

Обзор
УДК 617.7
doi: 10.25276/0235-4160-2023-2-86-90

Современные технологии микробиологических исследований в офтальмологии. Часть 2

О.В. Шиловских¹, В.О. Пономарев¹, В.Н. Казайкин¹, А.Н. Куликов², Н.С. Демченко¹,
К.А. Ткаченко¹, Я.Б. Бейкин³, С.М. Розанова³, М.В. Кырф³

¹Екатеринбургский центр МНТК «Микрохирургия глаза», Екатеринбург

²Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

³Клинико-диагностический центр, Екатеринбург

РЕФЕРАТ

Цель. Осветить современные микробиологические технологии (масс-спектрометрия, полимеразная цепная реакция, секвенирование, лазерное светорассеивание) и методы (фенотипические, генетические, аналитические) для детекции чувствительности к антибиотикам. **Материал и методы.** Для выполнения обзора был осуществлен поиск научных публикаций отечественных и зарубежных авторов на ресурсах PubMed, Medline, eLIBRARY с 2008 до 2021 г., посвященных существующим на настоящий момент методам определения чувствительности к антибиотикам с акцентом на офтальмологическую микробиологическую диагностику. **Результаты.** Современные технологии позволяют определить наличие резистентности

к конкретным препаратам и дополнительно раскрывают ее механизмы, позволяют осуществить прямую детекцию компонентов микроорганизмов, ответственных за потерю чувствительности к антибиотикам. **Заключение.** Представленные в обзоре современные микробиологические технологии определения резистентности к антибиотикам позволяют в кратчайшие сроки не только решить клинические задачи терапии конкретных пациентов, но и осуществлять эпидемиологический мониторинг для объяснения механизмов, приводящих к приобретению устойчивости к антибиотикам в популяции на протеомном и геномном уровнях.

Ключевые слова: чувствительность к антибиотикам, полимеразная цепная реакция, секвенирование, масс-спектрометрия, антибиотикорезистентность ■

Для цитирования: Шиловских О.В., Пономарев В.О., Казайкин В.Н., Куликов А.Н., Демченко Н.С., Ткаченко К.А., Бейкин Я.Б., Розанова С.М., Кырф М.В. Современные технологии микробиологических исследований в офтальмологии. Часть 2. Офтальмохирургия. 2023;2: 86–90.
doi: 10.25276/0235-4160-2023-2-86-90

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

ABSTRACT

Review

Modern technologies of microbiological research in ophthalmology. Part 2

O.V. Shilovskikh¹, V.O. Ponomarev¹, V.N. Kazaikin¹, A.N. Kulikov², N.S. Demchenko¹, K.A. Tkachenko¹, Ya.B. Beikin³, S.M. Rozanova³, M.V. Kyrf³

¹Eye Microsurgery Center, Ekaterinburg, Russian Federation

²Military Medical Academy of S.M. Kirov, St. Petersburg, Russian Federation

³Clinical and Diagnostic Center, Ekaterinburg, Russian Federation

Purpose. To highlight modern microbiological technologies (mass spectrometry, polymerase chain reaction (PCR), sequencing, laser light scattering) and methods (phenotypic, genetic, analytical methods) for detecting antibiotic sensitivity. **Material and methods.** To complete this review, a search was carried out for scientific publications of domestic and foreign authors on the resources of PubMed, Medline, eLibrary from

2008 to 2021, devoted to the currently existing methods for determining sensitivity to antibiotics with an emphasis on ophthalmological microbiological diagnostics. **Results.** Modern technologies make it possible to determine the presence of resistance to specific drugs and additionally reveal its mechanisms, allow direct detection of components of microorganisms responsible for the loss of sensitivity to antibiotics.

Conclusion. The modern microbiological technologies presented in the review for determining antibiotic resistance make it possible not only to solve the clinical tasks of treating specific patients in the shortest possible time, but also to carry out epidemiological monitoring to explain

the mechanisms leading to the antibiotic resistance in the population at the proteomic and genomic levels.

Key words: *antibiotic sensitivity, polymerase chain reaction, sequencing, mass spectrometry, antibiotic resistance* ■

For citation: Shilovskikh O.V., Ponomarev V.O., Kazaikin V.N., Kulikov A.N., Demchenko N.S., Tkachenko K.A., Beikin Ya.B., Rozanova S.M., Kyrf M.V. Modern technologies of microbiological research in ophthalmology. Part 2. Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery. 2023;2: 86–90. doi: 10.25276/0235-4160-2023-2-86-90

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

АКТУАЛЬНОСТЬ

Данная работа является продолжением обзора о роли микробиологических методов диагностики воспалительных заболеваний в офтальмологии. В первой части были описаны современные методы идентификации возбудителей инфекций. В данном обзоре мы обсуждаем методы определения чувствительности к антибиотикам. Определение *in vitro* чувствительности к антибиотикам напрямую связано с эффективностью и своевременностью терапии нередко молниеносно развивающихся инфекций глаз. Ранняя микробиологическая диагностика, определяющая этиотропность лечения, позволяет избежать функциональной и/или анатомической потери глаза как органа.

Для детекции чувствительности к антибиотикам используют фенотипические, генетические и аналитические методы [1].

Фенотипические подходы достаточно просты, доступны для выполнения в рутинной практике. Обычно применяют диско-диффузионный метод, метод серийных разведений или метод градиентных концентраций.

Диско-диффузионный метод основан на выявлении сниженного диаметра зоны задержки роста на агаре тестируемого штамма при определении чувствительности к определенному антибиотику. Существуют приборы – видеокамеры, позволяющие проводить считывание результатов и сравнение с базой данных (Adagio, BioRad Laboratories, BioMic). Такой способ требует относительно длительного времени для получения результата (18–24 ч) [2–6].

Метод серийных разведений (микроразведений) применяется в автоматизированных (Phoenix, Vecton Dickinson; VITEK, BioMerieux; WalkAway, Siemens др.) и полуавтоматических (SENSITITRE, TREC Diagnostic Systems) системах, в которых происходит автоматическая фиксация роста микроорганизмов в лунках планшета, содержащих различные концентрации антибактериальных препаратов. Использование в некоторых анализаторах для фиксации роста микроорганизмов нескольких показателей (метаболическая активность по RedOx индикации), степени мутности (пролиферация клеток, результат роста микроорганизмов) и кинетических параметров позволяет сократить время получения

результатов до 4–10 ч. Благодаря программному обеспечению система автоматически выявляет и отслеживает различные механизмы резистентности бактерий к АБ. Например, экспертная система прибора Phoenix M50 (Vecton Dickinson, США) содержит более 2000 комментариев. Автоматизированные системы определения чувствительности к антибиотикам методом серийных разведений по праву считаются самыми надежными и быстрыми [7, 8].

ЦЕЛЬ

Осветить современные микробиологические технологии (масс-спектрометрия, полимеразная цепная реакция (ПЦР), секвенирование, лазерное светорассеивание) и методы (фенотипические, генетические, аналитические методы) для детекции чувствительности к антибиотикам.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для выполнения обзора был осуществлен поиск научных публикаций отечественных и зарубежных авторов на ресурсах PubMed, Medline, eLIBRARY с 2008 до 2021 г., посвященных существующим на настоящий момент методам определения чувствительности к антибиотикам с акцентом на офтальмологическую микробиологическую диагностику.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Генетические подходы подразумевают выявление генов ферментов гидролиза антибиотиков с помощью различных видов ПЦР и секвенирования, которые позволяют быстро и надежно определить наличие соответствующих генов, их типовую принадлежность. Недостаток генетических методов заключается в том, что наличие гена не гарантирует экспрессии признака. Различные методы секвенирования нерентабельны для рутинных исследований, но являются мощным инструментом для программ эпиднадзора. Полученную информацию о генетической основе устойчивости можно использовать в схе-

мах мониторинга, для объяснения механизмов, приводящих к приобретению устойчивости к антибиотикам [9].

Аналитические методы (модифицированный тест Ходжа, СИМ-тест, МБЛ, Е-тест, Carba NP тест, методика с применением MALDI-TOF масс-спектрометрии, спектрофотометрия, иммунохроматографические, латеральные тесты) позволяют выявить факт наличия фермента гидролиза антибиотика.

Методы разведения и эпсилонметрические тесты (Е-тесты) дают количественные значения для минимальной ингибирующей концентрации противомикробного препарата, которая предотвращает видимый ночной рост культуры. Е-Test относится к градиентным методам тестирования и особенно полезен для привередливых микроорганизмов [9].

СИМ-тест (Carbapenem Inactivation Method) – специфический метод определения инактивации карбапенемов. Тест основан на определении ферментативного гидролиза меропенема при инкубации стандартного диска с данным препаратом в водной суспензии тестируемого микроорганизма [10]. Тест обладает высокой чувствительностью и специфичностью, широко используется для рутинных исследований, но длительный в выполнении, около суток.

Carba NP тест представляет собой колориметрический тест, используемый для обнаружения продукции карбапенемаз энтеробактериями, *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter spp.* без возможности их дифференциации. Тест основан на визуальной регистрации изменения цвета индикатора pH среды в результате гидролиза имипенема в присутствии продуцента карбапенемаз. Carba NP тест высоко чувствительный и специфичный (>90%), дешев и технически прост, получения результата – менее 2 ч [11].

Большинство автоматических бактериологических анализаторов определяют чувствительность к противомикробным препаратам на основе турбидиметрического метода, анализ занимает на разных системах 4–15 ч (MicroScan, Siemens Healthcare Diagnostics; BD Phoenix Automated Microbiology System; VITEK, BacT/ALERT bioMerieux; BACTEC FX, Becton Dickinson; Signal, Oxoid; OmniLOG, BIOLOG; Microscan Walkaway Plus, Beckman Coulter). Чувствительность к противомикробным препаратам определяется с помощью тестовых карт, содержащих стандартные разведения различных антибиотиков, соответствующие пороговым значениям чувствительности [12–14]. Но автоматизированные тест-системы не лишены недостатков, так как возможно получение ложноотрицательных результатов, в сравнении с диско-диффузионным методом диагностики чувствительности к антибиотикам [15].

Анализаторы Alifax (HB&L, HB&L Light, Alfred 60, Alifax, Италия), на основе технологии лазерного светорассеивания позволяют определять чувствительность к антибиотикам за 3–5 ч [16–18]. Технология анализаторов Alifax позволяет получать результат быстрее, чем при

использовании большинства автоматических бактериологических анализаторов, на которых анализ занимает 4–15 ч [9]. Единственным недостатком является высокая стоимость реагентов.

Весьма перспективной технологией оценки чувствительности к антибиотикам является вышеописанная масс-спектрометрия. MALDI-TOF MS считается надежной, быстрой, точной, простой в использовании и экологически чистой методикой, но дорогостоящей методикой для определения чувствительности к антибиотикам [19–21].

Подходы к изучению антибиотикорезистентности методом MALDI-TOF MS можно условно разделить на 2 группы. Первая группа методов определяет наличие резистентности к конкретным препаратам и раскрывает ее механизмы. Одним из подходов 1-й группы является определение жизнеспособности микроорганизмов в присутствии антибактериального препарата. Такой методический подход получил название SILAC-технология (от англ. Stable isotope labelling by amino acids in cell culture). Подобные исследования успешно выполнены на эпидемически значимых в отношении кератита культурах *Staphylococcus aureus* [21–23], *Pseudomonas aeruginosa* [24], *Enterococcus faecium* [25], *Neisseria gonorrhoeae* [26].

Вторая группа методов MS-анализа позволяет осуществить прямую детекцию компонентов микроорганизмов, ответственных за потерю чувствительности к антибиотикам. Иными словами, технологию MALDI-TOF MS предполагается использовать в протеомном варианте анализа структур, отвечающих за транспорт антибиотика через клеточные мембраны грамотрицательных бактерий, таких как порины и эффлюксные системы [27]. В приборном варианте детекция антибиотикорезистентности микроорганизмов реализована фирмой Bruker, которая выпустила на рынок модуль определения β-лактамазной активности MBT STAR-BL. Но есть ряд ограничений такого рода исследований: существующие протоколы не подходят для некоторых видов микроорганизмов; методическая невоспроизводимость некоторых способов в рядовых лабораториях; отсутствие стандартизованных критериев оценки резистентности, аналогичных стандартам Европейского комитета по тестированию чувствительности к антибиотикам EUCAST и Института клинических и лабораторных стандартов США (CLSI) [1, 28].

В отличие от бактериальных глазных инфекций, при грибковых воспалениях тестирование на чувствительность к антибиотикам не так часто используется. Недавние сообщения свидетельствуют о том, что нитевидные грибы обладают уникальными профилями чувствительности к специфическим противогрибковым препаратам *in vitro*, а также клиническими характеристиками. Кроме того, способность образовывать биопленку делает грибы более устойчивыми к противогрибковым средствам, чем их планктонные аналоги без биопленки [29].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные в обзоре современные микробиологические технологии определения резистентности к антибиотикам позволяют в кратчайшие сроки не только решить клинические задачи терапии конкретных пациентов, но и осуществлять эпидемиологический мониторинг для объяснения механизмов, приводящих к приобретению устойчивости к антибиотикам в популяции на протеомном и геномном уровнях, тем самым решая важнейшую задачу современной медицины – предупреждение и ограничение распространения резистентности к противомикробным и антимикотическим препаратам, расшифровывая молекулярные механизмы этих процессов.

В современных условиях каждая лаборатория может индивидуально подобрать спектр технологий и приборные панели доступные по цене и удовлетворяющие потребность в надежной, быстрой, точной, простой методологии определения чувствительности к антибиотикам. В офтальмологии инфекционных заболеваний, учитывая «молниеносную» скорость распространения патологического процесса в глазу, современные микробиологические подходы напрямую связаны с эффективностью терапии, позволяют избежать функциональной и/или анатомической потери глаза как органа.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Бочарова Ю.А., Чеботарь И.В., Крыжановская О.А., Маянский Н.А. Масс-спектрометрическая оценка карбапенемазной активности *Pseudomonas aeruginosa*. Клиническая лабораторная диагностика. 2018;63(2): 99–105. [Bocharova YuA, Chebotar IV, Kryzhanovskaya OA, Mayansky NA. Mass spectrometric assessment of carbapenemase activity of *Pseudomonas aeruginosa*. Clinical laboratory diagnostics. 2018;63(2): 99–105. (In Russ.)] doi: 10.18821/0869-2084-2018-63-2-99-105
2. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам. Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии. Клинические рекомендации. М.; 2018. [Determination of the sensitivity of microorganisms to antibacterial drugs. Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. Clinical recommendations. M.; 2018. (In Russ.)]
3. European Committee for the Determination of Antimicrobial Sensitivity. Tables of boundary values for the interpretation of MPC values and diameters of growth suppression zones. Version 10.0, 2020. Available from: <https://www.eucast.org> [Accessed 21st May 2020]
4. Strauss M, Zoabi K, Sagas D, Reznik-Gitlitz B, Colodner R. Evaluation of Bio-Rad® discs for antimicrobial susceptibility testing by disc diffusion and the ADAGIO™ system for the automatic reading and interpretation of results. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020;39: 375–384. doi: 10.1007/s10096-019-03735-4
5. Idelevich EA, Becker K, Schmitz J, Knaack D, Peters G, Köck R. Evaluation of an automated system for reading and interpreting disk diffusion antimicrobial susceptibility testing of fastidious bacteria. *PLoS ONE*. 2016;11: e0159183. doi: 10.1371/journal.pone.0159183.
6. Попов Д.А. Сравнительная характеристика современных методов определения продукции карбапенема. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2019;21(2): 125–133. [Popov DA. Comparative characteristics of modern methods for determining carbapenem production. Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy. 2019;21(2): 125–133. (In Russ.)] doi: 10.36488/cmasc.2019.2.125-133
7. Шамина О.В., Крыжановская О.А., Лазарева А.В., Поликарпова С.В., Карасева О.В., Чеботарь И.В., Маянский Н.А. Сравнение мето-

дов определения устойчивости к колистину у карбапенемрезистентных штаммов *Klebsiella pneumoniae*. Клиническая лабораторная диагностика. 2018;63(10): 646–650. [Shamina OV, Kryzhanovskaya OA, Lazareva AV, Polikarpova SV, Karaseva OV, Chebotar IV, Mayansky NA. Comparison of methods for determining colistin resistance in carbapenem-resistant strains of *Klebsiella pneumoniae*. Clinical laboratory diagnostics. 2018;63(10): 646–650. doi: 10.18821/0869-2084-2018-63-10-646-650 (In Russ.)]

8. Боронина Л.Г., Саматова Е.В., Кукушкина М.П., Асновская А.Г., Панова С.А., Устюгова С.С. Поиск рационального алгоритма тестирования карбапенемаз у грамотрицательных бактерий на современном этапе. Проблемы медицинской микробиологии. 2021;23(2): 62. [Boronina LG, Samatova EV, Kukushkina MP, Sosnovskaya AG, Panova SA, Ustyugova SS. Search for a rational algorithm for testing carbapenemases in gram-negative bacteria at the present stage. Problems of medical microbiology. 2021;23(2): 62. (In Russ.)]

9. Zwaluw K, Haan A, Pluister GN, et al. The carbapenem inactivation method (CIM), a simple and low-cost alternative for Carba NP test to assess phenotypic Carbapenemase activity in gram negative rods. *PLoS One*. 2015;10(3): e0123690. doi: 10.1371/journal.pone.0123690

10. Nordmann P, Poirel L, Dortet L, Raptis D. Rapid detection of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Emerg Infect Dis*. 2012;18(9): 1503–1507. doi: 10.3201/eid1809.120355

11. Clinical and laboratory standards institute (CLSI) performance standards for antimicrobial susceptibility testing M100-S27. 2017. Available from: https://clsi.org/media/1469/m100s27_sample.pdf [Accessed 8th May 2020]

12. Winstanley T, Courvalin P. Expert systems in clinical microbiology. *Clin Microbiol Rev*. 2011;24(3): 515–556.

13. Cayci YT, Ulker KH, Birinci A. Evaluation of three different methods for susceptibility testing of gentamicin in carbapenem resistant Enterobacteriales. *Infez Med*. 2021;29(4): 568–573. doi: 10.53854/liim-2904-10

14. Hernández-Durán M, López-Jácome LE, Colín-Castro CA, et al. Comparison of the microscan walkaway plus and VITEK 2 compact systems for the identification and susceptibility of clinical gram-positive and gram-negative bacteria. *Investigación en Discapacidad*. 2017;6(3): 105–114.

15. Sparbier K, Schubert S, Weller U, et al. Matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry-based functional assay for rapid detection of resistance against β -lactam antibiotics. *J Clin Microbiol*. 2012;50: 927–937.

16. Fontana C, Favaro M, Bossa MC, Minelli S, Altieri A, Pelliccioni M, Falcione F, Traglia Di L, Cicchetti O, Favalli C. Improved diagnosis of central venous catheter-related bloodstream infections using the HB&L UROQUATTRO™ system. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012;31: 3139–3144.

17. Alonso B, Latorre MK, Cruces R, Ampuero D, Haces L, Martín-Rabadan P, Sánchez-Carrillo S, Rodríguez B, Buza E, Muñoz P, Guembe M. Evaluation of the Alfred™ turbidity monitoring system (Alifax®) following sonication in the diagnosis of central venous catheter colonization. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019;38(9):1737–1742. doi: 10.1007/s10096-019-03606-y.

18. Giordano S, Piccoli E, Brucculeri V, Bernini S. Prospective evaluation of two technologies of rapid phenotypic sensitivity to antimicrobials for the diagnosis of sepsis. *Biomed Res Int*. 2018;2018: 6976923. doi: 10.1155/2018/6976923

19. Hooff GP, van Kampen JJ, Meesters RJ, et al. Characterization of β -lactamase enzyme activity in bacterial lysates using MALDI-mass spectrometry. *J Proteome Res*. 2012;11(1): 79–84.

20. Hrabak J, Walkova R, Studentova V, et al. Carbapenemase activity detection by matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry. *J Clin Microbiol*. 2011;49: 3222–3227.

21. Sparbier K, Lange C, Jung J, Wieser A, Schubert S, Kostrzewa M. MALDI biotyper-based rapid resistance detection by stable-isotope labeling. *J Clin Microbiol*. 2013;51(11): 3741–3748.

22. Madhava ChE, Gnanamani A, Mandal AB. Identification and discrimination of methicillin resistant staphylococcus aureus strains isolated from burn wound sites using PCR and authentication with MALDI-TOF MS. *Indian J Microbiol*. 2012;52(3): 337–345.

23. Jung JS, Eberl T, Sparbier K, Lange C, Kostrzewa M, Schubert S, et al. Rapid detection of antibiotic resistance based on mass spectrometry and stable isotopes. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014;33(6): 949–955.

24. Griffin PM, Price GR, Schooneveldt JM, Schlebusch S, Tilse MH, Urbanski T, et al. Use of matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry to identify vancomycin-resistant enterococci and investigate the epidemiology of an outbreak. *J Clin Microbiol*. 2012;50(9): 2918–2931.

25. Nabu S, Lawung R, Isarankura-Na-Ayudhya P, Isarankura-NaAyudhya C, Roytrakul S, Prachayasittikul V. Reference map and comparative proteomic analysis of *Neisseria gonorrhoeae* displaying high resistance against spectinomycin. *J Med Microbiol*. 2014;63(3): 371–385.

26. Cai JC, Hu YY, Zhang R, Zhou HW, Chen GX. Detection of OmpK36 porin loss in *Klebsiella* spp. by matrix-assisted laser desorption/ionization-time of flight mass spectrometry. *J Clin Microbiol*. 2012;50(6): 2179–2182.

27. Бочарова Ю.А., Чеботарь И.В., Маянский Н.А. Возможности, проблемы и перспективы масс-спектрометрических технологий в медицинской микробиологии (обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2016;61(4). [Bocharova YuA, Chebotar IV, Mayansky NA. Possibilities, problems and prospects of mass spectrometric technologies in medical microbiology (literature review). *Clinical laboratory diagnostics*. 2016;61(4). (In Russ.)] doi: 10.18821/0869-2084-2016-61-4-249-256

28. Лабораторная диагностика внебольничной пневмонии пневмококковой этиологии. Методические рекомендации 4.2.0114-16. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии; 2016. [Laboratory diagnostics of community-acquired pneumonia of pneumococcal etiology. Methodological recommendations 4.2.0114-16. Moscow: Federal Center of Hygiene and Epidemiology; 2016. (In Russ.)]

29. Maharana PK, Sharma N, Nagpal R, Jhanji V, Das S, Vajpayee RB. Recent advances in diagnosis and management of mycotic keratitis. *Indian J Ophthalmol*. 2016;64(5): 346–357. doi: 10.4103/0301-4738.185592

Информация об авторах

Олег Владимирович Шиловских, к.м.н., врач-офтальмохирург; 2310161@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4931-8266>

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>

Алексей Николаевич Куликов, д.м.н., профессор, врач-офтальмохирург; alexey.kulikov@mail.ru

Надежда Сергеевна Демченко, к.м.н., врач клинической лабораторной диагностики, medichkan@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5196-2168>

Константин Андреевич Ткаченко, врач-офтальмолог, kostyatka1996@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-8593-9364>

Яков Борисович Бейкин, заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор, действительный член РАЕН, inbox@kdc-lab.ru

Софья Марковна Розанова, к.м.н., доцент, rsm@kdc-lab.ru

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

Information about the authors

Oleg V. Shilovskikh, PhD in Medicine, Ophthalmic Surgeon, 2310161@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4931-8266>

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

Victor N. Kazaikin, Doctor of Medical Sciences, Ophthalmic Surgeon, victor-ru66@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9569-5906>

Aleksey N. Kulikov, Doctor of Medical Sciences, Professor, Ophthalmic Surgeon, alexey.kulikov@mail.ru

Nadezhda S. Demchenko, PhD in Medicine, Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics, medichkan@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5196-2168>

Konstantin A. Tkachenko, Ophthalmologist, kostyatka1996@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-8593-9364>

Yakov B. Beikin, Honored Doctor of the Russian Federation, Doctor of Medical Sciences, Professor, full member of the Russian Academy of Natural Sciences, inbox@kdc-lab.ru

Sofia M. Rozanova, PhD in Medicine, Associate Professor, rsm@kdc-lab.ru
Marina V. Kyrf, Bacteriologist, flame.teddy@gmail.com

Вклад авторов в работу:

О.В. Шиловских: редактирование окончательное утверждение версии, подлежащей публикации.

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

В.Н. Казайкин: редактирование, окончательное утверждение версии, подлежащей публикации.

А.Н. Куликов: редактирование, окончательное утверждение версии, подлежащей публикации.

Н.С. Демченко: написание текста, редактирование.

К.А. Ткаченко: редактирование.

С.М. Розанова: редактирование.

М.В. Кырф: редактирование.

Authors' contribution:

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

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

V.N. Kazaikin: editing, final approval of the version to be published.

A.N. Kulikov: editing, final approval of the version to be published.

N.S. Demchenko: writing, editing.

K.A. Tkachenko: editing.

S.M. Rozanova: editing.

M.V. Kyrf: 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: 29.02.2023

Переработана: 17.04.2023

Принята к печати: 14.05.2023

Originally received: 29.02.2023

Final revision: 17.04.2023

Accepted: 14.05.2023