

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Кафедра фундаментальной и прикладной микробиологии

**ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ
РАБОТА**

**ОСОБЕННОСТИ МИКРОБИОТЫ ГЛАЗНОЙ ПОВЕРХНОСТИ У
БОЛЬНЫХ ГЛАУКОМОЙ**

Выполнил: Ибатуллина Гульназ
Флюровна
направление подготовки
06.04.01 Биология
направленность (профиль)
образовательной программы
Фундаментальная и прикладная
микробиология

Руководитель: Хакимова Лилия
Ралисовна, к.б.н., доцент кафедры
фундаментальной и прикладной
микробиологии

Выпускная квалификационная
работа допущена к защите:
« 17 » 06 2025 г.

Выпускная квалификационная работа
защищена с оценкой « отлично »
« 24 » 06 2025 г.

Уфа, 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	9
1. Микробиом глаза	9
1.1. Связь микробиоты человека с глаукомой	11
1.2. Старение как основной фактор развития глаукомы	13
1.3. Дисбактериоз и глаукома, связанные с ожирением.....	14
1.4. Взаимосвязь между тревогой, депрессией, микробиотой кишечника и глаукомой.....	15
1.5. Распространенные виды бактерий при глаукоме.....	16
1.6. Пути развития глаукомы.....	17
1.7. Влияние дисбактериоза на другие нейродегенеративные заболевания глаз.....	21
1.7.1. Возрастная макулярная дегенерация.....	21
1.7.2. Диабетическая ретинопатия	22
1.7.3. Болезнь Штаргардта.....	23
1.8. Терапия глаукомы на основе микробиома.....	24
1.8.1. Диета.....	24
1.8.2. Трансплантація фекальной микробиоты.....	25
1.8.3. Антибиотики.....	25
1.9. Будущие перспективы в лечении глаукомы.....	26
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	28
2.1. Объекты исследования.....	28
2.2. Реактивы и клинические материалы	29
2.2.1. Препараты, использованные при определении влияния глазных капель на микроорганизмы с помощью модифицированного диско-диффузационного метода.....	29
2.2.2. Дизайн исследования.....	39

2.3. Методика сбора материала с конъюнктивы.....	40
2.4. Методика культивирования на питательной среде.....	43
2.5. Масс-спектрометрия.....	48
2.6. Модифицированный диско-диффузионный метод при определении влияния глазных капель на микроорганизмы.....	50
2.7. Метод перпендикулярных штрихов для определения антагонистической активности бактерий	52
2.8. Статистический анализ.....	53
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ	54
3.1. Микроорганизмы, выделенные при исследовании микробиоты поверхности глаза.....	54
3.2. Влияние глазных капель для лечения глаукомы на чистые культуры микроорганизмов.....	66
3.3. Исследование микроорганизмов на антагонистические свойства...	69
ВЫВОДЫ	72
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	73
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	74

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БШ – Болезнь Штаргардта	ANOVA – однофакторный дисперсионный анализ
ВГД – внутриглазное давление	ASV – варианты последовательности ампликонов
ВМД – возрастная макулярная дегенерация	BDNF – нейротрофический фактор головного мозга
ГАМК – гамма-аминомасляная кислота	bFGF – основной фактор роста фибробластов
ГРБ – гематоринальный барьер	CNTF – цилиарный нейротрофический фактор
ДИ – доверительный интервал	GDNF – нейротрофический фактор глиальных клеток
ДМО – диабетический макулярный отёк	MAPK – митоген-активируемая протеинкиназа
ДР – диабетическая ретинопатия	NGF – фактор роста нервов
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт	NT3 – нейротрофин-3
ЖСА – желточно-соловой агар	
ИМТ – индекс массы тела	
КЦЖК – короткоцепочечные жирные кислоты	
МХА – агар Мюллера-Хинтона	
НПДР – непролиферативная диабетическая ретинопатия	
ОШ – отношение шансов	
ПДР – пролиферативная диабетическая ретинопатия	
ПОУГ – первичная открытоугольная глаукома	
ПЭС – пигментный эпителий сетчатки	
ТФМ – фекальная микробная трансплантація	

ВВЕДЕНИЕ

Глаукома является одним из наиболее распространенных и социально значимых офтальмологических заболеваний, приводящих к необратимой потере зрения. Основным патогенетическим звеном глаукомы считается повышение внутриглазного давления (ВГД), вызывающее прогрессирующую атрофию зрительного нерва. Однако в последние годы внимание исследователей привлекают дополнительные факторы, способствующие развитию и прогрессированию заболевания, среди которых особое место занимает состояние микробиоты глазной поверхности.

Микробиота глазной поверхности представляет собой сложную экосистему, включающую бактерии, грибы, вирусы и другие микроорганизмы, которые в норме находятся в динамическом равновесии с организмом хозяина. Нарушение этого баланса (дисбиоз) может способствовать развитию воспалительных процессов, изменению локального иммунного ответа и повреждению тканей, что потенциально усугубляет течение глаукомы. Кроме того, длительное применение гипотензивных глазных капель, особенно содержащих консерванты, может оказывать негативное влияние на состав микробиоты, усиливая дисбиотические изменения.

Изучение особенностей микробиоты у пациентов с глаукомой представляет значительный научный и практический интерес, поскольку открывает новые возможности для разработки стратегий коррекции дисбиоза и улучшения результатов лечения. В данной работе рассматриваются современные представления о роли микробиоты глазной поверхности в патогенезе глаукомы, ее изменениях на фоне антиглаукомной терапии и потенциальных подходах к микробиомному модулированию.

Несмотря на значительные успехи в диагностике и лечении глаукомы, вопросы, связанные с индивидуальными особенностями течения заболевания, остаются недостаточно изученными. В частности, влияние

микробиоты глазной поверхности на прогрессирование глаукомной оптической нейропатии требует дальнейшего исследования. Известно, что хроническое воспаление и оксидативный стресс играют важную роль в повреждении структур глаза, а микробиота может модулировать эти процессы.

Кроме того, длительное применение местных гипотензивных препаратов, особенно содержащих консерванты, может приводить к изменению состава микробных сообществ, снижению разнообразия полезных микроорганизмов и увеличению доли условно-патогенных видов. Это, в свою очередь, способствует развитию синдрома «сухого глаза», воспалению краев век (блефариту) и другим состояниям, ухудшающим течение глаукомы.

Таким образом, исследование микробиоты глазной поверхности у больных глаукомой может способствовать разработке новых подходов к персонализированной терапии, включающей не только контроль ВГД, но и коррекцию сопутствующих микробиомных нарушений. Это открывает перспективы для улучшения качества жизни пациентов и профилактики прогрессирования заболевания.

Цель: выявить изменения в микробиоте глазной поверхности у пациентов с глаукомой по сравнению со здоровой контрольной группой людей.

Задачи:

1. Проведение бактериологического исследования мазков с поверхности конъюнктивы здоровых людей и пациентов с глаукомой;
2. Идентификация выявленных бактериальных изолятов с помощью бактериального метода и масс-спектрометрии;
3. Сравнение видового состава микробиоты и выявление связи между изменениями микробиоты глазной поверхности у здоровых людей и пациентов с глаукомой.
4. Исследование влияния глазных капель для лечения глаукомы на чистые культуры, выделенных микроорганизмов.

5. Оценка антагонистической активности доминирующих штаммов бактерий конъюнктивы против клинически значимых;

Практическая значимость. Результаты, которые были получены в ходе исследования, ценные, поскольку они углубляют понимание процессов, приводящих к заболеваниям, а также способствуют разработке новых диагностических и лечебных методик, которые учитывают индивидуальный состав микробиоты каждого пациента. Это создаст возможность для разработки персонализированных терапевтических подходов, направленных на восстановление микробного баланса, что может существенно повысить эффективность лечения и профилактики глазных заболеваний.

Область применения результатов исследования. Разработка персонализированных терапевтических подходов, направленных на восстановление микробного баланса.

Апробация результатов. Результаты исследования были представлены на: III Российском конгрессе по медицинской микробиологии и инфектологии (г. Москва, 2025 г.); IX Всероссийском конгрессе по медицинской микробиологии, клинической микологии и иммунологии (XXVIII Кашкинские чтения) (г. Санкт-Петербург, 2025 г.); 90 Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Вопросы теоретической и практической медицины» (г. Уфа, 2025 г.).

Участие в конференциях. Устный доклад на 90-ой Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Вопросы теоретической и практической медицины», 21 - 22 апреля 2025, г. Уфа.

Публикации:

1. Газизуллина Г.Р., Гимранова И.А., Ибатуллина Г.Ф., Шарафутдинова К.И., Шамсутдинов С.М. Нормальная микробиота глазной поверхности и её изменения при глаукоме // Сборник материалов III

Российского конгресса по медицинской микробиологии и инфектологии. 2025 г.

2. **Ибатуллина Г.Ф., Шарафутдинова К.И., Хакимова Л.Р., Газизуллина Г.Р., Шамсутдинов С.М., Гимранова И.А.** Микробиота глазной поверхности при офтальмопатологии // Сборник материалов IX Всероссийского конгресса по медицинской микробиологии, клинической микологии и иммунологии (XXVIII Кашкинские чтения). 2025 г.

3. **Ибатуллина Г.Ф., Шарафутдинова К.И.** Особенности микробиоты глазной поверхности у пациентов с глаукомой // Сборник материалов 90 Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Вопросы теоретической и практической медицины». Вестник Башкирского государственного медицинского университета (издание №3). 2025 г.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1. Микробиом глаза

В настоящее время все больше признаётся роль микробиома человека в различных патологических процессах организма человека. В офтальмологии сложные взаимодействия между кишечником и отдельной глазной микробиотой в каждой структуре и микросреде глаза продвинули знания о многонаправленных связях этих экосистем. Всё больше исследований показывают, что корректировка микробиома может быть достигнута посредством трансплантации микробиоты и синбиотиков, дающих благоприятные результаты при офтальмологических заболеваниях. Исследования микробной метагеномики, метатранскриптомики и метаболомики необходимы для полной характеристики микробиома человека и обеспечения целевых терапевтических вмешательств [22, 47].

Микробиом — это обширная экосистема микроорганизмов, обитающих в человеческом теле, влияющих на общее состояние здоровья различными способами. В то время как большое внимание уделяется микробиому кишечника, который относится к разнообразному сообществу микроорганизмов, обитающих в глазах и вокруг них. Этот глазной микробиом является относительно неисследованной средой [4, 90].

Поверхность глаза включает в себя конъюнктиву и роговицу, которые ранее считались стерильными. Однако достижения в области исследований микробиома поставили под сомнение это представление. Поверхность глаза преимущественно состоит из бактерий, но также встречаются грибы и вирусы, такие как адено-вирусы, ортомиксовирусы, респираторно-синцитиальные вирусы и коронавирусы.

Разнообразие бактерий в микробиоме глаза высокое. Исследования выявили ряд бактерий, среди которых бактерии родов *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Corynebacterium*, *Bifidobacterium*, *Moraxella*, *Dolosigranulum* и *Propionibacterium*, которые являются обычными обитателями данной

экологической ниши [72]. Видовое разнообразие микроорганизмов может варьировать у разных людей и зависит от различных факторов, например, генетики, окружающей среды и иммунного статуса человека. Также на поверхности глаз были обнаружены грибы разных родов, особенно дрожжи, такие как *Candida* spp. и *Malassezia* spp. Эти микроорганизмы играют решающую роль в поддержании микробного баланса и способствуют поддержанию здоровья глаз. Также было обнаружено, что вирусы, в том числе герпесвирусы, инфицируют ткани глаз, особенно у пожилых людей и людей с ослабленным иммунитетом.

Примечательно, что глазной микробиом обладает несколькими фундаментальными функциями в нормальных физиологических условиях и является гомеостатической экосистемой. Однако множественные воспалительные и невосполительные заболевания связаны с дисбалансом этого равновесия.

Разработка проекта «Микробиом человека», предложенного в рамках дорожной карты Национального института здравоохранения по биомедицинским исследованиям, позволила охарактеризовать микробиом различных частей тела. Это также позволило определить, есть ли связь между изменениями микробиома и здоровьем человека, чтобы оценить возможности улучшения здоровья с помощью мониторинга и/или воздействия на микробиом человека. Среди нескольких ниш, в которых обитает микробиота, особый интерес представляет микробиота кишечника человека, которая считается наиболее важной для поддержания здоровья [39].

Микробиота постоянно меняется в ответ на такие факторы, как возраст, питание, образ жизни, гормональные изменения, генетическая предрасположенность и сопутствующие заболевания. Когда происходят значительные изменения в составе и функциях микробиоты (так называемый дисбиоз), у хозяина повышается риск развития различных заболеваний,

которые могут варьироваться от желудочно-кишечных расстройств до неврологических и офтальмологических заболеваний и даже рака [9, 39].

1.1. Связь микробиоты человека с глаукомой

Глаукома является основной причиной постоянной слепоты во всем мире. По некоторым данным во всем мире 3,5% взрослых в возрасте от 40 до 80 лет страдают глаукомой, и, по прогнозам, к 2040 году их число превысит 111 миллионов [45]. Рост заболеваемости, сопровождающийся значительным увеличением количества лет жизни с поправкой на инвалидность с примерно 442 до 748 тысяч за этот период, сделал глаукому критической проблемой, угрожающей зрению пациентов [52].

Типы глаукомы различаются по механизмам развития заболевания, а варианты лечения рассматриваются с учетом патогенеза заболевания. Вторичная глаукома, которая встречается реже, является следствием других офтальмопатологий и его лечение позволит решить терапию других заболеваний, таких как неоваскуляризация, травмы, воспалительные состояния, опухоли, проблемы, связанные с хрусталиком, дисперсия пигмента или псевдоотшелушивание и другие. При первичных формах глаукомы первичной патологией является либо блокада канала Шлемма (закрытие угла), либо дисфункция в системе трабекулярной сети (открытоугольная) [28].

Местные препараты для снижения внутриглазного давления и хирургические вмешательства, включая трабекулопластику и имплантацию дренажных имплантатов глаукомы, являются актуальными вариантами лечения глаукомы. Тем не менее, следует отметить, что эти лекарства и вмешательства не излечивают болезнь и не останавливают ее процесс, а только замедляют прогрессирование болезни. Таким образом, совершенствование методов диагностики, оптимизация существующих стратегий лечения и разработка стратегий лечения с большей эффективностью всегда вызывали большой интерес для клинической

практики врачей. Определение факторов риска глаукомы или других факторов, которые могут улучшить ответ на терапию или помешать прогрессированию заболевания, имеет решающее значение. На сегодняшний день в качестве факторов риска развития глаукомы определены старение, определенные этнические группы, ожирение, сопутствующие заболевания, факторы риска, связанные с питанием и образом жизни, а также использование некоторых лекарственных препаратов. Между тем, появляется все больше данных, подтверждающих роль дисбиоза микробиоты кишечника в прогрессировании глаукомы [38, 51].

Как говорилось ранее микробиота представляет собой комбинацию микроорганизмов, включая бактерии, археи, грибы, простейших, водоросли и вирусы, которые живут в равновесии с другими микроорганизмами, колонизирующими слизисто-кожные поверхности тела. Они предотвращают колонизацию определенных ниш патогенами и регулируют активность иммунной системы человека. Дисбактериоз приводит к воспалительным, аутоиммунным и аллергическим реакциям иммунной системы, инфекционным заболеваниям, раку и сердечно-сосудистым заболеваниям. Широкий спектр влияния микробиома кишечника на различные заболевания привел к появлению понятия «ось кишечник-орган» [70]. Оси кишечник-мозг, кишечник-легкие и кишечник-кожа являются наиболее известными примерами взаимодействия между кишечным микробиомом и различными заболеваниями, включая болезни Альцгеймера, Паркинсона, астму, хроническую обструктивную болезнь легких, острые респираторные инфекции, муковисцидоз, псориаз, атопический дерматит, вульгарные угри, розацеа, гнездную алопецию и гнойный гидраденит. Ось кишечник-глаз также является еще одним подмножеством этих осей, и изменения в микробиоме кишечника могут повлиять на общее состояние глаз [6, 62, 78]. Дисбактериоз кишечника может активировать врожденную иммунную систему, вызывать аутоиммунные реакции и снижать секрецию IgA. Признаки дисбиоза кишечника были выявлены у пациентов с синдромом

сухого глаза Шегрена, диабетической ретинопатией, глаукомой, дегенерацией желтого пятна и инфекционным кератитом. Изменения метаболизма гомоцистеина, воспаление, изменение метаболитных панелей, молекулярная мимикрия, активация пути липополисахарид-Toll-подобного рецептора 4 и прямая диссеминации микробов являются предполагаемыми механизмами, обосновывающими роль дисбактериоза в патогенезе глаукомы, изменениях внутриглазного давления и количестве ганглиозных клеток сетчатки [40, 59].

Разнообразие механизмов, с помощью которых микробиота может влиять на здоровье человека, сделало его подходящей мишенью для направленных вмешательств. Лечение дисбиоза включает в себя введение пробиотиков, пребиотиков, симбиотическую и фекальную микробную транспланацию (ТФМ) [24]. Доказательства дисбактериоза среди пациентов с глаукомой растут, что делает его потенциальной новой мишенью устранение которого, может привести к улучшению результатов лечения заболевания [12, 32, 35, 63].

1.2. Старение как основной фактор развития глаукомы

Старение является основным фактором развития глаукомы и может вызвать значительные изменения в микробиоме человека из-за различных факторов, таких как воспаление и эпигенетическая дисрегуляция. Эти изменения могут привести к хроническим заболеваниям, метаболическим нарушениям и нарушению оси кишечник-мозг, которые могут в дальнейшем повлиять на поведение и качество жизни хозяина. Диета может формировать микробиом у пожилых людей и дает возможность внести корректировки в здоровье. Изменения в микробиоте кишечника в период старения включают снижение численности доминирующих комменсальных таксонов, таких как *Prevotella*, *Faecalibacterium*, *Eubacterium rectale*, *Lachnospira*, *Coprococcus* и *Bifidobacterium* и увеличение патогенной микробиоты, такой как *Eggerthella*, *Bilophila*, *Fusobacteria*, *Streptococcus* и *Enterobacteriaceae*.

Эти изменения аналогичны тем, которые наблюдаются в младенчестве, когда иммунная система незрелая, что подчеркивает связь между микробиотой, старением и иммунной системой человека.

У пациентов с глаукомой наблюдаются более высокие уровни провоспалительных цитокинов и хемокинов, а также повышенное внутриглазное давление (ВГД). Изучение связи между заболеваниями глаз, старением и изменениями в бактериальных популяциях микробиоты может помочь в понимании процессов заболевания и выявлении новых вмешательств [16]. Одним из подходов к профилактике или купированию глаукомы и других заболеваний сетчатки является использование пробиотиков или введение видов, относящихся к здоровой микробиоте глаза. Нейродегенерация при глаукоме связана с воспалением [68]. Таким образом, потенциальная роль микробиоты кишечника в прогрессировании заболевания сетчатки становится очевидной.

1.3. Дисбактериоз и глаукома, связанные с ожирением

Ожирение и метаболический синдром могут влиять на развитие глаукомы. Высокий индекс массы тела (ИМТ) связан со снижением перфузии глазного кровотока, увеличением орбитального жира и более высоким ВГД, что может негативно влиять на прогрессирование глаукомы. Некоторые исследования предполагают о существовании связи между ожирением и первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ), также показал и метаанализ, однако, другие исследования такой связи не показали. Также есть исследования, где более низкий ИМТ был связан с высокой скоростью прогрессирования поля зрения ($p = 0,01$) и повышенной вероятностью диагностирования глаукомы (ОШ 0,90; 95 % ДИ 0,84–0,98). Более низкий ИМТ также коррелировал с более неблагоприятным поперечным вертикальным отношением к глазному диску ($P < 0,001$) и более высоким ВГД ($P < 0,001$) [57].

Ожирение связано с повышением различных маркеров воспаления, что в конечном итоге приводит к стойкому воспалению низкой степени. Нарушение микробиома кишечника связано с этим воспалением у людей с ожирением. Нейровоспаление является ключевым элементом глаукомы, а дисбиоз кишечника может нарушить иммунные реакции и вызвать системное воспаление, которое может привести к дегенерации тканей и нейровоспалению в глазу. Бактерии и их метаболиты могут достигать глаза через кровоток или лимфатические сосуды, вызывая дегенерацию тканей и нейровоспаление [8, 64].

1.4. Взаимосвязь между тревогой, депрессией, микробиотой кишечника и глаукомой

Несколько популяционных исследований показали связь между глаукомой и психическими расстройствами, в частности депрессией и тревогой. Среди пациентов с ПОУГ распространенность депрессии колеблется от 13 % до 30 %, в то время как распространенность тревоги колеблется от 6 % до 25 %. Тревога была связана с кровоизлиянием в диск зрительного нерва, потерей слоя нервных волокон сетчатки и пиковым ВГД, в то время как депрессия была связана с более высоким средним отклонением поля зрения. Кроме того, в микробиоте кишечника людей, страдающих депрессией и тревожностью, наблюдались многочисленные провоспалительные виды из разных родов и семейств, такие как *Eggerthella*, *Enterobacteriaceae* и *Desulfovibrio*. Старение, ожирение и депрессия, как факторы риска глаукомы, демонстрируют уникальные профили КЦЖК кишечника, что позволяет предположить, что КЦЖК могут играть разнообразную роль в развитии глаукомы [8, 73].

1.5. Распространенные виды бактерий при глаукоме

Исследования показывают распространность трех основных видов бактерий на уровне типов, подтверждая их значимость в микробиоме глаз. У пациентов с глаукомой и контрольной группы обнаружены общие преобладающие типы бактерий: *Actinobacteria*, *Proteobacteria* и *Firmicutes*, причем *Actinobacteria* были наиболее распространены. Такое доминирование подчеркивает их потенциальную значимость в формировании заболевания. На видовом уровне бактерии *Corynebacterium mastitidis* были обнаружены только у 7 из 16 здоровых пациентов контрольной группы, но не у пациентов с глаукомой. *C. Mastitidis* являются комменсальными бактериями для слизистых оболочек, в том числе и поверхности глаза. Данный вид связывают с стимулированием полезных местных иммунных реакций. Отсутствие *C. mastitidis* у пациентов с глаукомой повышает вероятность того, что его присутствие может играть стабилизирующую роль в здоровье глаз, предполагая потенциальную связь между его отсутствием и заболеванием. В экспериментальной модели, моделирующей заболевание глазной поверхности у мышей, исследователи обнаружили стойкую колонизацию слизистой оболочки глаза *C. mastitidis*. Они показали причинно-следственную связь между присутствием *C. Mastitidis* в глазах и стимулированием полезных местных иммунных реакций. В другой модели мышей *C. mastitidis* был связан с развитием воспаления и абсцессов, играя роль в защите глаз путем высвобождения противомикробных препаратов. Было показано, что *C. mastitidis* обнаруживается как у человека, так и у мышей [14]. St Leger et al. также показали, что *C. mastitidis* заставляет γδ Т-клетки вырабатывать интерлейкин 17, что приводит к высвобождению этих antimикробных молекул в слезы. Этот защитный механизм обеспечивает защиту от инвазивных инфекций *Candida albicans* и *Pseudomonas aeruginosa*. Эти результаты подчеркивают существование истинного комменсализма на глазной поверхности, подчеркивая решающую роль локальных реакций γδ Т-

клеток и предполагая потенциальные более широкие последствия для заболеваний глазной поверхности [76].

1.6. Пути развития глаукомы

Гибель нейронов из-за инфекционных/воспалительных процессов на периферии характерна не только для глаукомы, но и для болезни Альцгеймера и Паркинсона. По-видимому, дело в том, что хроническое периферическое воспаление, вызванное хроническим воздействием микробных продуктов, нарушающим местный микробиом в полости рта и кишечника, может привести к прогрессированию нейродегенерации, инициированной генетическими, эпигенетическими или экологическими факторами. Таким образом, возможно, важнее не особенности конкретной бактерии, а количество бактерий и баланс между полезными и вредными бактериями в целом; это, в свою очередь, может отчасти объяснить хроническое течение и периодические обострения, характерные для нейродегенеративных заболеваний [74].

Иммунная регуляция в глазу включает активную местную иммунологическую супрессию, которой частично способствуют гемато-водный барьер и гематоринальный барьер (ГРБ), а также локальную выработку иммуносупрессивных цитокинов и нейропептидов. В случаях инфекции или травмы, вызывающих инфильтрацию иммунных клеток в глаз, эти клетки часто подвергаются апоптозу за счет активации передачи сигналов Fas-FasL, не вызывая воспаления или повреждения тканей. Когда в глаз попадает антигенный материал, он вызывает иммунную реакцию или подавление Т-клеточного иммунитета, что приводит к периферической иммунной толерантности к антигенам. Этот механизм называется иммунной реакцией, связанной с передней камерой [44, 71].

В исследованиях ученых было обнаружено, что неконтролируемый сдвиг в сторону системного провоспалительного состояния приводит к нарушению барьерных функций как гематоэнцефалического барьера, так и

гематоофтальмического барьера, что позволяет иммунным клеткам, таким как макрофаги и активированные Т-клетки, а также микробным токсинам и метаболитам проникать в эти участки. Это свидетельствует о явной активации врождённого и адаптивного иммунитета, что подтверждается повышенным содержанием компонентов комплемента, аутоантител и различных маркеров воспаления в водянистой влаге и стекловидном теле у людей, страдающих глаукомой. Более того, исследование показало, что у мышей без кишечной микробиоты, не развивается глаукома из-за снижения количества белков теплового шока человека/бактерий, которые вызывают перекрестную реакцию Т-клеток при глаукоме. Это свидетельствует о том, что нейродегенерация при глаукоме частично обусловлена Т-клетками, которые были предварительно сенсибилизированы воздействием комменсальной микробиоты [15].

Работа группы ученых показало, что у пациентов с глаукомой в микробиоме кишечника наблюдается особый состав, характеризующийся обилием бактерий из семейства *Dysgonatomonadaceae* и меньшим количеством из *Barnesiellaceae*, что было установлено с помощью метагеномного анализа. Данный конкретный профиль микробиома был связан с повышенной выработкой короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) как в образцах кала, так и в образцах крови. Значительное снижение уровня этих бактерий микробиома кишечника, связанных с глаукомой, привело к заметному уменьшению потери ганглиозных клеток сетчатки за счёт снижения активации клеток микроглии сетчатки и чрезмерной выработки воспалительных цитокинов в модели острой глаукомы у мышей. И наоборот, лечение КЦЖК усиливало активацию микроглии. Механистически уменьшение количества бактерий микробиома кишечника, характерных для глаукомы, изменило профиль микро-РНК сетчатки, в том числе miR-122-5p, которая негативно регулирует фокальную адгезию, плотные контакты и передачу сигналов TGF-β, что, в свою очередь, приводит к нейропротекции за счёт подавления воспаления сетчатки. Эти результаты были подтверждены

тем, что трансплантация микробиома фекалий пациентов с глаукомой значительно усилила активацию микроглии сетчатки и воспаление сетчатки [17, 27, 65].

Дальнейшие исследования показывают, что ось «кишечник — сетчатка» может влиять на активацию микроглии сетчатки посредством изменений в экспрессии микро-РНК в сетчатке. Введение мышам коктейлей из антибиотиков заметно снижало общую плотность микробиома кишечника, что приводило к снижению активации микроглии сетчатки и уменьшению выработки провоспалительных цитокинов в сетчатке. Это, в свою очередь, приводило к нейропротекции клеток сетчатки за счёт изменений в экспрессии микро-РНК в нейроретине. В частности, было обнаружено, что 26 микро-РНК, в том числе MiR-122-5p, были подавлены, а 8 микро-РНК были активированы. Эти дифференциально экспрессируемые микро-РНК были связаны с такими сигнальными путями, как фосфоинозитол-3-киназа-Akt, направляющая аксонов и сигнальная митоген-активируемая протеинкиназа [13, 17].

Из-за воспаления в микроокружении глаза происходят различные изменения. С одной стороны, постоянное и накапливающееся стрессовое микроокружение в глазу приводит к потере локальных защитных и/или противовоспалительных реакций, которые обычно осуществляются микроглией (как было изучено ранее) и астроглией, состоящей из клеток Мюллера и астроцитов, которые обеспечивают метаболическую поддержку нейронов, неврологическую регуляцию ионных концентраций и нейропротекторную активность [82, 89].

Помимо этих проневрологических функций, в невоспалительном состоянии микроглия выделяет нейротрофический фактор головного мозга (BDNF), цилиарный нейротрофический фактор (CNTF), нейротрофический фактор глиальных клеток (GDNF), фактор роста нервов (NGF), нейротрофин-3 (NT3) и основной фактор роста фибробластов (bFGF). Эти функции нарушаются при активации. Чрезмерная активация микроглии, вызванная

прямым фагоцитозом или стимуляцией цитокинами, приводит к выработке большего количества провоспалительных цитокинов и усилиению реакций окисления и нитрификации, тем самым подвергая опасности нейроны сетчатки. Этот вывод подтверждается тем фактом, что подавление активации микроглии с помощью миноциклина защищало ганглиозные клетки сетчатки от гибели, вызванной повышенным внутриглазным давлением у грызунов [11, 87].

Клетки Мюллера играют важнейшую роль в регулировании и расщеплении таких веществ, как глутамат и ГАМК, а также в выработке антиоксиданта глутатиона. Глиоз Мюллера, характеризующийся повышенной экспрессией глиального фибриллярного кислого белка и активацией внеклеточных сигнальных киназ, наблюдается при различных заболеваниях сетчатки. На начальном этапе после повреждения глиоз Мюллера может обеспечивать нейропротекцию за счёт выработки и высвобождения антиоксидантов и трофических факторов, включая экспрессию CNTF. Однако на поздних стадиях глиоз приводит к гибели клеток и образованию глиального рубца, который препятствует регенерации нейронов. Важным патологическим аспектом глиоза является накопление оксида азота, который, как было доказано, вызывает внутриклеточные повреждения, нарушая работу митохондрий, снижая уровень АТФ и нанося прямой вред ДНК [32].

Если вдаваться в подробности, то у пациентов с ПОУГ и в базах данных о регуляции микробиоты кишечника были выявлены такие ключевые гены, как NFKB1, IL18, TLR9, FKBP2, KITLG и HDAC4, которые влияют на сигнальные пути NF-κB и митоген-активируемой протеинкиназы (МАРК). Эти гены демонстрируют значительную корреляцию с регуляцией и активацией лейкоцитов, особенно макрофагов. Следовательно, эти шесть ключевых генов, вероятно, играют важную роль, влияя на активность макрофагов во время прогрессирования ПОУГ и на регуляцию микробиоты кишечника [10, 16, 55].

1.7. Влияние дисбактериоза на другие нейродегенеративные заболевания глаз

1.7.1. Возрастная макулярная дегенерация

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) является основной причиной слепоты в промышленно развитых странах. ВМД характеризуется накоплением внеклеточных отложений, а именно друз, а также прогрессирующей дегенерацией фоторецепторов и прилегающих тканей [30]. Прогрессирующая ВМД подразделяется на неэкссудативную или атрофическую форму (сухая ВМД) и экссудативную или неоваскулярную форму (влажная ВМД). В этиологии ВМД играют роль многочисленные генетические факторы, липидный обмен, окислительный стресс и старение [23].

Связь между здоровьем кишечника и ВМД хорошо изучена за многие годы. Было доказано, что с 1999 года пероральный приём добавок Age-Related Eye Disease Study (AREDS) (антиоксидантные витамины С и Е, бета-каротин и цинк) снижает риск прогрессирования ВМД [5]. Предполагается, что нерегулируемая иммунная активация, включающая инфильтрацию микроглии и макрофагов в субретинальную и хориоидальную области, активацию тучных клеток и иммунную активацию пигментного эпителия сетчатки (ПЭС), способствует развитию или прогрессированию ВМД. Тем не менее источник этого воспаления остается неясным.

В клиническом исследовании "случай–контроль", в котором сравнивались микробиомы лиц с прогрессирующей ВМД и пациентов контрольной группы, было отмечено, что у пациентов с ВМД были повышены уровни бактерий родов *Prevotella*, *Holdemanella* и *Desulfovibrio*. Примечательно, что некоторые из этих видов были связаны с другими воспалительными состояниями. Кроме того, анализ метагеномов кишечника у пациентов с неоваскулярной формой ВМД и контрольной группы выявил увеличение количества бактерий родов *Anaerotruncus*, *Oscillibacter*,

Eubacterium ventriosum и *Ruminococcus torques*, а также уменьшение количества *Bacteroides eggerthii* у пациентов с ВМД [54].

1.7.2. Диабетическая ретинопатия

Диабетическая ретинопатия (ДР), тяжёлое и опасное для зрения состояние, является одним из наиболее распространённых осложнений, характерных для диабета. В настоящее время считается, что ДР — это воспалительное и нейрососудистое осложнение, при котором повреждение или дисфункция нейронов предшествуют клиническому микрососудистому повреждению. Патофизиологические процессы, которые наносят вред β -клеткам поджелудочной железы, такие как воспаление, резистентность к инсулину, эпигенетические изменения, избыток топлива и аномальная метаболическая среда, также способствуют повреждению клеток и тканей, что приводит к дисфункции органов и повышает риск всех осложнений, включая ДР [75].

С клинической точки зрения ДР подразделяется на две стадии: непролиферативную диабетическую ретинопатию (НПДР) и пролиферативную диабетическую ретинопатию (ПДР). НПДР представляет собой начальную фазу ДР, характеризующуюся повышенной проницаемостью сосудов и закупоркой капилляров в сосудистой сети сетчатки. На этом этапе аномалии сетчатки, такие как кровоизлияния, микроаневризмы и твердый экссудат, могут быть выявлены с помощью фотосъёмки глазного дна, хотя у пациентов симптомы могут отсутствовать. ПДР, поздняя стадия ДР, характеризуется развитием неоваскуляризации. На этом этапе у пациентов может наблюдаться значительное ухудшение зрения из-за кровотечения из новообразованных аномальных сосудов в стекловидное тело (кровоизлияние в стекловидное тело) или из-за тракционной отслойки сетчатки. Диабетический макуллярный отёк (ДМО) может проявиться на любой стадии диабетической ретинопатии и характеризуется отёком или утолщением макулы, вызванным скоплением

жидкости как под сетчаткой, так и внутри неё, что приводит к нарушению гематоретинального барьера [69, 83].

Как и в случае с другими заболеваниями, исследования ученых показали, что при диабете и диабетической ретинопатии изменяется состав микробиоты кишечника. Исследования показали, что *Blautia* является наиболее распространённым родом; кроме того, у пациентов с диабетом наблюдался повышенный уровень бактерий родов *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* и пониженный уровень *Escherichia-Shigella*, *Faecalibacterium*, группы *Eubacterium hallii* и рода *Clostridium* по сравнению со здоровыми людьми. Следует отметить, что *Pasteurellaceae* были обнаружены у пациентов с диабетом (повышенное количество) и у пациентов с диабетической ретинопатией (пониженное количество) по сравнению со здоровыми людьми [41, 42, 43].

1.7.3. Болезнь Штаргардта

Болезнь Штаргардта (БШ) — это наследственная дистрофия сетчатки, вызванная мутациями в гене ABCA4 по аутосомно-рецессивному типу. Она характеризуется накоплением липофусцин-подобных веществ под сетчаткой и приводит к двусторонней и центростремительной потере зрения. Несмотря на значительные успехи в изучении БШ, в настоящее время не существует одобренных методов лечения [40].

Использование добавок с каротиноидами, которые служат источником ретиноидов, было предложено в качестве потенциальной диетической стратегии для улучшения результатов при БШ. Этот подход направлен на защиту макулы, поскольку у пациентов с БШ наблюдается более низкий уровень каротиноидов в сыворотке крови по сравнению со здоровыми людьми из контрольной группы. Хотя добавки с каротиноидами положительно влияют на зрительные функции у мышей с нокаутированным геном ABCA4, до сих пор не проводилось клинических испытаний с участием пищевых добавок. На самом деле, существуют противоречивые

данные о влиянии витамина А, содержащегося в пище, на результаты БШ. Некоторые лабораторные исследования показывают, что приём добавок с витамином А может привести к повышенному накоплению липофусцина (хотя и без существенного влияния на функцию сетчатки), и поэтому пациентам с БШ рекомендуется избегать приёма добавок с ретиноидами [46, 79].

1.8. Терапия глаукомы на основе микробиома

Было доказано, что микробиом кишечника пациентов с глаукомой способствует выработке КЦЖК как в образцах кала, так и в образцах крови [84]. Уменьшение количества этих специфических бактерий микробиома кишечника, связанных с глаукомой, значительно снижает потерю ганглиозных клеток сетчатки за счёт ослабления активации клеток микроглии сетчатки и чрезмерной выработки воспалительных цитокинов в модели острой глаукомы у мышей [16]. И наоборот, лечение КЦЖК усиливает активацию микроглии [41].

С точки зрения механизма, уменьшение количества бактерий микробиома кишечника, связанных с глаукомой, привело к изменениям в профиле миРНК сетчатки, в том числе к снижению уровня MiR-122-5р, что в конечном итоге обеспечило нейропротекцию за счёт подавления воспаления сетчатки [16].

1.8.1. Диета

В ходе исследования учеными была выявлена связь между соблюдением средиземноморской диеты DASH для замедления нейродегенеративных процессов (MIND) и снижением частоты возникновения глаукомы. Эта связь была значительно сильнее по сравнению с соблюдением средиземноморской диеты или рекомендаций по питанию в Нидерландах [81]. Авторы исследования обнаружили, что диета MIND не оказывает влияния на внутриглазное давление, что позволяет предположить,

что её потенциальное защитное воздействие на глаукому, скорее всего, заключается в сохранении ганглиозных клеток сетчатки, а не в снижении внутрглазного давления.

Многочисленные исследования показали, что увеличение потребления питательных веществ, таких как витамины группы В, жирные кислоты омега-3 и нитраты, а также включение в рацион определённых продуктов, таких как зелёные листовые овощи и фрукты, коррелирует со снижением вероятности развития глаукомы. Важными компонентами, способствующими этой связи, являются повышенное потребление зелёных листовых овощей, ягод и рыбы [6, 18].

1.8.2. Трансплантація фекальної мікрофлори

Трансплантація фекальної мікрофлори (ТФМ) предполагает перенос фекального материала здорового донора в желудочно-кишечный тракт пациентов для восстановления их дисбиотической мікрофлори как по составу, так и по функциям [60]. Как только будет установлена роль фекальной мікрофлори в развитии глаукомы, будет полезно изучить её взаимосвязь с трансплантацією фекалий, чтобы манипулировать мікрофлором и оценить его потенциальную пользу [88].

1.8.3. Антибиотики

Наличие активной инфекции *Helicobacter pylori* в желудке коррелирует с возникновением глаукомы [26, 81]. Связь между упомянутым патогеном и его воздействием повышает вероятность развития хронического атрофического гастрита. Это состояние приводит к накоплению гомоцистеина из-за снижения всасывания витамина B12 и фолиевой кислоты. Впоследствии гипергомоцистинемия вызывает дисфункцию эндотелия сосудов, которая связана с открытоугольной и закрытоугольной глаукомой.

Кроме того, хроническая инфекция *H. pylori* стимулирует повышенную секрецию воспалительных факторов, что приводит к повышенной проницаемости ГРБ. Эта повышенная проницаемость способствует апоптотической гибели ганглиозных клеток сетчатки и вызывает сужение передних сосудов зрительного нерва. Следовательно, уничтожение *H. pylori* с помощью терапевтических вмешательств, таких как приём омепразола, кларитромицина, амоксициллина или других антибиотиков, может быть полезным для пациентов с глаукомой [49]. Эта взаимосвязь позволяет предположить, что устранение бактериальной инфекции в ЖКТ может положительно повлиять на лечение или прогрессирование глаукомы. Для оптимизации стратегий лечения пациентов с такими заболеваниями необходимы дальнейшие исследования конкретных механизмов, лежащих в основе этой взаимосвязи, и эффективности различных протоколов лечения.

1.9. Будущие перспективы в лечении глаукомы

Учитывая важность иммунологических процессов в патофизиологии глаукомы, разумно предположить, что иммуномодуляция может стать перспективным направлением для терапевтических усилий. Проблема этих методов лечения заключается в том, что они вызывают у пациентов опасные побочные эффекты. Поэтому, возможно, стоит изучить факторы, вызывающие обострение иммунитета и воспалительное состояние, и попытаться устраниить эти источники. Хотя его роль или влияние в качестве основного метода лечения сомнительны, можно предположить, что модуляция микробиома может способствовать профилактике таких заболеваний, как глаукома, а также служить дополнением к другим методам лечения. Например, в различных исследованиях было установлено, что существует статистически значимая связь между инфекцией *H. pylori* и первичной открытоугольной глаукомой, а также с другими подтипами. Хотя уничтожение *H. pylori* не излечит от глаукомы в каждом случае, возможно, снизится частота заболеваемости [29].

К ключевым факторам, снижающим провоспалительное состояние, относятся следующие: корректировка рациона питания с оптимизацией рациона, физические упражнения и повышенная активность, а также использование пробиотиков. Применение последнего подхода может повысить разнообразие микробиоты кишечника, стимулировать выработку слизи и защитить белки плотных контактов, снизив содержание липополисахаридов. Кроме того, это может снизить уровень воспалительных биомаркеров и ослабить ненужную активацию иммунной системы. Исследования *in vitro* и *in vivo* показали, что наиболее часто используемые пробиотики у людей регулируют выработку цитокинов иммунными клетками, а также способствуют выработке толерантности [20].

В ходе исследований *in vitro*, изучавших влияние бактерий родов *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* на болезнь Паркинсона, было отмечено снижение уровней экспрессии провоспалительных цитокинов IL-1, IL-8 и TNF- α [50]. И наоборот, наблюдалось увеличение экспрессии противовоспалительного регулятора TNF- β [33, 56]. Эти изменения привели к улучшению двигательных признаков и симптомов в группе, получавшей пробиотики. Такие результаты должны стать мотивацией и основой для дальнейшего изучения методов лечения дисбактериоза.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Объекты исследования

Для проведения исследования была отобрана группа здоровых людей в качестве контрольной группы. Группу больных составили пациенты Всероссийского центра глазной и пластической хирургии – Аллоплант города Уфа с диагнозом глаукома. Все участники были совершеннолетними и дали информированное согласие на участие в исследовании. Перед началом исследования каждый участник заполнил анкету, содержащую данные о персональной информации (ФИО, пол), наличие/отсутствие глазных заболеваний (с указанием основного диагноза), принимаемые лекарственные препараты (если таковые имеются) и анамnestические данные.

Первая группа людей (контрольная) – это люди, которые не имеют глазных заболеваний, не носят контактные линзы, а также не принимающие курс антибиотикотерапии.

Итого:

1. Общее количество контрольной группы составило 29 человек;
2. Общее количество было 58 образцов с обоих глаз (мазки с правого и левого глаза)

Вторая группа пациентов (рабочая) – это люди, страдающие глаукомой. Для анализа группа была разделена в зависимости от половой принадлежности.

Итого:

1. Общее число рабочей группы составило 32 человека;
2. Общее количество было 64 образца с обоих глаз (мазки с правого и левого глаза).

2.2. Реактивы и клинические материалы

2.2.1. Препараты, использованные при определении влияния глазных капель на микроорганизмы с помощью модифицированного диско-диффузионного метода

1. Таурин

Показания к применению. Дистрофические заболевания сетчатки, в т.ч. наследственная тапеторетинальная дегенерация; дистрофия роговицы; катаракта (старческая, диабетическая, травматическая, лучевая); травма роговицы (в качестве стимулятора reparативных процессов); первичная открытоугольная глаукома (в сочетании с бета-адреноблокаторами для местного применения в офтальмологии).

Фармакологическое действие препарата. Таурин является естественным продуктом обмена серосодержащих аминокислот: цистеина, цистеамина, метионина. Таурин обладает осморегуляторным и мембранопротекторным свойствами, положительно влияет на фосфолипидный состав мембран клеток, нормализует обмен ионов кальция и калия в клетках, улучшает условия проведения нервного импульса.

Стимулирует reparативные и регенерационные процессы при заболеваниях дистрофического характера и/или заболеваниях, сопровождающихся резким нарушением метаболизма глазных тканей.

Режим дозирования препарата. Режим дозирования зависит от показаний и применяемой лекарственной формы препарата.

Противопоказания к применению препарата Таурин. Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены); повышенная чувствительность к таурину.

Применение при беременности и кормлении грудью. Применение в период грудного вскармливания возможно только в случае, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода или ребенка.

Особые указания. При необходимости одновременного применения других офтальмологических средств интервал между применением таурина и других препаратов должен составлять не менее 10-15 мин. Глазные мази следует применять в последнюю очередь.

Побочное действие препарата Таурин. Возможно: аллергические реакции.

Состав препарата Таурин.

Капли глазные бесцветные, прозрачные (рисунок 1).

- 1 мл
- таурин 40 мг

Вспомогательные вещества: метилпарагидроксибензоат - 1 мг, вода очищенная - до 1 мл [1].



Рисунок 1 – Глазные капли Таурин

2. Тимолол-ДИА

Показания.	Повышенное (офтальмогипертензия),	внутrigлазное открытоугольная глаукома,	глаукома на афакическом глазу и другие виды вторичной глаукомы, врожденная глаукома при неэффективности других средств, в качестве дополнительного средства для снижения внутриглазного давления при закрытоугольной глаукоме.	давление
-------------------	--------------------------------------	---	---	----------

Фармакодинамика. Неселективный блокатор бета-рецепторов, не обладает внутренней симпатомиметической активностью. При местном применении понижает внутриглазное давление, за счет уменьшения образования водянистой влаги и небольшого увеличения ее оттока. Действие проявляется через 20 мин после закапывания, максимальный эффект достигается через 1-2 ч; продолжительность действия - 24 ч

Противопоказания. Бронхиальная астма, синусовая брадикардия, AV блокада II-III степени, декомпенсированная хроническая сердечная недостаточность, кардиогенный шок, синоатриальная блокада, синдром слабости синусового узла, тяжелые хронические обструктивные заболевания легких, гиперчувствительность к тимололу или другим компонентам препарата.

С осторожностью. Хроническая обструктивная болезнь легких тяжелого течения, артериальная гипотензия, детский возраст, особенно период новорожденности (в связи с содержащимся в качестве консерванта бензалкония хлорида), цереброваскулярная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность в стадии компенсации, хроническая легочная недостаточность, сахарный диабет, гипогликемия, тиреотоксикоз, миастения, одновременное назначение других бета-адреноблокаторов.

Упаковка и форма выпуска. Капли глазные 0,5% раствор по 5 мл во флакон-капельницу. 1 флакон-капельницу вместе с инструкцией помещают в пачку картонную

Побочные действия. С неизвестной частотой: головная боль, астения/усталость, боль в груди.

Со стороны органов зрения

Часто: затуманивание зрения, боль в глазах, жжение и зуд в глазах, дискомфорт в глазу, конъюнктивальная инъекция.

Влияние на способность к управлению автомобилем и другими механизмами. В период применения препарата необходимо соблюдать осторожность при выполнении потенциально опасных видов деятельности,

требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций (управление транспортными средствами, работа с движущимися механизмами, работа диспетчера, оператора).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Надлежащие и хорошо контролируемые исследования применения препарата тимолола у беременных женщин не проводились. При беременности препарат применяют, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Состав. 1 мл раствора содержит:

Действующее вещество: тимолола малеат 6,8 мг (в пересчете на тимолола основание 5,0 мг)

Вспомогательные вещества: бензалкония хлорид, натрия гидрофосфат, натрия дигидрофосфата дигидрат, вода очищенная.

Температура хранения

от 2°C до 25°C. Срок годности после вскрытия флакона-капельницы - 28 суток

Лекарственная форма. Прозрачная, бесцветная или слегка желтоватая жидкость (рисунок 2) [1].



Рисунок 2. Тимолол-ДИА – глазные капли

3. Дорзокулин

Показания. Препарат Дорзокулин® показан взрослым для лечения повышенного ВГД при:

- офтальмогипертензии;
- первичной открытоугольной глаукоме;
- псевдоэксфолиативной глаукоме;
- вторичной глаукоме (без блока угла передней камеры глаза).

Препарат также применяется:

- в качестве дополнительной терапии к бета-адреноблокаторам;
- в качестве монотерапии у пациентов, не реагирующих на бета-адреноблокаторы или которым противопоказаны бета-адреноблокаторы.

Препарат Дорзокулин[®] показан для лечения глаукомы у детей с 1 недели в качестве монотерапии или дополнения к лечению бета-адреноблокаторами.

Фармакологическое действие. Карбоангидраза (СА) представляет собой фермент, находящийся во многих тканях организма, включая глаз. Ингибирование карбоангидразы в цилиарных отростках глаза приводит к снижению секреции водянистой влаги, в результате чего происходит снижение внутриглазного давления (ВГД).

Препарат Дорзокулин[®] содержит дозоламида гидрохлорид, который является сильным селективным ингибитором СА-II человека. После местного офтальмологического применения дозоламида повышенное ВГД снижается независимо от того, связано оно с глаукомой или нет. Повышенное ВГД является основным фактором риска в патогенезе повреждения зрительного нерва и сужения полей зрения. Дозоламид снижает ВГД без общих для миотических препаратов побочных действий, таких как никтапия, спазм аккомодации и сужение зрачков. Дозоламид оказывает минимальное или практически не оказывает влияния на частоту пульса или АД.

Режим дозирования. Местно.

Взрослые. При монотерапии: по 1 капле в конъюнктивальный мешок пораженного глаза (или в оба глаза) 3 раза/сут.

В комбинации с бета-адреноблокаторами для местного применения: по 1 капле в конъюнктивальный мешок пораженного глаза (или в оба глаза) 2 раза/сут.

При замене какого-либо противоглаукомного препарата на дорзоламид лечение им следует начать со следующего дня после отмены предыдущего препарата.

При одновременном применении препарата Дорзокулин® с другими офтальмологическими средствами их следует закапывать с интервалом не менее 10 минут.

Дети. Хотя имеются ограниченные клинические данные по применению дорзоламида у пациентов детского возраста 3 раза/сут, режим дозирования для детей такой же, как и для взрослых.

Противопоказания к применению

- повышенная чувствительность к действующему веществу или любому из вспомогательных веществ;
- тяжелая почечная недостаточность;
- гиперхлоремический ацидоз;
- беременность;
- период грудного вскармливания;
- дети младше 1 недели.

Применение при беременности и кормлении грудью. Дорзоламид не следует применять во время беременности.

Период грудного вскармливания. Доступные данные по фармакодинамике/токсикологии, полученные в исследованиях на животных, говорят о том, что его метаболиты выделяются в грудное молоко. Принимая во внимание пользу грудного вскармливания для ребенка и пользу терапии для женщины, необходимо принять решение о том, следует ли прекратить грудное вскармливание или прекратить/ воздержаться от терапии препаратом. Риск для новорожденных/младенцев также не может быть исключен.

Условия хранения. Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°C в оригинальной упаковке (флакон в пачке).

Срок годности - 2 года. После первого вскрытия флакона препарат следует использовать в течение 28 дней.

Состав. Капли глазные в виде прозрачного, бесцветного или почти бесцветного, слегка вязкого раствора. 1 мл дорзоламида гидрохлорид 22.3 мг, что соответствует содержанию дозоламида 20 мг Вспомогательные вещества: маннитол, гидроксиэтилцеллюлоза, натрия цитрат, бензалкония хлорида раствор 50%, натрия гидроксид, вода очищенная. 5 мл - флаконы полиэтиленовые (1) со встроенной капельницей - пачки картонные (рисунок 3) [1].



Рисунок 3. Дорзокулин – глазные капли

4. Пилокарпин Реневал

Показания. Острый приступ закрытоугольной глаукомы, вторичная глаукома (васкулярная, посттравматическая), первичная открытоугольная глаукома (в сочетании с β -адреноблокаторами или другими лекарственными средствами, снижающими внутриглазное давление). Необходимость сужения зрачка после инстилляции мидриатиков.

Фармакологическое действие препарата Пилокарпин. М-холиномиметик, производное метилимидазола. Оказывает прямое м-холиномиметическое действие. При местном применении в офтальмологии вызывает выраженный миоз, спазм аккомодации и снижает внутриглазное давление. Снижение внутриглазного давления обусловлено сокращением цилиарной мышцы и мышцы радужной оболочки глаза, которое приводит к расширению угла передней камеры глаза и изменяет физическую структуру трабекулярной сети, облегчая отток водянистой влаги.

Режим дозирования препарата Пилокарпин. Инстилляции в конъюнктивальный мешок. Режим дозирования устанавливают индивидуально, в зависимости от показаний и применяемой лекарственной формы.

Противопоказания к применению препарата Пилокарпин. Повышенная чувствительность к пилокарпину; ирит, иридоциклит; состояния, при которых миоз нежелателен (например, после хирургического вмешательства на глазу, кроме тех случаев, когда необходимо сузить зрачок непосредственно после операции, чтобы не допустить образования синехий); отслойка сетчатки (в т.ч. в анамнезе) и состояния, предрасполагающие к отслойке сетчатки; детский и подростковый возраст до 18 лет.

С осторожностью: у молодых пациентов с миопией высокой степени.

Применение при беременности и кормлении грудью. При беременности и в период грудного вскармливания следует применять только после консультации с врачом, в тех случаях, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода или младенца.

Побочное действие препарата Пилокарпин. *Возможно:* головная боль, кратковременная боль в области глаза; миопия; снижение зрения, особенно в сумеречное время суток, слезотечение, ринорея, поверхностный кератит, аллергические реакции; при длительном применении - фолликулярный конъюнктивит, контактный дерматит век, обратимое помутнение хрусталика. *Редко:* системные реакции - бронхоспазм,

замедление сердечного ритма, увеличение секреции слюнных желез, ринорея.

Состав препарата Пилокарпин. Капли глазные 1% 1 мл пилокарпина гидрохлорид 10 мг (рисунок 4) [1].



Рисунок 4. Пилокарпин Реневал – глазные капли

5. Тафлопресс Ромфарм

Показания. Для снижения повышенного внутриглазного давления у пациентов с открытоугольной глаукомой и офтальмогипертензией; в качестве монотерапии у пациентов с недостаточной реакцией на препараты первой линии терапии, или не переносящих препараты первой линии или имеющих противопоказания к этим препаратам; в качестве дополнительной терапии к бета-адреноблокаторам.

Фармакологическое действие. Противоглаукомное средство, фторированный аналог простагландина F_{2α}. Кислота тафлупроста, являясь его биологически активным метаболитом, обладает высокой активностью и селективностью в отношении FP-простаноидного рецептора человека. Сродство кислоты тафлупроста к FP-рецептору в 12 раз выше, чем сродство

латанопроста. Тафлупрост снижает внутриглазное давление, усиливая увеосклеральный отток водянистой влаги. Способствует усилиению кровотока в диске зрительного нерва.

Режим дозирования. Закапывают в нижний конъюнктивальный мешок пораженного глаза 1 раз/сут, вечером.

Противопоказания к применению. Повышенная чувствительность к тафлупросту.

Ограничения для детей. Нет данных

Применение при беременности и кормлении грудью. Не следует применять тафлупрост при беременности, за исключением случаев крайней необходимости.

Женщинам детородного возраста в период лечения следует использовать надежные средства контрацепции. Тафлупрост может оказывать неблагоприятное фармакологическое воздействие на течение беременности и/или на плод и новорожденного ребенка.

Не следует применять в период лактации (грудного вскармливания).

Побочное действие. *Со стороны органа зрения:* часто - зуд глаз, раздражение глаз, боль в глазах, гиперемия конъюнктивы/глаз, изменения ресниц (увеличение длины, толщины и числа ресниц), синдром "сухого глаза", ощущение инородного тела в глазах, изменение цвета ресниц, эритема век, поверхностный точечный кератит, фотофобия, повышенное слезоотделение, затуманивание зрения, снижение остроты зрения, и повышенная пигментация радужной оболочки; нечасто - пигментация век, отек век, астенопия, отек конъюнктивы, появление отделяемого из глаз, блефарит, воспаление передней камеры, ощущение дискомфорта в глазах, флер передней камеры глаза, пигментация конъюнктивы, конъюнктивальные фолликулы, аллергический конъюнктивит, атипичное ощущение в глазу, гипертрихоз век.

Со стороны нервной системы: часто - головная боль.

Состав

Капли глазные в виде бесцветного, прозрачного раствора. В 1 мл содержится 15 мкг тафлупроста.

Вспомогательные вещества: динатрия эдетат - 0.5 мг, глицерол - 18 мг, борная кислота - 5 мг, тилоксапол - 1.5 мг, поликватернум-1 - 0.01 мг, 1М раствор хлористоводородной кислоты или 1М раствор натрия гидроксида - до pH 6.0±0.1, вода очищенная - до 1 мл.

2.5 мл - флаконы полимерные вместимостью 5 мл (1) с пробкой-капельницей - пачки картонные (рисунок 5) [1].



Рисунок 5. Тафлопресс Ромфарм – глазные капли

2.2.2. Дизайн исследования

Общая схема исследования (рисунок 6):

- I. Сбор клинического материала у здоровых людей и с заболеваниями глаза;
- II. Метод культурального посева на питательные среды, получение чистых культур бактерий.
- III. Идентификация чистых культур полученных штаммов методом масс-спектрометрии.
- IV. Исследование антагонистических свойств выделенных изолятов, их антибиотикорезистентность и т.д.
- V. Исследование глазных капель на выделенные микроорганизмы.
- VI. Анализ полученных данных.



Рисунок 6 – Общая схема исследования

2.3. Методика сбора материала с конъюнктивы

В рамках данного исследования для сбора клинического материала был применен неинвазивный метод конъюнктивального смыва. Процедура сбора образцов проводилась с соблюдением строгих правил асептики и антисептики, чтобы избежать контаминации материала посторонней микробиотой и обеспечить достоверность полученных результатов.

Для проведения смыва использовался специализированный набор, включающий стерильный ватный тампон, а также пробирку с транспортной средой. В качестве транспортной среды применялась тиогликолевая среда, оптимально сохраняющая жизнеспособность микроорганизмов в течение необходимого времени транспортировки в лабораторию. Выбор тиогликолевой среды обусловлен ее эффективностью в поддержании стабильности микробиологического состава образца, предотвращая как размножение, так и гибель микроорганизмов.

Забор образцов проводился в стерильных условиях врачом-офтальмологом Всероссийского центра глазной и пластической хирургии – Аллоплант. С помощью стерильного ватного тампона производился аккуратный и бережный смыв с поверхности конъюнктивы глаза. После

проведения смыва ватный тампон с собранным материалом немедленно помещался в пробирку с тиогликолевой средой, обеспечивая герметичность и предотвращая потерю или изменение состава образца. Пробирки с образцами маркировались, обеспечивая надлежащую идентификацию и были доставлены в специализированную микробиологическую лабораторию для дальнейшего анализа.

Для обеспечения сравнительного анализа и повышения информативности исследования, протокол забора образцов предусматривал дифференцированный подход к выбору глаз для исследования в зависимости от наличия или отсутствия у пациента глазной патологии. У пациентов без диагностированных глазных заболеваний образцы конъюнктивального смыва брались с обоих глаз, что позволяло оценить вариабельность микробиоты и исключить влияние случайных факторов.

Перед забором образцов была подготовлена транспортная среда – тиогликолевая, обеспечивающая сохранность микрофлоры конъюнктивы в период транспортировки в лабораторию для последующего анализа (рисунок 7).



Рисунок 7. Питательная среда Тиогликолевая (ФБУН Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии, г. Оболенск)

Набор реагентов представляет собой смесь сухих компонентов из расчета, г/л:

1. Панкреатический гидролизат казеина неглубокой степени расщепления сухой – 15,0
2. Дрожжевой экстракт – 5,0
3. Натрия хлорид – 2,5
4. Д-глюкоза – 5,0
5. Натрия тиогликолят – 0,5
6. Натрий углекислый – 0,8 ±0,2
7. Цистеина гидрохлорид – 0,75
8. Агар микробиологический – 0,75

Этапы приготовление Тиогликолевой среды:

1. Мы растворили 31,0 г препарата в 1 л дистиллированной воды;
2. Прокипятили смесь в течение 2 минут;
3. При необходимости можно добавить в горячую среду 0,5 г тиогликолята натрия или 0,3 мл тиогликолевой кислоты;
4. Профильтровали полученную смесь через бумажный фильтр;
5. Разлили готовую среду в стерильные емкости;
6. Стерилизовали среду при температуре 121°C в автоклаве в течение 15 минут;
7. Убедились, что готовая среда имеет pH 7,0 с помощью лакмусовой бумаги [3].

Перед использованием приготовленную тиогликолевую среду охладили до комнатной температуры; она имела характерный желтоватый оттенок. Среда хранилась при температуре от 2 до 8 °C и использовалась в течение 14 суток. Для забора образцов применялись стерильные одноразовые ватные тампоны.

С помощью стерильного тампона осуществлялся конъюнктивальный смыв с внутренней стороны нижнего века, после чего тампон помещался в транспортную среду. При наличии глазной патологии, образец сначала

брался из менее пораженного глаза. Все участники исследования дали информированное согласие на участие и были идентифицированы индивидуальными номерами для статистической обработки данных.

Все полученные материалы были доставлены в бактериологическую лабораторию микробиома человека ФГБОУ ВО БГМУ, в которой осуществлялось культивирование на питательных средах.

2.4. Методика культивирования на питательной среде

Культивирование микроорганизмов – это метод размножения микроорганизмов в определенной питательной среде и в контролируемых лабораторных условиях. Для культивирования микроорганизмов используются различные по составу питательные среды, в которых должны содержаться все вещества, необходимые для роста.

Питательные среды в микробиологии используется для выращивания микроорганизмов в лабораторных условиях. В зависимости от назначения питательную среду делят на универсальные и специальные.

Универсальные среды общего назначения, используются для выращивания многих видов бактерий, также применяются как основа для специальных питательных сред. В свою очередь, специальные среды применяются для получения тех бактерий, которые плохо или совсем не растут на универсальных питательных средах.

Питательные среды для культивирования микроорганизмов делятся также на селективные и элективные. Селективные среды специально созданы для стимулирования роста определенных видов микроорганизмов, а также для подавления роста других видов. Они содержат добавки, такие как антибиотики, кислоты или другие ингредиенты, которые ингибируют рост определенных микроорганизмов, в то время как специфические питательные компоненты поощряют рост желаемых организмов. Элективные среды, в свою очередь, предназначены для создания таких условий, при которых только определенные виды микроорганизмов могут проявить свои

уникальные характеристики или особенности. Они содержат специфические компоненты, которые обеспечивают оптимальное окружение для роста конкретных микроорганизмов, но не обязательно подавляют рост других организмов.

Иначе говоря, основное различие между селективными и элективными питательными средами заключается в том, что селективные среды подавляют рост нежелательных микроорганизмов, тогда как элективные среды создают условия для специфического роста определенных микроорганизмов без подавления других.

В наших исследованиях были использованы такие питательные среды, как Сабуро (Sabouraud Agar), Желточно-солевой агар, Кровяной агар, среда Эндо.

1. Среда Сабуро.

Среда Сабуро представляет собой желтовато-розоватый агар, содержащий пептон, глюкозу и агар-агар. Пептон необходим для роста микроорганизмов, а глюкоза служит для них источником углерода. Сабуро обладает низким уровнем pH (обычно около 5,6), что способствует ингибированию роста бактерий, но одновременно способствует развитию грибков. Она содержит добавки, такие как хлорамфеникол и цефалексин, которые ингибируют рост бактерий. Это обеспечивает оптимальные условия для развития микроскопических грибов и дрожжей (рисунок 8) [3].



Рисунок 8. Питательная среда № 2 ГРМ (Сабуро) (ФБУН Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии, г. Оболенск)

2. Желточно-солевой агар.

Желточно-солевой агар (ЖСА) — твёрдая селективная среда, предназначенная для культивирования стафилококков.

Среда содержит агар, желток куриного яйца и повышенные концентрации хлорида натрия. Высокое содержание хлорида натрия подавляет большинство бактерий, а присутствие желтка выявляет свойственный стафилококкам фермент лецитиназу (рисунок 9) [3].



Рисунок 9. Питательная среда для выделения стафилококков сухая (Солевой агар - М) производства НПО «Микроген»

3. Кровяной агар.

Питательная среда Кровяной агар используется для культивирования и дифференциации различных микроорганизмов, особенно для изоляции и идентификации бактерий, которые способны вызывать гемолиз (разрушение красных кровяных клеток). Кровяной агар относится к дифференциальным питательным средам. В состав питательной среды входят такие основные компоненты как агар-агар, пептон, экстракт телячей или овечьей крови (добавляется для демонстрации гемолитических свойств бактерий), натрий хлорид (регулирует осмотическое давление среды) (рисунок 10) [3].

На Кровяном агаре культивируются различные микроорганизмы, включая различные виды стрептококков и стафилококков. Эти микроорганизмы могут проявлять различные типы гемолиза на питательной среде, что позволяет проводить их дифференциацию на основе их воздействия на эритроциты. Например, альфа-гемолитические бактерии вызывают частичное разрушение эритроцитов, что приводит к образованию зеленоватых зон вокруг колоний, а бета-гемолитические бактерии вызывают полное разрушение эритроцитов и образуют ярко окрашенные зоны вокруг колоний на питательной среде.



Рисунок 10. Питательный агар для культивирования микроорганизмов сухой (ГРМ-АГАР) (ФБУН Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии, г. Оболенск)

4. Среда Эндо.

Среда Эндо – это селективная и дифференциальная среда, используемая для выращивания и диагностики грамотрицательных бактерий, особенно колiformных бактерий. Среда Эндо используется для выявления и различения микроорганизмов, таких как *E. coli* и других энтеробактерий, основываясь на их метаболических характеристиках – их способности ферментировать лактозу. Среда Эндо содержит следующие компоненты: пептон, лактоза, динатрия фосфат, кислотный фуксин, служащий для дифференциации между лактозоположительными и лактозоотрицательными бактериями, а также литий и сульфид натрия (дополнительные компоненты, помогающие в дифференциации бактерий) (рисунок 11) [3].



Рисунок 11. Питательная среда для выделения энтеробактерий сухая (агар Эндо-ГРМ) (ФБУН Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии, г. Оболенск)

После приготовление питательных сред идет процесс бактериологического посева образцов с поверхности глаза на твердую питательную среду в чашке Петри с использованием бактериологической петли. Чашку нужно взять в левую руку, поддерживая дно одной стороной с помощью указательного (I) и среднего (II) пальцев, а другой стороной - безымянным (IV) и мизинцем (V). Крышку чашки Петри надо слегка приоткрыть, чтобы обеспечить доступ для петли, фиксировав указательным

(I) и средним (II) или указательным (I) и безымянным (III) пальцами. Взятие образца происходит так: небольшое количество образца втирают в поверхность питательной среды у края чаши с помощью бактериальной петли. Линию инокуляции начинают с места, где находится образец. Бактериальную петлю кладут плоско на питательную среду, чтобы избежать царапин, и проводят движения по всей среде или по секторам, предварительно разделив дно чаши на равные части. После проведения штрихов чашку закрывают и наносят надпись с номером образца, а затем помещают в термостат крышкой вниз.

2.5. Масс-спектрометрия

Масс-спектрометрия – это метод анализа веществ, который основан на измерении массы и заряда ионов, образующихся при ионизации компонентов исследуемого образца.

В бактериологических лабораториях масс-спектрометрия широко используется для точной идентификации микроорганизмов, вплоть до видового уровня. Один из применяемых методов – MALDI-TOF MS, который позволяет генерировать ионы из крупных биомолекул (белков, пептидов, ДНК) с помощью лазерного воздействия на специальную матрицу. Образовавшиеся ионы разделяются в анализаторе в зависимости от их скорости движения, которая обратно пропорциональна массе. Анализируя траекторию и время пролета ионов от места ионизации до детектора, можно определить их скорость и соотношение массы к заряду (m/z).

При использовании чистой культуры микроорганизма или его экстрактов формируется уникальный масс-спектр, отражающий таксономические характеристики – род, вид или даже штамм. Специальное биоинформационное программное обеспечение позволяет интерпретировать полученные спектры и идентифицировать микроорганизмы как в чистых, так и в смешанных культурах.

Идентификация основана на сопоставлении масс-спектров исследуемых образцов с референсными спектрами из баз данных, поставляемых производителями оборудования для MALDI-TOF MS. Если спектры совпадают, это позволяет отнести микроорганизм к определенной таксономической группе.



Рисунок 12 – Масс-спектрометр Autof MS (Китай)

Процесс идентификации микроорганизмов на MALDI-TOF масс-спектрометре включает следующие этапы:

1. Нанесение образца, содержащего белки микроорганизмов, на специальную пластину, соответствующую конфигурации MALDI-TOF масс-спектрометра;
2. Обработка образца раствором матрицы для инкапсуляции белков микроорганизмов и последующего образования ионизированных пептидов при лазерном облучении;
3. Установка пластины с обработанным образцом в прибор MALDI-TOF масс-спектрометра (рисунок 13);
4. Ввод информации о происхождении образца микроорганизма (например, идентификационный номер) в программное обеспечение управления масс-спектрометром;

5. Запуск процесса измерения и анализа полученных масс-спектров с использованием биоинформационических методов для определения таксономической принадлежности изучаемых микроорганизмов.



Рисунок 13 – Работа на масс-спектрометре Autof MS

2.6. Модифицированный диско-диффузионный метод при определении влияния глазных капель на микроорганизмы

Диско-диффузионный метод (метод диффузии в агар с дисками) – это широко используемый микробиологический подход для оценки чувствительности микроорганизмов к антибиотикам. Его принцип основан на диффузии антибактериального препарата из пропитанного им бумажного диска в питательную среду, засеянную исследуемым микроорганизмом.

В нашем исследовании мы использовали модифицированный диско-диффузионный метод, где вместо дисков с антибиотиками, на чашку с питательной средой наносили по 10 мкл 5 разных глазных капель, которые назначаются при глаукоме.

Сначала готовят бактериальную суспензию (инокулум). Для приготовления инокулума используется метод прямого суспендирования колоний в стерильном изотоническом растворе до плотности 0,5 по стандарту мутности МакФарланда, что приблизительно соответствует нагрузке 1-2 x 10⁸ КОЕ/мл (для *Escherichia coli*).

Стерильной бактериологической петлей необходимо собрать колонии, выросшие на неселективном агаре в течение 16-20 ч. Суспендировать

полученный материал в стерильном изотоническом растворе и тщательно перемешать до получения однородной мутности.

Довести плотность бактериальной суспензии до 0,5 по стандарту мутности МакФарланда путем добавления в суспензию микробной массы или разбавления ее стерильным изотоническим раствором.

Плотность суспензии может быть определена путем визуального сравнения со стандартом мутности 0,5 по МакФарланду. Сравнение приготовленной суспензии со стандартом следует проводить на белом фоне с черными линиями.

Оптимально бактериальную суспензию следует нанести на агар в течение 15 минут, но не позже, чем через 60 минут после ее приготовления.

1. Инокуляция чашек с агаром

Для оценки чувствительности бактерий к глазным каплям следует использовать заранее приготовленный агар Мюллера-Хинтон (МХА).

Перед инокуляцией необходимо убедиться, что чашки с агаром достигли комнатной температуры.

Стандартное количество инокулума, наносимого на поверхность агара, составляет 100-200 мкл. Бактериальную суспензию наносят пипеткой в центр чашки. Затем стерильным шпателем аккуратно распределяют по всей поверхности, вращая чашку. После нанесения дать агару подсохнуть 5-10 мин перед нанесением глазных капель. Далее на чашку с питательной средой наносили по 10 мкл 5 разных глазных капель, которые назначаются при глаукоме. Расстояние между каплями должно быть 1,5-2 см. После нанесения необходимо дать каплям подсохнуть, чтобы минимизировать риск растекания капель по чашке, при помещении в термостат.

Инкубировали в термостате при температуре 37 °C 24-48 часов.

2.7. Метод перпендикулярных штрихов для определения антагонистической активности бактерий

В современной лабораторной практике применяется множество методов определения антагонистической активности, различающихся по сложности выполнения, скорости проведения, воспроизводимости и точности результатов. Среди диффузионных методов отсроченного антагонизма наиболее распространен метод перпендикулярных штрихов, отличающийся простотой исполнения и наглядностью результатов. Он позволяет визуализировать подавление роста тест-культуры под действием штамма-антагониста.

Принцип метода:

1. Посев штамма-антагониста – на поверхность агара в чашке Петри наносят штриховую культуру исследуемого микроорганизма и инкубируют при оптимальной для него температуре (30°C для мезофилов, 37°C для термофилов) в течение 24–48 часов. За это время производимые ингибиторные соединения диффундируют в агар;

2. Посев тест-культуры – перпендикулярно к выросшему штриху антагониста подсевают экспоненциальную культуру тест-штамма (например, *E. coli*), слегка затрагивая край зоны роста;

3. Вторая инкубация – чашку выдерживают в условиях, благоприятных для тест-культуры, после чего оценивают степень ингибирования по размеру зоны отсутствия роста возле штриха антагониста.

Контроль и вариации метода

- В качестве контроля используют параллельный посев тест-культуры на среду без антагониста.
- На одной чашке можно тестировать несколько тест-штаммов, что позволяет определить спектр антагонистической активности.
- Среда должна поддерживать рост как антагониста, так и тест-микроорганизмов.

- Инкубацию проводят в аэробных или, при необходимости, в анаэробных условиях (с использованием анаэростата).

Критические параметры

- Толщина агарового слоя – поскольку она влияет на диффузию ингибиторов, чашки должны быть строго горизонтальными, а объем среды – одинаковым во всех повторностях.
- Ограничения метода – он лучше выявляет штаммы, производящие низкомолекулярные ингибиторы, которые быстрее диффундируют в агар.
- Недостаток – использование единой среды для антагониста и тест-культуры, что не всегда оптимально для обоих микроорганизмов, особенно если их питательные потребности различаются.

Несмотря на некоторые ограничения, метод перпендикулярных штрихов остается популярным благодаря простоте и информативности при скрининге антагонистических свойств микроорганизмов [2].

2.8. Статистический анализ

На графиках представлены средние арифметические значения из n числа повторностей (где $n \geq 10$) и их стандартные отклонения. Для сравнения независимых выборок, подчиняющихся закону нормального распределения, использовали параметрический критерий Стьюдента, значения t-критерия находили для 95 % уровня значимости.

Результаты обработаны с использованием стандартных пакетов программы Microsoft Excel 2010.

Распределение наличия/отсутствия микроорганизмов в двух сравниваемых группах рассматривали с помощью пакета программы R-Studio Version 1.2.1335.

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

3.1. Микроорганизмы, выделенные при исследовании микробиоты поверхности глаза

С помощью бактериологического посева на питательных средах были выделены 50 различных изолятов (29 у контрольной и 21 у опытной группы), которые были идентифицированы масс-спектрометром. В результате были получены чистые культуры 10 видов микроорганизмов, относящиеся к 5 родам: *Staphylococcus*, *Corynebacterium*, *Enterococcus*, *Bacillus* и *Micrococcus*.

На рисунке показаны чашки Петри с выросшими культурами микроорганизмов (рисунок 14).

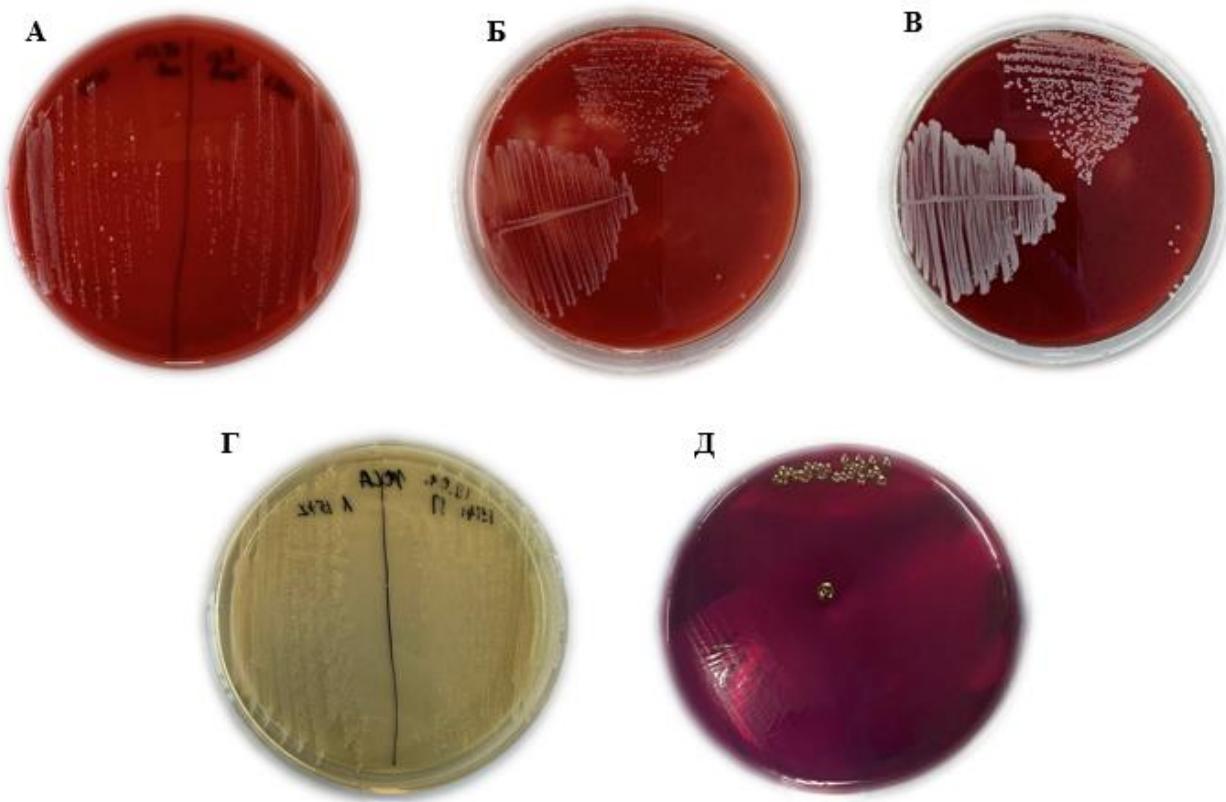


Рисунок 14 – А-В – Бактериальная культура на кровяном агаре; Г – Бактериальная культура на желточно-солевом агаре; Д – Бактериальная культура на среде Эндо

Исследования показали, что у здоровой группы обнаруживались только *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus warneri* и *Micrococcus spp.* (рисунок 15).

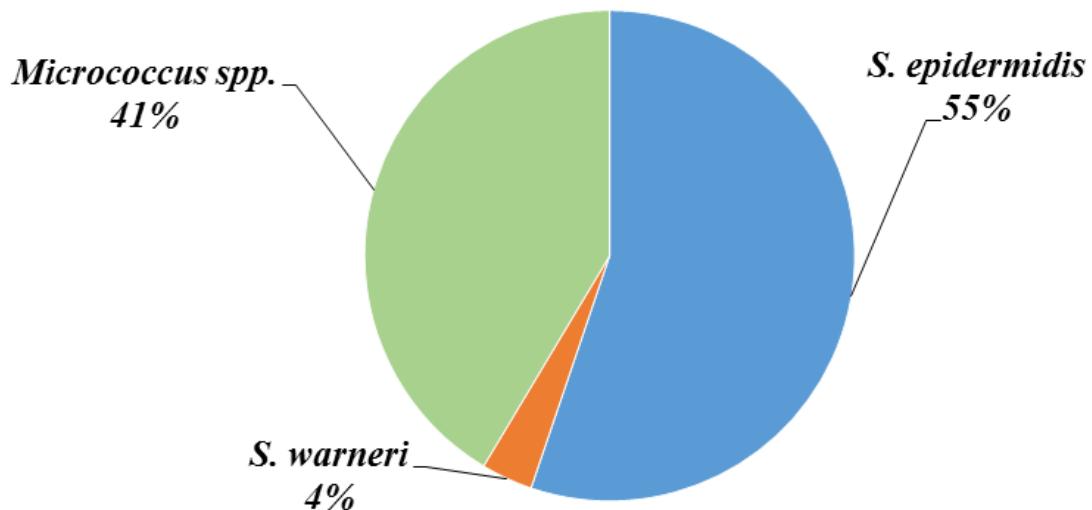


Рисунок 15 – Доля каждого вида из всех высеванных изолятов при бактериологическом посеве у здоровой контрольной группы

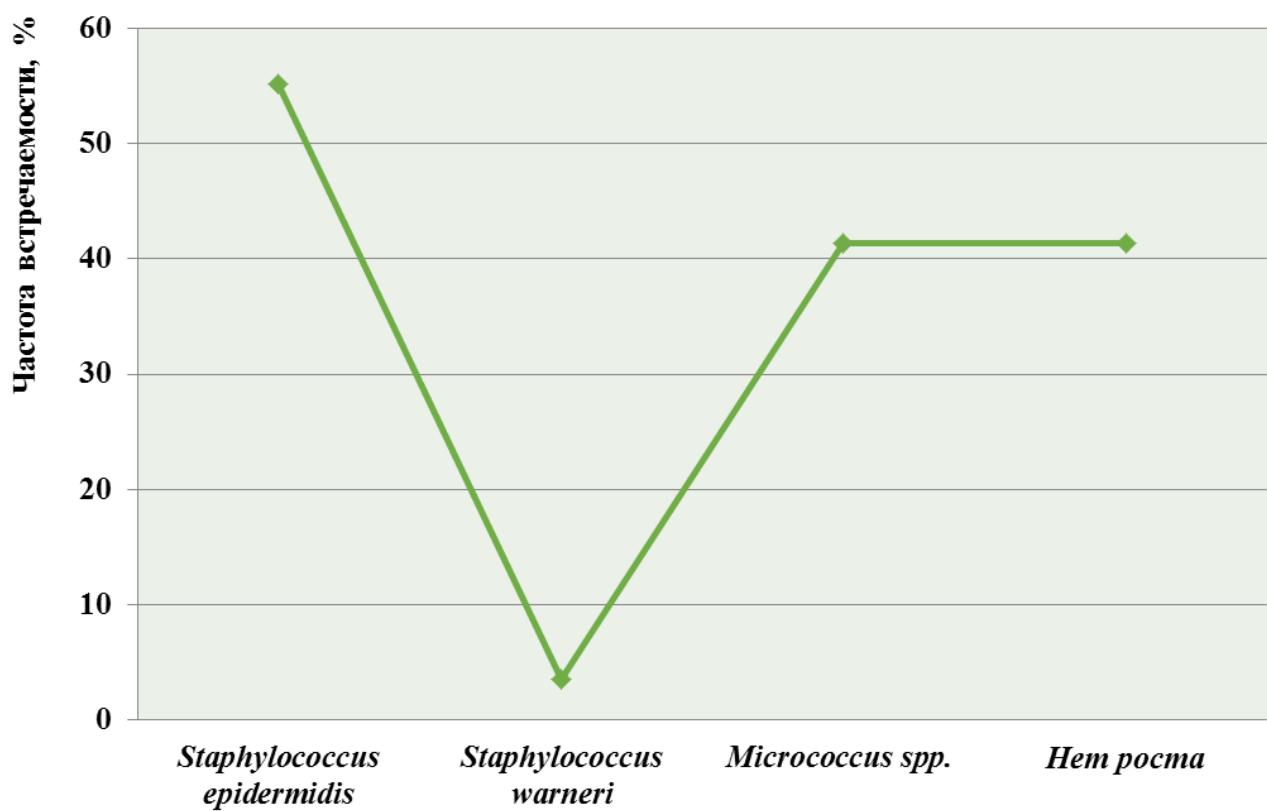


Рисунок 16 – Частота встречаемости разных микроорганизмов у здоровой контрольной группы

При бактериальном посеве у здоровой группы были обнаружены 3 вида микроорганизмов. Примечательно, что *Micrococcus* spp. выселялся у 41,4% исследуемых из здоровой группы людей, *Staphylococcus epidermidis* у 55,1 % и *Staphylococcus warneri* – 3,5%. Также у 41,4% исследуемых при бактериальном посеве роста микроорганизмов не было обнаружено (рисунок 16). При этом из всех полученных изолятов доля *Staphylococcus epidermidis* была больше всего – до 55 %, затем *Micrococcus* spp. – также до 41 % и *Staphylococcus warneri* – 4 % (рисунок 15).

У исследуемой группы больных были обнаружены 8 видов микроорганизмов: *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Bacillus megaterium*, *Staphylococcus lugdunensis*, *Enterococcus casseliflavus*, *Enterococcus faecium*, *Corynebacterium amycolatum* (рисунок 17).

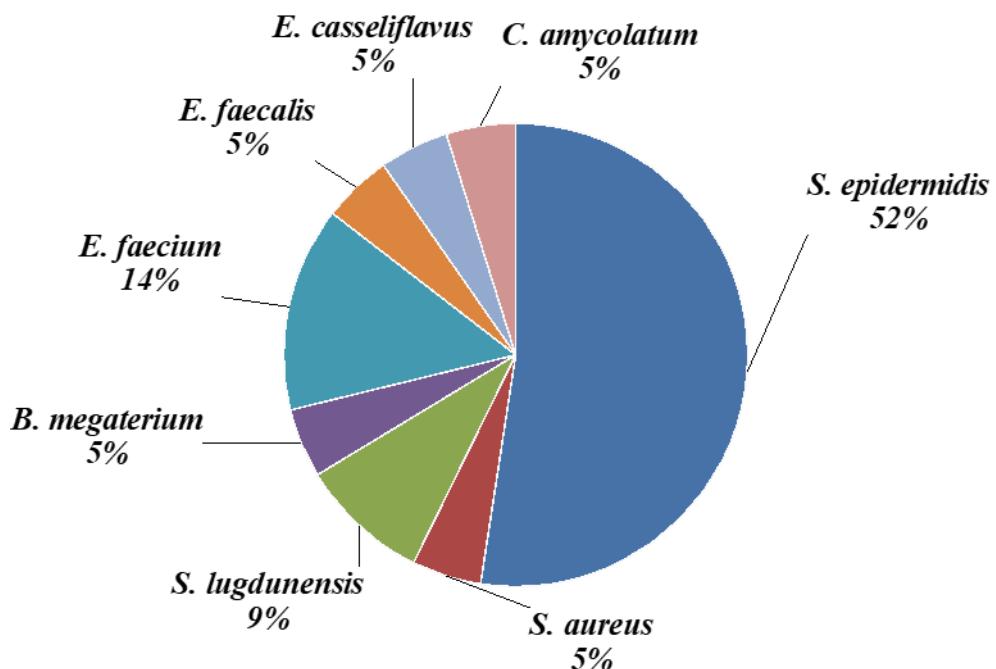


Рисунок 17 – Доля каждого вида из всех высаженных изолятов при бактериологическом посеве у пациентов с глаукомой

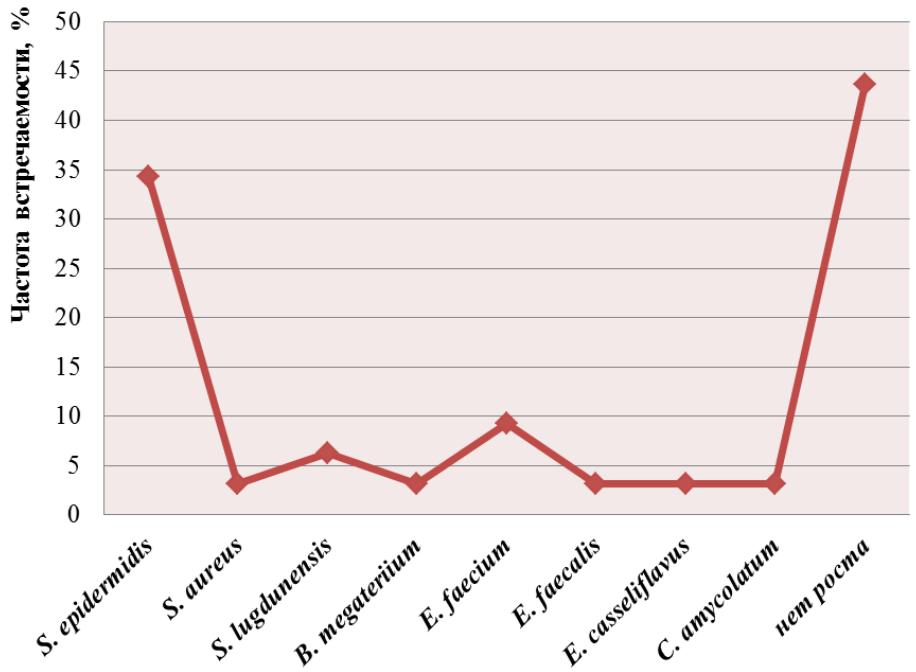


Рисунок 18 – Частота встречаемости разных микроорганизмов у пациентов с глаукомой

Примечательно, что *S. epidermidis* выселялся в 34,3% исследуемых пациентов с глаукомой, *S. aureus* – 3,1%, *S. lugdunensis* – 6,2%, *B. megaterium* – 3,1%, *E. faecium* – 9,3%, *E. faecalis* – 3,1%, *E. casseliflavus* – 3,1%, *C. amycolatum* – 3,1%. Также у 43,7% исследуемых при бактериальном посеве роста микроорганизмов не было обнаружено (рисунок 17).

При сравнении полученных результатов видно, что *S. epidermidis* занимает большую долю бактерий из всех выделенных изолятов как в контрольной, так и в исследуемой группе (рисунок 19).

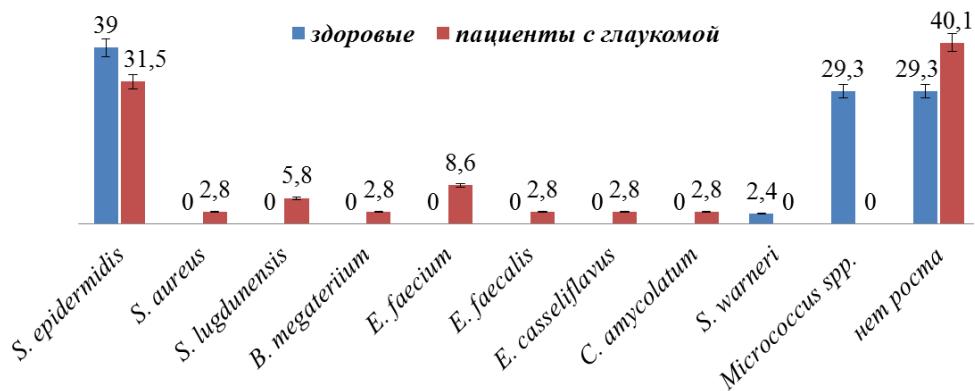


Рисунок 19 – Сравнение доли каждого вида из всех высеванных изолятов при бактериологическом посеве у двух исследуемых групп

Также часто встречаемости *S. epidermidis* была самой высокой в обоих группах, однако у здоровых встречался чаще. Рост микроорганизмов отсутствовал в обоих группах примерно на одинаковом уровне (рисунок 20).

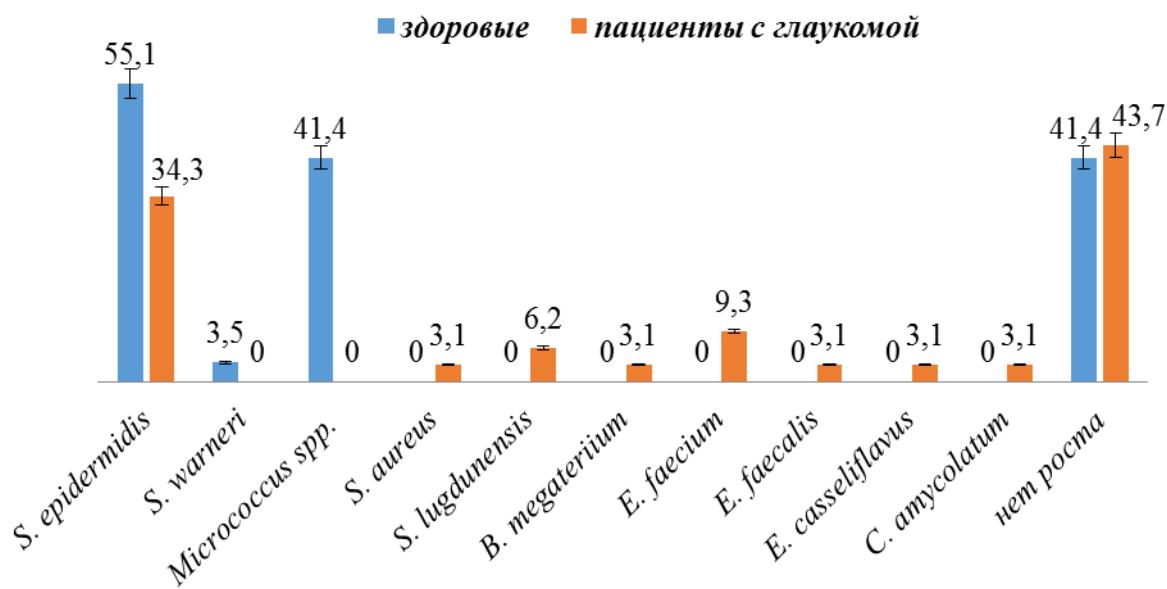


Рисунок 20 – Сравнение частоты встречаемости каждого вида и отсутствия роста при бактериологическом посеве у двух исследуемых групп

S. epidermidis – коагулазонегативный стафилококк (КНС), в норме колонизирующий всю поверхность кожи человека, долгое время рассматривался как комменсал [36], не продуцирующий факторов патогенности, характерных для коагулазопозитивного *Staphylococcus aureus*, и имеющий ограниченное клиническое значение. Однако в последние годы к бактериям этой группы усилилось внимание в связи с их признанной ролью резервуаров генов антибиотикорезистентности и возбудителей нозокомиальных инфекций [66].

Микробиоты конъюнктивы, кожи и верхних дыхательных путей схожи и представлены преимущественно грамположительными бактериями, среди которых преобладают КНС [21]. Считается, что *S. epidermidis*, наряду с другими КНС, играет позитивную роль, предотвращая колонизацию конъюнктивы более патогенным *S. aureus* [53]. В то же время *S. epidermidis*

становится одним из наиболее частых возбудителей оппортунистических инфекций глаза, включая конъюнктивит, кератит и эндофталмит [21, 67, 80].

Micrococcus spp. — это род грамположительных, сферических бактерий, широко распространенных в окружающей среде, включая почву, воду, воздух, а также на коже и слизистых оболочках человека. Обычно они считаются комменсалами или сапрофитами, и в норме не вызывают заболеваний у здоровых людей. Однако, в редких случаях, при ослабленном иммунитете или наличии имплантированных медицинских устройств, некоторые виды *Micrococcus* spp. могут проявлять оппортунистическую патогенность и вызывать инфекции, такие как бактериемия, пневмония или инфекции катетеров.

Staphylococcus aureus — это вид грамположительных бактерий, относящихся к роду *Staphylococcus*. Являются факультативными анаэробами. Коагулазо-положительные, что является отличительным признаком от большинства других стафилококков.

В исследовании непальскими учеными 276 здоровых глаз *S. aureus* выделился в норме — около 20 % у здоровых глаз людей без признаков инфекции. Тем самым исследователи пришли к выводу о том, что *S. aureus* является частью естественной микрофлоры конъюнктивы, но особого внимания требует лишь при клинических симптомах или высоких титрах [77].

Staphylococcus warneri — коагулазо-негативный стафилококк, обитающий на коже и слизистых оболочках, включая глаза. При исследовании учеными 36 образцов конъюнктивы, *S. warneri* был выявлен в 14 % образцов, наряду с *S. epidermidis* и *S. haemolyticus*. Общее количество бактерий со слизи конъюнктивы не превышало ~20 КОЕ на мазок, что считается нормальным уровнем. Это показывает, что *S. warneri* входит в состав нормальной микрофлоры глазной поверхности, присутствуя у значимой доли здоровых людей, но не вызывает патологию [58].

Энтерококки — это группа широко распространённых грамположительных факультативно-анаэробных бактерий, насчитывающая более 40 описанных видов [86]. Эти микроорганизмы обычно встречаются в кишечнике человека и животных, на поверхности растений и в молочных продуктах [61]. Тем не менее, некоторые виды становятся всё более частыми возбудителями инфекций: на долю *Enterococcus faecalis* и *E. faecium* приходится большинство энтерококковых инфекций у человека, тогда как другие, например *E. casseliflavus*, также могут выступать патогенами. Помимо кишечника и других традиционных локализаций, известно, что *E. faecalis* регулярно обнаруживается в конъюнктиве здоровых людей и может быть частью нормальной микрофлоры глазной поверхности [48]. В то же время *E. faecium* и *E. casseliflavus* выделяются с поверхности конъюнктивы значительно реже, хотя имеются данные, подтверждающие их присутствие — особенно *E. casseliflavus*, который может колонизировать глазную поверхность и служить источником инфекции при определённых условиях [85].

Bacillus megaterium редко вызывает инфекции у человека. Эта грамположительная палочковидная бактерия обычно не считается патогенной или обладает низкой вирулентностью. Большинство случаев наблюдалось у пациентов с ослабленным иммунитетом из-за хирургических вмешательств или травм [37].

Виды *Corynebacterium* являются преобладающим членом микробной флоры кожи и слизистых оболочек. Они представляют собой бесспоровые плеоморфные неразветвленные грамположительные бациллы. Они являются факультативно анаэробными, и некоторые из штаммов обладают миколовой кислотой в своей клеточной стенке, что делает их кислотоустойчивыми [31]. В большинстве случаев патогенные возможности этого организма недооцениваются и игнорируются как загрязнитель. При определённых условиях (например, иммунодефицит, травма) может вызывать инфекции, как описано в отдельных клинических случаях. *Corynebacterium amycolatum*

был определен Коллинзом в 1988 году и считается флорой кожи человека [25]. *C. amycolatum* легко произрастает на обычных питательных средах с образованием негемолитических сухих белых непрозрачных колоний на 5% овечьей крови агара, каталазоположительного с 3% перекисью водорода, гидролизует крахмал, ферментирует глюкозу, мальтозу, сахарозу и обладает пиразинамидной активностью [19].

Все полученные данные были обработаны с помощью пакета программы R-Studio Version 1.2.1335, для выявления распределения наличия или отсутствия микроорганизмов в обоих сравниваемых группах.

Как видно на графике *S. epidermidis* имеет равномерное распределение в обоих группах. То есть такое распределение говорит о том, что *S. epidermidis* не ассоциирован с глаукомой (рисунок 21).

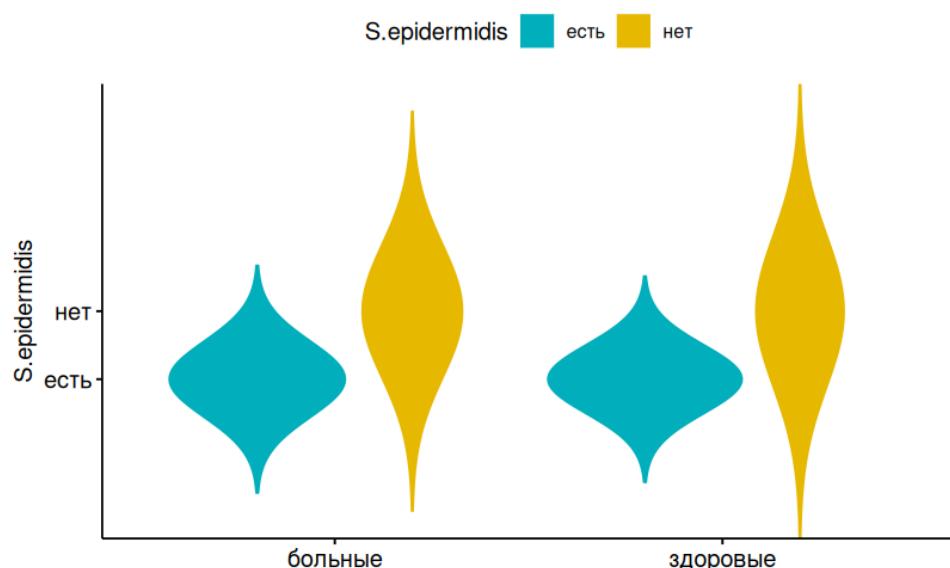


Рисунок 21 – Распределение наличия *S. epidermidis* в двух сравниваемых группах с помощью пакета R-Studio Version 1.2.1335

Также на графике *B. megaterium* имеет равномерное распределение в обоих группах, лишь встречается единичный случай идентификации данного вида у пациента с глаукомой. Однако такой единичный случай является статистически незначимым. Таким образом, по данным программы R-Studio Version 1.2.1335 *B. megaterium* не ассоциирован с глаукомой (рисунок 22).

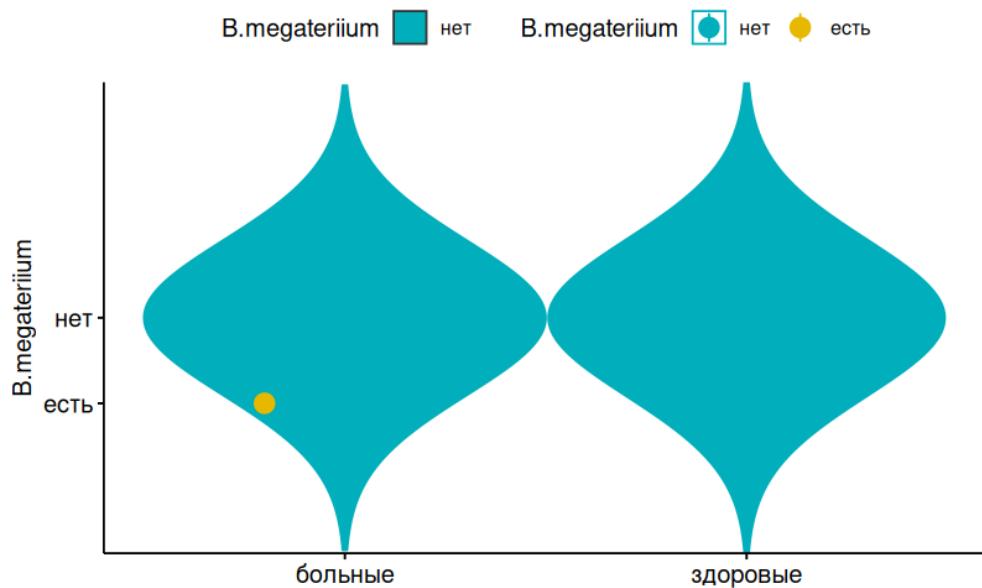


Рисунок 22 – Распределение наличия *B. megaterium* в двух сравниваемых группах с помощью пакета R-Studio Version 1.2.1335

Подобное распределение и у *C. amyclolatum* – лишь встречается единичный случай идентификации данного вида у пациента с глаукомой. Однако такой единичный случай является статистически незначимым. Таким образом, по данным программы R-Studio Version 1.2.1335 *B. megaterium* не ассоциирован с глаукомой (рисунок 23).

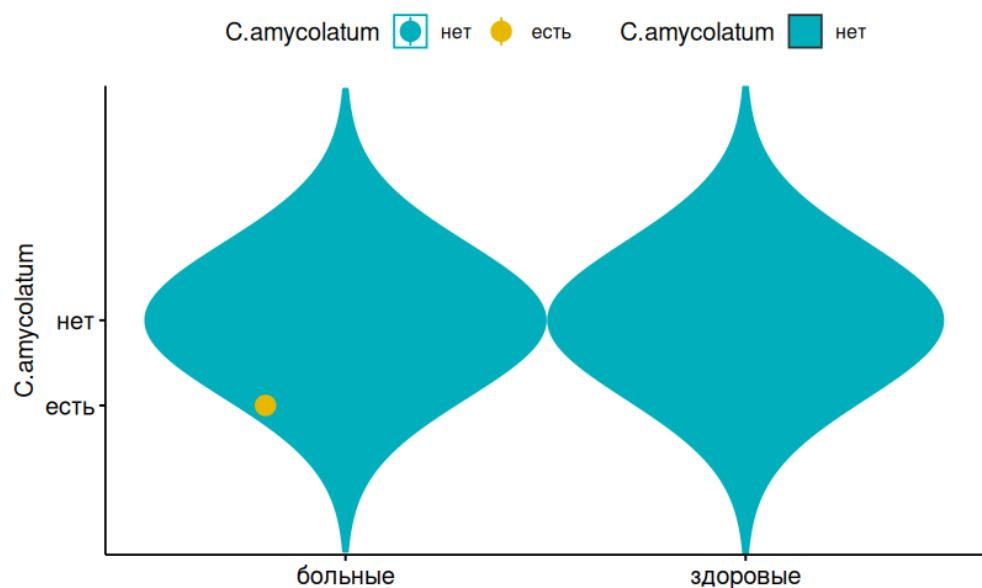


Рисунок 23 – Распределение наличия *C. amyclolatum* в двух сравниваемых группах с помощью пакета R-Studio Version 1.2.1335

Подобное распределение и у *E. casseliflavus* – лишь встречается единичный случай идентификации данного вида у пациента с глаукомой. Однако такой единичный случай является статистически незначимым. Таким образом, по данным программы R-Studio Version 1.2.1335 *B. megaterium* не ассоциирован с глаукомой (рисунок 24).

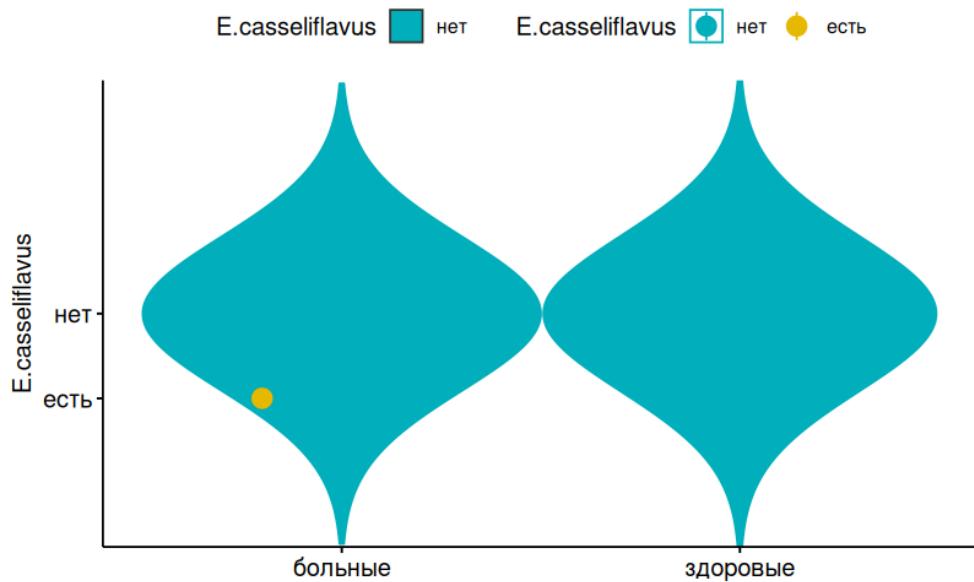


Рисунок 24 – Распределение наличия *E. casseliflavus* в двух сравниваемых группах с помощью пакета R-Studio Version 1.2.1335

Такое же распределение и для *E. faecalis* (рисунок 25).

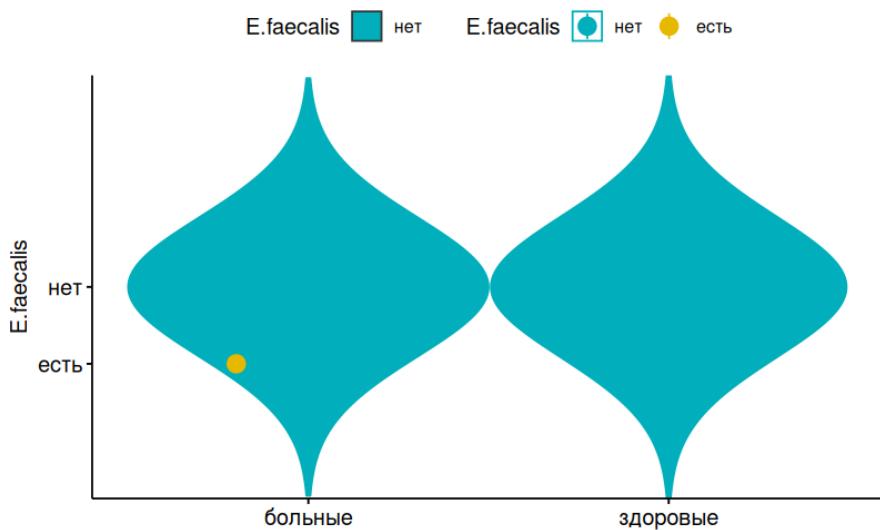


Рисунок 25 – Распределение наличия *E. faecalis* в двух сравниваемых группах с помощью пакета R-Studio Version 1.2.1335

Для *S. aureus* описан единичный для группы пациентов с глаукомой, что также статистически незначимо (рисунок 26).

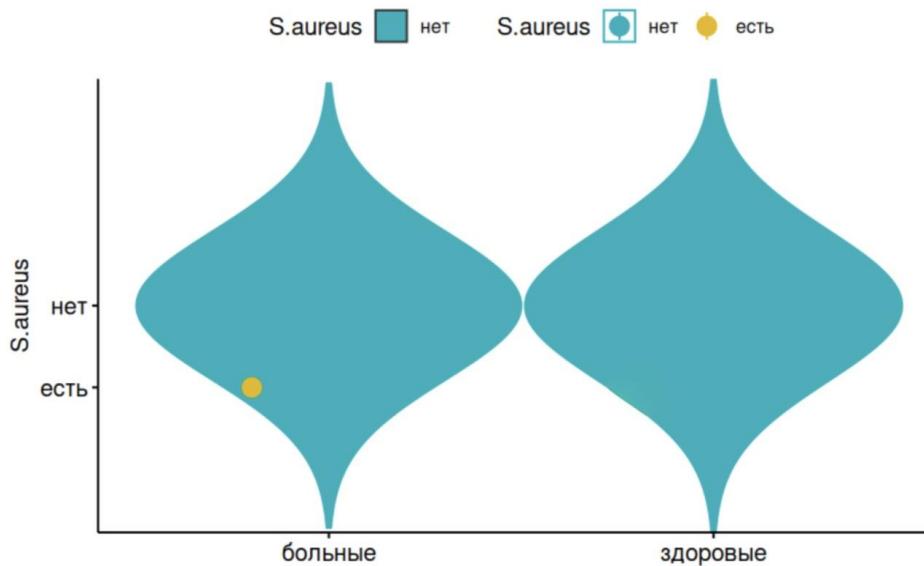


Рисунок 26 – Распределение наличия *S. aureus* в двух сравниваемых группах с помощью пакета R-Studio Version 1.2.1335

Для *S. warneri* также описан единичный случай, но для группы здоровых людей (рисунок 27).

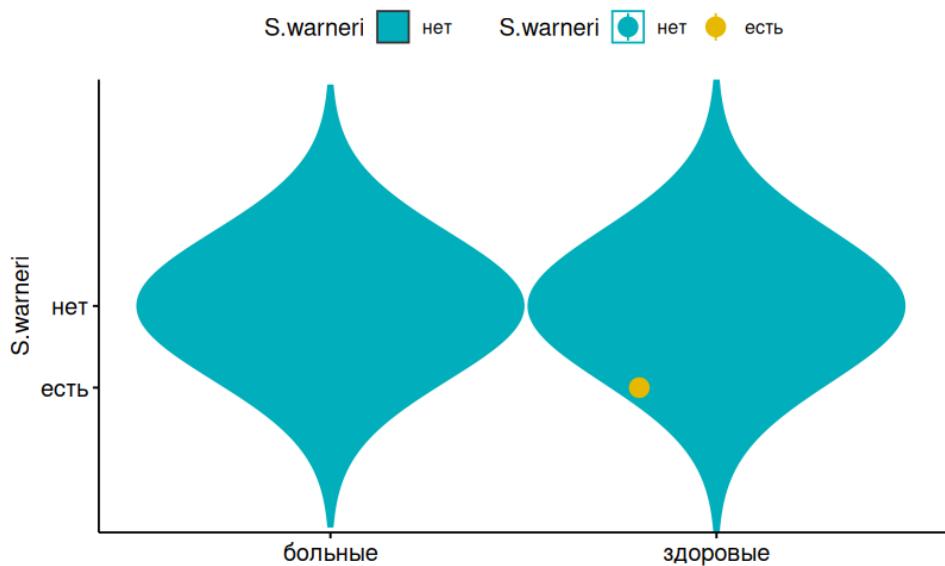


Рисунок 27 – Распределение наличия *S. warneri* в двух сравниваемых группах с помощью пакета R-Studio Version 1.2.1335

Для последних трех видов программа R-Studio показывает значимое распределение. *E. faecium* не встречается в группе здоровых людей и статистически значимо коррелирует с глаукомой (рисунок 28).

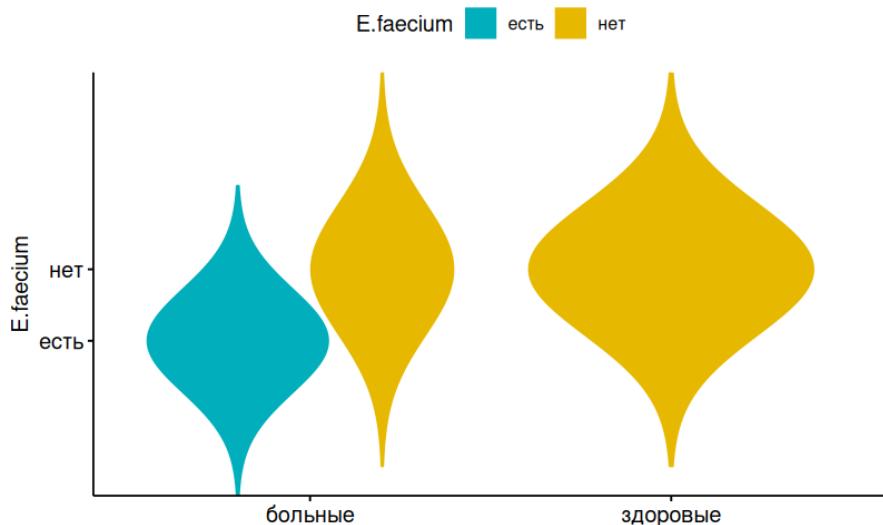


Рисунок 28 – Распределение наличия *E. faecium* в двух сравниваемых группах с помощью пакета R-Studio Version 1.2.1335

Micrococcus spp. встречается наоборот только в группе здоровых людей и статистически значимо коррелирует со здоровым микробиомом глаз (рисунок 29).

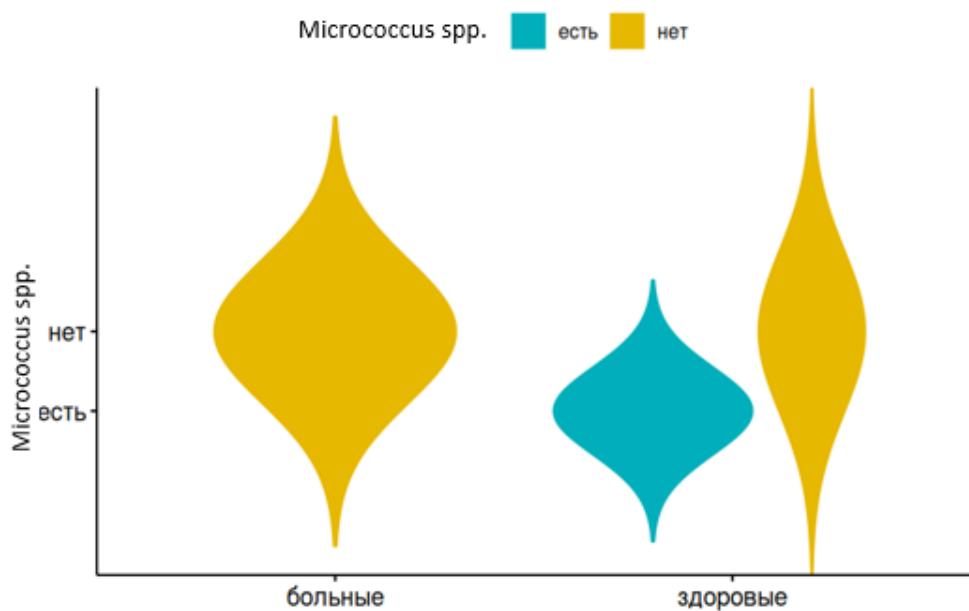


Рисунок 29 – Распределение наличия *Micrococcus spp.* в двух сравниваемых группах с помощью пакета R-Studio Version 1.2.1335

S. lugdunensis также не встречается в группе здоровых людей и статистически значимо коррелирует с глаукомой (рисунок 30).

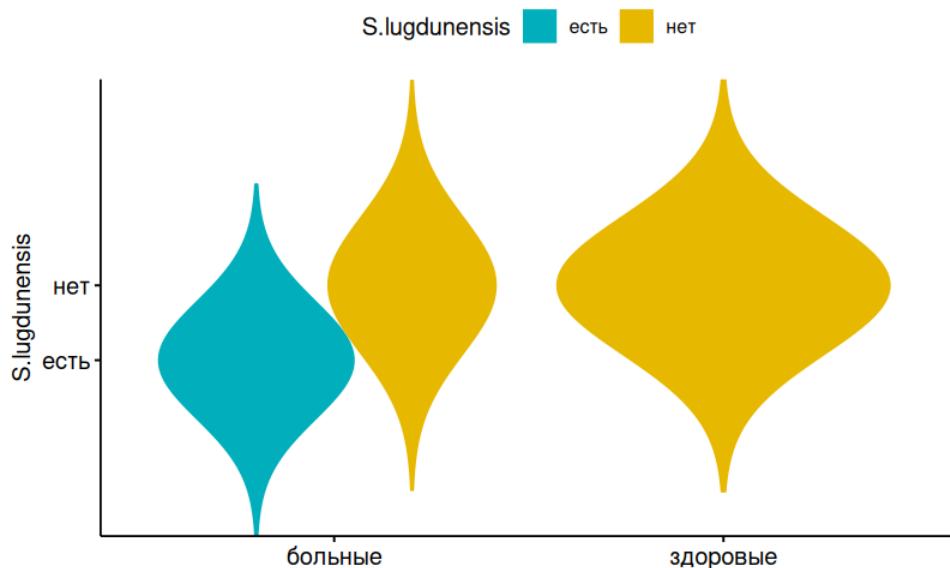


Рисунок 30 – Распределение наличия *S. lugdunensis* в двух сравниваемых группах с помощью пакета R-Studio Version 1.2.1335

Таким образом, с помощью пакета программы R-Studio выявлено, что виды *S. lugdunensis* и *E. faecium* ассоциированы с глаукомой, а *Micrococcus* spp. ассоциирован со здоровым микробиомом глаз.

3.2. Влияние глазных капель для лечения глаукомы на чистые культуры микроорганизмов

Было исследовано влияние лечебных глазных капель, используемых при терапии глаукомы на чистые культуры, выделенных микроорганизмов при помощи модифицированного диско-диффузационного метода.

Для удобства все используемые препараты были пронумерованы: 1 – Таурин; 2 – Тимолол-ДИА; 3. – Дорзокулин; 4 – Пилокарпин Реневал; 5 – Тафлопресс Ромфарм.

На рисунке 31 и таблице 1 показано влияние препаратов на разные штаммы *S. epidermidis* и *Micrococcus* spp.

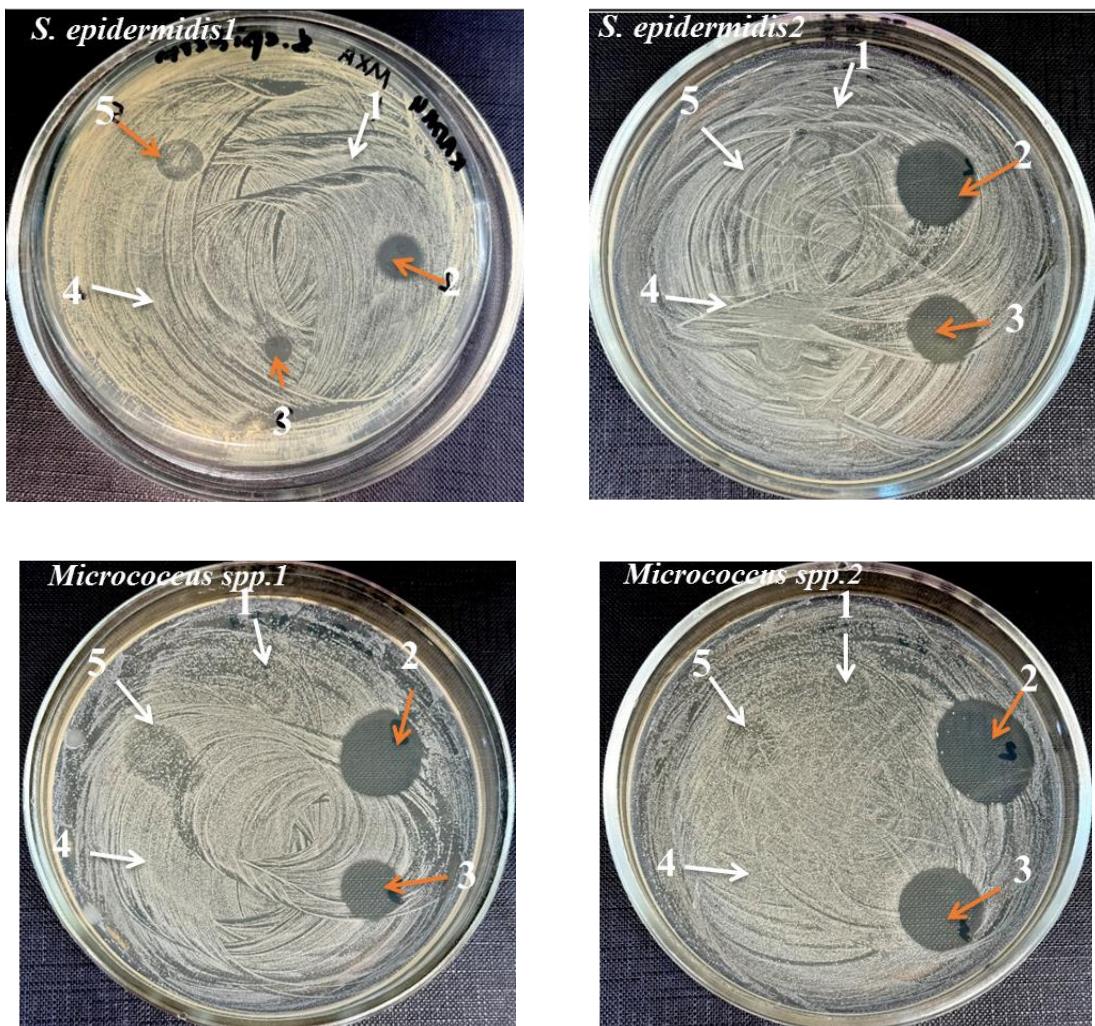


Рисунок 31 – Результаты исследования чувствительности штаммов *S. epidermidis* и *Micrococcus* spp. к различным глазным каплям

Таблица 1 – Результаты исследования чувствительности микроорганизмов к глазным каплям

	Штаммы	Глазные капли				
		1.	2.	3.	4.	5.
1	<i>S. epidermidis</i> 1	-	+	+	-	+
2	<i>S. epidermidis</i> 2	-	+	+	-	-
3	<i>Micrococcus</i> spp.1	-	+	+	-	-
4	<i>Micrococcus</i> spp.2	-	+	+	-	-

При исследовании влияния глазных капель для лечения глаукомы на чистые культуры микроорганизмов обнаружено, что штаммы *S. epidermidis*

от разных пациентов чувствительны к глазным каплям Тимололу и Дорзокулину, при этом штамм *S. epidermidis* 1 имеет меньшие зоны ингибирования роста, что говорит о том, что данные препараты могут по-разному действовать на разные штаммы бактерий. Наименьшую эффективность против эпидермального стафилококка проявил препарат под номером №5 (Тафлопресс), только у штамма *S. epidermidis* 1 заметна четкая зона ингибирования. Совсем себя не проявили препараты №1 (Таурин) и 4 (Пилокарпин Реневал). Для *Micrococcus* spp. результаты получились аналогичными.

При проведении исследования с *E. faecium* было выявлено, что микроорганизм также, как *S. epidermidis* и *Micrococcus* spp. чувствителен к препаратам Тимолол и Дорзокулин. *S. lugdunensis* никак не проявил свою чувствительность к данным препаратам (рисунок 32 и таблица 2).

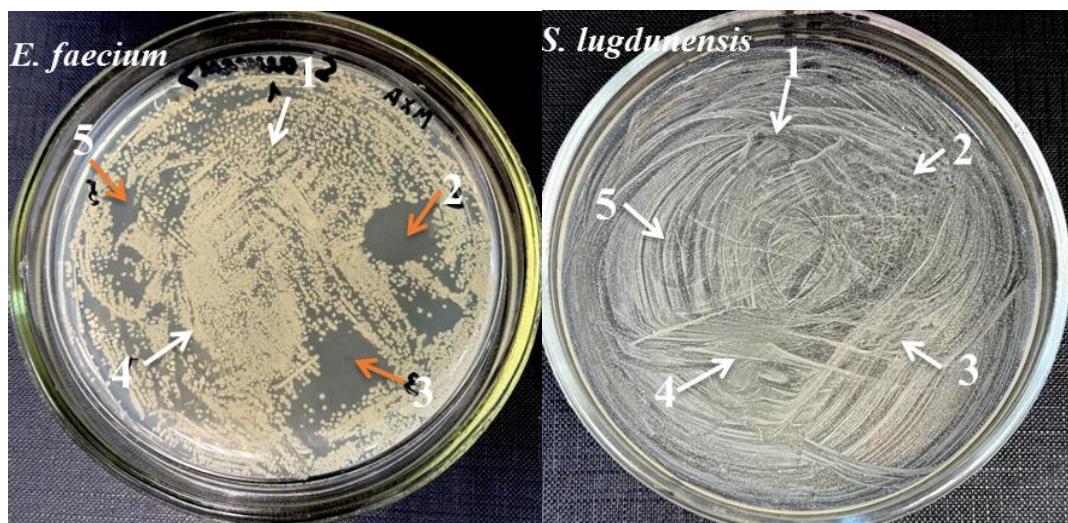


Рисунок 32 – Результаты исследования чувствительности *E. faecium* и *S. lugdunensis* к глазным каплям

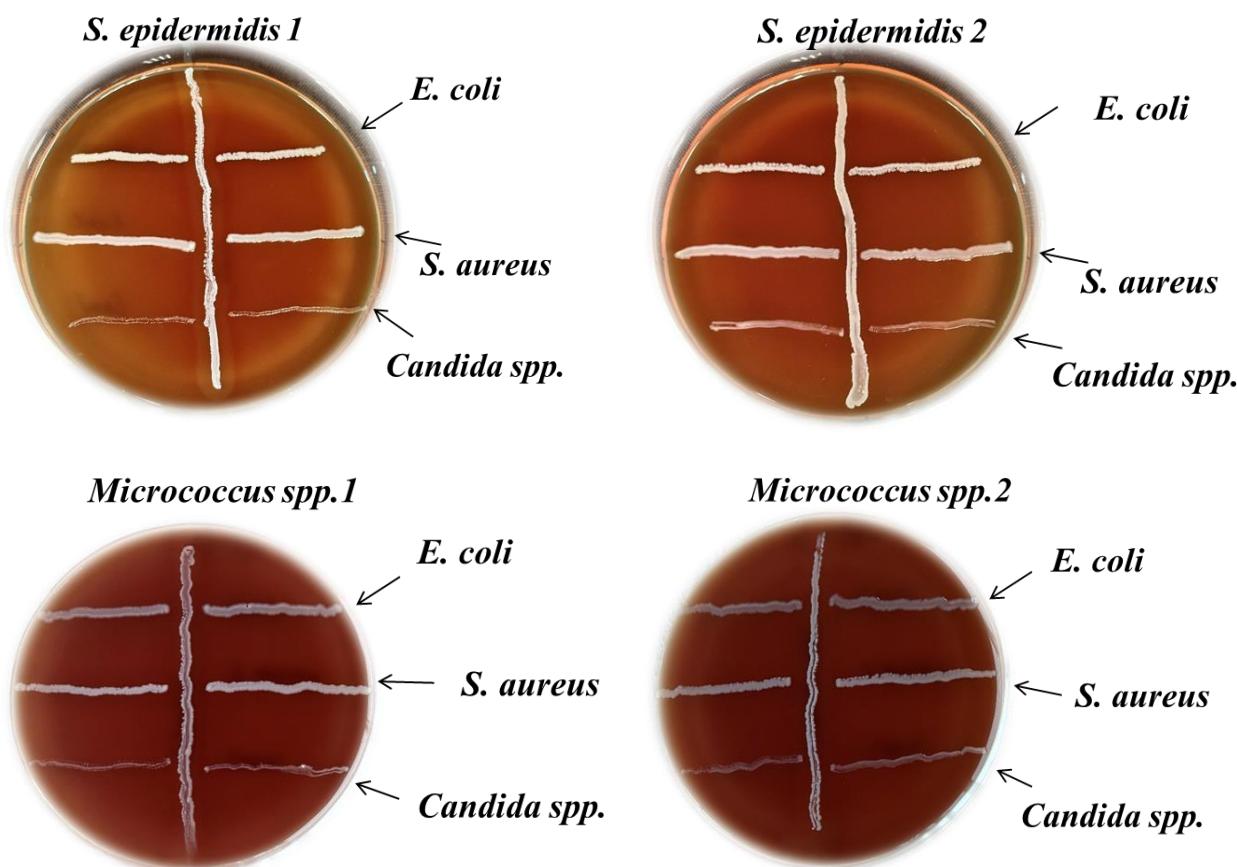
Таблица 2 – Результаты исследования чувствительности микроорганизмов к глазным каплям

	Виды бактерий	Глазные капли				
		1.	2.	3.	4.	5.
1.	<i>E. faecium</i>	-	+	+	-	+
2.	<i>S. lugdunensis</i>	-	-	-	-	-

Тимолол является метаболическим средством из фармакотерапевтической группы, а дорзокулин – противоглаукомный препарат – ингибитор карбоангидразы. Эти препараты по фармакологическому действию не относятся к антибактериальным или асептическим, однако в нашем исследовании был обнаружен такой эффект.

3.3. Исследование антагонистических свойств микроорганизмов

Выбранный нами метод был направлен на изучение антагонистической активности выделенных в большинстве случаев разных штаммов *S. epidermidis* и *Micrococcus spp.*, видам *S. lugdunensis* и *E. faecium* по отношению к тест-штаммам *Escherichia coli* и *S. aureus*, *Candida spp.* (рисунок 33 и таблица 3).



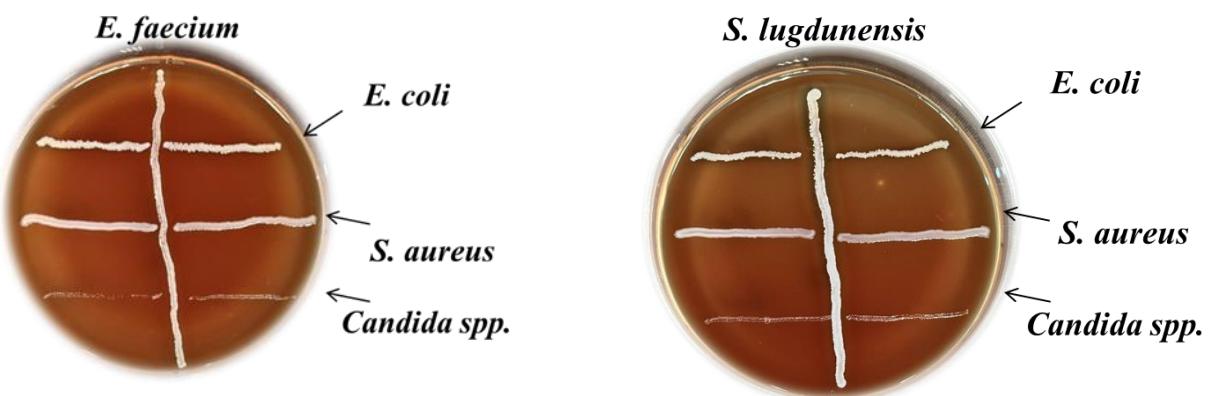


Рисунок 33 – Результаты исследования антигенистических свойств микроорганизмов

Таблица 3 – Результаты исследования антигенистических свойств микроорганизмов

	Исследуемые штаммы	Зона ингибирования тест-штамма, мм / Штаммы-антагонисты		
		<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>	<i>Candida spp.</i>
1.	<i>S. epidermidis</i> 1	3	4	1
2.	<i>S. epidermidis</i> 2	3	2	1
3.	<i>Micrococcus</i> spp.1	1	1	2
4.	<i>Micrococcus</i> spp.2	2	1	2
5.	<i>E. faecium</i>	2	2	2
6.	<i>S. lugdunensis</i>	2	2	2

При исследовании антигенистических отношений в ассоциации из близкородственных бактерий между исследуемыми штаммами и тест-культурой *S. aureus* показано, что антигенистическая активность микроорганизмов выражена слабо. Хотя в литературе есть информация о том, что регуляции в условиях межмикробных отношений подвержен не только межродовой, но и внутриродовой антагонизм. На примере отношений между антагонистом *S. aureus* и тест-культурой *S. hominis* [2]. Также

антагонистическая активность слабо выражена с тест-культурой *E. coli* и *Candida* spp.

Слабовыраженная антагонистическая активность также наблюдается у штаммов *Micrococcus* spp. и *E. faecium*.

Таким образом, исследуемые микроорганизмы не обладают антагонистическими свойствами к исследуемым тест-штаммам.

ВЫВОДЫ

1. Выделены 50 бактериальных изолятов у 32 пациентов с диагнозом глаукома и 29 здоровых людей с помощью бактериологического исследования мазков с поверхности конъюнктивы.
2. Были идентифицированы 10 видов микроорганизмов: *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus megaterium*, *Staphylococcus lugdunensis*, *Enterococcus casseliflavus*, *Enterococcus faecium*, *Corynebacterium amycolatum*, *Staphylococcus warneri*, *Micrococcus* spp.
3. Обнаружена корреляционная связь между видами *Staphylococcus lugdunensis* и *Enterococcus faecium* и глаукомой, а *Micrococcus* spp. ассоциированы со здоровым микробиомом глаза.
4. Обнаружен антибактериальный эффект глазных противоглаукомных капель Тимолол-диа 0,5% и Дорзокулина на *Staphylococcus epidermidis*, *Micrococcus* spp. и *Enterococcus faecium*.
5. Показана слабо выраженная антагонистическая активность штаммов *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus lugdunensis*, *Enterococcus faecium* и *Micrococcus* spp. с тест-культурами *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Candida* spp.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Глаза имеют собственную микробиоту, которая зависит от общего состояния организма человека и его иммунного статуса. Наше исследование показало изменения в составе микробиоты глаза при глаукоме. Статистически значимыми оказались виды *Staphylococcus lugdunensis* и *Enterococcus faecium*. Однако размер нашей выборки недостаточен для точных результатов. В перспективе необходимо увеличить как количество пациентов, так и контрольной здоровой группы. Необходимо тщательно подбирать здоровую группу сравнения, например, подбор здоровых людей по медицинскому заключению, исключение каких-либо офтальмопатологий в анамнезе семьи и т.д. Исследуемая группа пациентов также должна быть рассмотрена более тщательно. Возможно, необходимо исследовать еще и репрезентативную независимую выборку неродственных людей.

Доказано, что микробиота глаз подвержена влиянию и кишечной микробиоты в связи с изменениями в иммунной системе человека. Считается, что 2-5 % людей с воспалительными заболеваниями кишечника имеют проблемы со зрением. Возможно, необходимо исследовать у пациентов с глаукомой и микробиоту кишечника.

Таким образом, при доказательстве роли тех или иных микроорганизмов в развитии глаукомы станет возможным корректировка глазного микробиома, что потенциально в будущем можно будет использовать в стратегии лечения заболевания. Понимание микробиома здоровых людей и пациентов с глаукомой может помочь исследователям и врачам в инновационных подходах к поддержанию здоровья глаз.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс] / Министерство здравоохранения Российской Федерации. – URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/> (дата обращения: 07.04.2025).
2. Иркитова А.Н., Яценко Е. С. Оптимизация метода определения антагонистической активности пробиотических бактерий // Технологии пищевой и перерабатывающей промышленности АПК – продукты здорового питания. – 2017. – Т. 19. – № 5. – С. 113-117.
3. Питательные среды для диагностики [Электронный ресурс] / ФБУН «ГНЦ ПМБ». – Раздел сайта. – URL: <https://obolensk.org/services/nutrient-media/diagnostics/chapters> (дата обращения: 12.02.2024).
4. Резбаева Г.Н, Бабушкин А.Э., Оренбуркина О.И., Гимранова И.А. Связь развития и прогрессирования различной офтальмопатологии с состоянием микробиома кишечника // РМЖ. Клиническая офтальмология. – 2023. – №4. – С. 219-224.
5. Age-Related Eye Disease Study Research Group The Age-Related Eye Disease Study (AREDS): Design implications. AREDS report no. 1 // *Controlled Clinical Trials*. – 1999. – Т. 20. – №. 6. – С. 573–600.
6. Al Owaifeer A.M., Al Taisan A.A. The Role of Diet in Glaucoma: A Review of the Current Evidence // *Ophthalmology and Therapy*. – 2018. – Т. 7. – №. 1. – С. 19–31.
7. Allam V.S.R.R., Patel V.K., De Rubis G. и др. Exploring the role of the ocular surface in the lung-eye axis: Insights into respiratory disease pathogenesis // *Life Sciences*. – 2024. – Т. 349. – С. 122730.
8. Artemniak-Wojtowicz D., Kucharska A.M., Pyrżak B. Obesity and chronic inflammation crosslinking // *Central European Journal of Immunology*. – 2020. – Т. 45. – №. 4. – С. 461–468.

9. Belser J.A., Rota P.A., Tumpey T.M. Ocular tropism of respiratory viruses // *Microbiology and Molecular Biology Reviews*. – 2013. – Т. 77. – №. 2. – С. 144–156.
10. Best K.T., Lee F.K., Knapp E. и др. Deletion of NFKB1 enhances canonical NF-kappaB signaling and increases macrophage and myofibroblast content during tendon healing // *Scientific Reports*. – 2019. – Т. 9. – С. 10926.
11. Bosco A., Inman D.M., Steele M.R. и др. Reduced retina microglial activation and improved optic nerve integrity with minocycline treatment in the DBA/2J mouse model of glaucoma // *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. – 2008. – Т. 49. – №. 4. – С. 1437–1446. doi:10.1167/iovs.07-1337.
12. Campagnoli L.I.M., Varesi A., Barbieri A. и др. Targeting the gut-eye axis: an emerging strategy to face ocular diseases // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2023. – Т. 24. – №. 17. – С. 13338. doi:10.3390/ijms241713338.
13. Carpineto P., Di Filippo E.S., Aharrh Gnama A. и др. MicroRNA Expression in Subretinal Fluid in Eyes Affected by Rhegmatogenous Retinal Detachment // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2023. – Т. 24. – №. 3. – С. 3032. doi:10.3390/ijms24033032.
14. Cheleuitte-Nieves C., Gulvik C.A., Humrighouse B.W. и др. Draft Reference Genome Sequence of *Corynebacterium mastitidis* 16-1433, Isolated from a Mouse // *Genome Announcements*. – 2018. – Т. 6. – №. 8. – С. e00050-18. doi:10.1128/genomeA.00050-18.
15. Chen H., Cho K.S., Vu T.H.K. и др. Commensal microflora-induced T cell responses mediate progressive neurodegeneration in glaucoma // *Nature Communications*. – 2018. – Т. 9. – С. 3209. doi:10.1038/s41467-018-05681-9.
16. Chen S., Wang N., Xiong S., Xia X. The correlation between primary open-angle glaucoma (POAG) and gut microbiota: A pilot study towards predictive, preventive, and personalized medicine // *The EPMA Journal*. – 2023. – Т. 14. – №. 4. – С. 539–552. doi:10.1007/s13167-023-00336-2.

17. Chen S., Wang Y., Liu Y. и др. Dysbiosis of gut microbiome contributes to glaucoma pathogenesis // *MedComm—Future Medicine*. – 2022. – Т. 1. – №. 2. – С. e28. doi:10.1002/mef2.28.
18. Chew E.Y. Does Diet Play a Role in Glaucoma? // *Ophthalmology*. – 2023. – Т. 130. – №. 6. – С. 563–564. doi:10.1016/j.ophtha.2023.02.014.
19. Cox F.E.G., Kreier J.P., Wakelin D. (ред.) Topley & Wilson's Microbiology and Microbial Infections. Volume 5: Parasitology. 9th ed. – 1998. – xxxiv, 701 с.
20. Cristofori F., Dargenio V.N., Dargenio C. и др. Anti-Inflammatory and Immunomodulatory Effects of Probiotics in Gut Inflammation: A Door to the Body // *Frontiers in Immunology*. – 2021. – Т. 12. – С. 578386. doi:10.3389/fimmu.2021.578386.
21. Dave S.B., Toma H.S., Kim S.J. Changes in ocular flora in eyes exposed to ophthalmic antibiotics // *Ophthalmology*. – 2013. – Т. 120. – №. 5. – С. 937–941. doi:10.1016/j.ophtha.2012.11.005.
22. Dekaboruah E., Suryavanshi M.V., Chettri D., Verma A.K. Human microbiome: an academic update on human body site specific surveillance and its possible role // *Archives of Microbiology*. – 2020. – Т. 202. – С. 2147–2167. doi:10.1007/s00203-020-01931-x.
23. Deng Y., Qiao L., Du M. и др. Age-related macular degeneration: Epidemiology, genetics, pathophysiology, diagnosis, and targeted therapy // *Genes & Diseases*. – 2022. – Т. 9. – №. 1. – С. 62–79. doi:10.1016/j.gendis.2021.02.009.
24. Dixit K., Chaudhari D., Dhotre D. и др. Restoration of dysbiotic human gut microbiome for homeostasis // *Life Sciences*. – 2021. – Т. 278. – С. 119622. doi:10.1016/j.lfs.2021.119622.
25. Dolin R., Bennett J.E., Mandell G.L. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. – 2005. – С. 1727–3662.
26. Doulberis M., Papaefthymiou A., Polyzos S.A. и др. Association between Active Helicobacter pylori Infection and Glaucoma: A Systematic Review

and Meta-Analysis // *Microorganisms*. – 2020. – Т. 8. – №. 6. – С. 894. doi:10.3390/microorganisms8060894.

27. Drewry M.D., Challa P., Kuchtey J.G. и др. Differentially expressed microRNAs in the aqueous humor of patients with exfoliation glaucoma or primary open-angle glaucoma // *Human Molecular Genetics*. – 2018. – Т. 27. – №. 7. – С. 1263–1275. doi:10.1093/hmg/ddy040.

28. Ekici E., Moghimi S. Advances in understanding glaucoma pathogenesis: a multifaceted molecular approach for clinician scientists // *Molecular Aspects of Medicine*. – 2023. – Т. 94. – С. 101223. doi:10.1016/j.mam.2023.101223.

29. Ezzati Amini E., Moradi Y. Association between Helicobacter pylori infection and primary open-angle glaucoma: A systematic review and meta-analysis // *BMC Ophthalmology*. – 2023. – Т. 23. – С. 374. doi:10.1186/s12886-023-03111-z.

30. Fleckenstein M., Keenan T.D.L., Guymer R.H. и др. Age-related macular degeneration // *Nature Reviews Disease Primers*. – 2021. – Т. 7. – С. 31. doi:10.1038/s41572-021-00265-2.

31. Funke G., von Graevenitz A., Clarridge J.E. и др. Clinical microbiology of coryneform bacteria // *Clinical Microbiology Reviews*. – 1997. – Т. 10. – №. 1. – С. 125–159.

32. Garcia-Bermudez M.Y., Freude K.K., Mouhammad Z.A. и др. Glial Cells in Glaucoma: Friends, Foes, and Potential Therapeutic Targets // *Frontiers in Neurology*. – 2021. – Т. 12. – С. 624983. doi:10.3389/fneur.2021.624983.

33. Gazerani P. Probiotics for Parkinson’s Disease // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2019. – Т. 20. – №. 17. – С. 4121. doi:10.3390/ijms20174121.

34. Gong H., Zhang S., Li Q. и др. Gut microbiota compositional profile and serum metabolic phenotype in patients with primary open-angle glaucoma // *Experimental Eye Research*. – 2020. – Т. 191. – С. 107921. doi:10.1016/j.exer.2020.107921.

35. Gong H., Zeng R., Li Q. и др. The profile of gut microbiota and central carbon-related metabolites in primary angle-closure glaucoma patients // *International Ophthalmology*. – 2022. – Т. 42. – №. 6. – С. 1927–1938. doi:10.1007/s10792-021-02190-5.
36. Grice E.A. The skin microbiome // *Nature Reviews Microbiology*. – 2011. – Т. 9. – №. 4. – С. 244–253. doi:10.1038/nrmicro2537.
37. Guo J., Chen J., Sun X. Bacillus megaterium infection presenting as pulmonary alveolar proteinosis, a case report // *BMC Infectious Diseases*. – 2024. – Т. 24. – С. 868. doi:10.1186/s12879-024-09713-2.
38. Hernández-Zulueta J., Bolaños-Chang A.J., Santa Cruz-Pavlovich F.J. и др. Microbial dynamics in ophthalmic health: exploring the interplay between human microbiota and glaucoma pathogenesis // *Medicina (Kaunas)*. – 2024. – Т. 60. – №. 4. – С. 592. doi:10.3390/medicina60040592.
39. Hou K., Wu Z.X., Chen X.Y. и др. Microbiota in health and diseases // *Signal Transduction and Targeted Therapy*. – 2022. – Т. 7. – №. 1. – С. 135. doi:10.1038/s41392-022-00974-4.
40. Huang D., Heath Jeffery R.C., Aung-Htut M.T. и др. Stargardt disease and progress in therapeutic strategies // *Ophthalmic Genetics*. – 2022. – Т. 43. – №. 1. – С. 1–26. doi:10.1080/13816810.2021.1966053.
41. Huang L., Hong Y., Fu X. и др. The role of the microbiota in glaucoma // *Molecular Aspects of Medicine*. – 2023. – Т. 94. – С. 101221. doi:10.1016/j.mam.2023.101221.
42. Huang X., Ye Z., Cao Q. и др. Gut microbiota: A new target for preventing and treating of glaucoma // *Experimental Eye Research*. – 2023. – Т. 228. – С. 109407. doi:10.1016/j.exer.2023.109407.
43. Huang Y., Wang Z., Ma H. и др. Dysbiosis and Implication of the Gut Microbiota in Diabetic Retinopathy // *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. – 2021. – Т. 11. – С. 646348. doi:10.3389/fcimb.2021.646348.
44. Jiang S., Kametani M., Chen D.F. Adaptive Immunity: New Aspects of Pathogenesis Underlying Neurodegeneration in Glaucoma and Optic

Neuropathy // *Frontiers in Immunology*. – 2020. – Т. 11. – С. 65. doi:10.3389/fimmu.2020.00065.

45. Kang J.M., Tanna A.P. Glaucoma // *Medical Clinics of North America*. – 2021. – Т. 105. – №. 3. – С. 493–510. doi:10.1016/j.mcna.2021.01.004.

46. Kaur G., Singh N.K. The Role of Inflammation in Retinal Neurodegeneration and Degenerative Diseases // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2021. – Т. 23. – №. 1. – С. 386. doi:10.3390/ijms23010386.

47. Kaur S., Patel B.C.K., Collen A., Malhotra R. The microbiome and the eye: a new era in ophthalmology // *Eye (London)*. – 2025. – Т. 39. – №. 3. – С. 436–448. doi:10.1038/s41433-024-03517-z.

48. Kim J.K., Nam K.Y., Chung I.Y. и др. Emerging Enterococcus isolates in postoperative endophthalmitis by selection pressure of fluoroquinolones: an 11-year multicenter and experimental study // *Emerging Microbes & Infections*. – 2020. – Т. 9. – №. 1. – С. 1892–1899. doi:10.1080/22221751.2020.1810134.

49. Kountouras J., Mylopoulos N., Boura P. и др. Relationship between Helicobacter pylori infection and glaucoma // *Ophthalmology*. – 2001. – Т. 108. – №. 3. – С. 599–604. doi:10.1016/S0161-6420(00)00598-4.

50. Li Z., Liang H., Hu Y. и др. Gut bacterial profiles in Parkinson's disease: A systematic review // *CNS Neuroscience & Therapeutics*. – 2023. – Т. 29. – №. 1. – С. 140–157. doi:10.1111/cns.13990.

51. Lin H.C., Chien C.W., Hu C.C. и др. Comparison of comorbid conditions between open-angle glaucoma patients and a control cohort: a case-control study // *Ophthalmology*. – 2010. – Т. 117. – №. 11. – С. 2088–2095. doi:10.1016/j.ophtha.2010.03.003.

52. Lin Y., Jiang B., Cai Y. и др. The global burden of glaucoma: findings from the global burden of disease 2019 study and predictions by bayesian age-period-cohort analysis // *Journal of Clinical Medicine*. – 2023. – Т. 12. – №. 5. – С. 1828. doi:10.3390/jcm12051828.

53. Lina G., Boutite F., Tristan A. и др. Bacterial competition for human nasal cavity colonization: role of staphylococcal agr alleles // *Applied and Environmental Microbiology*. – 2003. – Т. 69. – №. 1. – С. 18–23. doi:10.1128/AEM.69.1.18-23.2003.
54. Luo W., Skondra D. Implication of gut microbiome in age-related macular degeneration // *Neural Regeneration Research*. – 2023. – Т. 18. – №. 12. – С. 2699–2700. doi:10.4103/1673-5374.373687.
55. Macanian J., Sharma S.C. Pathogenesis of Glaucoma // *Encyclopedia*. – 2022. – Т. 2. – №. 4. – С. 1803–1810. doi:10.3390/encyclopedia2040124.
56. Magistrelli L., Amoruso A., Mogna L. и др. Probiotics May Have Beneficial Effects in Parkinson’s Disease: In vitro Evidence // *Frontiers in Immunology*. – 2019. – Т. 10. – С. 969. doi:10.3389/fimmu.2019.00969.
57. Marshall H., Berry E.C., Torres S.D. и др. Association between body mass index and primary open angle glaucoma in three cohorts // *American Journal of Ophthalmology*. – 2023. – Т. 245. – С. 126–133. doi:10.1016/j.ajo.2022.08.006.
58. Matysiak A., Kabza M., Karolak J.A. и др. Characterization of Ocular Surface Microbial Profiles Revealed Discrepancies between Conjunctival and Corneal Microbiota // *Pathogens*. – 2021. – Т. 10. – С. 405. doi:10.3390/pathogens10040405.
59. Mead B., Tomarev S. Extracellular vesicle therapy for retinal diseases // *Progress in Retinal and Eye Research*. – 2020. – Т. 79. – С. 100849. doi:10.1016/j.preteyeres.2020.100849.
60. Narula N., Kassam Z., Yuan Y. и др. Systematic Review and Meta-analysis: Fecal Microbiota Transplantation for Treatment of Active Ulcerative Colitis // *Inflammatory Bowel Diseases*. – 2017. – Т. 23. – №. 10. – С. 1702–1709. doi:10.1097/MIB.0000000000001228.
61. Pasquaroli S., Di Cesare A., Vignaroli C. и др. Erythromycin- and copper-resistant Enterococcus hirae from marine sediment and co-transfer of erm(B) and tcrB to human Enterococcus faecalis // *Diagnostic Microbiology and*

Infectious Disease. – 2014. – Т. 80. – №. 1. – С. 26–28.
doi:10.1016/j.diarmicrobio.2014.06.002.

62. Pellegrini C., Antonioli L., Calderone V. и др. Microbiota-gut-brain axis in health and disease: is nlrp3 inflammasome at the crossroads of microbiota-gut-brain communications? // *Progress in Neurobiology*. – 2020. – Т. 191. – С. 101806. doi:10.1016/j.pneurobio.2020.101806.

63. Petrillo F., Pignataro D., Lavano M.A. и др. Current evidence on the ocular surface microbiota and related diseases // *Microorganisms*. – 2020. – Т. 8. – №. 7. – С. 1033. doi:10.3390/microorganisms8071033.

64. Pezzino S., Sofia M., Greco L.P. и др. Microbiome dysbiosis: a pathological mechanism at the intersection of obesity and glaucoma // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2023. – Т. 24. – №. 2. – С. 1166. doi:10.3390/ijms24021166.

65. Porcari S., Benech N., Valles-Colomer M. и др. Key determinants of success in fecal microbiota transplantation: from microbiome to clinic // *Cell Host & Microbe*. – 2023. – Т. 31. – №. 5. – С. 712–733. doi:10.1016/j.chom.2023.03.020.

66. Prola K. Coagulase-negative staphylococci patho-genomics // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2019. – Т. 20. – №. 5. – С. e1215. doi:10.3390/ijms20051215.

67. Rogers K.L., Fey P.D., Rupp M.E. Coagulase-negative staphylococcal infections // *Infectious Disease Clinics of North America*. – 2009. – Т. 23. – №. 1. – С. 73–98. doi:10.1016/j.idc.2008.10.001.

68. Rolle T., Ponzetto A., Malinvern L. The Role of Neuroinflammation in Glaucoma: An Update on Molecular Mechanisms and New Therapeutic Options // *Frontiers in Neurology*. – 2020. – Т. 11. – С. 612422. doi:10.3389/fneur.2020.612422.

69. Romero-Aroca P., Baget-Bernaldiz M., Pareja-Rios A. и др. Diabetic Macular Edema Pathophysiology: Vasogenic versus Inflammatory // *Journal of Diabetes Research*. – 2016. – Т. 2016. – С. 2156273. doi:10.1155/2016/2156273.

70. Saxami G., Kerezoudi E.N., Eliopoulos C. и др. The gut-organ axis within the human body: gut dysbiosis and the role of prebiotics // *Life*. – 2023. – Т. 13. – №. 10. – С. 2023. doi:10.3390/life13102023.
71. Shahida, Qadir M.I. Glaucoma: Etiology, Pathophysiology and Management // *Biomedical Journal of Scientific & Technical Research*. – 2020. – Т. 30. – №. 4. – С. 23695–23698. doi:10.26717/BJSTR.2020.30.005005.
72. Shilts M.H., Rosas-Salazar C., Tovchigrechko A. и др. Minimally invasive sampling method identifies differences in taxonomic richness of nasal microbiomes in young infants associated with mode of delivery // *Microbial Ecology*. – 2016. – Т. 71. – №. 1. – С. 233–242. doi:10.1007/s00248-015-0693-5.
73. Shin D.Y., Jung K.I., Park H.Y.L. и др. The effect of anxiety and depression on progression of glaucoma // *Scientific Reports*. – 2021. – Т. 11. – С. 1769. doi:10.1038/s41598-021-81512-0.
74. Shin J.H., Lee J.W., Lim S.H. и др. The microbiomes of the eyelid and buccal area of patients with uveitic glaucoma // *BMC Ophthalmology*. – 2022. – Т. 22. – С. 170. doi:10.1186/s12886-022-02395-x.
75. Sinclair S.H., Schwartz S.S. Diabetic Retinopathy-An Underdiagnosed and Undertreated Inflammatory, Neuro-Vascular Complication of Diabetes // *Frontiers in Endocrinology*. – 2019. – Т. 10. – С. 843. doi:10.3389/fendo.2019.00843.
76. St Leger A.J., Desai J.V., Drummond R.A. и др. An Ocular Commensal Protects against Corneal Infection by Driving an Interleukin-17 Response from Mucosal gammadelta T Cells // *Immunity*. – 2017. – Т. 47. – №. 1. – С. 148–158.e5. doi:10.1016/j.jimmuni.2017.06.014.
77. Sthapit P.R., Tuladhar N.R. Conjunctival Flora of Normal Human Eye // *Journal of SM Ophthalmology*. – 2014. – Т. 2. – №. 2. – С. 1021. doi:10.47739/2333-6447/1021.
78. Thakur S., Sheppard J.D. Gut microbiome and its influence on ocular surface and ocular surface diseases // *Eye & Contact Lens*. – 2022. – Т. 48. – №. 8. – С. 335–340. doi:10.1097/ICL.0000000000000905.

79. Thirunavukarasu A.J., Ross A.C., Gilbert R.M. Vitamin A, systemic T-cells, and the eye: Focus on degenerative retinal disease // *Frontiers in Nutrition*. – 2022. – Т. 9. – С. 914457. doi:10.3389/fnut.2022.914457.
80. Uckay I., Pittet D., Vaudaux P. и др. Foreign body infections due to *Staphylococcus epidermidis* // *Annals of Medicine*. – 2009. – Т. 41. – №. 2. – С. 109–119. doi:10.1080/07853890802337045.
81. Vergroesen J.E., de Crom T.O.E., van Duijn C.M. и др. MIND diet lowers risk of open-angle glaucoma: The Rotterdam Study // *European Journal of Nutrition*. – 2023. – Т. 62. – №. 1. – С. 477–487. doi:10.1007/s00394-022-03003-w.
82. Wang M., Wong W.T. Microglia-Muller cell interactions in the retina // *Advances in Experimental Medicine and Biology*. – 2014. – Т. 801. – С. 333–338. doi:10.1007/978-1-4614-3209-8_42.
83. Wang W., Lo A.C.Y. Diabetic Retinopathy: Pathophysiology and Treatments // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2018. – Т. 19. – №. 6. – С. 1816. doi:10.3390/ijms19061816.
84. Xue W., Li J.J., Zou Y. и др. Microbiota and Ocular Diseases // *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. – 2021. – Т. 11. – С. 759333. doi:10.3389/fcimb.2021.759333.
85. Yoshino Y. *Enterococcus casseliflavus* Infection: A Review of Clinical Features and Treatment // *Infection and Drug Resistance*. – 2023. – Т. 16. – С. 363–368. doi:10.2147/IDR.S398739.
86. Yuen G.J., Ausubel F.M. Enterococcus infection biology: lessons from invertebrate host models // *Journal of Microbiology*. – 2014. – Т. 52. – №. 3. – С. 200–210. doi:10.1007/s12275-014-4011-6.
87. Zeng H.L., Shi J.M. The role of microglia in the progression of glaucomatous neurodegeneration—A review // *International Journal of Ophthalmology*. – 2018. – Т. 11. – №. 1. – С. 143–149. doi:10.18240/ijo.2018.01.22.

88. Zhang Y., Zhou X., Lu Y. Gut microbiota and derived metabolomic profiling in glaucoma with progressive neurodegeneration // *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. – 2022. – T. 12. – C. 968992. doi:10.3389/fcimb.2022.968992.

89. Zhao X., Sun R., Luo X., Wang F., Sun X. The Interaction between Microglia and Macrogliя in Glaucoma // *Frontiers in Neuroscience*. – 2021. – T. 15. – C. 610788. doi:10.3389/fnins.2021.610788.

90. Zysset-Burri D.C., Keller I., Berger L.E. и др. Retinal artery occlusion is associated with compositional and functional shifts in the gut microbiome and altered trimethylamine-N-oxide levels // *Scientific Reports*. – 2019. – T. 9. – C. 15303. doi:10.1038/s41598-019-51684-x.

ПРИЛОЖЕНИЕ

СПРАВКА

о результатах проверки текстового документа
на наличие заимствований

ПРОВЕРКА ВЫПОЛНЕНА В СИСТЕМЕ АНТИПЛАГИАТ.ВУЗ

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ
БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
"БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ"
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Автор работы: Ибатуллина Г. Ф.

Самоцитирование

рассчитано для: Ибатуллина Г. Ф.

Название работы: ОСОБЕННОСТИ МИКРОБИОТЫ ГЛАЗНОЙ ПОВЕРХНОСТИ У БОЛЬНЫХ ГЛАУКОМОЙ

Тип работы: Выпускная квалификационная работа

Подразделение: ФГБОУ ВО БГМУ МИНЗДРАВА РОССИИ

РЕЗУЛЬТАТЫ

■ ОТЧЕТ О ПРОВЕРКЕ КОРРЕКТИРОВАЛСЯ: НИЖЕ ПРЕДСТАВЛЕНЫ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОВЕРКИ ДО КОРРЕКТИРОВКИ



ДАТА ПОСЛЕДНЕЙ ПРОВЕРКИ: 19.06.2025

ДАТА И ВРЕМЯ КОРРЕКТИРОВКИ: 19.06.2025 15:37

Структура документа: Проверенные разделы: основная часть с.4, 9-75, титульный лист с.1, содержание с.2-3, введение с.5-8, выводы с.76-77

Модули поиска: Диссертации НББ; СМИ России и СНГ; Переводные заимствования; Цитирование; Шаблонные фразы; Патенты СССР, РФ, СНГ; Перефразирования по коллекции IEEE; Рувики; Перефразированные заимствования по коллекции Интернет в английском сегменте; СПС ГАРАНТ: аналитика; ИПС Адилет; Публикации eLIBRARY; Кольцо вузов; СПС ГАРАНТ: нормативно-правовая документация; IEEE; Коллекция НБУ; Сводная коллекция ЭБС; Публикации РГБ (переводы и перефразирования); Перефразированные заимствования по коллекции Интернет в русском сегменте; Кольцо вузов (переводы и перефразирования); Медицина; Переводные заимствования IEEE; Публикации eLIBRARY (переводы и перефразирования); Переводные заимствования по коллекции Интернет в русском сегменте; Перефразирования по СПС ГАРАНТ...

Работу проверил: Банникова Ольга Сергеевна

ФИО проверяющего

Дата подписи:

Подпись проверяющего



Чтобы убедиться
в подлинности справки, используйте QR-код,
который содержит ссылку на отчет.

Ответ на вопрос, является ли обнаруженное заимствование
корректным, система оставляет на усмотрение проверяющего.
Предоставленная информация не подлежит использованию
в коммерческих целях.

ОТЗЫВ РУКОВОДИТЕЛЯ ВЫПУСКНОЙ КВАЛИФИКАЦИОННОЙ РАБОТЫ

Кафедра фундаментальной и прикладной микробиологии

Обучающийся Ибатуллина Гульназ Флюровна группы БМ-201ФПМ
Выпускная квалификационная работа на тему: «Особенности микробиоты
глазной поверхности у больных глаукомой»

Обучающийся Ибатуллина Гульназ Флюровна успешно закончила курс обучения по направлению подготовки 06.04.01. Биология (магистратура). Итогом обучения явилось выполнение выпускной квалификационной работы, которая является исследовательской работой обучающегося.

При написании обзора литературы по теме выпускной квалификационной работы были освоены навыки реферирования и анализа данных источников литературы, а также обобщения полученной информации. В процессе выполнения экспериментальной части были проведены самостоятельные исследования, освоены методы группировки, сравнения и другие. Тема раскрыта полно, выводы отражают основные результаты исследования и могут быть использованы в практической деятельности.

В период выполнения выпускной квалификационной работы обучающийся показала себя трудолюбивым, добросовестным исследователем, проявила самостоятельность и творческую инициативу.

Работа отвечает требованиям, предъявляемым к выпускным квалификационным работам, аккуратно оформлена и может быть рекомендована к защите на присвоение квалификации магистр по направлению подготовки 06.04.01. Биология (магистратура).

Научный руководитель
к.б.н., доцент кафедры
фундаментальной и
прикладной микробиологии
ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России
Л.Р.Хакимова
Заверяю:
Ученый секретарь ФГБОУ ВО БГМУ
Минздрава России
Лар
подпись

Лар
(подпись)

Хакимова Л.Р.

**ОТЗЫВ РЕЦЕНЗЕНТА
О ВЫПУСКНОЙ КВАЛИФИКАЦИОННОЙ РАБОТЕ**

обучающегося Ибатуллиной Гульназ Флюровны группы БМ-201 ФПМ по теме: «Особенности микробиоты глазной поверхности у больных глаукомой».

Целью данной работы являлось приобретение навыков по сбору и обработке биологической информации, умений обобщать результаты исследования в конкретные выводы и предложения, проявление творческого подхода к решению проблемы, подготовка к самостоятельной работе по специальности. Тема и содержание выпускной квалификационной работы соответствуют положениям федерального государственного образовательного стандарта высшего образования по направлению подготовки 06.04.01. Биология (магистратура). Работа заслуживает положительной оценки, так как решены все поставленные задачи. При выполнении выпускной квалификационной работы были освоены методы группировки, сравнения и др. Работа выполнена на должном научном уровне, тема раскрыта достаточно полно, сделаны выводы. При написании обзора литературы по теме выпускной квалификационной работы были освоены навыки реферирования литературных данных, их обобщения и анализа. Обзор литературы написан профессионально грамотно, так как автором учтены требования действующих нормативных и правовых актов, использованы материалы, опубликованные за последние пять лет. Экспериментальная часть содержит результаты самостоятельных исследований по изучаемой теме. Для решения поставленных задач обучающимся была проявлена личная творческая инициатива в сборе информации, выполнены расчеты, произведен анализ результатов исследований и сделаны выводы. Выводы отражают основные результаты проведенных исследований.

Работа проиллюстрирована таблицами и рисунками, оформлена аккуратно, практически отсутствуют ошибки, материал изложен четко и грамотно. Работа была представлена на 90 Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Вопросы теоретической и практической медицины», 21 апреля - 22 апреля 2025, г. Уфа. На основании вышеизложенного считаю, что работа может быть допущена к защите на присвоение квалификации магистр по направлению подготовки 06.04.01 Биология.

Рецензент:
к.м.н., доцент, зав. кафедрой
фундаментальной и
прикладной микробиологии
ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России
Дата 18.06.2025г.



The image shows an official circular blue stamp of the Ministry of Health of the Russian Federation, featuring a coat of arms and the text 'МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ' around the border. To the right of the stamp is a handwritten signature in black ink that reads 'И.А. Гимранова'. Below the signature, the name 'Гимранова Ирина Анатольевна' is written in a standard font. The entire document is dated '15.03.2016'.

**ОТЗЫВ РЕЦЕНЗЕНТА
О ВЫПУСКНОЙ КВАЛИФИКАЦИОННОЙ РАБОТЕ**

обучающегося Ибатуллиной Гульназ Флюровны группы БМ-201 ФПМ по теме: «Особенности микробиоты глазной поверхности у больных глаукомой».

Целью данной работы являлось приобретение навыков по сбору и обработке биологической информации, умений обобщать результаты исследования в конкретные выводы и предложения, проявление творческого подхода к решению проблемы, подготовка к самостоятельной работе по специальности. Тема и содержание выпускной квалификационной работы соответствуют положениям федерального государственного образовательного стандарта высшего образования по направлению подготовки 06.04.01. Биология (магистратура). Работа заслуживает положительной оценки, так как решены все поставленные задачи. При выполнении выпускной квалификационной работы были освоены методы группировки, сравнения и др. Работа выполнена на должном научном уровне, тема раскрыта достаточно полно, сделаны выводы. При написании обзора литературы по теме выпускной квалификационной работы были освоены навыки реферирования литературных данных, их обобщения и анализа. Обзор литературы написан профессионально грамотно, так как автором учтены требования действующих нормативных и правовых актов, использованы материалы, опубликованные за последние пять лет. Экспериментальная часть содержит результаты самостоятельных исследований по изучаемой теме. Для решения поставленных задач обучающимся была проявлена личная творческая инициатива в сборе информации, выполнены расчеты, произведен анализ результатов исследований и сделаны выводы. Выводы отражают основные результаты проведенных исследований.

Работа проиллюстрирована таблицами и рисунками, оформлена аккуратно, практически отсутствуют ошибки, материал изложен четко и грамотно. Работа была представлена на 90 Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Вопросы теоритической и практической медицины», 21 апреля - 22 апреля 2025, г. Уфа. На основании вышеизложенного считаю, что работа может быть допущена к защите на присвоение квалификации магистр по направлению подготовки 06.04.01. Биология.

Рецензент:

канд.биол.наук, старший научный сотрудник
лаборатории молекулярной генетики человека

Института биохимии



Казанцева Анастасия Валерьевна

Позиція Кошумова Г.Б.
Заверяю секретарем МГА Реміев