



ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ LITERATURE REVIEW

Обзор

УДК 616-053.3-078

DOI: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2023-3-38-44>

О микробиоме глазной поверхности

Г.Н. Резбаева¹, О.И. Оренбуркина¹, И.А. Гимранова², А.Э. Бабушкин³

¹Всероссийский центр глазной и пластической хирургии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, Уфа

²Кафедра фундаментальной и прикладной микробиологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, Уфа

³Уфимский НИИ глазных болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, Уфа

РЕФЕРАТ

Новейшее поколение методов молекулярной биологии, в частности, таких как секвенирование бактериальной 16S рРНК, позволяет наиболее полно выявить разнообразие микробиоты глазной поверхности и расширить список наиболее распространенных родов, выделяемых культуральными методами. Большинство результатов метагеномного секвенирования подтверждают, что *Corynebacterium*, *Propionibacterium* и *Staphylococcus* являются доминирующими на здоровой поверхности глаза.

Вместе с тем полученные данные указывают на различия в микробном спектре среди людей. Факторы, объясняющие эту изменчивость, в настоящее время точно неизвестны, в частности, в какой степени это связано с людьми и их средой, а в какой они являются искусственными, т.е. привнесены извне. Надо понимать, что достаточно сложно точно описать микроорганизмы на поверхности глаза из-за возможного риска бактериальной контаминации.

Необходимы дополнительные исследования, в том числе более совершенные экспериментальные исследования для предотвращения предвзятости в изучении роли микробиома поверхности глаза в отношении здоровых и патологических состояний. В частности, исследование гетерогенности штаммов, совпадений, таксономического состава и функционального профиля микробиома поверхности здорового глаза имеют важное значение для будущей разработки препаратов для лечения глазных заболеваний, в первую очередь – на основе пробиотиков.

Ключевые слова: *глазная поверхность здорового человека, глазной микробиом, глазная микробиота, микробная флора, культуральный метод, идентификация по маркерному гену 16S рРНК, метагеномное секвенирование*

Для цитирования: Резбаева Г.Н., Оренбуркина О.И., Гимранова И.А., Бабушкин А.Э. О микробиоме глазной поверхности. Точка зрения. Восток – Запад. 2023;3: 38–44. DOI: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2023-3-38-44>

Автор, ответственный за переписку: Резбаева Гульнара Нилевна, gulnarani@mail.ru

Review

Ocular surface microbioma

G.N. Rezbaeva¹, O.I. Orenburkina¹, I.A. Gimranova², A.E. Babushkin³

¹Russian Center for Eye and Plastic Surgery, Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

²Fundamental and Applied Microbiology Department, Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

³Ufa Eye Research Institute, Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

ABSTRACT

The latest molecular biology methods, in particular, bacterial 16S rRNA sequencing, makes it possible to reveal the diversity of the ocular surface microbiota and expand the list of the most common types identified by cultural methods. Most metagenomic sequencing results confirm that *Corynebacterium*, *Propionibacterium*, and *Staphylococcus* are dominant on the healthy ocular surface.

However, the obtained data point to differences in the microbial spectrum among people. Factors explaining this variability are currently unknown, in particular, to what extent it is related to people and their environment, and to what extent they are artificial, i.e. brought in from outside. Describing the microorganisms on the ocular surface is not easy due to the possible risk of bacterial contamination.

More research is needed, including better experimental studies, to avoid bias in the study of the role of the ocular surface microbiome in relation to healthy and pathological conditions. In particular, the study of strain heterogeneity, overlaps, taxonomic composition and functional profile of the healthy eye surface microbiome are important for drug development, especially those based on probiotics, for the treatment of eye diseases.

Key words: *ocular surface of a healthy person, ocular microbiome, ocular microbiota, microbial flora, cultural method, identification by the 16S rRNA marker gene, metagenomic sequencing*

For quoting: Rezbaeva G.N., Orenburkina O.I., Gimranova I.A., Babushkin A.E. Ocular surface microbioma. Point of view. East – West. 2023;3: 38–44. DOI: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2023-3-38-44>

Corresponding author: Gulnara N. Rezbaeva, gulnarani@mail.ru

Микробиота (МБТ) представляет собой собирательное название микроорганизмов в определенном биотопе, а совокупность разнообразия ее генов называется микробиомом (МБ). Собственным сообществом бактерий обладает и такой орган, как глаз. Существует целый ряд инфекционных заболеваний, поражающих поверхность глаза – конъюнктиву и роговицу, этиологическим агентом которых выступают бактерии.

Микробиологические методы диагностики, направленные на выявление и идентификацию известных микроорганизмов, различны, причем примерно до конца 80-х годов XX века преобладало определение фенотипических характеристик микроорганизмов [1]. Идентификация микроорганизмов заключается в определении видовой или родовой принадлежности на основании изучения биохимических (на дифференциально-диагностических средах), культурально-морфологических (обычно исследуют микроскопию мазков патологического материала, обращая внимание на размер, расположение, форму – кокки, палочки и пр.), патогенных (факторы патогенности микроорганизма, например, заражая лабораторных животных), серологических (серодиагностика основана на определении антител к выявленному или предполагаемому возбудителю) и генетических свойств определенного образца. Необходимо отметить то обстоятельство, что генетическая система бактерий состоит из нуклеоида, обычно представляющего собой одну двунитевую молекулу ДНК кольцевой формы, и внуклеоидных структур. Наследственная информация у бактерий хранится в форме последовательности нуклеотидов ДНК, которая определяет последовательность аминокислотных остатков в молекуле белка. Гены представляют собой дискретные участки на ДНК, которые отличаются числом и специфичностью последовательности нуклеотидов, где обычно зашифрована информация о структуре и свойствах белков, при этом каждому белку соответствует свой ген.

Культуральные свойства (форма, размер, величина, цвет и густота роста колоний и т.п.) микроорганизмов определяют при помощи посева на различные виды среды – жидкие, полужидкие и плотные. Состав среды зависит от видовой специфичности микроорганизмов, т.е. их способности размножаться в определенной среде или на ней при определенных условиях роста. Однако это дает только приблизительную оценку плотности и разнообразия микроорганизмов в образцах и данные показатели часто неточны. Культивируемые виды могут представлять лишь небольшую долю реальных микробных популяций в образцах, которые склонны к росту в применяемых условиях. Кроме того, оценка плотности микроорганизмов в определенном образце также варьирует в зависимости от широкого спектра факторов, которые могут влиять на способность микробов к размножению. Более того, немалую долю в сообществе МБТ составляют труднокультивируемые и некультивируемые микроорганизмы. В настоящее время только половина бактериальных типов имеет культивируемых представителей. Например, во многих опубликованных исследованиях имеются различия в типах и плотности микроорганизмов, которые могут быть культивированы с поверхности глаза.

С учетом того, что при использовании традиционных методов требуется много времени на идентификацию микроорганизмов (от 3 до 5 суток), при этом затрачиваются значительные материальные ресурсы и не определяются некультивируемые бактерии, существует необходимость в применении более продвинутых, современных и быстрых способов идентификации микроорганизмов. В первую очередь речь идет об иммунодиагностике, нацеленной на секретируемые микробами пептиды или микробный антиген, а также метагеномном секвенировании, направленном на микробную ДНК. Оба метода позволяют изучать сообщество присутствующих микробов без получения чистых культур. Следует отметить, что методы, акцентированные на микробные нуклеиновые кислоты, не требуют специфических антител, что делает их более доступными для лабораторного исследования [2, 3].

При использовании методов, основанных на культивировании, было обнаружено, что на поверхности глаза, как и на любой другой поверхности какой-либо слизистой оболочки или кожи, присутствует обильная микробная флора, состоящая из различных грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. При этом роды *Staphylococcus*, *Corynebacterium*, *Streptococcus*, *Propionibacterium* и *Micrococcus* являются комменсальными (помогающие иммунной системе распознавать болезнетворные или патогенные микроорганизмы) грамположительными бактериями, присутствующими в небольшом количестве на веках, конъюнктиве и слезе [4]. Эти бактерии присутствуют на коже и колонизируют глазную поверхность сразу после рождения. Такая ситуация остается относительно стабильной на протяжении всей жизни, если только она не изменится в результате лечения, например, антибиотиками, после хирургических вмешательств, перенесенных инфекций, использования контактных линз и т.п.

Грамотрицательные бактерии, такие как *Haemophilus*, *Pseudomonas* и *Neisseria*, а также грибы встречаются реже, но они также могут присутствовать у здоровых людей [5]. Следует отметить, что традиционные методы культивирования позволяют наблюдать только часть глазной МБТ из-за невозможности обнаружить медленно растущие бактерии [6–8].

Одним из перспективных и современных методов идентификации микроорганизмов, как известно, является идентификация по маркерному гену 16S рРНК, который есть и в эукариотах в митохондриальной ДНК, присутствует в геноме всех известных бактерий и архей, но отсутствует у вирусов [9, 10]. Особенности расположения вариативных и консервативных участков этого гена до конца не изучены. Поэтому детальное изучение последовательностей нуклеотидов в данном гене может помочь при идентификации микроорганизмов. Считается, что новейшее поколение методов молекулярной биологии, в частности, таких как секвенирование бактериальной 16S рРНК, позволяет наиболее полно выявить разнообразие МБТ глазной поверхности.

16S рРНК обычно используется с таксономической целью (разделения на группы на основании общих признаков) для бактерий, в то время как 18S рРНК и внутренний транскрибируемый спейсер (ITS) – для гри-

бов. Для определения видов микроорганизмов обычно секвенируют ампликоны гена 16S/18S/BTC, и последовательность сопоставляется с хранилищем существующей последовательности для получения таксономической информации. В настоящее время более 9000 последовательностей генов 16S рРНК были депонированы в GenBank, что делает анализ последовательности генов 16S рРНК лучшим инструментом для выявления редко выделяемых, плохо описанных и не поддающихся культивированию бактерий. Другой метод секвенирования, называемый метагеномикой дробовика, позволяет достичь разрешения на уровне видов и штаммов. Он исследует весь геном, а не только 16S/18S/BTC, но его высокая стоимость и высокие требования к биоинформатическому анализу не позволили широко использовать его для изучения МБ [1].

Первое высокопроизводительное исследование, посвященное изучению разнообразия МБ глазной поверхности здорового человека, было опубликовано в 2007 г. Авторы идентифицировали такие бактерии, как *Staphylococcus*, *Rhodococcus*, *Corynebacterium*, *Propionibacterium*, *Klebsiella*, *Bacillus* и *Erwinia*, в качестве основных родов бактерий на глазной поверхности здорового человека [11].

В 2009 г. исследователи института Бэскома Палмера (США) инициировали проект «Глазной микробиом». Данный проект был направлен на изучение разнообразия и структуры, выявление новых видов микробного сообщества, а также исследование функциональной роли микробиома глазной поверхности. Безусловно, он имел большое значение, поскольку безвредные патогены, вызывающие ряд инфекций глазной поверхности, в том числе случаи острого воспаления, до сих пор еще не идентифицированы. В результате на поверхности глаза были обнаружены новые и ранее неописанные патогенные микроорганизмы.

Геномика – раздел молекулярной генетики, посвященный изучению генома и генов живых организмов – в сравнении с анализом на основе культивирования, обнаружила значительное превосходство в разнообразии и составе микроорганизмов – комменсалов конъюнктивы. В среднем у пациента был обнаружен 221 вид бактерий, при этом наиболее распространенные типы были представлены *Proteobacteria* (64%) – наиболее многочисленной и неоднородной группой (куда входят палочковидные и спиралевидные бактерии, а также кокки); *Actinobacteria*, представляющих собой доминантный тип грамположительных бактерий с высоким содержанием гуанина и цитозина (19,6%), и *Firmicutes* – тип кишечных бактерий, отличающихся низким содержанием пар нуклеотидов (3,9%). Предполагаемое ядро МБТ конъюнктивы сформировано из следующих родов: *Aquabacterium*, *Acinetobacter*, *Bradyrhizobium*, *Brevundimonas*, *Corynebacterium*, *Methylobacterium*, *Propionibacterium*, *Pseudomonas*, *Staphylococci*, *Sphingomonas*, *Streptococcus*, *Streptophyta*. Первые 5 из них были наиболее распространенными, на их долю приходилось 58% прочтений последовательностей ДНК [8].

В 2011 г., с применением секвенирования (это общее название методов, позволяющих установить последова-

тельность нуклеотидов в молекуле ДНК) гена 16S рРНК, были классифицированы бактерии общей ДНК конъюнктивного мазка из 59 различных родов микроорганизмов, причем 12 из них постоянно присутствовали в конъюнктиве всех обследованных пациентов. Это позволило предположить, что они могут представлять собой «предполагаемое ядро» конъюнктивной МБТ, тогда как другие могут быть переходными и зависеть от других факторов, таких как окружающая среда, образ жизни, физиологические различия и т.д.

В 2016 г. был проанализирован 31 образец ДНК конъюнктивы здоровых взрослых людей с помощью высокопроизводительного секвенирования Illumina для определения разнообразных таксонов. На уровне рода секвенирование гена 16S рРНК выявило 25 бактериальных типов и 526 различных родов, что составило в среднем $158,8 \pm 41,04$. При этом 10 из 25 типов – *Proteobacteria*, *Firmicutes*, *Actinobacteria*, *Bacteroidetes*, *Fusobacteria*, *Deinococcus-Thermus*, *Cyanobacteria/chloroplast*, сахаристые бактерии *Candidatus*, *Acidobacteria* и *Spirochaetaceae* – были наиболее распространенными. Среди 526 родов 24 были повсеместны у всех обследованных субъектов, а 10 из них (*Corynebacterium*, *Pseudomonas*, *Staphylococcus*, *Acinetobacter*, *Streptococcus*, *Millisia*, *Anaerococcus*, *Fingoldia*, *Simonsiella* и *Veillonella*) идентифицированы как обычные глазные бактерии у большинства субъектов, образуя ядро глазной МБТ [12].

В другом исследовании [2], посвященном МБ конъюнктивы в здоровых глазах 105 обследованных людей, проживающих в Гамбии, путем глубокого секвенирования V1–V3 гипервариабельных областей гена бактериальной 16S рРНК были классифицированы бактерии в 610 родах, принадлежащих к 22 типам. Среди 610 родов *Corynebacterium*, *Streptococcus*, *Propionibacterium*, *Bacillus*, *Staphylococcus* и *Ralsontia* были общими для всех участников. В данном исследовании была выявлена распространенность типов *Actinobacteria*, *Proteobacteria* и *Firmicutes*, которая показала, что бактерии являются первичными колонизаторами здоровой поверхности глаза с тремя преобладающими (независимо от хоста, среды и используемого метода) типами: *Actinobacteria*, *Proteobacteria* и *Firmicutes*.

На уровне рода также описано обилие *Propionibacteria*. В то же время, по данным одних авторов, род *Pseudomonas* был наименее распространен и составлял менее 1%, тогда как по данным других авторов, он являлся компонентом ядра конъюнктивной МБТ [13]. На рисунке представлены сводные результаты трех исследовательских групп, проанализировавших 1 15 003, 840 373 и 690 427 последовательностей соответственно.

Надо сказать, что состав основной глазной поверхности МБТ до сих пор вызывает серьезные споры. Так, если Q. Dong и соавт. [8] предположили, что 12 родов, которые были указаны выше, представляли собой предполагаемое «ядро» микробиоты конъюнктивы, то в другом исследовании утверждалось, что *Corynebacterium*, *Streptococcus*, *Propionibacterium*, *Bacillus*, *Staphylococcus* и *Ralsontia* были обнаружены в 80% из 105 протестированных образцов и вместе составляли более 1/3 всего бактериального сообщества [2]. Позже было показано, что основные микробные сообщества конъюнктивы со-

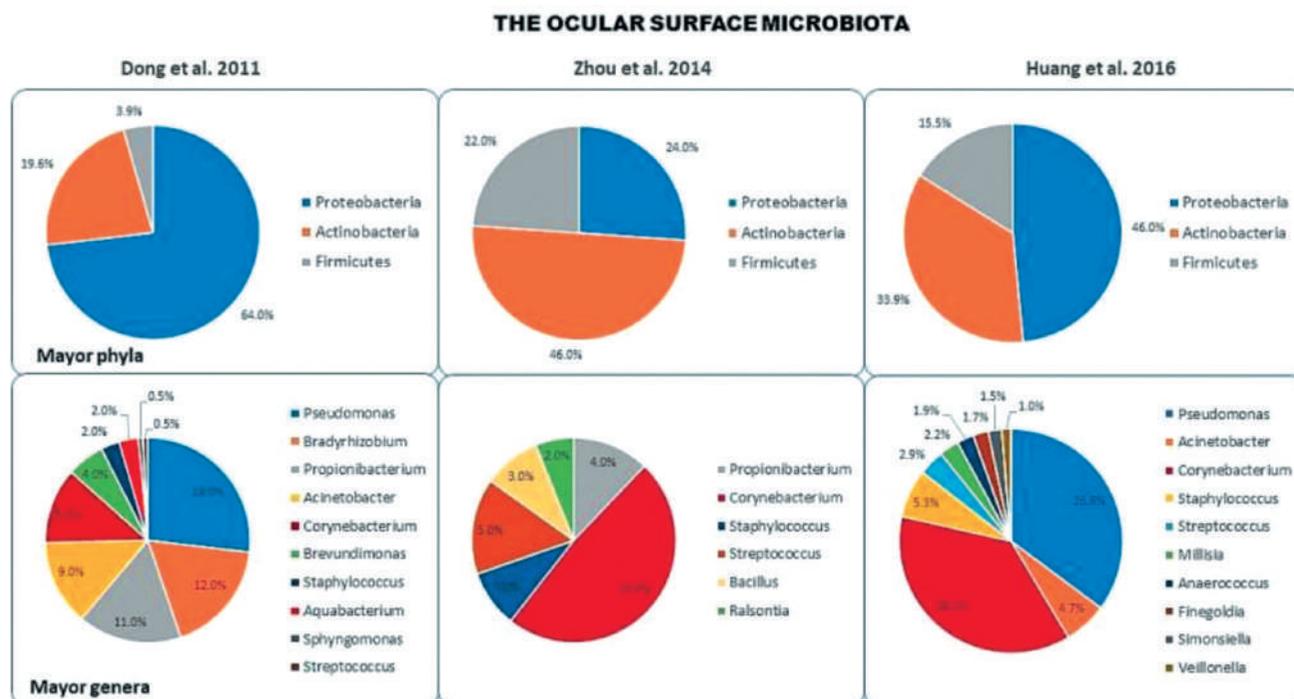


Рисунок. Результаты исследований конъюнктивной микробиоты по гену 16S рРНК разными группами авторов (данные Petrillo F., 2020)
Figure. Results of studies of the conjunctival microbiota on the 16S rRNA gene by various groups of authors (Petrillo F., 2020)

стоят из *Corynebacterium*, *Pseudomonas*, *Staphylococcus*, *Acinetobacter*, *Streptococcus*, *Millisia*, *Anaerococcus*, *Finogoldia*, *Simonsiella* и *Veillonella* [12].

T. Doan и соавт. [14] применили три различных метода для изучения МБ конъюнктивы здорового человека: бактериальную культуру, глубокое секвенирование гена 16S рРНК и репрезентативное кариотипирование биомов *in silico*. Авторы обнаружили, что преобладающими микроорганизмами были *Corynebacterium*, *Propionibacterium* и коагулазонегативный *Staphylococcus*. В другом исследовании сообщается, что *Corynebacterium*, *Acinetobacteria*, *Pseudomonas*, *Sphingomonas*, *Streptococcus*, *Massilia* и *Rothia* составляют 80% среди таксономических единиц и микробных родов на поверхности глаза [15]. Метагеномные данные, собранные другими исследователями, показали, что *Propionibacterium*, *Staphylococcus*, *Escherichia* и *Micrococcus* были наиболее распространенными родами микроорганизмов на поверхности глаза у здоровых людей. Преобладающими родами микроорганизмов являются *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Bacillus*, *Chryseobacterium* и *Corynebacterium*. Результаты недавнего исследования [16] показали, что на поверхности глаза обычно выделяли *Propionibacterium* у молодых субъектов и *Corynebacterium* или *Neisseriaceae* у пожилых.

Нельзя не указать и данные, полученные Y. Kang и соавт. [17]. Проведенное авторами метагеномное секвенирование мазков со слизистой оболочки глаза 17 здоровых добровольцев показало, что количество видов в каждом здоровом МБ поверхности глаза колебалось от 6 до

47 (при этом МБ поверхности здорового глаза был разделен на 12 типов, 70 родов и 140 видов). Видами с высокой относительной численностью и высокими показателями положительных результатов были *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus epidermidis*, *Propionibacterium acnes*, *Corynebacterium accolens* и *Enhydrobacter aerosaccus*. При этом корреляционный анализ сети выявил конкурентное взаимодействие *Staphylococcus epidermidis* со *Streptococcus pyogenes* в микробных экосистемах поверхности глаза.

Таким образом, метагеномное секвенирование дает существенную информацию о разнообразии глазного МБ и выявляет ранее не идентифицированные виды микроорганизмов традиционными методами, основанными на культивировании. Другими словами, применение метода метагеномного секвенирования позволяет обнаруживать гораздо более широкий спектр микробов. Однако имеющееся несоответствие в результатах между разными исследованиями с использованием аналогичных методов секвенирования дает основание для применения комбинации этих методов для абсолютного доказательства существования того или иного микроорганизма.

Большинство результатов метагеномного секвенирования подтверждают, что *Corynebacterium*, *Propionibacterium* и *Staphylococcus* являются доминирующими на здоровой поверхности глаза. Это расширяет список наиболее распространенных родов, выделяемых культуральными методами, а именно коагулазонегативного *Staphylococcus*.

Необходимо помнить, что результаты метагеномного секвенирования могут быть осложнены такими факторами, как небольшой размер образца [18], глубина мазков [19, 20], загрязнение набора для извлечения ДНК и реагентов для полимеразной цепной реакции (ПЦР) и т.д. [21, 22]. Тем не менее данный метод остается лучшим современным инструментом для профилирования микробиоты *in situ*. Используя его, удалось, например, охарактеризовать также внутриглазную МБТ водянистой влаги у пациентов с глазными заболеваниями, которые потребовали хирургического вмешательства. При этом было обнаружено, что каждое заболевание обладает уникальной внутриглазной микробной сигнатурой, что предполагает потенциальную связь между внутриглазной МБТ и здоровьем, в частности, заболеваниями глаз.

На МБТ глазной поверхности могут влиять условия окружающей среды, возраст, пол, вредные привычки, ношение контактных линз, болезненные состояния, антибиотики, инфекции и т.д. [23]. Понимание факторов, которые изменяют внутриглазную МБТ, все еще является явно недостаточным. Поскольку пространство внутри глаза относительно отделено от внешней среды, разумно предположить, что внутриглазная МБ наиболее тесно связана с факторами организма хозяина. Известно, например, что возраст и уровень половых гормонов оказывают значительное влияние на иммунную систему и здоровье глаз. Группы пациентов разного возраста значительно различаются по бактериальному составу и метаболическим функциям, а гендерный фактор влияет только на β -разнообразие бактериального состава. Данные свидетельствуют о том, что возраст и пол могут в совокупности формировать МБ на поверхности глаза. При этом возраст, по-видимому, является более сильным фактором в изменении глазного поверхностного МБ.

Вместе с тем некоторые более ранние исследования [15] не обнаружили влияния возраста на разнообразие микробов α и более высокий индекс разнообразия Шеннона (используется для количественной оценки) у мужчин, другие – не выявили влияние пола на микробное разнообразие, а более высокий индекс разнообразия Шеннона отмечен у детей младше 10 лет [2]. Это несоответствие может быть объяснено разными методами, которые использовались в этих исследованиях.

Во время внутриглазного воспаления нарушается иммуносупрессивная среда глаза, когда патогены или антигены обнаруживаются с помощью местного иммунного надзора. Современное лечение внутриглазного воспаления включает иммуносупрессивные препараты. Хотя кортикостероиды и иммунодепрессанты остаются мощными и эффективными препаратами для лечения внутриглазного воспаления, результаты их применения далеко не всегда являются оптимальными, нередко плохо контролируются и приводят ко многим побочным эффектам [24, 25]. Более современные антицитокиновые биологические препараты против TNF- α , такие как адалимумаб, инфликсимаб и голимумаб, повысили терапевтические возможности при неинфекционном увеите. Экспериментальные исследования на модели эндофтальмита показали низкую сохранность функции сетчатки, предположительно из-за повышенной бактериальной нагрузки [26]. Между тем существование внутриглазных

микробов наводит на мысль, что внутриглазные комменсалы могут также способствовать патогенезу увеита.

Методы лечения, манипулирующие комменсальным МБ, были разработаны как новая стратегия, позволяющая настроить иммунную систему хозяина на противодействие нескольким воспалительным заболеваниям, таким как воспалительное заболевание кишечника, болезнь «трансплантат против хозяина», ВИЧ-инфекция и воспаление, вызванное психологическим стрессом [1]. Вероятно, это связано с тем, что МБТ хозяина может формировать его иммунную систему [27]. В этой связи недавнее экспериментальное исследование продемонстрировало, что комбинация ремоделирования кишечного МБ и ингибирования микроглии может значительно ослабить выраженность аутоиммунного воспаления [28].

Таким образом, новейшее поколение методов молекулярной биологии, в частности, таких как секвенирование бактериальной 16S рРНК, позволяет наиболее полно выявить разнообразие МБТ глазной поверхности и расширить список наиболее распространенных родов, выделяемых культуральными методами. По-видимому, *Corynebacterium*, *Propionibacterium* и *Staphylococcus* являются доминирующими на здоровой поверхности глаза. Вместе с тем полученные данные указывают на различия в микробном спектре среди людей. Факторы, объясняющие эту изменчивость, в настоящее время точно неизвестны, в частности, в какой степени это связано с людьми и их средой, а в какой они являются искусственными, т.е. привнесены извне. Надо понимать, что достаточно сложно точно описать микроорганизмы на поверхности глаза из-за возможного риска бактериальной контаминации.

Необходимы дополнительные исследования, в том числе более совершенные экспериментальные исследования для предотвращения предвзятости в изучении роли МБ поверхности глаза в отношении здоровых и патологических состояний. В частности, исследование гетерогенности штаммов, совпадений, таксономического состава и функционального профиля микробиома поверхности здорового глаза имеют важное значение для будущей разработки препаратов для лечения глазных заболеваний в первую очередь на основе пробиотиков (микроорганизмов нормальной микрофлоры кишечника) [29].

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Li JJ, Yi S, Wei L. Ocular Microbiota and Intraocular Inflammation. *Front Immunol.* 2020 Dec 23;11: 609765. doi: 10.3389/fimmu.2020.609765
2. Zhou Y, Holland MJ, Makalo P, Joof H, Roberts CH, Mabey DC, Bailey RL, Burton MJ, Weinstock GM, Burr SE. The conjunctival microbiome in health and trachomatous disease: A case control study. *Genome Med.* 2014;6(11): 99. doi: 10.1186/s13073-014-0099-x
3. Zhang H, Zhao F, Hutchinson DS, Sun W, Ajami NJ, Lai S, Wong MC, Petrosino JF, Fang J, Jiang J, Chen W, Reinach PS, Qu J, Zeng C, Zhang D, Zhou X. Conjunctival Microbiome Changes Associated With Soft Contact Lens and Orthokeratology Lens Wearing. *Investigative ophthalmology & visual science.* 2017;58(1): 128–136. doi: 10.1167/iovs.16-20231

4. Miller D, Iovieno A. The role of microbial flora on the ocular surface. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2009; 9(5): 466–470. doi: 10.1097/ACI.0b013e3283303e1b
5. Wu T, Mitchell B, Carothers T, Coats D, Brady-McCreery K, Paysse E, Wilhelmus K. Molecular analysis of the pediatric ocular surface for fungi. *Curr Eye Res*. 2003;26(1): 33–36. doi: 10.1076/ceyr.26.1.33.14253
6. Burns DG, Camakaris HM, Janssen PH, Dyal-Smith ML. Combined use of cultivation-dependent and cultivation-independent methods indicates that members of most haloarchaeal groups in an Australian crystallizer pond are cultivable. *Appl Environ Microbiol*. 2004 Sep;70(9): 5258–5265. doi: 10.1128/AEM.70.9.5258-5265.2004
7. Woo PC, Lau SK, Teng JL, Tse H, Yuen KY. Then and now: Use of 16S rDNA gene sequencing for bacterial identification and discovery of novel bacteria in clinical microbiology laboratories. *Clin Microbiol Infect*. 2008 Oct;14(10): 908–934. doi: 10.1111/j.1469-0691.2008.02070.x
8. Dong Q, Brulc JM, Iovieno A, Bates B, Garoutte A, Miller D, Revanna KV, Gao X, Antonopoulos DA, Slepak VZ, et al. Diversity of bacteria at healthy human conjunctiva. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(8): 5408–5413. doi: 10.1167/iovs.10-6939
9. Mitra S, Fister-Fromme K, Damms-Machado A, Scheurenbrand T, Biskup S, Huson DH, Bischoff SC. Analysis of the intestinal microbiota using SOLiD 16S rRNA gene sequencing and SOLiD shotgun sequencing. *BMC Genomics*. 2013;14(Suppl 5): S16. doi: 10.1186/1471-2164-14-S5-S16
10. Аветисов С.Э., Абрамова Н.Д., Гоголева Н.Е., Гусев О.А., Митичкина Т.С., Новиков И.А., Суббот А.М., Шагимарданова Е.И. Рациональная стратегия изучения микробиома глазной поверхности пользователей жестких контактных линз методом метабаркодирования по гену 16S рРНК. *Вестник офтальмологии*. 2020;136(3): 3–9. [Avetisov SE, Abramova ND, Gogoleva NE, Gusev OA, Mitichkina TS, Novikov IA, Subbot AM, Shagimardanova EI. Rational strategy for studying microbiome of the ocular surface of people using hard contact lenses by method of 16S rRNA gene metabarcoding. *Vestnik Oftalmologii*. 2020;136(3): 3–9. (In Russ.)] doi: 10.17116/oftalma20201360313
11. Graham JE, Moore JE, Jiru X, Moore JE, Goodall EA, Dooley JS, et al. Ocular pathogen or commensal: a PCR-based study of surface bacterial flora in normal and dry eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007 Dec;48(12): 5616–5623. doi: 10.1167/iovs.07-0588
12. Huang Y, Yang B, Li W. Defining the normal core microbiome of conjunctival microbial communities. *Clin Microbiol Infect*. 2016 Jul;22(7):643.e7–643.e12. doi: 10.1016/j.cmi.2016.04.008
13. Petrillo F, Pignataro D, Lavano MA, Santella B, Folliero V, Zannella C, Astarita C, Gagliano C, Franci G, Avitabile T, Galdiero M. Current Evidence on the Ocular Surface Microbiota and Related Diseases. *Microorganisms*. 2020 Jul;8(7): 1033. doi: 10.3390/microorganisms8071033
14. Doan T, Akileswaran L, Andersen D, Johnson B, Ko N, Shrestha A, et al. Paucibacterial Microbiome and Resident DNA Virome of the Healthy Conjunctiva. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016 Oct;57(13): 5116–5126. doi: 10.1167/iovs.16-19803
15. Ozkan J, Nielsen S, Diez-Vives C, Coroneo M, Thomas T, Willcox M. Temporal stability and composition of the ocular surface microbiome. *Sci Rep*. 2017 Aug;7(1): 9880. doi: 10.1038/s41598-017-10494-9
16. Suzuki T, Sutani T, Nakai H, Shirahige K, Kinoshita S. The Microbiome of the Meibum and Ocular Surface in Healthy Subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2020 Feb;61(2): 18. doi: 10.1167/iovs.61.2.18
17. Kang Y, Lin S, Ma X, Che Y, Chen Y, Wan T, et al. Strain heterogeneity, cooccurrence network, taxonomic composition and functional profile of the healthy ocular surface microbiome. *Eye Vis (Lond)*. 2021 Feb;8(1): 6. doi: 10.1186/s40662-021-00228-4
18. Kelly BJ, Gross R, Bittinger K, Sherrill-Mix S, Lewis JD, Collman RG, et al. Power and sample-size estimation for microbiome studies using pairwise distances and PERMANOVA. *Bioinformatics*. 2015 Aug;31(15): 2461–2468. doi: 10.1093/bioinformatics/btv183
19. Tedeschi S, Negosanti L, Sgarzani R, Trapani F, Pignanelli S, Battilana M, et al. Superficial swab versus deep-tissue biopsy for the microbiological diagnosis of local infection in advanced-stage pressure ulcers of spinal-cord-injured patients: a prospective study. *Clin Microbiol Infect*. 2017 Dec;23(12): 943–947. doi: 10.1016/j.cmi.2017.04.015
20. Prast-Nielsen S, Tobin AM, Adamzik K, Powles A, Hugerth LW, Sweeney C, et al. Investigation of the skin microbiome: swabs vs. biopsies. *Br J Dermatol*. 2019 Sep;181(3): 572–579. doi: 10.1111/bjd.17691
21. Glassing A, Dowd SE, Galandiuk S, Davis B, Chiodini RJ. Inherent bacterial DNA contamination of extraction and sequencing reagents may affect interpretation of microbiota in low bacterial biomass samples. *Gut Pathog*. 2016 May;8: 24. doi: 10.1186/s13099-016-0103-7
22. Knight R, Vrbanac A, Taylor BC, Aksenov A, Callewaert C, Debelius J, et al. Best practices for analysing microbiomes. *Nat Rev Microbiol*. 2018 Jul;16(7): 410–422. doi: 10.1038/s41579-018-0029-9
23. Lu LJ, Liu J. Human Microbiota and Ophthalmic Disease. *Yale J Biol Med*. 2016 Sep;89(3): 325–330.
24. Jabs DA. Immunosuppression for the Uveitides. *Ophthalmology*. 2018 Feb;125(2): 193–202. doi: 10.1016/j.ophtha.2017.08.007
25. Pleyer U, Pohlmann D, Kardes E, Poddubnyy D, Rademacher J. Emerging drugs for the treatment of noninfectious uveitis. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2019 Sep;24(3): 173–190. doi: 10.1080/14728214.2019.1663823
26. Ramadan RT, Moyer AL, Callegan MC. A role for tumor necrosis factor-alpha in experimental *Bacillus cereus* endophthalmitis pathogenesis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008 Oct;49(10): 4482–4489. doi: 10.1167/iovs.08-2085
27. Suriguga S, Luangmonkong T, Mutsaers HAM, Groothuis GMM, Olinga P. Host microbiota dictates the proinflammatory impact of LPS in the murine liver. *Toxicol In Vitro*. 2020 Sep;67: 104920. doi: 10.1016/j.tiv.2020.104920
28. Zhou J, Yang J, Dai M, Lin D, Zhang R, Liu H, et al. A combination of inhibiting microglia activity and remodeling gut microenvironment suppresses the development and progression of experimental autoimmune uveitis. *Biochem Pharmacol*. 2020 Oct;180: 114108. doi: 10.1016/j.bcp.2020.114108
29. Peter VG, Morandi SC, Herzog EL, Zinkernagel MS, Zysset-Burri DC. Investigating the Ocular Surface Microbiome: What Can It Tell Us? *Review Clin Ophthalmol*. 2023 Jan;17: 259–271. doi: 10.2147/OPTH.S359304

Информация об авторах

Резбаева Гульнара Нилевна – заведующая детским офтальмологическим отделом Всероссийского центра глазной и пластической хирургии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, Уфа, gulnaraniil@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0003-9571-5067>

Оренбургкина Ольга Ивановна – доктор медицинских наук, директор Всероссийского центра глазной и пластической хирургии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, Уфа, linza7@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6815-8208>

Гимранова Ирина Анатольевна – кандидат мед. наук, и.о. заведующего кафедрой фундаментальной и прикладной микробиологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, Уфа, mia8408@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3330-9437>

Бабушкин Александр Эдуардович – доктор медицинских наук, заведующий отделом научных исследований Уфимского НИИ глазных болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, Уфа, virologicdep@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6700-0812>

Information about the authors

Gulnara N. Rezbaeva – Head of Pediatric Ophthalmology Department of Russian Center for Eye and Plastic Surgery, Ufa, gulnaraniil@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0003-9571-5067>

Olga I. Orenburkina – Doctor of Science, Director of Russian Center for Eye and Plastic Surgery, Ufa, linza7@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6815-8208>

Irina A. Gimranova – Candidate of Sciences, Acting Head of Fundamental and Applied Microbiology Department, Bashkir State Medical University, Ufa, mia8408@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3330-9437>

Aleksandr E. Babushkin – Doctor of Science, Head of the Scientific Research Department Ufa Eye Research Institute, Ufa, virologicdep@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6700-0812>

Вклад авторов

Резбаева Г.Н. – сбор и обработка материала, написание текста.
Оренбуркина О.И. – концепция и дизайн исследования, редактирование, окончательное утверждение версии, подлежащей публикации.

Гимранова И.А. – консультирование.

Бабушкин А.Э. – написание текста, редактирование.

Authors' contributions

Rezbaeva G.N. – data collection and processing, writing.

Orenburkina O.I. – conceptualization and design, editing, final approval of the manuscript.

Gimranova I.A. – consulting.

Babushkin A.E. – writing, editing.

Конфликт интересов: отсутствует.

Conflicts of interests: none declared.

Работа выполнена за счет средств Программы стратегического академического лидерства Башкирского государственного медицинского университета (Приоритет–2030).

This work was supported by the Bashkir State Medical University Strategic Academic Leadership Program (PRIORITY–2030).

Поступила: 14.05.2023

Переработана: 30.06.2023

Принята к печати: 07.07.2023

Originally received: 14.05.2023

Final revision: 30.06.2023

Accepted: 07.07.2023

КОНФЕРЕНЦИИ 2024

**Башкирское региональное отделение
Общества офтальмологов России
Региональное отделение по Республике Башкортостан
Общероссийской общественной организации
«Ассоциация врачей – офтальмологов»**



Конференции включены в План научно-практических мероприятий Министерства здравоохранения Республики Башкортостан на 2024 год