



ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ  
ORIGINAL ARTICLES

Научная статья  
УДК 617.713-002

DOI: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2023-3-17-21>

## Новые возможности экспресс-диагностики сложно культивируемых возбудителей инфекционных кератитов

М.В. Кравчик<sup>1</sup>, А.В. Зайцев<sup>1</sup>, Евг.А. Каспарова<sup>1</sup>, Е.С. Родина<sup>2</sup>, А.М. Суббот<sup>1</sup>, И.А. Новиков<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «НИИ глазных болезней им. М.М. Краснова», Москва

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

### РЕФЕРАТ

Широта этиологического спектра инфекционного кератита представляет серьезную проблему в диагностике данного заболевания, так как стандартные методы оказываются неэффективными в выявлении сложно культивируемых и атипичных возбудителей. **Цель.** Представить клинические случаи, где предварительная успешная верификация сложно культивируемых возбудителей инфекционных кератитов была проведена на основе сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) и лантаноидного контрастирования. **Материал и методы.** В статье описаны два случая инфекционного кератита у пациентов с особым статусом глазной поверхности, при которых стандартное бактериологическое исследование не позволило выявить этиологический агент. **Результаты.** Оптимальный подход к лечению пациентов был выбран с учетом информации, полученной при проведении СЭМ с лантаноидным контрастированием. **Заключение.** Представленные данные свидетельствуют о потенциале лантаноидного контрастирования и СЭМ в качестве дополнительного инструмента для идентификации атипичных возбудителей у пациентов с кератитом и сопутствующими заболеваниями глаза.

**Ключевые слова:** глазная поверхность, роговица, кератит, сканирующая электронная микроскопия, микробиом, бактерии, грибы

**Для цитирования:** Кравчик М.В., Зайцев А.В., Каспарова Евг. А., Родина Е.С., Суббот А.М., Новиков И.А. Новые возможности экспресс-диагностики сложно культивируемых возбудителей инфекционных кератитов. Точка зрения. Восток – Запад. 2023;3: 17–21. DOI: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2023-3-17-21>

**Автор, ответственный за переписку:** Кравчик Марина Владимировна, [kravchik.mv@gmail.com](mailto:kravchik.mv@gmail.com)

Original article

## New possibilities for express identification of difficult-to-cultivate pathogens in cases with infectious keratitis

M.V. Kravchik<sup>1</sup>, A.V. Zaicev<sup>1</sup>, Evg.A. Kasparova<sup>1</sup>, E.S. Rodina<sup>2</sup>, A.M. Subbot<sup>1</sup>, I.A. Novikov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Krasnov Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

### ABSTRACT

Infectious keratitis poses a significant diagnostic challenge due to the diverse range of causative agents involved, including difficult-to-cultivate and atypical pathogens that are often missed by standard identification methods.

**Purpose.** This study aims to present clinical cases where the successful preliminary verification of difficult-to-cultivate pathogens in infectious keratitis was achieved using scanning electron microscopy (SEM) and lanthanoid staining.

**Material and methods.** The article describes two cases of infectious keratitis in patients with a special status of the ocular surface, where conventional bacteriological analysis failed to identify the causative agent.

**Results.** The optimal approach to the treatment of patients was chosen taking into account the information obtained from SEM with lanthanide contrast.

**Conclusion.** The results demonstrate the potential of lanthanide staining and SEM as an additional tool for the identification of atypical pathogens in patients with keratitis and concomitant eye diseases.

**Key words:** ocular surface, cornea, keratitis, scanning electron microscopy, microbiome, bacteria, fungi

**For quoting:** Kravchik M.V., Zaicev A.V., Kasparova Evg.A., Rodina E.S., Subbot A.M., Novikov I.A. New possibilities for express identification of difficult-to-cultivate pathogens in cases with infectious keratitis. Point of view. East – West. 2023;3: 17–21. DOI: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2023-3-17-21>

**Corresponding author:** Marina V. Kravchik, [kravchik.mv@gmail.com](mailto:kravchik.mv@gmail.com)

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Широта этиологического спектра инфекционного кератита [1] представляет серьезную проблему в диагностике данного заболевания, так как большинство используемых в клинической практике аналитических методик оказываются неэффективными в выявлении сложно культивируемых и атипичных возбудителей данного заболевания. Между тем помутнения роговицы, возникающие после инфекционного кератита вследствие неадекватной терапии, могут привести к потере зрения, делая необходимым разработку новых диагностических подходов.

На данный момент в диагностике кератитов широко применяются классические микробиологические методы исследования, такие как различные методы окраски и посева на питательные среды. Окрашивание позволяет получить результаты быстро, однако для данного метода существуют определенные недостатки. Агрессивная пробоподготовка может повредить значимые микроорганизмы, а отсутствие специфических красителей (что особенно актуально в отношении атипичных возбудителей) существенно ограничивает эффективность этого метода. Также стоит упомянуть ограничения оптических приборов, не позволяющих подробно оценить морфологию изучаемых объектов.

Посев на питательные среды может довольно точно определить возбудителя заболевания, однако время получения результатов анализа может занимать от нескольких дней до нескольких недель. К тому же для роста некоторых микроорганизмов, в том числе и атипичных возбудителей инфекционных процессов, требуются особые температурные или биохимические условия, не включенные в стандартные протоколы. Более того, существуют микроорганизмы, которые и вовсе не культивируются на известных питательных средах.

В настоящее время все шире применяются высокотехнологичные методы, такие как полимеразная цепная реакция (ПЦР) и метагеномный анализ. Однако ПЦР, несмотря на свою высокую чувствительность, обладает относительно низкой специфичностью, что может приводить к ложноположительным результатам. К тому же перед проведением анализа клиницисту необходимо выбрать определенную панель с довольно ограниченным перечнем патогенов для исследования, в результате чего микроорганизмы, не типичные для инфекции определенной локализации, могут быть пропущены.

Существует быстрый и точный метод диагностики – метагеномный анализ на различных секвенаторах. Однако стоимость анализа даже одного образца довольно велика, а также не исключается возможность получения большого количества ложноположительных результатов, хотя требования к лабораториям, осуществляющим метагеномный анализ, очень высоки.

В настоящее время в Российской Федерации разрабатывается метод диагностики, который потенциально может решить проблему с атипичными возбудителями. Этот метод предполагает использование инновационного красителя на основе редкоземельных металлов лантаноидов, который позволяет мгновенно окрашивать кли-

нические образцы [2]. Суправитальная схема лантаноидного контрастирования предусматривает то обстоятельство, что одноклеточный организм при окрашивании вовлекает в свой метаболизм тяжелые лантаноиды и депонирует их в определенных локациях. Области, маркированные тяжелыми лантаноидами, обладают повышенной яркостью на изображениях в сканирующем электронном микроскопе (СЭМ). При этом от момента поступления пробы в лабораторию до получения первого изображения проходит не более 20 мин. Стоит отметить, что суправитальное экспресс-окрашивание нативного образца предполагает идентификацию на СЭМ клинически значимых микроорганизмов, т.е. именно тех, которые вызывают инфекционный процесс.

Уже показано эффективное использование метода окрашивания лантаноидами в исследованиях механизмов дистрофических заболеваний роговицы [3, 4], а также при визуализации бактерий конъюнктивы [5], микробного сообщества системы слезоотведения [6] и роговичного микробиома в норме [7].

## ЦЕЛЬ

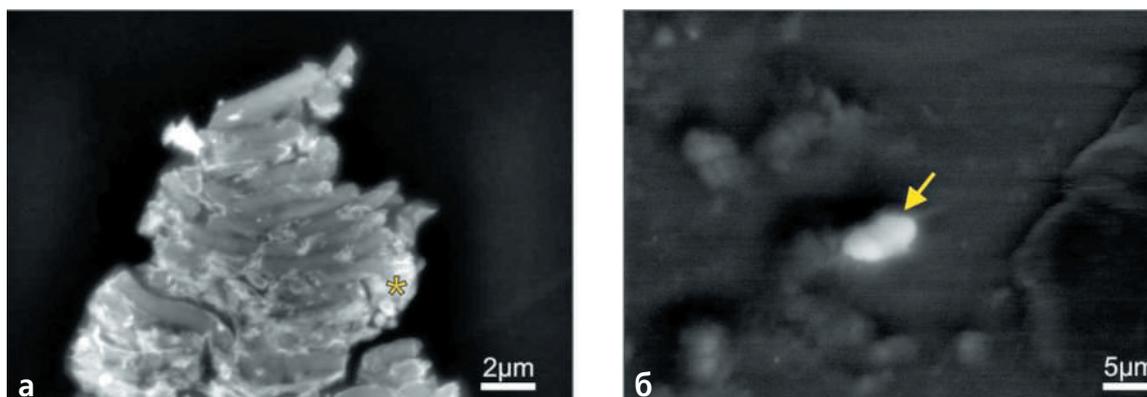
Демонстрация применения метода лантаноидного контрастирования и СЭМ в диагностике сложно культивируемых возбудителей инфекционных кератитов, не выявляемых в рамках стандартного бактериологического посева на питательные среды.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В данной статье мы описываем два случая инфекционного кератита, этиологию которого не удалось установить с помощью стандартного бактериологического исследования.

В первом клиническом случае представлен пациент М., 37 лет, который через 2 недели после кераторефракционной операции LASIK на правом глазу (OD) отметил покраснение, рези, белесоватое отделяемое. Он обратился к офтальмологу, где был поставлен диагноз: OD – инфекционный кератит. С момента установления диагноза пациенту проводилась местная терапия, включающая антисептики (Picloxydine), антибиотики (Moxifloxacin, Azithromycin), противогрибковые препараты (Fluconazole), нестероидные противовоспалительные препараты (Bromfenac) и глюкокортикостероиды (Betamethasone), а также системный противогрибковый препарат (Terbinafine). Лечение продолжалось один месяц, однако положительная динамика отсутствовала.

Во втором клиническом случае представлен пациент Г., 78 лет, с диагнозом: OD – первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) II стадии, компенсированная на местном гипотензивном режиме (Brinzolamidum, Travoprost). В течение 3 месяцев пациент отмечал слезотечение, покраснение, ощущение инородного тела и дискомфорт на правом глазу. Он обратился к офтальмологу с появлением резких болей и резей в правом глазу, и ему был поставлен диагноз: OD – инфекционный кератит. Было проведено лечение локальными антисепти-



**Рисунок.** Изображение импрессионной пробы с поверхности роговицы на пластиковом носителе, полученное при помощи СЭМ (BSE, лантаноидное контрастирование): а) клинический случай № 1, множественные палочковидные микроорганизмы, звездочкой обозначен матрикс биопленки; б) клинический случай № 2, стрелка указывает на грибоподобный организм

**Figure.** Image of an impression sample from the surface of the cornea on a plastic carrier, obtained using SEM (BSE, lanthanide contrast): a) clinical case №1, multiple rod-shaped microorganisms, an asterisk indicates the biofilm matrix; б) clinical case №2, the arrow indicates a fungus-like organism

ками (Picloxydine), антибиотиками (Tetracycline) в течение трех недель без положительной динамики.

Для проведения импрессионной пробы и ее визуализации с использованием СЭМ с лантаноидным контрастированием у пациентов было получено добровольное информированное согласие на проведение исследования и взят биологический материал путем забора образца с глазной поверхности (ГП) стерильным гибким полистироловым носителем. Носитель с адгезированными микробными и эпителиальными клетками обрабатывали реактивами из набора для контрастирования BioREE-B в соответствии с протоколом фирмы-изготовителя (ООО «Глаукон», Россия). Затем данный носитель закрепляли на предметном столике и размещали в камере сканирующего электронного микроскопа EVO LS 10 (Zeiss, Германия). Наблюдения проводили в режиме низкого вакуума при ускоряющем напряжении 21 кВ и токе на образце 60–320 пА. Использовали детектор обратно-рассеянных электронов (BSE).

У пациента, представленного в клиническом случае № 1, импрессионную пробу для проведения визуализации посредством СЭМ с лантаноидным контрастированием проводили спустя 1 месяц после начала лечения, у второго пациента – спустя 3 недели после начала лечения.

Микробиологическое исследование для верификации возбудителя инфекционного процесса у представленных пациентов осуществляли при первичном обращении к офтальмологу в соответствии со стандартными протоколами бактериологического исследования [8], предусматривающими выделение чистых культур микроорганизмов на питательных средах в температурном режиме +37 °С с их последующей идентификацией.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

На изображении, полученном при проведении СЭМ с лантаноидным контрастированием, у пациен-

та № 1, были выявлены однотипные палочковидные микроорганизмы, с умеренным удлинением, без образования спор, с четкими контурами внешних оболочек, без жгутиков, без полярных депозитов и корд фактора. Также было отмечено присутствие связывающего бактериальные клетки матрикса (биопленки) (рисунок, а). После получения визуальных данных о присутствии биопленкообразующих бактериальных клеток на ГП, антимикробная терапия пациента была усилена антибиотиком Imipenem, обладающего активностью против бактерий ГП, способных формировать биопленку [9]. В результате инфекционный процесс был купирован.

При этом у пациента, представленного в клиническом случае № 1, стандартное бактериологическое исследование показало наличие *Staphylococcus epidermidis*. Известно, что этот микроорганизм зачастую является виновником контаминации микробиологической пробы [10]. Это позволило предположить, что такой результат стандартного бактериологического анализа оказался ложноположительным. В пользу этого предположения говорит и то, что пациент не отвечал на стандартную антимикробную терапию, о чем было сказано в разделе «Материалы и методы».

У пациента, представленного в клиническом случае № 2, при проведении СЭМ импрессионной пробы с лантаноидным контрастированием, были выявлены овальные крупные клетки, по размеру соответствующие грибковым (рисунок, б). После получения визуальных данных к местному лечению был добавлен антимикотический препарат (Fluconazole), и была достигнута стабилизация процесса. При этом у пациента, представленного в клиническом случае № 2, стандартное бактериологическое исследование оказалось неинформативным: этиологический агент обнаружен не был.

Таким образом, положительная динамика в состоянии ГП после корректировки терапии по результатам импрессионной пробы позволяет сделать вывод о том,

что стандартное бактериологическое исследование в клинических случаях оказалось неинформативным для установления этиологического агента, а оптимальный подход к лечению пациентов был определен с использованием информации, полученной при проведении СЭМ с лантаноидным контрастированием.

## ОБСУЖДЕНИЕ

По морфологическим признакам микроорганизм, идентифицированный с помощью СЭМ и лантаноидного контрастирования, в первом случае был схож с биопленкообразующими представителями рода *Moraxella*, которые известны как атипичный возбудитель тяжелых поражений глаза [11]. Характерной особенностью данного возбудителя является то, что представители рода *Moraxella* растут и размножаются в относительно низкотемпературных условиях, что объясняет отсутствие этих микроорганизмов в результатах стандартного посева.

Фенотипические признаки, обнаруженные с помощью СЭМ и лантаноидного контрастирования во втором клиническом случае, позволили предположить, что возбудителем инфекционного кератита являлся гриб рода *Cladosporium*. В пользу этого свидетельствует то, что оптические изображения его отдельных клеток морфологически полностью соответствуют изображениям, полученным на СЭМ. Для идентификации грибковой инфекции требуются специальные питательные среды, что объясняет отсутствие этих микроорганизмов в результатах стандартного посева.

Можно предположить, что присутствие атипичных возбудителей в представленных клинических случаях объясняется особым статусом ГП у наших пациентов. Постоянный контакт поверхности роговицы с окружающей средой, а также ее бессосудистый статус требуют лишь незначительного ухудшения иннервации и трофики для возможного появления жизнеспособных микроорганизмов с отличным от стандартных условием культивирования. Такой статус ГП может возникнуть в случае кераторефракционных вмешательств [12], как у пациента № 1, при глаукоме [13], как у пациента № 2, или при состояниях, приводящих к нейротрофическому кератиту. Исходя из этого, можно рекомендовать метод лантаноидного контрастирования и СЭМ для верификации возбудителей в случаях кератита, возникающего у пациентов с отягощенным анамнезом в отношении трофического статуса ГП.

Стоит также отметить, что разрешение электронного микроскопа не лимитировано особенностями световых оптических приборов, а определяется пределом в сканирующем микроскопе, что позволяет использовать совершенно новые морфометрические данные для дифференциальной диагностики таких инфекций. В настоящий момент ведутся работы по отработке метода экспресс-диагностики возбудителей инфекционных заболеваний с привлечением возможностей машинного обучения для экспресс-диагностики, что поможет масштабировать применение СЭМ с лантаноидным контрастированием.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование лантаноидного контрастирования и сканирующего электронного микроскопирования позволило обнаружить возбудителей, которые не выявлялись при стандартных бактериологических исследованиях. Было показано, что СЭМ с лантаноидным контрастированием можно рекомендовать как один из инструментов диагностики сложно культивируемых возбудителей инфекционных кератитов. Особенно актуальным этот метод становится для пациентов, гомеостаз ГП которых может быть нарушен вследствие существующих сопутствующих заболеваний, ухудшающих ее трофику.

Представленные данные свидетельствуют о потенциале лантаноидного контрастирования и СЭМ в качестве дополнительного инструмента для идентификации атипичных возбудителей и определения оптимального подхода к лечению кератита у пациентов с особым статусом ГП.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ting DSJ, Ho CS, Deshmukh R, Said DG, Dua HS. Infectious keratitis: an update on epidemiology, causative microorganisms, risk factors, and antimicrobial resistance. *Eye (Lond)*. 2021;35(4): 1084–1101. doi: 10.1038/s41433-020-01339-3
2. Novikov I, Subbot A, Turenok A, Mayanskiy N, Chebotar I. A rapid method of whole cell sample preparation for scanning electron microscopy using neodymium chloride. *Micron*. 2019;124: 102687. doi: 10.1016/j.micron.2019.102687
3. Новиков И.А., Суббот А.М., Труфанов С.В., Текеева Л.Ю. Новый взгляд на ультраструктуру комплекса клеточной адгезии эпителия роговицы. Точка зрения. Восток — Запад. 2017;1: 64–66. [Novikov IA, Subbot AM, Trufanov SV, Tekeeva LY. A new look on the ultrastructure of the cell adhesion complex of the corneal epithelium. *Tochka zreniya. Vostok – Zapad*. 2017;1: 64–66. (In Russ.)]
4. Аветисов С.Э., Труфанов С.В., Новиков И.А., Суббот А.М., Федоров А.А. Визуализация структуры эпителия роговицы методом сканирующей электронной микроскопии с лантаноидным контрастированием на основе Ca/Nd изоморфного замещения в Ca-зависимых молекулярных системах. Вестник офтальмологии. 2016;132(6): 11–19. [Avetisov S, Trufanov SV, Novikov IA, Subbot AM, Fedorov AA. SEM visualization of corneal epithelium through lanthanoid staining based on Ca/Nd isomorphous substitution in Ca-dependent molecular systems. *Vestnik Oftalmologii*. 2016;132(6): 11–19. (In Russ.)] doi: 10.17116/oftalma2016132611–19
5. Халатян А.С., Пимонова О.И., Суббот А.М., Новиков И.А. Экспресс-метод визуализации микробиоты глазной поверхности. Современные технологии в офтальмологии. 2020;4: 264–265. [Khalatyan AS, Pimonova OI, Subbot AM, Novikov IA. Rapid test of eye surface microbiota visualization. *Sovremennye tekhnologii v oftalmologii*. 2020;4: 264–265. (In Russ.)] doi: 10.25276/2312-4911-2020-4-264-265
6. Yartsev V, Zolotenkova G, Kasparova E, Kislov M, Rodina E, Novikov I, Atkova E. Ocular microbiome features in patients with chronic alcoholism. Abstractband DOG. 2022. *Die Ophthalmologie*. 2022;119(Suppl 3): 287. doi: 10.1007/s00347-022-01723-2
7. Кравчик М.В., Родина Е.С., Суббот А.М., Пимонова О.И., Фетцер Е.И., Новиков И.А. Визуализация нормальной микрофлоры глазной поверхности посредством импрессионной пробы с использованием сканирующего электронного микроскопа и лантаноидного контрастирования. Вестник офтальмологии. 2022;138(6): 5–13. [Kravchik MV, Rodina ES, Subbot AM, Pimonova OI, Fettser EI, Novikov IA. Visualization of normal ocular surface microflora via impression cytology

- sample using scanning electron microscopy with lanthanide contrasting. *Vestnik oftalmologii*. 2022;138(6): 5–13. (In Russ.)] doi: 10.17116/oftalma20221380615
8. Методики клинических лабораторных исследований. Под ред. Меньшикова В.В. М.: Издательство Лабора; 2009. [Metodiki klinicheskikh laboratornyh issledovanij. Pod red. Men'shikova VV. M.: Izdatel'stvo Labora; 2009. (In Russ.)]
  9. Kivanc SA, Budak BA, Kivanc M, Cevik SG, Gullulu G, Ozmen AT, Yucel AA. The effects of sub-and above-MIC concentrations of vancomycin, linezolid and imipenem on *Staphylococcus* spp. isolated from ocular surface. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2016;57(12): 5401–5401.
  10. Richter SS, Beckmann SE, Croco JL, Diekema DJ, Koontz FP, Pfaller MA, Doern GV. Minimizing the workup of blood culture contaminants: implementation and evaluation of a laboratory-based algorithm. *J Clin Microbiol*. 2002;40(7): 2437–2444. doi: 10.1128/JCM.40.7.2437-2444.2002
  11. LaCrocce SJ, Wilson MN, Romanowski JE, Newman JD, Jhanji V, Shanks RMQ, Kowalski RP. *Moraxella nonliquefaciens* and *M. osloensis* Are Important *Moraxella* Species That Cause Ocular Infections. *Microorganisms*. 2019;7: 163. doi: 10.3390/microorganisms7060163
  12. Cruzat A, Pavan-Langston D, Hamrah P. In vivo confocal microscopy of corneal nerves: analysis and clinical correlation. *Seminars in ophthalmology*. 2010;25(5-6): 171–177. doi: 10.3109/08820538.2010.518133
  13. Galassi F, Giambene B, Corvi A, Falaschi G. Evaluation of ocular surface temperature and retrobulbar haemodynamics by infrared thermography and colour Doppler imaging in patients with glaucoma. *British Journal of Ophthalmology*. 2007;91(7): 878–881. doi: 10.1136/bjo.2007.114397

**Информация об авторах**

**Кравчик Марина Владимировна** – кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник ФГБНУ «НИИ глазных болезней им. М.М. Краснова», Москва, [kravchik.mv@gmail.com](mailto:kravchik.mv@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0001-5764-4198>

**Зайцев Алексей Владимирович** – кандидат медицинских наук, научный сотрудник ФГБНУ «НИИ глазных болезней им. М.М. Краснова», Москва, [al.zayceff@yandex.ru](mailto:al.zayceff@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0001-1599-5138>

**Каспарова Евгения Аркадьевна** – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник ФГБНУ «НИИ глазных болезней им. М.М. Краснова», Москва, [kasparova\\_jane@mail.ru](mailto:kasparova_jane@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0003-0534-1536>

**Родина Елизавета Сергеевна** – аспирант ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва, [rodina.elizavet4@yandex.ru](mailto:rodina.elizavet4@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0002-5525-1793>

**Суббот Анастасия Михайловна** – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник ФГБНУ «НИИ глазных болезней им. М.М. Краснова», Москва, [kletkagb@gmail.com](mailto:kletkagb@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0002-8258-6011>

**Новиков Иван Александрович** – старший научный сотрудник ФГБНУ «НИИ глазных болезней им. М.М. Краснова», Москва, [i.novikov@niigb.ru](mailto:i.novikov@niigb.ru), <https://orcid.org/0000-0003-4898-4662>

**Information about the authors**

**Marina V. Kravchik** – Candidate of Medical Sciences, Junior Researcher at the M.M. Krasnov Research Institute of Eye Diseases, Moscow, [kravchik.mv@gmail.com](mailto:kravchik.mv@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0001-5764-4198>

**Alexey V. Zaitsev** – Candidate of Medical Sciences, Researcher at the M.M. Krasnov Research Institute of Eye Diseases, Moscow, [al.zayceff@yandex.ru](mailto:al.zayceff@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0001-1599-5138>

**Evgeniya A. Kasparova** – Candidate of Medical Sciences, Leading Researcher at the M.M. Krasnov Research Institute of Eye Diseases, Moscow, [kasparova\\_jane@mail.ru](mailto:kasparova_jane@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0003-0534-1536>

**Elizaveta S. Rodina** – assistant during the First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, Moscow, [rodina.elizavet4@yandex.ru](mailto:rodina.elizavet4@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0002-5525-1793>

**Anastasia M. Subbot** – Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher at the M.M. Krasnov Research Institute of Eye Diseases, Moscow, [kletkagb@gmail.com](mailto:kletkagb@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0002-8258-6011>

**Ivan A. Novikov** – Senior Researcher at the M.M. Krasnov Research Institute of Eye Diseases, Moscow, [i.novikov@niigb.ru](mailto:i.novikov@niigb.ru), <https://orcid.org/0000-0003-4898-4662>

**Вклад авторов**

**Кравчик М.В.** – сбор и обработка материала, написание текста.

**Зайцев А.В.** – сбор и обработка материала.

**Каспарова Евг.А.** – сбор и обработка материала.

**Родина Е.С.** – сбор и обработка материала.

**Суббот А.М.** – концепция исследования.

**Новиков И.А.** – концепция исследования, редактирование текста.

**Authors' contributions**

**Kravchik M.V.** – collecting and processing material, writing text.

**Zaitsev A.V.** – collection and processing of material.

**Kasparova Evg.A.** – collection and processing of material.

**Rodina E.S.** – collection and processing of material.

**Subbot A.M.** – research concept.

**Novikov I.A.** – research concept, text editing.

**Финансирование:** авторы не получали финансирование при проведении исследования и написании статьи.

**Конфликт интересов:** отсутствует.

**Funding:** the authors received no specific funding for this work.

**Conflicts of interest:** none declared.

*Поступила: 07.07.2023.*

*Переработана: 21.07.2023.*

*Принята к печати: 03.08.2023*

*Originally received: 07.07.2023*

*Final revision: 21.07.2023*

*Accepted: 03.08.2023*