуждения посредством стандартных офтальмологических осветителей.

Активное использование КТ в диагностике также позволило произвести исследования путей оттока внутриглазной жидкости у мышей посредством функционализации КТ латанопростом. Это также позволяет отследить пути эвакуации лекарственного препарата из структур глаза (трабекулярный и увеосклеральный пути) [32].

Имеется ряд исследований по изучению дренажной анатомии лабораторных животных и людей с применением КТ. Более того, есть данные об отсутствии гистоморфологических изменений, вызванных прохождением КТ через структуры оттока внутриглазной жидкости [19, 21].

КТ в качестве антиинфекционных агентов

Инфекционные заболевания, вызываемые такими микроорганизмами, как бактерии, грибы, вирусы или паразиты, являются основной причиной смерти во всем мире. Более того, микроорганизмы с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) представляют особую угрозу в силу того, что современные антиинфекционные агенты не имеют механизмов их эрадикации.

Наряду со стандартными методами борьбы с бакте-

риями и вирусами на первый план выдвинулись и фотодинамические методы, хорошо зарекомендовавшие себя в лечении заболеваний кожи, эстетической медицине, лечении герпеса, рака кожи головы, шеи и др. Фотодинамическая терапия (ФДТ) основана на использовании НЧ и КТ как фотосенсибилизаторов с выделением активных форм кислорода (АФК) при антимикробном воздействии на пораженные клетки.

Здесь особо важную роль играет вышеописанный выбор НЧ/КТ в части размеров, формы, функционализации, обеспечивающих их биосовместимость, нетоксичность, гидрофильность, химическую и физическую стабильность, высокий квантовый выход на основе FRET-механизма в качестве доноров. Антивирусная и антибактериальная активность НЧ/КТ зависит от многих параметров, включая оптические свойства, характеристики фотовозбужденного состояния и поверхностные функции НЧ/КТ.

С физической точки зрения фундаментальные процессы взаимодействия полупроводниковых КТ и белков основаны на электронно-дырочном замещении при переходе электронов в более высокое возбужденное энергетическое состояние и обратно (эффект «дефектной вакантной рекомбинации»), которое сопровождается изменением связей от валентных к проводимости и обратно при эмиссии излучения.

В работах [33–37] описывается взаимодействие КТ с вирусами типа SARS-CoV-2, MERS-CoV, SARS-CoV1 в ультрафиолетовом (УФ), видимом и инфракрасном (ИК) участках спектра. КТ взаимодействуют с вирусами за счет сил Ван-дер-Ваальса, определяющих тепловые, электродинамические флуктуации, флуктуации физико-химических характеристик окружающей среды, влияющих на силы дисперсии. При этом наблюдается эффект увеличения локального поля на вирусе, обуславливающего разрушение или изменение его молекулярных групп на рецепторе. Токсичность КТ, например углеродных, нарушает фазу респираторного цикла за счет изменения уровня Са⁺ в митохондриях клетки. Функционализированные углеродные НЧ, полученные из мономеров бензоксазина (benzoxazine), эффективны против парвовируса свиньи, вируса денге, вируса Зика, японского энцефалопатического вируса [34].

С точки зрения молекулярной биологии, НЧ (КТ) активируют выработку α -интерферона гена и сокращают репликацию вирусного генома, образованного одиночной цепочкой РНК, состоящей из 30 000 нуклеотидов. Положительный катионный заряд на поверхности КТ обуславливает вирусную агрегацию за счет электростатических сил и уменьшает вирусную инфекцию. КТ взаимодействуют с отрицательно заряженной РНК вируса с выработкой АФК внутри него. Важно время пересечения клеточного мембранного барьера, в том числе мембран протеинов РНК вируса. Во взаимодействии вируса и КТ играет важную роль S-протеин (Spike-протеин), схожий с энзимом АЕС2 (angiotensin-converting enzyme 2), име-

ющимся в мембране клетки нижнего отдела респираторного тракта легких человека. Активируется выработка интерферон-стимулированных генов и α -интерферона. Разрушение вируса и микробных патогенов связано с образованием АФК, наличием специфической резонансной частоты взаимодействия КТ и вируса (FRET-эффектом).

Флуоресцентный наносенсор, образованный «сэндвич-структурой» из КТ CdTe и ДНК, продемонстрировал эффективное обнаружение специфической целевой комплементарной ДНК или РНК вируса SARS-CoV-2 с использованием FRET-эффекта [38]. Последовательность комплементарной ДНК (целевой ДНК) формируется на основе значительной части генома вируса SARS-CoV-2. Для ее дополнения синтезированы олигонуклеотиды нозонда КТ-ДНК. Получены водорастворимые КТ CdTe путем замены тиогликолевой кислоты на поверхности КТ на «захватывающую» ДНК (тиолированную ДНК) с помощью метода обмена лигандов. При добавлении комплементарной (ДНК-мишени) и гасящей ДНК (ДНК, меченной VNQ-2) в биоконъюгат КТ-ДНК были сформированы «сэндвичи-гибриды». Результирующая сборка объединяет меченную VNQ-2 ДНК (в качестве акцептора) и КТ (в качестве донора), что приводит к тушению испускания флуоресценции донорных КТ через механизм FRET. Таким образом, разработан высокочувствительный, селективный и быстрый способ обнаружения комплементарной последовательности ДНК из определенной части генома вируса SARS-CoV-2 с чувствительностью обнаружения $2,52 \cdot 10^{-9}$ моль/л. В то же время остается проблема правильного выбора дозировки КТ в фармпрепарате (биоконъюгате).

В более ранних работах исследовались свойства КТ, функционализированных спермидином, с выявлением высокой антиинфекционной активности *in vitro* в отношении *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Salmonella enterica* в моделях инфекционного кератита, в сравнении с чистым спермидином. Более того, признаки токсического повреждения структур глаза не были выявлены [13, 17].

Бактериальные инфекции с МЛУ, особенно вызванные грамотрицательными бактериями, развиваются с угрожающей скоростью и выработали устойчивость почти ко всем доступным в настоящее время антибактериальным препаратам. Фотодинамическая инактивация (ФДИ), как и ФДТ в случае противовирусных мероприятий, показала большой потенциал в инактивации многих известных классов микроорганизмов, с основными преимуществами в части минимальной инвазивности, низкой вероятности возникновения побочных эффектов, а также пригодности для быстрого и повторяющегося применения. Лечение ФДИ с меньшей вероятностью вызывает развитие устойчивости со стороны болезнетворных микроорганизмов, так как оно основано на неспецифических окислительных повреждениях биомолекул (липидов, белков и нуклеиновых кислот) в клеточ-

ной мембране или внутри клеток АФК. Образование АФК при ФДИ происходит за счет возбуждения фотосенсибилизаторов безвредным светом соответствующей длины волны.

К популярным фотосенсибилизаторам относятся молекулы красителя, такие как порфирины, фенотиазины, фталоцианины, бактериохлорины, и их различные производные. Наноразмерные материалы, в частности НЧ и КТ, зарекомендовали себя как альтернативные противомикробные агенты, которые служат не только в качестве носителей для улучшения селективной доставки и диспергирования фотосенсибилизаторов в клетках-мишенях, но также в качестве самих фотосенсибилизаторов для повышения эффективности ФДИ. В частности, для этих целей привлекательны углеродные НЧ, обладающие высокой светостойкостью, нетоксичностью, универсальностью в функциональности поверхности за счет пассивации для требуемой микробной адгезии при взаимодействии. Углеродные НЧ имеют широкий спектр поглощения в ближнем УФ-, видимом и ближнем ИК-диапазонах длин волн. Наблюдаемое флуоресцентное излучение объясняется излучательной рекомбинацией электронов и дырок по аналогии с полупроводниковыми КТ. Функционализация поверхности углеродных НЧ имеет определяющее значение в противомикробных мероприятиях.

Результаты исследований показывают, что основные процессы, ответственные за противомикробные эффекты НЧ/КТ, связаны с генерацией АФК. Механизм воздействия на бактерии включает адгезию КТ к бактериальной поверхности, фотоиндуцированную выработку АФК, разрушение и проникновение КТ через бактериальную клеточную стенку/мембрану, индукцию окислительного стресса с повреждениями ДНК/РНК, что приводит к изменениям или ингибированию экспрессии важных генов и индукции окислительных повреждений белков и других внутриклеточных биомолекул. При освещении видимым/естественным светом КТ, контактирующие с бактериальной клеткой, могут эффективно генерировать АФК, активируя кислород в воздухе или воде, что приводит к образованию гидроксильных свободных радикалов и/или синглетного кислорода, которые могут разрушать некоторые из критических биомолекул в клетке и приводить к гибели клеток. АФК вызывают инактивацию внутриклеточного белка, перекисное окисление липидов, дисфункцию митохондрий и постепенный распад клеточной мембраны с последующим некрозом/апоптозом и возможной гибелью клеток.

В работе [38] приводятся результаты применения пенициллина в качестве прекурсора для КТ при гидротермальной карбонизации и температуре 120 °С. Для сравнения, КТ были также получены аналогичной обработкой другой смеси предшественников, не содержащей пенициллин, с последующим прикреплением пенициллина к поверхности КТ. Две версии КТ, которые обе должны содержать пенициллин, но, вероятно, имеют раз-

ную структуру, были оценены на предмет их антибактериальной активности в отношении *S. aureus*, *E. coli* (DH5a), мультирезистентной *E. coli* (MDR *E. coli*) и метициллин-резистентного золотистого стафилококка (MRSA). Положительные результаты, полученные в видимом свете, были связаны с сохранением пенициллина и/или генерированием АФК.

В работе [39] исследована роль поверхностной функционализации КТ в их антибактериальной функции. Установлено, что поверхностный заряд углеродных НЧ играет критическую роль во взаимодействиях точек с бактериальными поверхностями, которые важны для требуемой эффективной антибактериальной активности. Толщина короноподобного пассивирующего слоя поверхности на отдельных КТ также может влиять на их антибактериальную эффективность. Углеродным НЧ свойственно эффективное фотоиндуцированное разделение зарядов для образования анион-радикалов и катионов (электронов и дырок). Поэтому их называют «углеродные квантовые точки». Показано, что с учетом отрицательно заряженных поверхностей бактериальных клеток поверхностные заряды на углеродных КТ (С-КТ) на поверхностном пассивирующем слое могут быть основным фактором, влияющим на взаимодействия между ними и бактериальными клетками. С другой стороны, поверхностный пассивирующий слой, образованный различными молекулами, также в значительной степени определяет физические, оптические и фотоиндуцированные свойства С-КТ, такие как толщина пассивирующего слоя, квантовый выход флуоресценции С-КТ и их фотоиндуцированные антибактериальные функции. Специально разработанные и синтезированные С-КТ, которые структурно похожи, но различаются по функционализации поверхности, в частности, включая С-КТ с небольшими молекулами пассивирования с разными концевыми группами/зарядами, С-КТ с пассивирующими полимерами с настраиваемым поверхностным зарядом в зависимости от квантового выхода флуоресценции и С-КТ с пассивирующими полимерами с разными молекулярными весами, оценены на предмет их активируемых видимым светом антибактериальных функций против лабораторных модельных бактерий *Bacillus subtilis*. Выделены и обсуждаются основные подходы к выбору и дальнейшему развитию технологий применения С-КТ как нового класса фотоактивированных эффективных антибактериальных агентов.

С-КТ, допированные азотом (N), показали у крыс антибактериальное действие против *S. aureus* и MRSA и сопоставимы по эффективности с ванкомицином на ранах, инфицированных MRSA. Рассмотренный антибактериальный механизм является результатом усиленного взаимодействия между положительно заряженными С-КТ и отрицательно заряженной поверхностью бактериальной мембраны. В работе отмечено, что местное лечение суперкатионными С-КТ из спермидина (SPDS-КТ) оказалось эффективным ингибитором множества бакте-

риальных штаммов (включая MRSA), демонстрируя более низкую минимальную ингибирующую концентрацию, чем, например, НЧ из серебра (AgNP). В результате своего суперкатионного свойства SPDS-КТ вызывали открытие плотных контактов в эпителии роговицы, увеличивая его проницаемость и, следовательно, биодоступность по всей роговице. Фактически эффективность SPDS-КТ была сравнима с коммерческой рецептурой глазных капель сульфаметоксазола в концентрации, в 10 раз превышающей имеющуюся на рынке. Сравнение эффективности SPDS-КТ с другими распространенными антибиотиками, такими как цiproфлоксацин и ванкомицин, дополнительно подтверждает терапевтический потенциал углеродных SPDS-КТ [40].

Работы по исследованию антиинфекционных свойств КТ, а также потенциала их применения в офтальмологической практике активно ведутся в нашей стране. Полученные результаты демонстрируют широкий спектр их антиинфекционной активности, безопасности использования, а также высокий потенциал в лечении бактериальных кератитов и эндофтальмитов, вызванных грамположительной и грамотрицательной микрофлорой [41–44].

Ряд работ, посвященных применению КТ в области лечения дрожжевых и плесневых микозов, демонстрирует перспективность развития данного направления в офтальмологии. В КТ типа ZnO в диапазоне от 0 до 200 мкг/мл подавляли рост практически 90% *Candida*, в сочетании с азоловыми и полиеновыми антимикотиками [45]. При этом добавление КТ значительно снижало необходимую дозу последних.

Доставка лекарственных препаратов

Выше было описано, что КТ обладают способностью проникать через различные барьеры в силу их миниатюрности. Данные свойства могут оказать существенное влияние на повышение эффективности таргетной терапии. Например, исследования по доставке золотых и кадмиевых НЧ к сетчатке, хориоидеи посредством внутривенного введения продемонстрировали свою безопасность, ареактивность и хорошую переносимость, более того, были проанализированы пути их эвакуации и выявлен преимущественный трансрентальный путь [7, 9].

Аналогичным образом разрабатываются предпосылки для применения НЧ в области доставки лекарств к конкретным структурам глаза, например к трабекулярной сети, для последующего лечения глаукомы [19].

Электрическая стимуляция

Известно, что нейродегенеративные и наследственные заболевания сетчатки приводят к развитию необратимой слепоты и слабовидения. Исследования, проведенные на моделях лабораторных животных, в ходе которых в витреальную полость вводились различные типы НЧ [31, 46], продемонстрировали увеличение выживаемости клеток сетчатки, улучшение когнитивных

и ориентационных характеристик подопытных животных, а также показали улучшение электрической активности сетчатки в сочетании с отсутствием нежелательных токсических реакций.

На сегодняшний день есть опыт интравитреального введения НЧ людям для стимуляции нейроэлектрической функции сетчатки при пигментном ретините, дающее перспективные надежды [22].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на сегодняшний день НЧ, в частности КТ, с учетом особенностей разных параметров и физико-химических характеристик все прочнее закрепляются в различных областях науки и техники, в частности в офтальмологии. Уникальные физические, химические и биологические свойства КТ позволяют активно проводить исследования на лабораторных животных и в некоторых случаях на добровольцах. Области потенциального применения КТ в офтальмологии достаточно широки и ориентированы на визуализацию, доставку лекарственных препаратов, электрическую стимуляцию и антиинфекционную активность широкого спектра.

Ограничения, существующие на сегодняшний день, связаны с фундаментальными исследованиями в области острой и хронической цитотоксичности, подборе безопасных доз и концентраций КТ, отработке механизмов их доставки, а также в исследовании механизмов химико-биологического взаимодействия со структурами зрительного анализатора при динамически изменяемых физических параметрах КТ (форма, размер, особенно-сти функционализации и силанизации).

Междисциплинарные взаимодействия столпов фундаментальной медицины, физики, биологии, химии и офтальмологии, в частности, вероятно, позволят в ближайшем пятилетии реализовать в клинической практике все фундаментальные принципы, заложенные в предыдущих исследованиях.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Zarbin MA, Montemagno C, Leary JF, Ritch R. Nanomedicine in ophthalmology: the new frontier. *Am J Ophthalmol*. 2010;150(2): 144–162.e2. doi: 10.1016/j.ajo.2010.03.019
2. Хлебцов Н.Г. Оптика и биофотоника наночастиц с плазмонным резонансом. *Квантовая электроника*. 2008;38(6): 504–529. [Khlebtsov NG. Optics and biophotonics of nanoparticles with plasmon resonance. *Quantum Electronics*. 2008;38(6): 504–529. (In Russ.)]
3. Genicio N, Gallo Paramo J, Shortt AJ. Quantum dot labeling and tracking of cultured limbal epithelial cell transplants in vitro. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015;56(5): 3051–3059. doi: 10.1167/iovs.14-15973
4. Duncan TJ, Baba K, Oie Y, Nishida K. A Novel method using quantum dots for testing the barrier function of cultured epithelial cell sheets. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015;56(4): 2215–2223. doi: 10.1167/iovs.14-15579
5. Barnett JM, Penn JS, Jayagopal A. Imaging of endothelial progenitor cell subpopulations in angiogenesis using quantum dot nanocrystals. *Methods Mol Biol*. 2013;1026: 45–56. doi: 10.1007/978-1-62703-468-5_4

6. Pollinger K, Hennig R, Ohlmann A, Fuchshofer R, Wenzel R, Breunig M, Tzschmar J, Tamm ER, Goepferich A. Ligand-functionalized nanoparticles target endothelial cells in retinal capillaries after systemic application. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110(15): 6115–6120. doi: 10.1073/pnas.1220281110
7. Kim JH, Kim JH, Kim KW, Kim MH, Yu YS. Intravenously administered gold nanoparticles pass through the blood-retinal barrier depending on the particle size, and induce no retinal toxicity. *Nanotechnology*. 2009;20(50): 505101. doi: 10.1088/0957-4484/20/50/505101
8. Lu F, Wu SH, Hung Y, Mou CY. Size effect on cell uptake in well-suspended, uniform mesoporous silica nanoparticles. *Small*. 2009;5(12): 1408–1413. doi: 10.1002/sml.200900005
9. Hennig R, Ohlmann A, Staffel J, Pollinger K, Haunberger A, Breunig M, Schweda F, Tamm ER, Goepferich A. Multivalent nanoparticles bind the retinal and choroidal vasculature. *J Control Release*. 2015;220(Pt A): 265–274. doi: 10.1016/j.jconrel.2015.10.033
10. Khanal S, Millar TJ. Nanoscale phase dynamics of the normal tear film. *Nanomedicine*. 2010;6(6): 707–713. doi: 10.1016/j.nano.2010.06.002
11. Hardman R. A toxicologic review of quantum dots: toxicity depends on physicochemical and environmental factors. *Environ Health Perspect*. 2006;114(2): 165–172. doi: 10.1289/ehp.8284
12. Karakoçak BB, Raliya R, Davis JT, Chavalmane S, Wang WN, Ravi N, Biswas P. Biocompatibility of gold nanoparticles in retinal pigment epithelial cell line. *Toxicol In Vitro*. 2016;37: 61–69. doi: 10.1016/j.tiv.2016.08.013
13. 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
14. Ho JH, Ma WH, Tseng TC, Chen YF, Chen MH, Lee OK. Isolation and characterization of multi-potent stem cells from human orbital fat tissues. *Tissue Eng Part A*. 2011;17(1–2): 255–266. doi: 10.1089/ten.TEA.2010.0106
15. Gussin HA, Tomlinson ID, Little DM, Warnement MR, Qian H, Rosenthal SJ, Pepperberg DR. Binding of muscimol-conjugated quantum dots to GABAC receptors. *J Am Chem Soc*. 2006;128(49): 15701–15713. doi: 10.1021/ja064324k
16. Pathak S, Tolentino R, Nguyen K, D'Amico L, Barron E, Cheng L, Freeman WR, Silva GA. Quantum dot labeling and imaging of glial fibrillary acidic protein intermediate filaments and gliosis in the rat neural retina and dissociated astrocytes. *J Nanosci Nanotechnol*. 2009;9(8): 5047–5054. doi: 10.1166/jnn.2009.gr08
17. Wansapura PT, Dassanayake RS, Hamood A. Preparation of chitin-CdTe quantum dots films and antibacterial effect on *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa*. *J Appl Polym Sci*. 2017;134(22). doi:10.1002/app.44904
18. Gussin HA, Tomlinson ID, Muni NJ, Little DM, Qian H, Rosenthal SJ, Pepperberg DR. GABAC receptor binding of quantum-dot conjugates of variable ligand valency. *Bioconjug Chem*. 2010;21(8): 1455–1464. doi: 10.1021/bc100050s
19. Vranka JA, Bradley JM, Yang YF, Keller KE, Acott TS. Mapping molecular differences and extracellular matrix gene expression in segmental outflow pathways of the human ocular trabecular meshwork. *PLoS One*. 2015;10(3): e0122483. doi: 10.1371/journal.pone.0122483
20. Yamamoto S, Manabe N, Fujioka K, Hoshino A, Yamamoto K. Visualizing vitreous using quantum dots as imaging agents. *IEEE Trans Nanobioscience*. 2007;6(1): 94–98. doi: 10.1109/tnb.2007.891883
21. Keller KE, Bradley JM, Vranka JA, Acott TS. Segmental versican expression in the trabecular meshwork and involvement in outflow facility. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(8): 5049–5057. doi: 10.1167/iovs.10-6948
22. Jackson TL, Mandava N, Quiroz-Mercado H, Benage M, Garcia-Aguirre G, Morales-Canton V, Wilbur L, Olson J. Intravitreal quantum dots for retinitis pigmentosa: a first-in-human safety study. *Nanomedicine (Lond)*. 2021;16(8): 617–626. doi: 10.2217/nnm-2020-0471
23. Zhao P, He K, Han Y, Zhang Z, Yu M, Wang H, Huang Y, Nie Z, Yao S. Near-infrared dual-emission quantum dots-gold nanoclusters nanohybrid via co-template synthesis for ratiometric fluorescent detection and bioimaging of ascorbic acid in vitro and in vivo. *Anal Chem*. 2015;87(19): 9998–10005. doi: 10.1021/acs.analchem.5b02614
24. Li H, Li K, Dai Y, Xu X, Cao X, Zeng Q, He H, Pang L, Liang J, Chen X, Zhan Y. In vivo near infrared fluorescence imaging and dynamic quantification of pancreatic metastatic tumors using folic acid conjugated biodegradable mesoporous silica nanoparticles. *Nanomedicine*. 2018;14(6): 1867–1877. doi: 10.1016/j.nano.2018.04.018
25. Walling MA, Novak JA, Shepard JRE. Quantum dots for live cell and in vivo imaging. *Int J Mol Sci*. 2009;10(2): 441–491. doi: 10.3390/ijms10020441
26. Michalet X, Pinaud FF, Bentolila LA, Tsay JM, Doose S, Li JJ, Sundaresan G, Wu AM, Gambhir SS, Weiss S. Quantum dots for live cells,

in vivo imaging, and diagnostics. *Science*. 2005;307(5709): 538–544. doi: 10.1126/science.1104274

27. Takeda A, Baffi JZ, Kleinman ME, Cho WG, Nozaki M, Yamada K, Kaneko H, et al. CCR3 is a target for age-related macular degeneration diagnosis and therapy. *Nature*. 2009;460(7252): 225–230. doi: 10.1038/nature08151

28. Abbasi E, Kafshdooz T, Bakhtiary M, Nikzamir N, Nikzamir M, Mohammadian M, Akbarzadeh A. Biomedical and biological applications of quantum dots. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*. 2016;44(3): 885–891. doi: 10.3109/21691401.2014.998826

29. Adijanto J, Banzon T, Jalickee S, Wang NS, Miller SS. CO₂-induced ion and fluid transport in human retinal pigment epithelium. *J Gen Physiol*. 2009;133(6): 603–622. doi: 10.1085/jgp.200810169

30. Wang HC, Brown J, Alayon H, Stuck BE. Transplantation of quantum dot-labelled bone marrow-derived stem cells into the vitreous of mice with laser-induced retinal injury: survival, integration and differentiation. *Vision Res*. 2010;50(7): 665–673. doi: 10.1016/j.visres.2009.09.003

31. Olson JL, Velez-Montoya R, Mandava N, Stoldt CR. Intravitreal silicon-based quantum dots as neuroprotective factors in a model of retinal photoreceptor degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(9): 5713–5721. doi: 10.1167/iops.12-9745

32. Tam AL, Gupta N, Zhang Z, Yücel YH. Quantum dots trace lymphatic drainage from the mouse eye. *Nanotechnology*. 2011;22(42): 425101. doi: 10.1088/0957-4484/22/42/425101

33. McHugh KJ, Jing L, Severt SY, Cruz M, Sarmadi M, Jayawardena HSN, Perkinson CF, Larusson F, et al. Biocompatible near-infrared quantum dots delivered to the skin by microneedle patches record vaccination. *Sci Transl Med*. 2019;11(523): eaay7162. doi: 10.1126/scitranslmed.aay7162

34. Sanchez de Araujo H, Ferreira F. Quantum dots and photodynamic therapy in COVID-19 treatment. *Quantum Engineering*. 2021;3(4): e78. doi: 10.1002/que.2.78

35. Manivannan S, Ponnuchamy K. Quantum dots as a promising agent to combat COVID-19. *Appl Organomet Chem*. 2020;34(10): e5887. doi: 10.1002/aoc.5887

36. Zare M, Sillanpää M, and Ramakrishna S. Essential role of quantum science and nanoscience in antiviral strategies for COVID-19. *Material Advances*. 2021;2: 2188–2199. doi:10.1039/D1MA00060H

37. Bardajee GR, Zamani M, Sharifi M. Efficient and versatile application of fluorescence DNA-conjugated CdTe quantum dots nanoprobe for detection of a specific target DNA of SARS Cov-2 virus. *Langmuir*. 2021;37(33): 10223–10232. doi: 10.1021/acs.langmuir.1c01687

38. Dong X, Liang W, Meziani MJ, Sun YP, Yang L. Carbon dots as potent antimicrobial agents. *Theranostics*. 2020;10(2): 671–686. doi: 10.7150/thno.39863

39. Abu Rabe DI, Al Awak MM, Yang F, Okonjo PA, Dong X, Teisl LR, et al. The dominant role of surface functionalization in carbon dots' photo-activated antibacterial activity. *Int J Nanomedicine*. 2019;14: 2655–2665. doi: 10.2147/IJN.S200493

40. Garner I, Vichare R, Paulson R, Appavu R, Panguluri SK, Tzekov R, Sahiner N, Ayyala R, Biswal MR. Carbon dots fabrication: Ocular imaging and therapeutic potential. *Front Bioeng Biotechnol*. 2020;8: 573407. doi: 10.3389/fbioe.2020.573407

41. 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, Kazaykin VN, Lizunov AV, Vokhmintsev AS, Weinstein IA, Dezhurov SV. Assessment of ophthalmotoxic effects of quantum dots and bioconjugates based on them in the aspect of prospects for the treatment of resistant endophthalmitis. An experimental study. (1st stage). *Ophthalmology in Russia*. 2021;18(3): 476–487. (In Russ.)]. doi: 10.18008/1816-5095-2021-3-476-487

42. 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, Kazaykin VN, Lizunov AV, Vokhmintsev AS, Weinstein IA, Dezhurov SV, Marysheva VV. Assessment of ophthalmotoxic effects of InP/ZnSe/ZnS 660 quantum dots and bioconjugates based on them in the aspect of prospects for the treatment of resistant endophthalmitis. An experimental study. Part 2 (1st stage). *Ophthalmology in Russia*. 18(4): 876–884. (In Russ.)] doi: 10.18008/1816-5095-2021-4-876-884

43. 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, Kazaykin VN, Lizunov AV, Vokhmintsev AS, Weinstein IA, Rozanova SM, Kyrf MV. Laboratory analysis of the anti-infectious activity of quantum dots and bioconjugates based on them in the aspect of prospects for the treatment of inflammatory eye diseases. An experimental study (part 3). *Ophthalmology in Russia*. 2022;19(1): 188–194. doi: 10.18008/1816-5095-2022-1-188-194

44. 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, Kyrf MV, Tkachenko KA. Laboratory analysis of the anti-infectious activity of quantum dots and bioconjugates based on them in relation to potential ocular pseudomonas aeruginosa infection. An experimental study (part 4). *Ophthalmology in Russia*. 2022;19(2): 429–433. (In Russ.)] doi: 10.18008/1816-5095-2022-2-429-433

45. Chand P, Kumari S, Mondal N. Synergism of zinc oxide quantum dots with antifungal drugs: Potential approach for combination therapy against drug resistant candida albicans. *Front Nanotechnol*. 2021. *Sec Biomed Nanotechnol*. doi: 10.3389/fnano.2021.624564

46. Kim JY, Park JH, Kim M, Jeong H, Hong J, Chuck RS, Park CY. Safety of nonporous silica nanoparticles in human corneal endothelial cells. *Sci Rep*. 2017;7(1): 14566. doi: 10.1038/s41598-017-15247-2

Информация об авторах

Вячеслав Олегович Пономарев, к.м.н., врач-офтальмохирург; ponomarev-mntk@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2353-9610>
Константин Андреевич Ткаченко, врач-офтальмолог; kostyatka1996@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-8593-9364>

Information about the authors

Vyacheslav O. Ponomarev, PhD in Medicine, Ophthalmic Surgeon, ponomarev-mntk@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2353-9610>
Konstantin A. Tkachenko, Ophthalmologist, kostyatka1996@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-8593-9364>

Вклад авторов в работу:

В.О. Пономарев: написание текста, редактирование, окончательное утверждение версии, подлежащей публикации.

К.А. Ткаченко: сбор, анализ и обработка материала, редактирование.

Authors contribution:

V.O. Ponomarev: writing, editing, final approval of the version to be published.

K.A. Tkachenko: collection, analysis and processing of material, editing.

Финансирование: Авторы не получили 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: 11.01.2024

Переработана: 29.01.2024

Принята к печати: 08.02.2024

Originally received: 11.01.2024

Final revision: 29.01.2024

Accepted: 08.02.2024