

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАНИЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
Медико-профилактический факультет с отделением биологии
Кафедра фундаментальной и прикладной микробиологии

На правах рукописи



Махьянов Динар Забирович

**ИЗУЧЕНИЕ СОСТАВА МИКРОБИОМА КОЖИ ПАЦИЕНТОВ
С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ**

Научный руководитель:

доцент кафедры

фундаментальной

и прикладной микробиологии



Т.Н. Титова

Уфа – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	3
Глава 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР	5
1.1 Кожа как среда обитания микроорганизмов	5
1.2 Модуляция местного иммунного ответа и препятствие колонизации кожи патогенными микроорганизмами	9
1.3 Микробиом при нормальном состоянии кожи	11
1.4 Микробиом при атопическом дерматите и других дерматозах	14
1.5 Перспективные исследования	20
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	22
2.1 Клинический материал	22
2.2 Методы исследования	25
2.2.1 Методика проведения смыва с кожи	25
2.2.2 Методика культивирования на питательной среде	26
2.2.3 Микроскопия представителей микробиома кожи	28
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ	30
3.1 Сбор клинического материала	30
3.2 Результаты культивирования и микроскопии микроорганизмов с кожи человека	32
3.3 Визуализация результатов («карта» микробиома кожи)	42
ВЫВОДЫ	45
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	46
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	47

Человек является средой обитания множества различных микроорганизмов, образующих сложный комплекс взаимодействий с клетками организма-хозяина. В то время, когда мировое медицинское научное сообщество оживленно обсуждает с каждым днем увеличивающиеся всё новые и новые данные о микробиоме кишечника, второй микробиом, но не по значимости влияния на общее состояния человека, обделяем вниманием ученых.

Кожа – это крупнейший человеческий орган, нормальное состояние которого зависит не только от функционирования собственных клеток. В отличие от кишечника, поверхностные покровы постоянно подвергается быстромменяющимся факторам окружающей среды.

Множество белых пятен в вопросе о микробиоме кожи обуславливают непонимание о связи микробного сообщества кожи с организмом человека. Последние годы исследователи сконцентрировали свое внимание на изучение комменсальных обитателей поверхностных покровов тела человека, их роли в поддержании нормального состояния кожа, а также участия в развитии кожных заболеваний. Однако данных о защитных функции микроорганизмов или об их ассоциированности с дерматозами по-прежнему недостаточно.

Следовательно, терапия дерматозов, например, таких как атопический дерматит, не может совершить шаг вперед без совершенствования знаний о микробиоме кожи. Изучение поднятой темы позволит также разработать новые косметические средства, способствующие поддержанию кожу в нормальном состоянии.

Цель дипломной работы: изучить разницу между микробиома кожи здорового человека и больного атопическим дерматитом на разных стадиях развития патологии.

Объект исследования: культуры микроорганизмов, полученных с кожи человека

Предмет исследования: микробиом кожи здорового человека, больного атопическим дерматитом в стадии обострения и находящегося в ремиссии

Задачи:

1. провести анализ литературы;
2. выделить культуры микроорганизмов с кожи здоровых людей, а также больных атопическим дерматитом и находящихся в ремиссии
3. сравнить видовой и количественный состав представителей микробиома кожи здоровых людей, атопиков в стадии обострения заболевания и больных, находящихся в ремиссии;
4. составить «карту» микробиома кожи человека.

Глава 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

1.1 Кожа как среда обитания микроорганизмов

Кожа – это сложная структура, представляющая собой огромный по своей длине многослойный, в первую очередь физиологический барьер, сохраняющий воду и нутриенты внутри организма, и труднопреодолимый для внешних вирусов и потенциальных токсинов. Однозначно можно сказать, что кожа самый большой орган в теле человека, площадь которой варьируется от 1,5 м² до 2.3 м² [80].

Микробиом кожи зависит как внешних факторов среды, так и от внутренних (факторов организма человека). Микроорганизмы на поверхности кожи обитают в наиболее пригодной для их существования экологической нише. Они мирно сосуществуют с человеком, не нанося организму хозяину вреда до тех пор, пока не происходит какое-либо нарушение, приводящее к дисбиозу [6]. Кожа как химически, так и физически отлично подходит для адаптации микроорганизмам, хотя и не всем, к этой среде обитания. Способность микробного сообщества существовать на коже определяется рядом факторов: кислотность кожи, ее рельеф (толщина, складки), уровень влажности, постоянство температуры, плотности волосяных фолликулов, а также сальных и потовых желез [6]. Перечисленные факторы хоть не постоянны, но, тем не менее, могут сохраняться достаточно долго. Что действительно нельзя поменять так это пол человека, возрастные изменения, отражающиеся на состоянии кожи, гормональные перестройки, происходящие в подростковом возрасте.

У плода кожа не содержит никаких микроорганизмов, однако сразу после рождения ребенка на ее поверхности начинается активное заселение различными микроорганизмами. Плод до своего рождения находился в стерильной среде. Матка, плацента, околоплодная вода обеспечивают такую среду, что обеспечивает плоду нормальное развитие, поскольку инвазии пусть даже не патогенными микроорганизмами вызывает

заболевание, которое может привести к тяжелым последствиям. Во время родов, проходя через родовые пути плод «облепляется» микроорганизмами влагалища, поэтому микробиом кожи характеризуется отсутствием топографических различий и имеет небольшую разнообразность видов. В процессе роста на ребенка начинает оказывать влияние факторов внешней среды и, конечно же, увеличиваются контакты с новой микробной средой. Меняется физиология тела и видоизменяется микробиом кожи.

Во время полового созревания происходят изменения в выработке кожного сала, и одновременно увеличивается количество липофильных бактерий на коже. Отмечаются существенные различия в микробиоме кожи у мужчин и женщин, которые можно объяснить различной продукцией половых гормонов, оказывающих влияние на выработку кожного сала и пота [68].

Окружающая среда также вносит свою лепту в изменении микробиома кожи. Работа, на которой человек проводит треть дня, одежда и постельное белье, на которой он проводит вторую треть суток, использование повсеместно антибиотиков, как в пищевой, так и фармацевтической промышленности, косметика и средства гигиены – всё это является фактором внешней среды, способствующим изменению микробного состава кожи. Очевидно, что к внешним факторам окружающей среды относят и географическое расположение человека. Образ жизни людей в разных регионах планеты может сильно отличаться. У аборигена бассейна реки Амазонка у жителя США микробный состав поверхности тела имеет существенные различия [61].

Нужно отметить, что зоны колонизации бактерий группируют на «сальных», «влажных» и «сухих». Такое распределение для бактерий определено физиологией кожи. В свою очередь грибковые представители микробиома кожи группируются иначе, в зависимости от частей тела (верхние и нижние конечности, туловище, голова).

Внешний слой эпидермиса, известный как роговой слой, состоит из кератиноцитов, которые производят кератин. Кератиноциты содержат кератиновые волокна и фибриллы, и их внешний вид изменяется от слоя к слою. Самый глубокий слой внутренних клеток состоит из базальных клеток, над которыми находятся несколько слоев более крупных шиповатых клеток [38]. Кожа полностью обновляется за 4 недели. В это время слущивающиеся кератиноциты мигрируют от самого глубокого слоя (базального). В конечном итоге чешуйки удаляются с кожного покрова. [70].

Микробный состав придатков кожи, таких как потовые железы (экринные и апокринные), сальные железы и волосяные фолликулы, уникален. Потовые железы играют ключевую роль в терморегуляции. В ходе испарения воды, тело охлаждается, что позволяет сохранять тела в температурном оптимуме. Апокринных желез меньше, чем эккринных. Последние распространены почти на всей поверхности кожи. Секрет эккринной железы в своем составе представлен преимущественно из воды и солей. Эккринные железы также выполняют дополнительные функции, такие как вывод воды и электролитов, создание определенного pH-среды кожи, предотвращающие роста микроорганизмов. В свою очередь второй тип потовых желез, апокринных, находящихся в области подмышечной впадин, сосков и в аногенитальной зоне, реагируют на гормон адреналин и производят выделения без запаха, содержащие феромоны, вызывающие индивидуальные реакции, такие как сексуальное влечение и чувство тревоги. Сальные железы соединены с волосяным фолликулом и выделяют кожное сало. Оно обладает антибактериальными свойствами, которое обеспечивает защиту кожи и волос и выступает в качестве смазывающего вещества. *Propionibacterium acnes*, обитающие на сальных железах, способны расщеплять липиды кожного сала, что приводит к высвобождению свободных жирных кислот на поверхность кожи, создавая кислую среду, которая ингибирует рост большинства микроорганизмов и

способствует росту других, полезных для кожи бактерий, таких как *Staphylococcus epidermidis* и *Staphylococcus pyogenes*. *Staphylococcus epidermidis* и *Propionibacterium acnes* выступают как сдерживающий фактор друг для друга, поскольку *S. epidermidis* предотвращает чрезмерный рост штаммов *P. Acnes*, способных вызывать местное воспаление [38].

Staphylococcus spp. относят к аэробам, вероятно использующим мочевины, как источник азота. Поэтому излюбленными местами колонизации для стафилококковых бактерий является наиболее влажные участки тела, такие как паховая область, подмышечные впадины, межпальцевые зоны, области пупка, ягодичные складки, коленные и локтевые сгибы.

Помимо *Staphylococcus spp.* в озвученных областях отлично себя чувствуют коринеформные бактерии, являющиеся грамположительными палочками буловидной формы, в основном не патогенными для человека. Их наличие на коже человека уже доказано, однако их роль в дисбиозе или, наоборот, в поддержании кожи в нормальном состоянии остается тайной, поскольку культивирование коринебактерий затруднительно. Исследования показали, что именно *Corynebacterium spp.* и *Staphylococcus spp.* являются виновниками неприятного запаха, исходящего из потовых желез [38].

На зонах, где большое скопление потовых желез также присутствуют другие микроорганизмы. Например, грибы *Malassezia spp.*, а еще *Propionibacterium spp.* активно размножаются и растут на лице, спине, груди там, где сальных желез много [15]. *Propionibacterium spp.* – это грамположительные факультативные анаэробы, выделяющие в процессе жизнедеятельности пропионовую кислоту. Исследователи отметили эти бактерии, как липофильные контаминанты комплекса сальных желез.

Доминирующими и занимающими подавляющую часть всей грибковой популяции на поверхности тела человека являются грибы рода *Malassezia* (в основном *M. globosa*, *M. restricta*, *M. sympodialis*). Их доля приблизительно составляет 53-80%. На руках данных микроорганизмов больше, а на нижних конечностях уже встречаются *Aspergillus spp.*, *Candida spp.*, *Cryptococcus spp.*, *Rhodotorula spp.*, *Epicoccum spp.*, *Penicillium spp.*, *Chrysosporium spp.*[69].

1.2 Модуляция местного иммунного ответа и препятствие колонизации кожи патогенными микроорганизмами

Самому активному внешнему микробиологическому воздействию подвергается кожа. Постоянный контакт оказывает влияние на иммунную систему человека, поэтому её корректное функционирование архиважно. Клетки эпидермиса посредством образ-распознающих рецепторов (pattern recognition receptors – PRR), в частности, Toll-подобных рецепторов (TLR) и NOD-подобных рецепторов (NLR) сообщаются с микробиомом поверхностного слоя организма. Образ-распознающие рецепторы исторически сложились так, чтобы узнавать высококонсервативные молекулярные фрагменты (образы), типичные для патогенных агентов, именуемые патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (PAMP).

Таковыми являются, например, пептидогликан и липотейхоевая кислота грамположительных бактерий, липополисахариды грамотрицательных бактерий, маннан и зимозан грибковой клеточной стенки, а также белок флагеллин жгутиковых и двуспиральная РНК, характерная для вирусов [38]. Эти рецепторы в союзе действуют следующим образом: когда патогенный микроорганизм попадает на тело, то PRR и PAMP сообщают о наличии враждебного агента, который может привести к серьезным последствиям, и запускают механизмы иммунного ответа, такие как продукция провоспалительных цитокинов, хемокинов и

антимикробных пептидов. Процесс иммунного ответа обеспечивает защиту, губительно действуя на патогенные агенты.

Однако все тонкости описанного механизма ещё не изучены. Непонятен способ «узнавания» микроорганизмов, оказавшихся на коже. Представители комменсальной части микробиома и вредоносные агенты, вероятнее всего, сортируются на «своих» и «чужих» по средствам механизма иммунной толерантности. Иммунная толерантность – это состояние организма, при котором иммунная система распознает чужеродные антигены, но воспринимает как свои собственные и не реагирует на них. В частности, длительное воздействие Toll-подобных рецепторов на комменсальные бактерии может десенсибилизировать эти рецепторы, что приводит к снижению их экспрессии на поверхности клеток или активации ингибиторов сигнализации (IRAK3, SOCS1 и других) [38]. Также обсуждаются следующие варианты: дифференциации при одновременном контакте с несколькими PAMP. Если этот вариант верен, то это приводит к созданию молекулярного «паспорта» симбиотных и комменсальных обитателей кожи.

Показательным будет пример с наиболее встречаемым представителем микробиома кожи – *S. epidermidis*, производящим липотейхоевую кислоту, которая активизирует иммунный ответ, который приводит к местной воспалительной реакции. Взаимодействуя с TLR2, липотейхоевая кислота подавляет сигналы TLR3, который активируется при контакте с РНК поврежденных клеток и инициирует выделение провоспалительных цитокинов; за счет этого липотейхоевая кислота *S. epidermidis* ограничивает воспаление и способствует репарации.

Как уже было отмечено ранее, *P. Acnes* имеет полезное для человека свойство. При гидролизе секрета сальных желез происходит высвобождение жирных кислот, негативно влияющих на некоторых представителей рода *Staphylococcus*, активная колонизация которых во

время подросткового периода приводит заболеванию кожи лица, называемой импетиго. Сдерживающим фактором этого заболевания являются бактерии *P. Acnes*, увеличивающие свою популяцию за счет растущего количества секрета сальных желез.

Уже упоминаемый, *S. epidermidis* продуцирует пептиды, названные растворимыми в феноле модулинами, которые обладают селективной антибактериальной активностью в отношении *S. aureus*, стрептококков группы А и *E. Coli*. Роль *S. epidermidis* крайне значима для гомеостаза кожи. Наряду с эпидермальным стафилококком располагаются другие представители микробиома кожи. Они также способны угнетать вредоносные бактерии и грибы. К таковым относят микроорганизмы родов *Corynebacterium*, *Propionibacterium*, *Pseudomonas*, *Lactococcus*.

1.3 Микробиом при нормальном состоянии кожи

Помимо группировки микроорганизмов по их географии на теле человека существует ещё одна классификация. Микроорганизмы бывают резидентные, иначе говоря, обычно обнаруживающуюся на коже и способную восстанавливать свою популяцию после тех или иных изменений и транзиторные, попадающую на кожу из внешней среды и не персистирующую на ней в течение долгого времени (рис. 1).

С эволюционной точки зрения, микроорганизмы, которые приобретают патогенные свойства, сталкиваются с тупиком, так как это вызывает активную реакцию защиты от организма-хозяина, направленную на устранение патогена и, следовательно, ограничивает его адаптивные возможности. Среди множества видов микробов, обитающих на человеческой коже, только немногие из них способны вызывать болезни у здоровых людей, остальные успешно приспосабливаются сравнительно бесконфликтному и, в некоторых случаях, взаимовыгодному сосуществованию с человеком.

Для дерматолога наибольшую клиническую значимость представляют два грамположительных микроорганизма – это *S. aureus* и *S. pyogenes*, которые, вместе взятые, отвечают за большинство инфекций кожи и мягких тканей. *S. aureus* является бесспорным лидером по количеству вырабатываемых факторов вирулентности, включая такие токсины, как эксфолиативный токсин, гемолизин, энтеротоксин, лейкоцитидин и токсин синдрома токсического шока. Некоторые из них являются суперантигенами. Они играют важную роль в патогенезе различных аутоиммунных и аллергических заболеваний. Они играют важную роль в патогенезе некоторых аутоиммунных и аллергических заболеваний. Они содержат стафилокиназы, внеклеточные ферменты, например, ауреолейцин и гиалуронидазу, факторы адгезии и антифагоцитарные факторы. Однако бессимптомное носительство *Staphylococcus aureus*, особенно в носовой полости, не является редкостью; по оценкам некоторых авторов, до 20% человеческого золотистого стафилококка постоянно присутствует в носовой полости. По оценкам одного автора, до 20% золотистого стафилококка человека обнаруживается постоянно, 60% - временно и 20% - непостоянно.

Вид/ род	Клиническое обнаружение при микробиологических исследованиях	Обнаружение молекулярными методами
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Типично; может проявлять патогенность в отдельных случаях	Очень часто
<i>Staphylococcus aureus</i>	Редко; обычно патогенен	Часто
<i>Staphylococcus saccharolyticus, saprophyticus, anginosus</i>	Часто; может проявлять патогенность в отдельных случаях	Часто
<i>Staphylococcus warneri</i>	Редко; может проявлять патогенность в отдельных случаях	Редко
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Редко; обычно патогенен	Редко
<i>Streptococcus mitis, mutans, salivarius</i>	Часто; может проявлять патогенность в отдельных случаях	Часто
<i>Propionibacterium acnes, granulosum</i>	Часто; может проявлять патогенность в отдельных случаях	Очень часто
<i>Corynebacterium spp.</i>	Часто; может проявлять патогенность в отдельных случаях	Часто
<i>Acinetobacter johnsonii</i>	Часто; может проявлять патогенность в отдельных случаях	Часто
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Редко; может проявлять патогенность в отдельных случаях	Часто
<i>Proteus spp.</i>	Редко; может проявлять патогенность в отдельных случаях	Отн. часто

Рисунок 1. Частота колонизации кожи различными бактериями [38]

Похожий «арсенал» (стрептококковые пирогенные токсины и стрептолизины, ферменты, разрушающие иммуноглобулины и компоненты комплемента, стрептокиназу, факторы адгезии, противодействия фагоцитозу) имеет бактерия *S. pyogenes* (β-гемолитический стрептококк группы А).

Однако не только бактерии могут выступать в роли патогенных агентов. Грибы рода *Candida* хорошо развиваются на коже, продуцируя аспарагиновые протеазы (Sap1 и Sap2). Грибковой инвазии подвержены люди, прошедшие курс лечения антибиотиками. На фоне пониженной конкуренции и происходит колонизация *Candida spp.*

В поле зрения исследователей попадает также грамотрицательная аэробная бактерия – *Pseudomonas aeruginosa*. Синегнойная палочка имеет удивительную способность подавлять рост грибов и представителей рода *Staphylococcus*. Это возможно благодаря способности синтезировать бактериоцины. Часть из них настолько эффективны, что некоторые даже применяются в медицине в качестве антибиотиков; так, одно из

производных псевдомоновой кислоты, активное в отношении стафило- и стрептококков, получило название «мупицин» и используется в виде мази. Грибы родов *Candida* и *Aspergillus* также полностью или частично подавляются *P. aeruginosa* за счет продукции последней таких молекул, как 3-оксо-С12-гомосерин-лактон, пиоцианин, пирролнитрит и др.

1.4 Микробиом при atopическом дерматите и других дерматозах

Прежде, чем перейти к atopическому дерматиту (АтД), стоит упоминать и другие дерматозы, поскольку «корень» у всех кожных болезней един.

1. При розацеа повышается активность TLR2, сериновой протеазы калликреина 5 и антимикробного пептида кателицидина LL-37, что приводит к воспалению и усилению кровотока. Эти изменения в иммунной системе могут повлиять на баланс микроорганизмов в коже и усугубить воспаление. Хотя специфический возбудитель розацеа не выявлен, при этом заболевании наблюдаются явные бактериальные отклонения: в пораженных участках увеличивается плотность колоний *Staphylococcus epidermidis* и уменьшается количество других бактерий. Кроме того, при розацеа наблюдается повышенная плотность колоний и/или сенсibilизация к антигенам следующих микроорганизмов: *Demodex folliculorum*, *Bacillus oleronius*, *Helicobacter pylori* и *Chlamydophila pneumoniae*. Повреждение и активация TLR2 у клещей *Demodex folliculorum* через контакт с хитином эпидермального барьера, а также выделение бактерий, которые оседают в кишечнике и вызывают повреждение тканей и усиление воспалительной реакции, позволяют предположить, что они могут играть определенную роль в этиологии розацеа [1].
2. Себорейный дерматит – распространенное заболевание, поражающее 1-5% населения. В настоящее время его связывают с грибом рода *Malassezia*, который живет в местах выделения кожного сала. Лечение

противогрибковыми препаратами, которые уменьшают плотность колоний этого грибка, обычно показывает клиническое улучшение, в то время как антибактериальные препараты неэффективны. Считается, что грибковые липазы расщепляют триглицериды в кожном сале, высвобождая свободные жирные кислоты (включая олеиновую кислоту), которые усиливают пролиферацию кератиноцитов и десквамацию, а также арахидоновую кислоту, способствующую усилению воспаления. Учитывая, что грибки *Malassezia* обычно являются сопутствующей микрофлорой и почти всегда присутствуют на здоровой коже человека, одного присутствия грибка может быть недостаточно для развития симптомов заболевания, могут потребоваться дополнительные факторы, такие как трансформация грибка в более патогенную форму или сенсibilизация организма к грибковым антигенам [3].

3. У пациентов с псориазом наблюдается сильный Th1/Th17 иммунный ответ с высокой экспрессией TLR1 и TLR2 и выработкой антимикробных пептидов кератиноцитами. В результате изменяется состав микробиома кожи: увеличивается количество бактерий родов *Propionibacterium* и *Actinobacterium* и уменьшается количество бактерий рода Firmicutes по сравнению со здоровой кожей. Пока неизвестно, вызваны ли эти изменения иммунным расстройством или являются частью этиологии псориаза. Однако была показана связь между каплевидным псориазом и предшествующей стрептококковой инфекцией [38].

Пожалуй, наиболее сложной в изучении болезнью является атопический дерматит. АД – регулярно рецидивирующее, хроническое, полиэтиологическое заболевание, характеризующееся воспалением кожных покровов и выраженным зудом. АД имеет выраженную наследственную предрасположенность. Согласно международным данным

от 15 до 32 % детей и от 7 до 16,5% взрослого населения всего мира страдает этим недугом. Его доля в структуре аллергических заболеваний составляет 50–76 %, а в структуре заболеваемости хроническими дерматозами 20–66 %. Развитие заболевания связано с дисфункцией иммунной системы и нарушением барьерных свойств кожи, на фоне дисбиоза кожи.

АтД впервые появляется ещё в раннем детстве. Однако в случаях тяжелого течения патологии, болезнь проявляется уже во взрослом возрасте. Так, в 45% всех случаев АтД возникает в первые 6 мес, в 60% – первый год жизни, в 85% – проявляется до достижения 5-летнего возраста [23].

При нарушении функции эпидермального барьера и смещении иммунного ответа в сторону Th2 и гиперпродукцией ИЛ-4 и 13, образуются благоприятные условия для колонизации *S. aureus*. В случае атопического дерматита (АтД) наблюдаются следующие изменения: снижение синтеза ключевых липидов для эпидермального барьера (церамидов 1 и 3), увеличение содержания холестерина, нарушение дифференциации из-за мутаций гена филаггрина, снижение содержания естественного увлажняющего фактора и повышение pH, активность сериновых протеаз и мутации антипротеаз. При АтД существенно снижена продукция антимикробных пептидов и пептида дермацидина, а также защитного фактора пота. Экскориации вызывают повреждение межклеточного матрикса и выделение фибриногена и фибронектина, что способствует микробной колонизации.

В результате наблюдается значительный дисбаланс микробиоты кожи с увеличением колонизации *Staphylococcus* и снижением разнообразия остальной кожной флоры. Возникла дискуссия о том, является ли увеличение колонизации *S. aureus* и *S. epidermidis* следствием взаимного усиления роста или антагонистическим ответом *S. epidermidis*

на рост *S. aureus*. В период обострений АтД доля *Staphylococcus spp.* в кожном микробиоме возрастает с 35 до 90% [38].

S. aureus. выступает и в роли катализатора, и в роли фактора обострения течения заболевания. За это отвечает белок А, Помимо белка А липотейхоевая кислота и различные токсины вызывают активацию клеток, участвующих в этиологии АтД, включая тучные клетки, Т-клетки, кератиноциты и макрофаги. Группа токсины, именуемая как суперантигены являются фактором того, что *Staphylococcus aureus* вызывает воспалительную реакцию кожи при АтД.

Эта группа токсинов (суперантигены) ингибирует х Т-клеток через Т-клеточные антигенраспознающие рецепторы, что как следствие приводит к чрезмерному высвобождению цитокинов. Продукция золотистого стафилококка связывается с макрофагами и дендритными клетками, факторами иммунного ответа, через главного комплекса гистосовместимости человека II типа (HLA-DR), а также с молекулами HLA-DR, экспрессия которых на поверхности клеток. Самыми изученными суперантигенами *S. aureus* являются энтеротоксины А, В, С1-3, D, Е и Н и токсин Toxic Shock Syndrome-1. Кроме того, по данным различных авторов, 45-60% штаммов *Staphylococcus aureus*, полученных из кожи пациентов с АтД, продуцируют суперантигенами [41].

Исследования показали, что роль суперантигенов *S. aureus* в патогенезе АтД имеет значимую долю:

- тяжесть АтД напрямую соотносится с наличием антител класса IgE к суперантигенам;
- стафилококковые токсины обостряют вызванное аллергенами воспаление кожи за счет активации инфильтрирующих мононуклеарных клеток и индуцирования дегрануляции тучных клеток;

- суперантигены вызывают развитие дерматита при нанесении на кожу при проведении аппликационной пробы;
- у пациентов, перенесших стафилококковый синдром токсического шока, нередко развивается АтД;
- суперантигены вызывают появление кожных хоминговых рецепторов на поверхности Т-клеток.

Отсюда следуют следующий вывод: *S. aureus* с его факторами патогенности играет первостепенную роль, катализируя и обостряя течение АтД.

Исследователи отмечают, что существуют и другие «усилители» АтД. Таким триггером является представитель грибковой микрофлоры. В данное время нет никаких сомнений в том, что род *Malassezia* играет определенную роль в развитии АтД. Грибки взаимодействуют с иммунной системой, и восприимчивость к *Malassezia spp.* коррелирует с активностью АтД. Лечение противогрибковыми препаратами эффективно у некоторых пациентов. У здоровых людей сенсibilизация к *Malassezia spp.* не наблюдается, в то время как при АтД сенсibilизация к грибкам выявляется при нанесении на кожу, проведении уколочного теста и измерении специфических IgE-антител. Однако уровень и частота сенсibilизации у детей ниже, чем у взрослых, и не коррелирует с тяжестью заболевания. Это может быть связано с плохими условиями роста при *Malassezia spp.*, например, с низкой продукцией кожного сала в сравнении с взрослыми [3].

Примерно у 50% взрослых пациентов с АтД IgE и/или Т-клеточная реактивность к *Malassezia spp.*; идентифицировано 11 аллергенов *Malassezia spp.*; *M. sympodialis* более активно производят, экспрессируют и выделяют аллергены при культивировании при более высоком pH. Можно допустить, что дисфункция эпидермального барьера при АтД может быть фактором окружающей среды, приводящим к повышенному выделению

аллергенов и воспалению. Кроме того, *Malassezia spp.* может активировать тучные клетки и усиливать воспаление.

Схема патогенеза малассезия-ассоциированного АтД такая [3]:

- Повышение кислотности приводит к продукции аллергенов грибов *Malassezia spp.*
- Аллергены, возможно вместе с клетками *Malassezia spp.*, проникают в кожу через эпидермис, обнаруживаются toll-подобными рецепторами 2 типа (TLR2), экспрессированными на кератиноцитах и дендритических клетках, означающее, что начнётся выделению провоспалительных цитокинов.
- Производятся иммуноглобулины класса Е, направленные на борьбу с *Malassezia spp.* через Т-клеточную активацию В-лимфоцитов. Антитела вносят вклад в воспаление через тучные клетки.
- В итоге, аутореактивные Т-лимфоциты могут перекрестно реагировать с грибковой и человеческой магний-зависимой супероксиддисмутазой и поддерживать воспаление в коже. Взаимодействие между клетками может быть обусловлено иммуногенными белками *Malassezia spp.*

Хотя в настоящее время больше научных данных имеются о двух названных микроорганизмах, нельзя с полной уверенностью исключать, что «соучастником» в развитии и обострении атопического дерматита не может стать любой представитель микробного сообщества кожи. Так, например, *Candida spp.* также участвует в патогенезе АтД, поскольку IgЕ к антигенам *Candida spp.* выявляются в сыворотке крови пациентов с АтД примерно 60% случаев.

Полностью излечить атопический дерматит не представляется возможным. Вся терапия сводится к купированию воспаления и зуда, для этого используются эмоленды, в поддержании нормального водного

баланса и эпидермиса. По мере необходимости используют противогрибковые и бактерицидные средства местного применения.

1.5 Перспективные исследования

Медицина постоянно развивается. Дерматологи и исследователи в смежных областях совместно работают над созданием новых препаратов для лечения атопического дерматита. Хотя таких исследований пока не так много, есть клинические случаи, когда пробиотики показали положительный эффект при тяжелых формах атопического дерматита у детей. К таким пробиотикам относятся *Bifidobacterium lactis* HN019, *Lactobacillus acidophilus* NCFM, *Lactobacillus rhamnosus* HN001 и *Lactobacillus paracasei* LPC-37 [15].

В последние годы появились новые виды увлажняющих средств, содержащие активные ингредиенты, такие как лизаты бактерии *Aquaphilus dolomiae*, которые помогают восстановить микробиом кожи при атопическом дерматите. *A. dolomiae* является эндемиком горячего источника Авена и помогает сбалансировать микрофлору кожи. Он помогает регулировать состояние микробиома кожи [23].

Одним из наиболее изученных составов является Lipiker Balm AP+, липидовосстанавливающий бальзам для очень сухой, чувствительной кожи, склонной к раздражению, зуду, атопическим и аллергическим реакциям. Помимо составов, восстанавливающих барьерную функцию кожи, он также обладает технологией, нормализующей микрофлору кожи у пациентов с атопическим дерматитом. Он содержит уникальный запатентованный активный ингредиент *Aqua Posae Filiformis*, лизат грамотрицательной бактерии *Vitreoscilla filiformis*, выращенной в термальных водах La Roche-Posay.

Будут продолжены исследования по использованию пробиотических бактерий и антимикробных пептидов для создания наружных препаратов.

Было показано, что сукциновая кислота, продукт ферментации *S. epidermidis*, а также некоторые антимикробные пептиды, такие как гранулизин, индолицидин-омиганан и кателицидин-BF, эффективны против *P. Acnes*. Применение пробиотика *Lactobacillus plantarum* у пациентов с акне привело к снижению воспалительных и невоспалительных элементов. Также проводятся исследования в косметологии, направленные на создание новых средств по уходу за кожей лица, рук и тела. Например, сапрофитный микроорганизм *S. epidermidis* играет важную роль в физиологических процессах здоровой кожи и способствует ее увлажнению. Применение геля, содержащего лиофилизированные частицы *S. epidermidis* [29,31].

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Клинический материал

В качестве основного материала для проведения исследования было использовано смывы полученных с кожи трех групп людей: с нормальным состоянием кожи, в стадии ремиссии заболевания и в острой стадии течения заболевания. Все пациенты достигли возраста совершеннолетия и дали своё письменное согласие на принятие участия в исследовании.

Первая группа – это люди, не имеющие кожных патологий. В таблице 1 «Распределение пациентов с нормальным состоянием кожи по возрасту и полу» обозначено общее количество смывов полученных с зоны, чаще поражаемых АтД. Итого:

- Количество мужчин составило 7 чел., женщин – 13 чел.;
- Процент мужчин от общего количества людей составил 35%, женщин 65%;
- Общее количество первой группы составило 20 чел.;
- Общее количество смывов составило 100.

Таблица 1. Распределение пациентов с нормальным состоянием кожи по возрасту и полу

Зоны, чаще всего пораженные АтД	18-21 лет		22-35 лет		36-60 лет		61 и более		Всего человек	
	М (чел.)	Ж (чел.)	М (чел.)	Ж (чел.)	М (чел.)	Ж (чел.)	М (чел.)	Ж (чел.)	М (всего чел.)	Ж (всего чел.)
Подмышечные впадины	2	4	3	5	2	3	0	1	7	13
Локтевые сгибы	2	4	3	5	2	3	0	1	7	13
Область живота	2	4	3	5	2	3	0	1	7	13
Сгибы колен	2	4	3	5	2	3	0	1	7	13
Область голеностопа	2	4	3	5	2	3	0	1	7	13
Всего смывов	10	20	15	25	10	15	0	5	100/20	

Вторая группа – это пациенты, которым был поставлен диагноз атопический дерматит и которые смогли значительно ослабить симптомы заболевания. В таблице 2 «Распределение пациентов с АтД в стадии ремиссии по возрасту и полу» обозначено общее количество смывов полученных с зоны, чаще поражаемых АтД. Итого:

- Количество мужчин составило 4 чел., женщин – 5 чел.;
- Процент мужчин от общего количества людей составил 44%, женщин 56%;
- Общее количество первой группы составило 9 чел.;
- Общее количество смывов составило 45.

Таблица 2. Распределение пациентов с АтД в стадии ремиссии

по возрасту и полу

Зоны, чаще всего пораженные АтД	18-21 лет		22-35 лет		36-60 лет		61 и более		Всего человек	
	М (чел.)	Ж (чел.)	М (чел.)	Ж (чел.)	М (чел.)	Ж (чел.)	М (чел.)	Ж (чел.)	М (всего чел.)	Ж (всего чел.)
Подмышечные впадины	1	2	2	2	1	1	0	0	4	5
Локтевые сгибы	1	2	2	2	1	1	0	0	4	5
Область живота	1	2	2	2	1	1	0	0	4	5
Сгибы колен	1	2	2	2	1	1	0	0	4	5
Область голеностопа	1	2	2	2	1	1	0	0	4	5
Всего смывов	5	10	10	10	5	5	0	0	45/9	

Третья группа лиц – это те, кто прибывает в острой стадии течения заболевания. В таблице 3 «Распределение пациентов с АтД в стадии обострения по возрасту и полу» обозначено общее количество смывов полученных с зоны, чаще поражаемых АтД. Итого:

- Количество мужчин составило 6 чел., женщин – 9 чел.;
- Процент мужчин от общего количества людей составил 40%, женщин 60%;
- Общее количество первой группы составило 15 чел.;
- Общее количество смывов составило 75.

Таблица 3. Распределение пациентов с АтД в стадии обострения

по возрасту и полу

Зоны, чаще всего пораженные АТД	18-21 лет		22-35 лет		36-60 лет		61 и более		Всего человек	
	М (чел.)	Ж (чел.)	М (чел.)	Ж (чел.)	М (чел.)	Ж (чел.)	М (чел.)	Ж (чел.)	М (всего чел.)	Ж (всего чел.)
Подмышечные впадины	2	2	4	7	0/0	0	0	0	6	9
Локтевые сгибы	2	2	4	7	0	0	0	0	6	9
Область живота	2	2	4	7	0	0	0	0	6	9
Сгибы колен	2	2	4	7	0	0	0	0	6	9
Область голеностопа	2	2	4	7	0	0	0	0	6	9
Всего смывов	10	10	20	35	0	0	0	0	75/15	

2.2 Методы исследования

1. Сбор клинического материала;
2. Культивирование микроорганизмов на питательной среде;
3. Микроскопия культивированных представителей микробиома кожи;
4. Сравнительный анализ.

2.2.1 Методика проведения смыва с кожи

Для проведения смывов с кожи были выбраны участки на теле, чаще поражаемые атопическим дерматитом:

- зоны подмышечных впадин;
- локтевых сгибов;
- область живота;
- зоны коленных сгибов;
- области голеностопа.

С 5 участков кожи брались смывы у каждого человека, вне зависимости от принадлежности к одной из трех групп:

1. В выбранных зонах выбирался участок площадью 1 кв.см.
2. По выбранным площадкам проводили стерильным тампоном, намоченным физраствором.
3. Тампон убирался в стерильную пробирку.
4. Далее на приготовленные среды высевался материал.

2.2.2 Методика культивирования на питательной среде

Тампон, промоченным физраствором проводился по чашкам Петри со средой общего назначения.

Простые среды общего назначения (универсальные) применяются для выращивания многих видов неприхотливых микроорганизмов или применяют в качестве основы для приготовления специальных сред. Используются для выведения микроорганизмов определённого типа, их хранения и изучения свойств. Питательные среды обеспечивают микроорганизмы достаточным количеством питательных веществ.

В качестве среды общего назначения мясо-пептонный агар (МПА). МПА плотная, неселективная среда, пригодная для культивирования большого спектра нетребовательных микроорганизмов.

Способ приготовления мясо-пептонный агар (МПА):

1. МПА готовят на основе мясо-пептонного бульона (МПБ), добавляя к нему 1,5-3% агара, или на мясной воде и ещё добавляя к ней 1 % пептона, 0,5% натрия хлорида и 1,5-3% агара;
2. смесь кипятят до растворения и осветляют;
3. пропускают в горячем виде через ватно-марлевый фильтр;
4. устанавливают рН, разливают в бутылки и стерилизуют при 120 °С в течение 15-30 мин.

Манипуляции культивирования культур полученных с кожи проводили в ламинарном боксе для минимизирования фактора заражения т.к. получаемые микроорганизмы относятся к 3-4 группе патогенности.

Далее посев инкубировали при температуре 37 °С в течение 48 часов. После инкубации определяли морфологические особенностей выросших макрокультур.

На этом этапе проводился подсчёт колоний, выросших после инкубации. Осуществляюсь это вручную, без счётчика колоний микроорганизмов. Чтобы рассмотреть морфологические особенности колоний использовалась лупа 5-кратным увеличением и подсветкой.

Следующим этапом после образования колоний на средах общего назначения стало получения чистой культуры. Чистая культура – совокупность микроорганизмов одного вида, культивируемые отдельно. Посев как осуществлялся методом истончающихся штрихов.

Питательные среды готовились на основе МПА. Первой средой подобного типа стал кровяной агар. МПА расплавляют в колбе, затем охлаждают до 45°С и стерильной пипеткой вносят в него 10-15% цитратной крови, равномерно смешивая, после чего разливают в чашки Петри по 15 мл. Посев инкубировали при температуре 37 °С в течение 2 суток. На данной среде были культивированы следующие микроорганизмы: *Staphylococcus epidermidis*, *Cutibacterium acnes*, *Micrococcus luteus*, *Staphylococcus aureus*, *Corynebacterium* .

Второй средой стала плотная питательная среда МРС предназначенная для выделения и культивирования *Lactobacillaceae*. Способ приготовления: размешать 67,15 г порошка М641 (производства «HiMedie») в 1000 мл дистиллированной воды; прокипятить для полного растворения частиц. Разлить в пробирки или флаконы; далее стерилизовать автоклавированием при 1,1 атм (121°С) в течение 15 мин.

Третьим по счету элективная среда для выращивания грибов рода *Candida* и *Malassezia* Сабуро плотная питательная среда, производства «BioMedia». Способ приготовления: сухую среду 54 г. разводили в 1 л. дистиллированной воды; далее кипятили до полного растворения среды; разливали в стерильные колбы и стерилизовали в автоклаве при температуре 112 °С. После автоклавирования готовой питательной среды, разливали ее по чашкам Петри.

2.2.3 Микроскопия представителей микробиома кожи

Микроскопия – это метод исследования объектов под микроскопом. Исследование позволяет морфологически оценить микроорганизмы.

На центр предметного стекла вносили каплю дистиллированной воды. Перед взятием культуры микробиологической петлей/крючком ее прокалывали над спиртовкой. Остужали микробиологическую петлю/крючок в условно свободном месте от культуры на чашке Петри и затем производили забор культуры для нативного препарата. В каплю дистиллированной воды на предметном стекле вносили культуру. Далее стерилизовали микробиологическую петлю/крючок над пламенем спиртовки. Добавляли в мазок каплю раствора Люголя. После накрывали покровным стеклом.

Манипуляции культивирования культур полученных с кожи проводили в ламинарном боксе для минимизирования фактора заражения т.к. получаемые микроорганизмы относятся к 3-4 группе патогенности.

После проводилась микроскопия в световом микроскопе от малого до большого увеличения. Во время первичного микроскопирования определяются морфологические особенности культур микроорганизмов. Для идентификации применялся метод окрашивания по Граму.

Методика проверки бактерий на окрашивание по Граму включает следующие операции:

1. На обезжиренное предметное стекло наносят в трех местах три капли воды и готовят три тонких мазка различных видов бактерий. При этом по краям располагают контрольные мазки с заведомо известным отношением к окраске по Граму. В центре – мазок исследуемой культуры.
2. Мазки высушивают и фиксируют в пламени спиртовки.
3. Мазки окрашивают в течение одной минуты генцианвиолентом. Для этого на предметное стекло кладут полоску фильтровальной бумаги, пропитанной красителем, и смачивают ее водой.
4. Бумажку с красителем удаляют, на препарат наносят раствор Люголя (водой промывать не надо) и выдерживают 60 секунд, до полного почернения мазка.
5. Не промывая водой, препарат обрабатывают 96% спиртом в течение 15–20 с. При этом предметное стекло покачивают. Важно четко соблюдать указанное время обесцвечивания, поскольку при увеличении его продолжительности наблюдается обесцвечивание и грамположительных бактерий.
6. Препарат промывают водой и накладывают на его поверхность полоску фильтровальной бумаги, пропитанной фуксином Пфейфера, смачивают ее водой и окрашивают в течение 60 секунд.
7. Фильтровальную бумагу с красителем удаляют, препарат промывают водой и осушают чистой фильтровальной бумагой.
8. На препарат наносят кедровое масло и рассматривают с иммерсионным объективом.

Процесс проявления препарат и окрашивание по Граму идентичен и при вторичном микроскопировании (микроскопии чистых культур). На этой стадии определялась видовая принадлежность микроорганизма.

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

3.1 Сбор клинического материала

1. В ходе исследования осуществлено 220 смыв с кожи: 24 смыва с пораженных участков и 196 без видимых признаков АтД. Основной «удар» болезни приходится на сгибы локтей и колен – 7 (32%) и 9 (41%) пациентов с данными пораженными зонами; по 3 (14%) приходится на зону подмышечных впадин и голеностопа и 2 (9%) на область туловища (рис. 2);
2. Общее количество людей, принявших участие в исследовании 44 чел.;
3. Количество мужчин составило 17 чел., женщин – 27 чел.;
4. Доля мужчин в стадии ремиссии или в отсрой фазе АтД оставило 38%, а женщин – 62%. Соответственно, женщин в 1,6 раза больше, нежели мужчин.
5. Самая многочисленная возрастная группа 22-35 лет – 23 чел.;
6. Общее количество смывов составило 44.

Выяснилось, что пациентов женщин больше, нежели пациентов мужчин. Предположительно, это связано с гормональной системой женщин. Половые гормоны через специфические андрогенные рецепторы воздействуют на все структуры кожи. Когда в теле женщины избыток тестерона и его производные, то повышается активности андрогенов и сальных желез, что приводит к активной секреции кожного сала. В ходе этого процесса меняется кислотность кожи, и микробный баланс смещается в сторону тех, кто прибывает в более кислой среде, например, стафилококковые, которые, как уже отмечалось ранее, играют ключевую роль в патогенезе атопического дерматита.

Таблица 4. Распределение всех пациентов по возрасту и полу

Зоны, чаще всего пораженные АД	18-21 лет		22-35 лет		36-60 лет		61 и более		Всего человек	
	М (чел.)	Ж (чел.)	М (чел.)	Ж (чел.)	М (чел.)	Ж (чел.)	М (чел.)	Ж (чел.)	М (всего чел.)	Ж (всего чел.)
Подмышечные впадины	5	8	9	14	3	4	0	1	17	27
Локтевые сгибы	5	8	9	14	3	4	0	1	17	27
Область живота	5	8	9	14	3	4	0	1	17	27
Сгибы колен	5	8	9	14	3	4	0	1	17	27
Область голеностопа	5	8	9	14	3	4	0	1	17	27
Всего смылов	25	40	45	70	15	20	0	5	220/44	

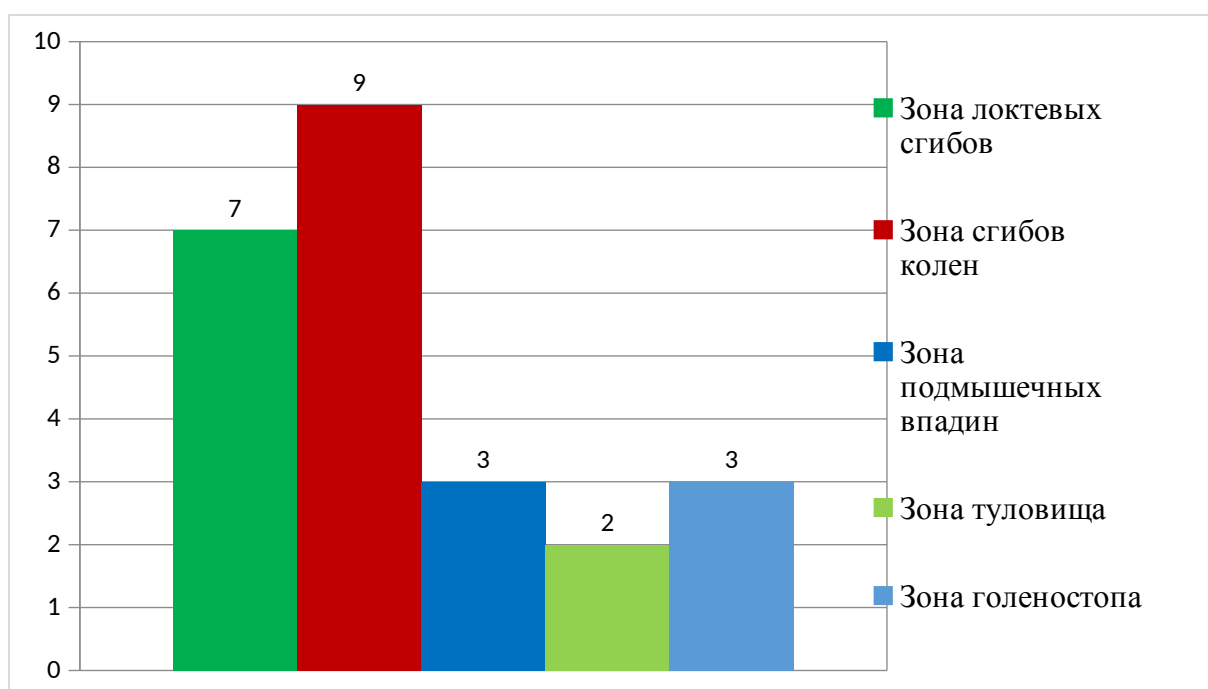


Рисунок 2. Количество зон тела, пораженных атопическим дерматитом

3.2 Результаты культивирования и микроскопии

Удалось обнаружить и описать следующие микроорганизмы микроорганизмов:

1. *Staphylococcus epidermidis* (Рис. 3, 4)

Круглые колонии 1-2 мм с ровными краями беловатого цвета. Под микроскопом клетки расположены беспорядочно, шарообразные грамположительные 0,5-1,5 мкм, спор и капсул не образуют.



Рисунок 3. *S epidermidis* на кровяном агаре

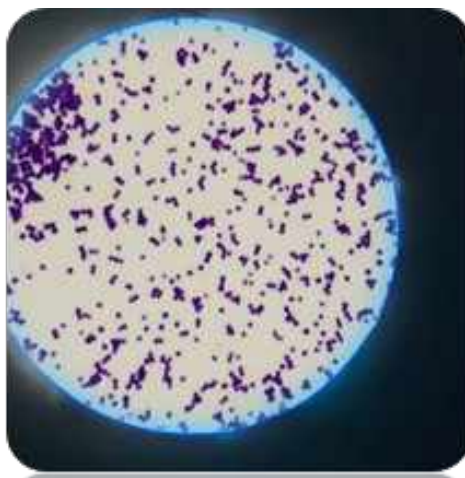


Рисунок 4. *S epidermidis* (Окраска по Граму)

2. *Staphylococcus aureus* (Рис. 5, 6)

Круглые колонии 2-5 мм с ровными краями, белого или лимонного цвета. Под микроскопом виднеются мелкие палочки без жгутиков с закругленными краями 0,5-0,7 мкм, спор и капсул не образуют.



Рисунок 5. *S aureus* на кровяном агаре

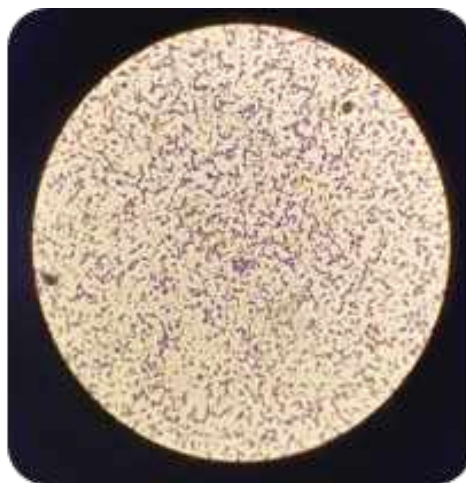


Рисунок 6. *S aureus* (окраска по Граму)

3. *Micrococcus luteus* (Рис. 7, 8)

Крупные круглые колонии 3-6 мм лимонно-желтого цвета. Под микроскопом шарообразные грамположительные клетки 1-1,2 мкм образуют скопления тетрад по 8 клеток.



Рисунок 7. *Micrococcus luteus* на кровяном агаре

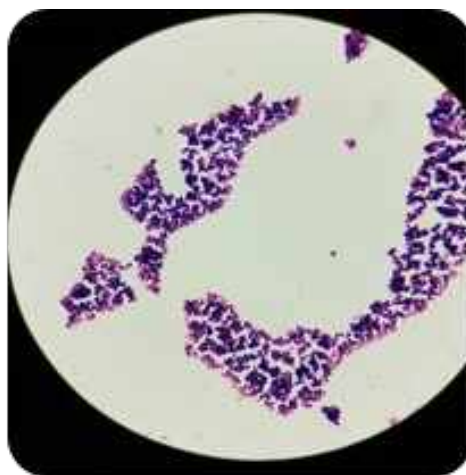


Рисунок 8. *Micrococcus luteu*. (окраска по Граму)

4. *Cutibacterium acnes* (Рис. 9, 10)

Круглые плоские колонии 1-4 мм, беловато-кремового цвета, проявляют гемолитическую активность.



Рисунок 9. *Cutibacterium acnes* на кровяном агаре

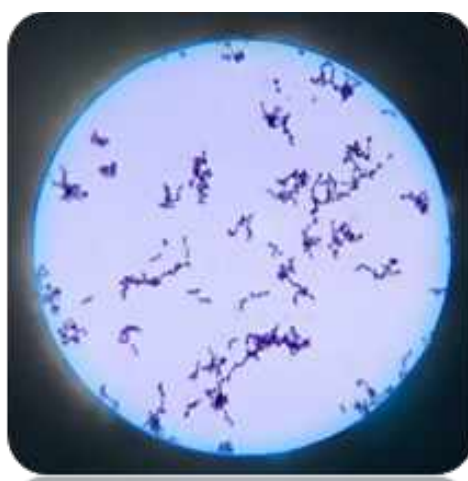


Рисунок 10. *Cutibacterium acnes* (окраска по Граму)

5. *Enterobacteriaceae* (Рис. 11, 22)

Круглые колонии 2-5 мм с ровными краями, белого или кремового цвета.

Под микроскопом виднеются мелкие палочки без жгутиков с закругленными краями 0,5-0,7 мкм, спор и капсул не образуют.



Рисунок 11. *Enterobacteriaceae* на МПА

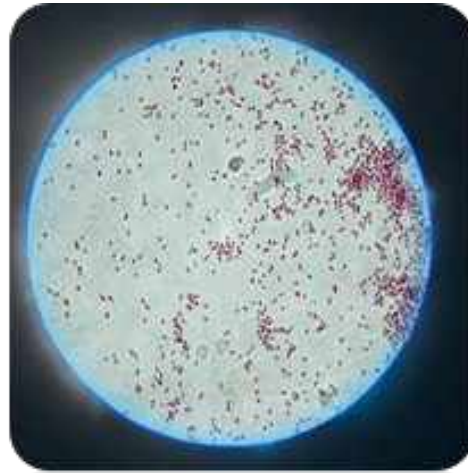


Рисунок 12. *Enterobacteriaceae* (окраска по Граму)

6. *Corynebacterium minutissimum* (Рис. 13, 14)

Колонии 1-2 мм. Колонии были от коричневого до серого цветов с ровными краями.

Под микроскопом имеют вид палочек в виде римских цифр X или V, наконцах имеются зерна валютин, спор и жгутиков нет, иногда образуют капсулу.



Рисунок 13. *Corynebacterium minutissimum* на кровяном агаре

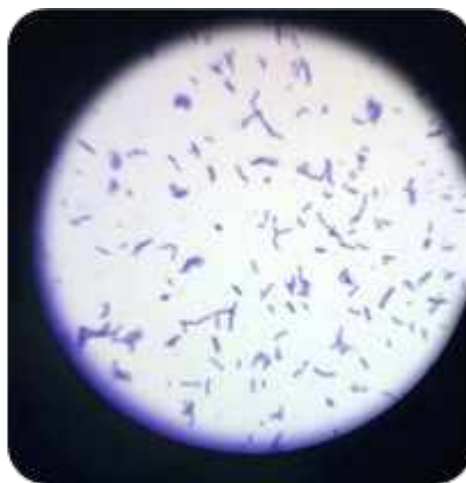


Рисунок 14. *Corynebacterium minutissimum* (окраска по Граму)

7. *Lactobacillaceae* (Рис. 15, 16)

Круглые колонии 2-5 мм с ровными краями беловато-желтого цвета. Под микроскопом клетки имеют длинную палочкообразную форму с закругленными краями, располагаются небольшими цепочками или по отдельности, спор и капсул не образуют.



Рисунок 15 – *Lactobacillaceae*, на среде МРС

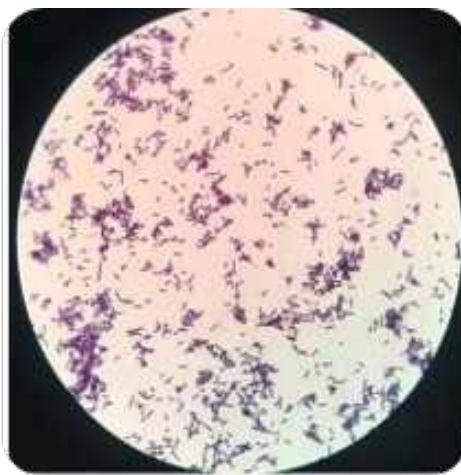


Рисунок 16 – *Lactobacillaceae* (окраска по Граму)

8. *Candida albicans* (Рис. 17, 18)

На сусло-агаре колонии круглые с ровными краями, блестящие. На хромогенном агаре колонии имеют темно-зеленый, сине-зеленый цвет. Под микроскопом виднеются как гифы, так и дрожжевые формы гриба.



Рисунок 17. *Candida albicans* – на хромогенном агаре



Рисунок 18. *Candida albicans* (окраска по Граму)

9. *Malassezia furfur* (Рис. 19, 20)

Колонии 2-6 мм кремового цвета с ровными краями, на вид как капли застывшего воска.

Под микроскопом колонии представляют почкующиеся дрожжевые клетки овальной формы с одноконцевым почкованием. Истинного мицелия нет



Рисунок 19. *Malassezia furfur* – на среде Сабуро



Рисунок 20. *Malassezia furfur* (окраска по Граму)

Колонии микроорганизмов, образовавшиеся на питательных средах общего назначения, подсчитывались. Сначала подсчитывались все микроорганизмы одного таксона, затем полученное значение делилось на количество посевов. Таким образом, высчитывалась средняя арифметическая значение колониеобразующий единиц (КОЕ) для каждого обнаруженного микроорганизма. Результаты отражены в таблице 5.

Таблица 5. Среднее количество представителей микробиома кожи, на разных стадиях развития атопического дерматита

Представители микробиома	Кожа в нормальном состоянии	Кожа в стадии ремиссии	Стадия в острой стадии АД
<i>S. epidermidis</i>	22 КОЕ/кв.см	11 КОЕ/кв.см	6 КОЕ/кв.см
<i>Micrococcus luteus</i>	11 КОЕ/кв.см	2,8 КОЕ/кв.см	2,4 КОЕ/кв.см
<i>S. Aureus</i>	5,8 КОЕ/кв.см	10 КОЕ/кв.см	17 КОЕ/кв.см
<i>Lactobacillaceae</i>	2 КОЕ/кв.см	0,4 КОЕ/кв.см	0,6 КОЕ/кв.см
<i>Cutibacterium acnes</i>	3 КОЕ/кв.см	1,2 КОЕ/кв.см	0,6 КОЕ/кв.см
<i>Enterobacteriaceae</i>	1,2 КОЕ/кв.см	0,8 КОЕ/кв.см	2 КОЕ/кв.см
<i>Corynebacterium</i>	1,2 КОЕ/кв.см	1,4 КОЕ/кв.см	3,2 КОЕ/кв.см
<i>Candida albicans</i>	1,2 КОЕ/кв.см	2 КОЕ/кв.см	5 КОЕ/кв.см
<i>Malassezia furfur</i>	1,4 КОЕ/кв.см	2,5 КОЕ/кв.см	6 КОЕ/кв.см

Выявлено, что представителей стафилококковых наиболее количество, однако, если для нормальной кожи доминирующим видом является *S. epidermidis*, то для кожи, находящейся в острой стадии течения атопического дерматита, это *S. aureus*. Выявлено также, что грибы *Candida albicans* и *Malassezia furfur* также увеличивают свою численность по мере обострения заболевания.

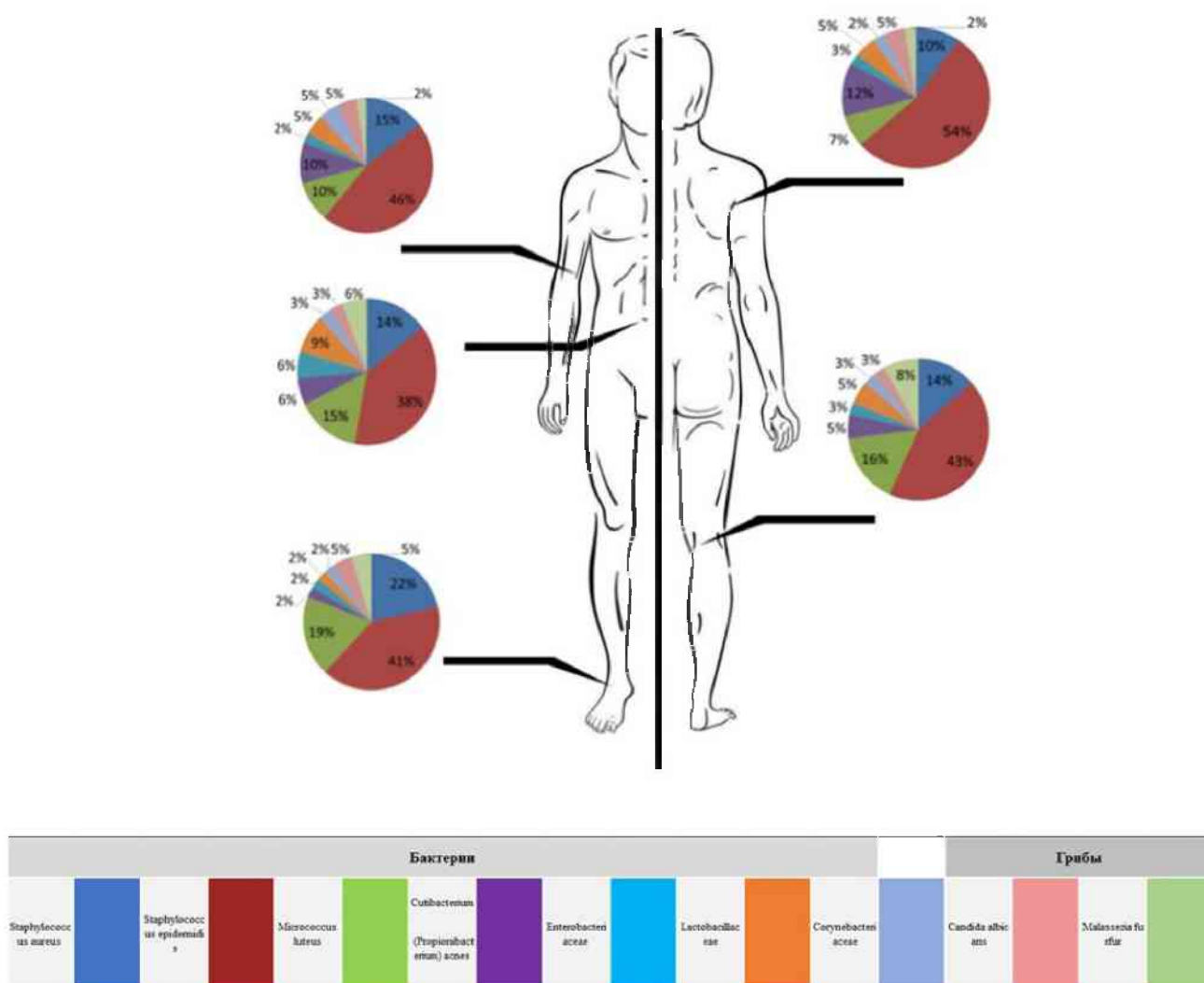
Данные о динамике численности микроорганизмов в ходе исследования, подтверждают информацию, полученную из литературы по выбранной тематике. Действительно, условно-патогенные организмы, такие как *S. aureus*, *C. albicans*, *M. furfur* и *Corynebacterium*, увеличивают свою численность по мере обострения атопического дерматита, и, наоборот, численность комменсалов, отмеченных авторами научных работ по микробиому кожи, как полезные для человека, снижается.

Что касается количества обнаруженных видов, то оно значительно меньше, чем в литературе. Как уже было сказано, на поверхности тела человека присутствуют 19 филумов и 205 родов различных микроорганизмов. Эти данные были получены с помощью молекулярных методов исследования, которые с большей достоверностью идентифицируют микроорганизмы. Микроскопия не столь надежный метод исследования, поскольку результат во многом зависит от исследователя и его опыта, правильности приготовления материала и т.д. Недостатки визуального наблюдения сказываются также на подсчете микроорганизмов. Колонии на питательных средах могут быть внешне очень схожими, поэтому вероятность ошибки значительно растёт.

3.3 Визуализация результатов («карта» микробиома кожи)

Все данные о количестве и таксономии микробиома визуализированы в «карта» микробиома кожи.

Рисунок 21. «Карта» микробиома кожи в нормальном состоянии



Во всех зонах чаще поражаемых атопическим дерматитом, у здорового человека доминирует эпидермальный стафилококк. В зоне подмышечных впадин его доля составляет 56%. Среди всех выбранных для исследования областей эта наиболее влажная.

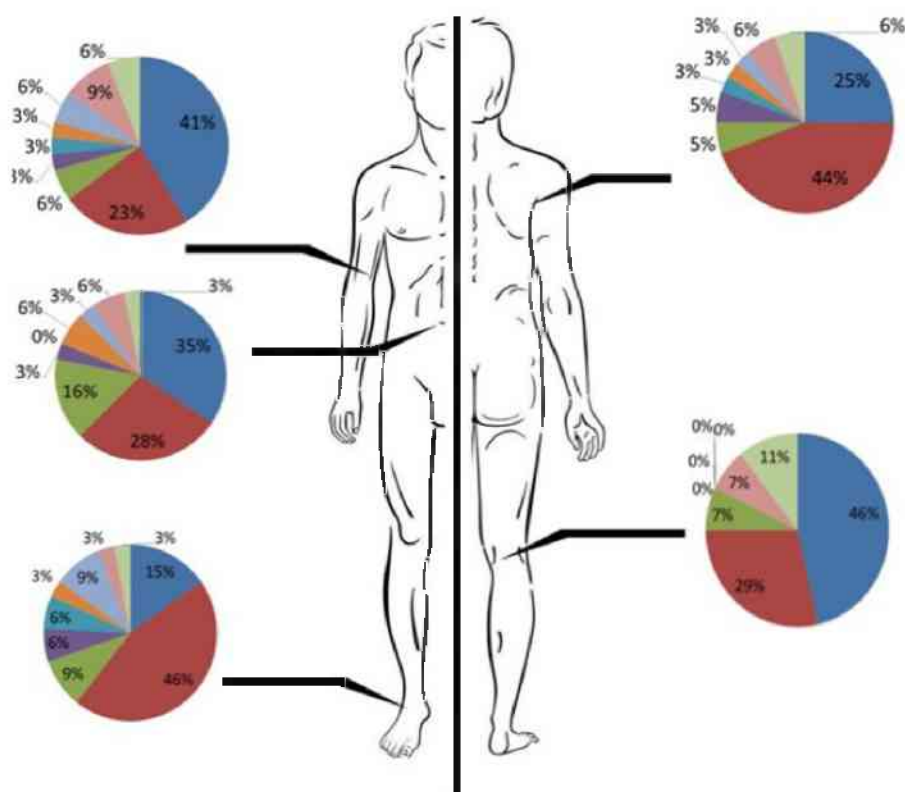


Рисунок 22. «Карта» микробиома кожи пациента в стадии ремиссии атопического дерматита

Заметно, что крупнейшие доли приходятся на две родственные бактерии: *Staphylococcus epidermidis* и *Staphylococcus aureus*. Это означает, что пациенты в стадии ремиссии заболевания, проходя курс лечения, меняют микробный состав кожи. Также можно сказать, что разные виды стафилококковых на коже выступают в качестве антагонистов друг для друга.

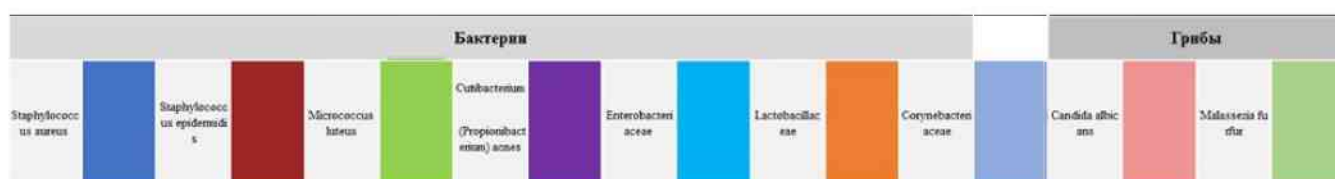
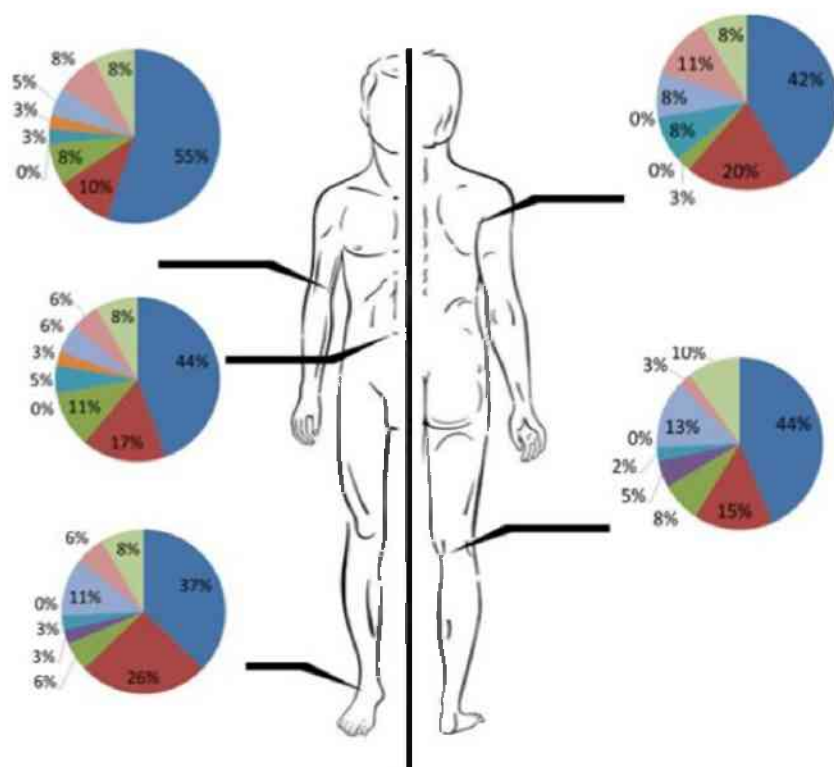


Рисунок 23. «Карта» микробиома кожи пациента в стадии обострения атопического дерматита

Золотистый стафилококк, очевидно, доминирует, занимая большую долю во всех пяти областях. При увлечении количества *Staphylococcus aureus* увеличивается и синтез токсинов, приводящих к нарушению клеток кожи. Факторы патогенности усиливают проявление атопического дерматита. Помимо золотистого стафилококка возрастает доля грибковых микроорганизмов, которые в обычно имеют не значительную долю микробиома (см. рис 21 и таб. 5). Естественно, все микроорганизмы-симбионты подавляются, и число их уменьшается.

ВЫВОДЫ

1. Согласно литературным данным, на коже преобладают *Firmicutes* (40%), *Bacteroidetes* (39%), *Proteobacteria* (11%) и *Actinobacteria* (7%). С помощью молекулярных методов обнаружено 19 филов и 205 родов представителей микробиома. При этом авторы неоднократно указывают на изменчивость состава микробиома кожи в зависимости от региона проживания, пола, возраста, образа жизни.
2. В ходе исследования были определены следующие микроорганизмы: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Micrococcus luteus*, *Propionibacterium acnes*, *Enterobacteriaceae*, *Lactobacillaceae*, *Corynebacteriaceae*, *Candida albicans*, *Malassezia furfur*. Выявлено, что при atopическом дерматите возрастает количество бактерий *Staphylococcus* и грибов *aureus*, *Candida albicans* и *Malassezia furfur*.
3. При atopическом дерматите, доля микроорганизмов *Lactobacillaceae*, *Propionibacterium acnes*, *Staphylococcus epidermidis*, *Micrococcus luteus*, значительно снижается, и возрастает доля условно-патогенных бактерий и грибов. У пациентов в стадии ремиссии заболевания отмечается срединный состав кожи.
4. На основе полученных в ходе исследования данных о видовом и количественном составе микроорганизмов, обитающих на поверхности тела, составлена «карта» микробиома кожи здорового человека, atopика в стадии обострения заболевания и пациента, находящегося в ремиссии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Микробиом кожи человека – это динамически развивающееся сообщество, находящееся в процессе тесного взаимодействия с компонентами эпидермального барьера и иммунной системы кожи. Несмотря на очевидную необходимость углубить знания о микробиоме кожи, медицинское научное сообщество неохотно этим занимается.

Современные молекулярные методы исследования позволяют досконально изучить состав микробиома. Важность знания о видовом и количественном составе огромна. Эти данные позволят иначе взглянуть на механизмы развития дерматозов.

Совсем не раскрыто влияние метагенома микроорганизмов на поверхности кожи на геном человека, хотя подобные исследования в области микробиома кишечника проводятся.

Нарушение нормальной структуры микробного сообщества кожи, потеря разнообразия микробиома способны инициировать и поддерживать воспалительные изменения в коже, усугублять течение ряда заболеваний.

Коррекция изменений микробиома может служить перспективным методом терапевтического воздействия, а также направлением разработки наружных средств базисной терапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аравийский, Е.Р. Микробиом: новая эра в изучении здоровой и патологически измененной кожи / Аравийский Е.Р., Соколовский Е.Р. / Вестник дерматологии и венерологии. 2016 (3):102-109 / Общероссийская общественная организация "Российское общество дерматовенерологов и косметологов"
2. Абдуразакова Е. А. Влияние антибиотиков на межмикробные взаимодействия представителей нормальной микробиоты кожи / Абдуразакова Е..А, Краморов Е.А. / В книге: Фундаментальная наука и клиническая медицина - человек и его здоровье. XXIII Международная медико-биологическая конференция молодых исследователей, посвященная 25-летию медицинского факультета СПбГУ. Материалы научной конференции. 2020. С. 107-108.
3. Альбанова В.И. Малассезия: недооцененный обитатель кожи человека / Альбанова В.И. / Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2017. № 2. С. 24-31.
4. Быков А.Т. Микробиота кожи как система защиты и источник заболеваний / Быков А.Т., Гурский Г.Э., Маляренко Т.Н. / Медицинский журнал. 2017. № 3 (61). С. 4-12.
5. Бахлыкова Е.А. Микробиота кожи у пациентов с различными формами псориаза / Бахлыкова Е.А., Курлович Н.А., Бахлыков М.А. / Университетская медицина Урала. 2016. Т. 2. № 1 (4). С. 29-32.
6. Воробьева Н. Е. микробиота кожи женщин репродуктивного возраста в норме и при андрогензависимых дерматозах / Воробьева Н.Е., Шипицына Е.В., Савичева А.М. / Журнал акушерства и женских болезней. 2019. Т. 68. № 2. С. 7-16.
7. Гладько В.В. Новые данные о микробиоме здоровой кожи и его значении в развитии дерматозов (обзор) / Гладько В.В., Масюкова С.А., Землякова С.С., Ильина И.В. / Дерматология. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2017. № 4. С. 17-24.

8. Горский, В.С. Современные представления о патогенезе атопического дерматита / Горский В.С., Блюмина В. А. / Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2022 (3):70-76
9. Заборова В.А. Способ количественного определения видового состава пропионовых бактерий, обитающих на коже человека / Заборова В.А., Арзуманян В.Г., Глоба А.Г., Алексеев Я.И., Гуридов А.А., Гуревич К.Г. / Патент на изобретение RU 2542477 С2, 20.02.2015. Заявка № 2013124434/10 от 28.05.2013.
10. Зайнуллина, О. Н. Исследования микробиома кожи и кишечника методом MALDI-ToF масс-спектрометрии у ребенка 6 лет с атопическим дерматитом / Зайнуллина О. Н., Хисматуллина З.Р., Печкуров Д.В. / Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2020 (2):279-281 / ООО "Педиатрия"
11. Зайнуллина, О. Н. Эффективность поликомпонентного пробиотического препарата в комплексной терапии атопического дерматита у детей / Зайнуллина О. Н., Хисматуллина З.Р., Печкуров Д.В., Тяжева А.А. / Вопросы практической педиатрии. 2020 (1):110-116 / ООО "Издательство "Династия"
12. Зайнуллина О.Н. определение степени дисбиотических нарушений кожи у детей / Зайнуллина О.Н., Печкуров Д.В., Хисматуллина З.Р., Воронина Е.Н., Душина К.Ю., Тяжева А.А., Вержаковская М.А. / Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ 2021669607, 01.12.2021. Заявка № 2021668730 от 22.11.2021.
13. Зайнуллина, О. Н. Характеристика микробиома основных биотопов у детей с атопическим дерматитом / Зайнуллина О.Н., Печкуров Д.В., Лямин А.В., Хисматуллина З.Р. / *Pediatrics named after G. N. Speransky*. Mar/Apr2020, Vol. 99 Issue 2, p74-80. 7p.
14. Заславский, Д.В. Пробиотики в профилактике и терапии атопического дерматита у детей / Заславский Д.В., Новикова В.П., Чупров

И.Н., Сыдигов А.А., Хведелидзе М.Г., Татарская О.Б. / Вопросы практической педиатрии. 2016 (2):51-57 / ООО "Издательство "Династия"

15. Захарова И.Н. микробиом кожи: что нам известно сегодня? / Захарова И.Н., Касьянова А.Н. / Медицинский совет. 2019. № 17. С. 168-176.

16. Зинурова, Е.Е. Поиск эффективных средств защиты и восстановления микробиоты кожи человека / Зинурова Е.Е., Манжелей О.А., Саметова И.Н./ В сборнике: Материалы XII Съезда Всероссийского научно-практического общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов. Под редакцией А.Ю. Поповой, В.Г. Акимкина. Москва, 2022. С. 240.

17. Иванова, Н.А. Пробиотики в профилактики и лечении атопического дерматита у детей раннего возраста / Иванова Н.А. / Практика педиатра. 2014 (5):18-22 / ООО «Фарм Пресс»

18. Касихин, Е.И. Пробиотики в профилактике атопического дерматита и пищевой аллергии у детей / Касихина Е.И. / Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2015 (4):37-42 / ООО “Национальная педиатрическая академия науки и инноваций”, Некоммерческая организация “Российская ассоциация педиатрических центров”

19. Козлов И.Г. Микробиота, мукозальный иммунитет и антибиотики: тонкости взаимодействия / Козлов И.Г. / РМЖ. 2018. Т. 26. № 8-1. С. 19-27.

20. Корниенко В.Ю. Микробиом кожи: взаимосвязь между изменением микробного сообщества и болезнью (обзор литературы) / Корниенко В.Ю. / Молодой ученый. 2015. № 10 (90). С. 477-483.

21. Корнишева, В. Г., Функциональное питание кожных больных с применением пробиотика / Корнишева, В.Г., Гулордава, М.Д., Вашкевич, А.А., Разнатовский, К.И. / Проблемы медицинской микологии. 2019 (1):31-33 / Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова

22. Кудрявцева, А. В. Атопический дерматит: патогенетические механизмы, функционирование кожного барьера, бактерии-комменсалы и золотистый стафилококк / Кудрявцева А.В., Гележе К.А., Фарбер И.М. / Вопросы практической педиатрии. 2019 (4):51-57 / ООО "Издательство "Династия"

23. Левина, Ю.Г. Коррекция дисбиоза кожи как неотъемлемая составная часть патогенетической терапии атопического дерматита / Левина, Ю.Г., Алексеева, А.А., Эфендиева, К.Е., Вишнёва, Е.А., Намазова-Баранова, Л.С. / Педиатрическая фармакология. 2019 (2):97-100 / Союз педиатров России

24. Лентяева, О.И. Микробиота кожи с точки зрения фундаментальной медицины / Лентяева О.И. / Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 27. С. 22-27.

25. Макарова, С. Г. Синбиотики в комплексной терапии детей с атопическим дерматитом и пищевой аллергией / Макарова С. Г., Емельяшенков Е.Е., Фисенко О.А., Гордеева И.Р., Ясаков Д.С., Чумбадзе Т.Р., Абайханов Р.И., Мурадова О.И., / Вопросы детской диетологии. 2021 (6):16-25 / ООО "Издательство "Династия"

26. Морозов, А. М. Анализ микробиоты кожи пациента и его роль в клинической практике / Морозов А.М., Беляк М.А., Соболев Е.А., Пискарева М.Е., Морозова А.Д./ Врач. 2023. Т. 34. № 2. С. 10-14.

27. Муллаханов, Ж. Б. Оценка состояния микробиома кожи больных с аллергодерматозами / Муллаханов Ж.Б. / Общество с ограниченной ответственностью Издательский дом «Сциентиа».

28. Мурашкин, Н. Н. Инновация в терапии атопического дерматита, осложненного вторичной инфекцией / Мурашкин, Н.Н., Материкин А.И., Амбарчян, Э.Т., Епишев Р.В., Федоров Д.В. / Педиатрическая фармакология. 2018 (4):318-323 / Союз педиатров России

29. Мурашкин, Н. Н. Инновации в терапевтической коррекции микробиома кожи при атопическом дерматите в детском возрасте /

Мурашкин, Н.Н., Епишев Р.В., Иванов Р.А., Материкин А.И., Опрятин Л.А., Савелова А.А., Нежведилова, Р.Ю., Амбарчян, Э.Т., Федоров Д.В., Русакова, Л. Л. / Вопросы современной педиатрии. 2022 (5):352-361 / Союз педиатров России

30. Мурашкин, Н. Н. Биологическая терапия среднетяжелых и тяжелых форм атопического дерматита в детском возрасте / Мурашкин, Н.Н., Намазова-Баранова Л.С., Опрятин Л.А., Епишев Р.В., Иванов Р.А., Материкин А.И., Иванов Р.А., Федоров Д. В., Куколева Д.С. / Вопросы современной педиатрии. 2020 (6):432-443 / Союз педиатров России

31. Мурашкин, Н. Н. Научно-практические инновации в технологии восстановления барьерных свойств кожи при атопическом дерматите у детей / Мурашкин, Н.Н., Нежведилова, Р.Ю., Федоров Д. В., Епишев Р.В., Иванов Р.А., Материкин А.И., Опрятин Л.А., Савелова А.А., Русакова, Л. Л. / Вопросы современной педиатрии. 2022 (5):378-382 / Союз педиатров России

32. Мурашкин, Н.Н. Особенности микробиома кожи у детей с атопическим дерматитом и новые возможности для патогенетической терапии / Мурашкин, Н.Н, Материкин, А.И., Опрятин, Л.А., Епишев, Р.В., Амбарчян, Э.Т., Иванов, Р.А., Фёдоров, Д.В., / Педиатрическая фармакология. 2019 (5):304-309

33. Набиева Р.Р. Анализ микробиоты кожи при неинфекционных дерматозах / Набиева Р.Р. / В книге: VIII МЕЖДУНАРОДНЫЙ МОЛОДЕЖНЫЙ НАУЧНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ФОРУМ "БЕЛЫЕ ЦВЕТЫ", ПОСВЯЩЕННЫЙ 120-ЛЕТИЮ СТУДЕНЧЕСКОГО НАУЧНОГО ОБЩЕСТВА ИМЕНИ ИРИНЫ АНДРЕЕВНЫ СТУДЕНЦОВОЙ. Сборник статей по итогам конференции. Казань, 2021. С. 236-237.

34. Нелюбова, О.И. Микробиом кожи и его роль в норме и патологии / Нелюбова, О.И., Тальникова, Е.Е., Моррисон, А.В. / Российский журнал кожных и венерических болезней. 2016 (2):97-97

35. Нестерова Е.В. видовой состав микробиоты кожи у больных дерматозами / Нестерова Е.В., Трофимова Н.Н., Козлова Н.С., Гусева У.С., Сагомонов А.В., Метляева А.В. / Бактериология. 2021. Т. 6. № 3. С. 57.

36. Николаева, М.Ю. Нарушения микробиома кожи при atopическом дерматите и псориазе / Николаева М.Ю., Монахов К.Н., Соколовский Е.В. / Вестник дерматологии и венерологии. 2021 (6):33-43 / Общероссийская общественная организация "Российское общество дерматовенерологов и косметологов

37. Новикова Н. микробиом кожи: три стратегии успешного ухода / Новикова Н. / Сырье и упаковка: Для парфюмерии, косметики и бытовой химии. 2020. № 4 (226). С. 12-13.

38. Петрунин Д.Д. Микробиом человеческой кожи - иммуногомеостатическая роль и роль в патогенезе кожных болезней / Петрунин Д.Д. / Российский аллергологический журнал. 2018. Т. 15. № 1-1. С. 63-81.

39. Рыбальченко О.В. Морфологические аспекты микробиоты кожи в норме и при atopическом дерматите / Рыбальченко О.В., Орлова О.Г., Капустина В.В., Потокин И.Л. / Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2019. № 2. С. 37-38.

40. Саметова И.Н. косметика и микробиом. обзор о влиянии ряда ингредиентов косметических средств на микрофлору кожи / Саметова И.Н., Васильев Р.Г. / Вестник биотехнологии и физико-химической биологии им. Ю.А. Овчинникова. 2020. Т. 16. № 4. С. 40-46.

41. Сергеев, А.Ю. Стафилококковая колонизация кожи, антибиотикорезистентность и противомикробная терапия при распространенных дерматозах / Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2014 (4):42-55

42. Силина, Л.В. Структура, функции и значение микробиома кожи в норме и при патологических состояниях / Силина, Л.В., Бибичева,

Т.В., Мятенко, Н.И., Переверзева, И.В. / РМЖ. 2018 (8-2):92-96. / Русский Медицинский Журнал

43. Смирнова, Г. И. Микробиота кишечника и атопический дерматит у детей / Смирнова Г.И., Манкуте Г.Р. / Российский педиатрический журнал, 1560-9561, 18 6 46-53, Россия, Москва / ОАО «Издательство «Медицина», 2015.

44. Соболев, Е.А. Анализ микробиоты кожных покровов человека / Соболев Е.А., Морозова А.М., Жукова С.В., Минакова Ю.Е., Протченко И.Г. / Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2021. Т. 15. № 6. С. 76-85. / Тульский государственный университет, Тульская региональная общественная организация содействия развитию науки и техники "Академия медико-технических наук"

45. Старовойтова, С.А. Обзор международного проекта в области микробной экологии человека и создания пробиотиков / Старовойтова, С.А. / Biotechnologia Acta. 2013 (3):121-131 / Институт биохимии им. А.В. Палладина НАН Украины

46. Паромова Я.И. Особенности микробиома кожи / Паромова Я.И., Барышникова Ю.М. / В сборнике: НОВЫЕ НАУЧНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ. сборник статей Международной научно-практической конференции : в 2 ч.. Пенза, 2021. С. 162-164.

47. Пунченко О.Е., Оценка бактерицидной активности кожи / Пунченко О.Е., Пунченко Е.В., Логинова М.А. / В сборнике: ЗДОРОВЬЕ НАСЕЛЕНИЯ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ. электронный сборник материалов IX Всероссийской с международным участием научно-практической конференции. 2022. С. 75-79.

48. Титова, Н.Д. Лечение атопического дерматита у детей: акцент на профилактику и восстановление эпидермального барьера / Титова Н.Д. / Рецепт. 2020 (1):121-130 / УП "Профессиональные издания"

49. Талайко В.Ю. Особенности микробиоты кожи человека / Талайко В.Ю., Шалденкова Д.В. / В сборнике: Мечниковские чтения-

2019. материалы Всероссийской научно -практической студенческой конференции с международным участием. Под редакцией А.В. Силина, С.В. Костюкевича. 2019. С. 225-226.

50. Хавкин, А.И. Роль пробиотиков в комплексной терапии атопического дерматита у детей / Хавкин А.И., Пампура А.Н., Комарова О.Н., Чусляева А.А. / Вопросы практической педиатрии. 2014 (6):54-61 / ООО "Издательство "Династия"

51. Хайтович А.Б. Микробиом и его влияние на здоровье человека / Хайтович А.Б., Воеводкина А.Ю. / Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. 2019. Т. 9. № 1. С. 61-70.

52. Хлебникова А.Н. Физиологическая и патогенетическая роль кожной микробиоты. алгоритмы лечения дерматозов, осложненных вторичным инфицированием / Хлебникова А.Н., Петрунин Д.Д. / Дерматология. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2016. № 4. С. 18-25.

53. Чаплин А.В. Микробиом человека / Чаплин А.В., Ребриков Д.В., Болдырева М.Н. / Вестник Российского государственного медицинского университета. 2017. № 2. С. 5-13.

54. Шаталова А.Ю. Современные представления о микробном разнообразии кожи / Шаталова А.Ю., Булыгина Е.С., Гаева Т.Н., Слободова Н.В., Расторгуев С.М., Цыганкова С.В., Шарко Ф.С., Васильев Р.Г. / Вестник биотехнологии и физико-химической биологии им. Ю.А. Овчинникова. 2019. Т. 15. № 3. С. 39-51.

55. Шевченко, И.М. Сравнительный анализ различных схем первичной профилактики атопического дерматита с применением пробиотиков / Шевченко, И.М. Титкова Е.В. / Евразийский Союз Ученых. 2015, 2411-6467, 8-2 (17) 62-65, Россия, Москва / ООО «Евразийское Научное Содружество», 2015.

56. Филатова, Т. А. Применение смеси лизатов бактерий в комплексной терапии аллергического хейлита у детей / Филатова Т.А.,

Шарапова К.Г., Сенцова Т.Б., Ревякина В.А., Моносова О.Ю. / Вопросы практической педиатрии. 2010 (5):139-139

57. Якимов Н.Н. Влияние микробиоты кожи на развитие патологических реакций в коже / Якимов Н.Н. / В сборнике: Актуальные проблемы патофизиологии. сборник научных статей научно-практической конференции. Чита, 2021. С. 98-100/

58. An Q., Sun M., Qi R.Q., Zhang L., Zhai J.L., Hong Y.X., Song B., Chen H.D., Gao X.H. High Staphylococcus epidermidis Colonization and Impaired Permeability Barrier in Facial Seborrheic Dermatitis // Chin. Med. J. 2017. №130. P. 1662–1669.

59. Baldwin H.E., Bhatia N.D., Friedman A., Eng R.M., Seite S. The Role of Cutaneous Microbiota Harmony in Maintaining a Functional Skin Barrier // J Drugs Dermatol. 2017. №16(1). P. 12–18.

60. Bassetti M., Almirante B., Giamarellos-Bourboulis E.J., Gournellis R., Grande I., Marini M.G., Balestrieri M. The interplay between acute bacterial skin and skin structure infections and depression: a vicious circle of major clinical importance // Curr Opin Infect Dis. 2020. №33(2). P. 155–165.

61. Blaser MJ, Dominguez-Bello MG, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Estrada I et al. Distinct cutaneous bacterial assemblages in a sampling of South American Amerindians and US residents. ISME J. 2013;7:85-95. DOI: 10.1038/ismej.2012.81

62. Boulange C.L., Neves A.L., Chilloux J., Nicholson J.K., Dumas M. E. Impact of the gut microbiota on inflammation, obesity, and metabolic disease // Genome Med. 2016. № 8. P. 16.

63. Bo-Young Hong N.P., Maulén A.J., Adami H., Granados M.E., Balcells J. Cervantes Microbiome Changes during Tuberculosis and Antituberculous Therapy // Clin Microbiol Rev. 2016. №29(4). P. 914–925.

64. Byrd A.L., Deming C., Cassidy S.K.B., Harrison O.J., Weng-Ian Ng, Conlan S., Belkaid Y., Segre J.A., Kong H.H. Staphylococcus aureus and Staphylococcus epidermidis strain diversity underlying pediatric atopic

dermatitis // Sci Transl Med. 2017. № 9(397). P. 31. DOI: 10.1126/scitranslmed.aal4651

65. Catinean A., Neag M.A., Muntean D.M., Bocsan I.C., Buzoianu A.D. An overview on the interplay between nutraceuticals and gut microbiota // Peer J. 2018. Vol.6. P. e4465.

66. Chang H.W., Yan D., Singh R., Liu J., Lu X., Ucmak D., Lee K., Afifi L., Fadrosch D., Leech J., Vasquez K.S., Lowe M.M., Rosenblum M.D., Scharschmidt T.C., Lynch S.V., Liao W. Alteration of the cutaneous microbiome in psoriasis and potential role in Th17 polarization // Microbiome. 2018. №6(1). P. 154.

67. Corrêa-Oliveira R., Fachi J.L., Vieira A., Sato F.T., Vinolo M.A.R. Regulation of immune cell function by short-chain fatty acids // Clin. Transl. Immunol. 2016. Vol. 5. P. 73.

68. Dreno B., Araviiskaia E., Berardesca E., Gontijo G., Sanchez V.M., Xiang L.F., Martin R., Bieber T., Microbiome in healthy skin, update for dermatologists // J.Eur.Acad. Dermatol. Venereol. 2016. Vol. 30, №12. P. 2018–2047.

69. Gao Z, Perez-Perez GI, Chen Y, Blaser MJ. Quantitation of major human cutaneous bacterial and fungal populations. J. Clin. Microbiol. 2010;48:3575-3581. DOI: 10.1128/jcm.00597-10

70. Grice EA, Segre JA. The skin microbiome // Nat Rev Microbiol. 2011;9:244-253.

71. Hunter, H. J., Momen S. E., Klyn C. E. The impact of psychosocial stress on healthy skin // Clin. Exp. Dermatol. – 2015 Jul. – Vol. 40(5). – P. 540–546.

72. Lescheid D.W. Probiotics as regulators of inflammation: A review // Funct. Foods Heal. Dis. 2018. Vol.4. P. 299., eEdition – 2021 – N 6

73. Lev-Sagie A., Goldman-Wohl D., Cohen Y., Dori-Bachash M., Leshem A., Mor U., Strahilevitz J., Moses A.E., Shapiro H., Yagel S., Elinav E.

Vaginal microbiome transplantation in women with intractable bacterial vaginosis // *Nature Medicine*. 2019. Vol. 25. P. 1500–1504.

74. Mori N., Kano M., Masuoka N. Effect of probiotic and prebiotic fermented milk on skin and intestinal conditions in healthy young female students // *Biosci. Microbiota Food. Health*. 2016. Vol. 35, №3. P. 105–112.

75. Mukherjee S., Mitra R., Maitra A., Gupta S., Kumaran S., Chakraborty A., Majumder P.P. Sebum and Hydration Levels in Specific Regions of Human Face Significantly Predict the Nature and Diversity of Facial Skin Microbiome // *Sci Rep*. 2016. №27. P. 360–362.

76. Myles I.A., Earland N.J., Anderson E.D., Moore I.N., Kieh M.D., Williams K.W., Saleem A., Fontecilla N.M., Welch P.A., Darnell D.A., Barnhart L.A., Sun A.A., Uzel G., Datta S.K. First-in-human topical microbiome transplantation with *Roseomonas mucosa* for atopic dermatitis // *JCI Insight*. 2018. Vol. 3, №9. P. 120–608. DOI: 10.1172/jci.insight.120608.

77. Nakatsuji T., Chen T.H., Narala S., Chun K.A. Antimicrobials from human skin commensal bacteria protect against *Staphylococcus aureus* and are deficient in atopic dermatitis // *Sci. Transl. Med*. 2017. Vol. 9, №378. P. 46–80. DOI: 10.1126/scitranslmed.aah4680.

78. O'Neill C.A., Monteleone G., McLaughlin J.T., Paus R. The gut-skin axis in health and disease: A paradigm with therapeutic implications // *Bioessays*. 2016. Vol. 38, №11. P. 1167–1176.

79. Pammi M., O'Brien J.L., Ajami N.I., Wong M.C., Versalovic J., Petrosino J.f. Development of the cutaneous microbiome in the preterm infant: A prospective longitudinal study // *Plos One*. 2017. Vol. 12. №4. P. 176–669. DOI:10.1317/journal.pone.D176669.

80. Park J.U., Oh B., Lee J.P., Choi M.H., Lee M.J., Kim B.S. Influence of Microbiota on Diabetic Foot Wound in Comparison with Adjacent Normal Skin Based on the Clinical Features // *Biomed Res Int*. 2019. №19. P. 745–923.

81. Prohic A., Jovovic Sadikovic T., Krupalija Fazlic M., Kuskunovic-Vlahovljak S. *Malassezia* species in healthy skin and in dermatological

conditions // *Int J Dermatol.* 2016. №55(5). P. 494–504. DOI: 10.1111/ijd.13116. 28. Salem I., Ramser A., Isham N., Ghannoum M.A. The Gut Microbiome as a Major Regulator of the Gut-Skin Axis. *Front // Microbiol.* 2018. Vol. 9. P. 1459.

82. Stalder J.F., Fluhr J.W., Foster T., Glatz M., Proksch E. The emerging role of skin microbiome in atopic dermatitis and its clinical implication // *J Dermatolog Treat.* 2019. №30(4). P. 357–364.

83. Sugita T., Yanazaki T., Makimura K. Comprehensive analysis of the skin fungal microbiota of astronauts during a half-year stay at the International Space Station // *Med Mycol.* 2016. №14. P. 1–21.

84. Schommer, N. N., Gallo R. L. Structure and function of the human skin microbiome // *Trend Microbiol.* – 2013. – № 21(18). – P. 660–668.

85. Tanaka A., Cho O., Saito C. Comprehensive pyrosequencing analysis of the bacterial microbiota of the skin of patients with seborrheic dermatitis // *Microbiol. Immunol.* 2016. Vol. 60, №8. P. 521–526.

86. Urban J., Fergus D.J., Savage A.M., Ehlers M., Menninger H.L., Dunn R.R., Horvath J.E. The effect of habitual and experimental antiperspirant and deodorant product use on the armpit microbiome // *PeerJ.* 2016. Vol. 4. P. 1605. DOI: 10.7717/peerj.1605.

87. Vasiliki Lolou, Mihalīs I. Panayiotidis. Functional Role of Probiotics and Prebiotics on Skin Health and Disease // *Fermentation.* 2019. Vol. 5, №2. P. 41.

88. Vaughn A.R., Notay M., Clark A.K., Sivamani R.K. Skin-gut axis: The relationship between intestinal bacteria and skin health // *World J. Dermatol.* 2017. Vol. 6, №4. P. 52–58.

89. Wilantho A., Deekaew P., Srisuttiyakorn C., Tongsimma S., Somboonna N. Diversity of bacterial communities on the facial skin of different age-group Thai males // *PeerJ.* 2017. №21. P. 5.

90. Williams M.R., Nakatsuji T., Sanford J.A., Vrbancic A.F., Gallo R.L. *Staphylococcus aureus* Induces Increased Serine Protease Activity in

Keratinocytes // J Invest Dermatol. 2017. №137. P. 377–384. DOI: 10.1016/j.jid.2016.10.008

91. Wollina U. Microbiome in atopic dermatitis // Clin. Cosmet. Investig. Dermatol. 2017. Vol. 10. P. 51–56. 38. Woo Y.R., Lee S.H., Cho S.H., Lee J.D., Kim H.S. Characterization and Analysis of the Skin Microbiota in Rosacea: Impact of Systemic Antibiotics // J Clin Med. 2020. №9. P. 1–5.

92. Zheng Y., Liang H., Li Z., Tang M., Song L. Skin microbiome in sensitive skin: The decrease of Staphylococcus epidermidis seems to be related to female lactic acid sting test sensitive skin // J Dermatol Sci. 2019. №16. P. 30387–30388. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2019.12.004.

93. Zhou W., Spoto M., Hardy R., Guan C., Fleming E., Larson P.J., Brown J.S., Oh J. Host-Specific Evolutionary and Transmission Dynamics Shape the Functional Diversification of Staphylococcus epidermidis in Human Skin // Cell. 2020. №180(3). P. 454–470

Отчет о проверке на заимствования №1



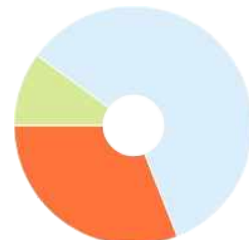
Автор: Махьянов Динар Забирович
Проверяющий: Кобзева Наталья Рудольфовна
Организация: Башкирский государственный медицинский университет
Отчет предоставлен сервисом «Антиплагиат» - <http://bashgmu.antiplagiat.ru>

ИНФОРМАЦИЯ О ДОКУМЕНТЕ

№ документа: 11738
Начало загрузки: 10.07.2023 14:50:54
Длительность загрузки: 00:00:22
Имя исходного файла: Махьянов Д.З.
Изучение микробиома кожи.docx
Название документа: Махьянов Д.З.
Изучение микробиома кожи
Размер текста: 72 кБ
Тип документа: Выпускная
квалификационная работа
Символов в тексте: 73354
Слов в тексте: 9155
Число предложений: 1464

ИНФОРМАЦИЯ ОБ ОТЧЕТЕ

Начало проверки: 10.07.2023 14:51:17
Длительность проверки: 00:04:52
Корректировка от 11.07.2023 07:09:06
Комментарии: [Автосохраненная версия]
Поиск с учетом редактирования: да
Проверенные разделы: титульный лист с. 1, основная часть с. 2-46, библиография с. 46-59
Модули поиска: ИПС Адилет, Перефразирования по eLIBRARY.RU, Модуль поиска "БГМУ", Библиография, Сводная коллекция ЭБС, Интернет Плюс*, Сводная коллекция РГБ, Цитирование, Переводные заимствования (RuEn), Переводные заимствования по eLIBRARY.RU (EnRu), Переводные заимствования по Интернету (EnRu), Переводные заимствования издательства Wiley, eLIBRARY.RU, СПС ГАРАНТ: аналитика, СПС ГАРАНТ: нормативно-правовая документация, Медицина, Диссертации НББ, Коллекция НБУ, Перефразирования по СПС ГАРАНТ: аналитика*, Перефразирования по Интернету, Перефразирования по Интернету (EN), Перефразирования по коллекции издательства Wiley, Патенты СССР, РФ, СНГ, СМИ России и СНГ, Шаблонные фразы, Кольцо вузов, Издательство Wiley, Переводные заимствования



СОВПАДЕНИЯ	САМОЦИТИРОВАНИЯ	ЦИТИРОВАНИЯ	ОРИГИНАЛЬНОСТЬ
30,71%	0%	10,39%	58,9%

Совпадения — фрагменты проверяемого текста, полностью или частично сходные с найденными источниками, за исключением фрагментов, которые система отнесла к цитированию или самоцитированию. Показатель «Совпадения» — это доля фрагментов проверяемого текста, отнесенных к совпадениям, в общем объеме текста.

Самоцитирование — фрагменты проверяемого текста, совпадающие или почти совпадающие с фрагментом текста источника, автором или соавтором которого является автор проверяемого документа. Показатель «Самоцитирование» — это доля фрагментов текста, отнесенных к самоцитированию, в общем объеме текста.

Цитирование — фрагменты проверяемого текста, которые не являются авторскими, но которые система отнесла к корректно оформленным. К цитированиям относятся также шаблонные фразы; библиография; фрагменты текста, найденные модулем поиска «СПС Гарант: нормативно-правовая документация». Показатель «Цитирование» — это доля фрагментов проверяемого текста, отнесенных к цитированию, в общем объеме текста.

Текстовое пересечение — фрагмент текста проверяемого документа, совпадающий или почти совпадающий с фрагментом текста источника.

Источник — документ, проиндексированный в системе и содержащийся в модуле поиска, по которому проводится проверка.

Оригинальный текст — фрагменты проверяемого текста, не обнаруженные ни в одном источнике и не отмеченные ни одним из модулей поиска. Показатель «Оригинальность» — это доля фрагментов проверяемого текста, отнесенных к оригинальному тексту, в общем объеме текста.

«Совпадения», «Цитирования», «Самоцитирование», «Оригинальность» являются отдельными показателями, отображаются в процентах и в сумме дают 100%, что соответствует полному тексту проверяемого документа.

Обращаем Ваше внимание, что система находит текстовые совпадения проверяемого документа с проиндексированными в системе источниками. При этом система является вспомогательным инструментом, определение корректности и правомерности совпадений или цитирований, а также авторства текстовых фрагментов проверяемого документа остается в компетенции проверяющего.

№	Доля в тексте	Доля в отчете	Источник	Актуален на	Модуль поиска	Блоков в отчете	Блоков в тексте	Комментарии
[01]	11,93%	10,92%	Микробиом человеческой кожи - им... http://elibrary.ru	16 Июл 2018	Перефразирования по eLIBRARY.RU	13	14	
[02]	10,39%	10,39%	не указано	29 Сен 2022	Библиография	1	1	
[03]	9,42%	0,37%	АНАЛИЗ МИКРОБИОТЫ КОЖНЫХ ПО... https://cyberleninka.ru	10 Июл 2023	Интернет Плюс*	3	38	
[04]	5,87%	1,6%	Микробиом человеческой кожи - им... http://elibrary.ru	16 Июл 2018	eLIBRARY.RU	4	18	
[05]	5,45%	0,5%	Скачать pdf http://rusalljournal.ru	14 Июл 2020	Интернет Плюс*	7	51	
[06]	4,96%	0%	РАЖ1-2018МИКРОБИОМ ЧЕЛОВЕЧЕС... http://rusalljournal.ru	10 Июл 2023	Интернет Плюс*	0	46	
[07]	2,74%	2,5%	Микробиота кожи женщин репродук... http://elibrary.ru	30 Янв 2019	Перефразирования по eLIBRARY.RU	2	3	
[08]	2,64%	2,64%	Малассезия: недооцененный обитате... http://elibrary.ru	16 Фев 2017	Перефразирования по eLIBRARY.RU	2	2	
[09]	2,43%	0,2%	Микробиота кожи и ее роль при дер... https://7universum.com	10 Июл 2023	Интернет Плюс*	2	20	
[10]	2,38%	0,23%	https://biorosinfo.ru/upload/file/journa... https://biorosinfo.ru	30 Янв 2023	Интернет Плюс*	1	12	
[11]	2,2%	0,19%	Микробиом кожи: что нам известно с... https://med-sovet.pro	10 Июл 2023	Интернет Плюс*	3	25	

[12]	2,19%	1,74%	Зайнуллина, Олеся Николаевна Совр... http://dlib.rsl.ru	09 Ноя 2022	Сводная коллекция РГБ	7	9	
[13]	2,07%	0,29%	МИКРОБИОМ КОЖИ: ЧТО НАМ ИЗВЕ... https://cyberleninka.ru	24 Апр 2023	Интернет Плюс*	1	13	
[14]	1,96%	0%	Общая и пищевая микробиология: у... https://e.lanbook.com	22 Янв 2020	Сводная коллекция ЭБС	0	2	
[15]	1,91%	0,2%	https://vestnikdv.ru/jour/article/downl... https://vestnikdv.ru	25 Янв 2023	Интернет Плюс*	3	19	
[16]	1,89%	1,89%	Окрашивание бактерий по Граму С... https://pestidcy.ru	14 Июн 2021	Интернет Плюс*	2	2	
[17]	1,89%	0%	16. Принцип и метод окраски по Грам... https://studfile.net	14 Фев 2023	Интернет Плюс*	0	2	
[18]	1,8%	0%	ПОЛУЧЕНИЕ ЭКОЛОГИЧЕСКИ ЧИСТО... https://elibrary.ru	20 Дек 2022	eLIBRARY.RU	0	1	
[19]	1,8%	0%	Валова учебное пособие 30.10.22	31 Окт 2022	Кольцо вузов	0	1	
[20]	1,8%	0%	Общая и пищевая микробиология: у... https://e.lanbook.com	22 Янв 2020	Сводная коллекция ЭБС	0	1	
[21]	1,78%	0%	https://mdpi-res.com/d_attachment/ij... https://mdpi-res.com	24 Фев 2023	Интернет Плюс*	0	14	
[22]	1,76%	0,4%	Структура, функции и значение микр... http://elibrary.ru	15 Янв 2018	Перефразирования по eLIBRARY.RU	1	2	
[23]	1,73%	0%	Skin microbiota: Friend or foe in pediatri... https://doi.org	30 Ноя 2019	Издательство Wiley	0	7	
[24]	1,66%	0,01%	https://samsmu.ru/files/referats/2021/z... https://samsmu.ru	24 Апр 2023	Интернет Плюс*	1	11	
[25]	1,56%	0,92%	Theses-medspring-2019-site.pdf https://student.sechenov.ru	27 Янв 2020	Интернет Плюс*	11	18	
[26]	1,51%	0,1%	Микробиота кожи женщин репродук... http://elibrary.ru	30 Янв 2019	eLIBRARY.RU	1	7	
[27]	1,44%	0%	МИКРОБИОМ КОЖИ: ЧТО НАМ ИЗВЕ... https://cyberleninka.ru	26 Окт 2021	Интернет Плюс*	0	11	
[28]	1,27%	0%	Microbiome in Healthy Women Betwee... https://frontiersin.org	27 Янв 2022	СМИ России и СНГ	0	4	
[29]	1,24%	0%	Allergy as a Disease of Dysbiosis: Is It TI... https://frontiersin.org	16 Июл 2020	СМИ России и СНГ	0	2	
[30]	1,21%	0,35%	https://journals.eco-vector.com/jowd/a... https://journals.eco-vector.com	10 Июл 2023	Интернет Плюс*	5	17	
[31]	1,11%	0%	Малассезия: недооцененный обитате... http://elibrary.ru	16 Фев 2017	eLIBRARY.RU	0	2	
[32]	1,11%	0,14%	https://samsmu.ru/files/referats/2021/z... https://samsmu.ru	12 Янв 2023	Интернет Плюс*	1	7	
[33]	1,05%	0%	Shift in skin microbiota of Western Euro... https://doi.org	30 Сен 2018	Издательство Wiley	0	4	
[34]	1,01%	0,89%	Микробиом кожи: что нам известно с... http://elibrary.ru	12 Фев 2019	Перефразирования по eLIBRARY.RU	2	2	
[35]	1%	1%	Нарушения микробиома кожи при а... https://elibrary.ru	31 Дек 2021	eLIBRARY.RU	1	1	
[36]	0,97%	0,97%	ОТКРЫТЬ СТАТЬЮ ПОЛНОСТЬЮ http://vestnikdv.ru	29 Янв 2017	Перефразирования по Интернету	1	1	
[37]	0,95%	0%	Микробиота и иммуноопосредованн... http://propionix.ru	23 Мая 2021	Интернет Плюс*	0	6	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[38]	0,94%	0%	Микробиота и иммуноопосредованн... http://propionix.ru	02 Ноя 2020	Интернет Плюс*	0	9	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[39]	0,94%	0%	Микробиота и иммуноопосредованн... http://propionix.ru	10 Июл 2023	Интернет Плюс*	0	9	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[40]	0,94%	0%	Микробиота и иммуноопосредованн... http://propionix.ru	21 Мар 2022	Интернет Плюс*	0	9	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[41]	0,93%	0%	Микробиом: новая эра в изучении зд... http://elibrary.ru	16 Янв 2016	Перефразирования по eLIBRARY.RU	0	1	
[42]	0,93%	0%	Changing our microbiome: probiotics in... https://doi.org	31 Янв 2020	Издательство Wiley	0	5	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[43]	0,86%	0,32%	Микробиом кожи: что нам известно с... http://elibrary.ru	12 Фев 2019	eLIBRARY.RU	2	3	
[44]	0,82%	0%	СЕБОРЕЙНЫЙ ДЕРМАТИТ: РОЛЬ МИК... https://cyberleninka.ru	11 Апр 2023	Интернет Плюс*	0	4	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[45]	0,8%	0%	Web-Кабинет для медицинских специ... http://medlib.kuzdrav.ru	01 Окт 2020	Интернет Плюс*	0	8	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[46]	0,79%	0%	не указано	29 Сен 2022	Шаблонные фразы	0	12	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[47]	0,79%	0%	Gut–organ axis: a microbial outreach an... https://doi.org	30 Июн 2021	Издательство Wiley	0	4	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[48]	0,76%	0%	Dysbiosis of Skin Microbiota in Psoriatic... https://frontiersin.org	24 Июл 2020	СМИ России и СНГ	0	2	

[49]	0,76%	0%	Shift in skin microbiota of Western Euro... https://doi.org	30 Сен 2018	ПЕРЕФРАЗИРОВАНИЯ ПО КОЛЛЕКЦИИ ИЗДАТЕЛЬСТВА Wiley	0	3	
[50]	0,71%	0%	Посевина, Анастасия Николаевна Осо... http://dlib.rsl.ru	01 Янв 2019	Сводная коллекция РГБ	0	4	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[51]	0,71%	0%	Revealing the secret life of skin - with th... https://doi.org	30 Апр 2020	Издательство Wiley	0	3	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[52]	0,66%	0%	The human skin microbiome Nature R... https://nature.com	29 Окт 2020	Интернет Плюс*	0	6	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[53]	0,66%	0%	The human skin microbiome Nature R... https://nature.com	29 Окт 2020	Интернет Плюс*	0	6	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[54]	0,66%	0%	Стукова, Евгения Игоревна Клинико-... http://dlib.rsl.ru	08 Ноя 2022	Сводная коллекция РГБ	0	3	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[55]	0,63%	0%	The gut microbiome alterations in allerg... https://doi.org	раньше 2011	Издательство Wiley	0	3	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[56]	0,62%	0%	http://www.urniidvi.ru/files/Stukova_di... http://urniidvi.ru	29 Авг 2022	Интернет Плюс*	0	4	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[57]	0,6%	0%	Frontiers The Gut Microbiome as a Ma... https://frontiersin.org	10 Июл 2023	Интернет Плюс*	0	8	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[58]	0,59%	0%	Staphylococcus epidermidis Boosts Inn... https://frontiersin.org	16 Сен 2020	СМИ России и СНГ	0	2	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[59]	0,57%	0,57%	1122_Paxim P.Қ	31 Мая 2023	Кольцо вузов	2	2	
[60]	0,54%	0%	The human skin microbiome Nature R... https://nature.com	16 Янв 2023	Интернет Плюс*	0	4	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[61]	0,54%	0%	Distinct Skin Microbiome and Skin Physi... https://frontiersin.org	20 Фев 2022	СМИ России и СНГ	0	2	
[62]	0,53%	0%	Хведелидзе, Михаил Георгиевич Сост... http://dlib.rsl.ru	27 Дек 2019	Сводная коллекция РГБ	0	2	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[63]	0,53%	0%	Медведева, Дарья Михайловна Разра... http://dlib.rsl.ru	08 Ноя 2022	Сводная коллекция РГБ	0	2	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[64]	0,52%	0%	Роль пробиотиков и пребиотиков в з... http://propionix.ru	04 Дек 2020	Интернет Плюс*	0	3	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[65]	0,49%	0%	Мирачёва, Наталья Бегиевна Эволюц... http://dlib.rsl.ru	16 Июн 2021	Сводная коллекция РГБ	0	2	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[66]	0,44%	0%	The Gut Microbiome as a Major Regulat... https://frontiersin.org	26 Янв 2021	СМИ России и СНГ	0	3	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[67]	0,44%	0%	Затворницкая, Александра Вадимовн... http://dlib.rsl.ru	27 Июн 2022	Сводная коллекция РГБ	0	2	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[68]	0,44%	0%	Immunotopographical Differences of H... https://frontiersin.org	13 Янв 2021	СМИ России и СНГ	0	2	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[69]	0,44%	0%	Skin microbiota in women of reproducti... https://journals.eco-vector.com	27 Фев 2023	Интернет Плюс*	0	5	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[70]	0,44%	0,44%	БОЛЬШОЙ МЕДИЦИНСКИЙ СПРАВО... http://md-l.ru	04 Июн 2021	Интернет Плюс*	4	4	
[71]	0,42%	0%	Попандопуло, Елена Константиновна ... http://dlib.rsl.ru	21 Дек 2021	Сводная коллекция РГБ	0	2	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[72]	0,41%	0%	Skin and Gut Microbiome in Psoriasis: G... https://frontiersin.org	13 Янв 2021	СМИ России и СНГ	0	2	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[73]	0,38%	0%	Моделирование биопленки у бактер... http://emil.ru	08 Июл 2017	Медицина	0	1	
[74]	0,37%	0%	Deciphering Gut Microbiota Dysbiosis a... https://frontiersin.org	01 Апр 2021	СМИ России и СНГ	0	2	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[75]	0,37%	0%	http://vnmt.ru/Bulletin/E2022-1/e2022-... http://vnmt.ru	06 Мар 2023	Интернет Плюс*	0	3	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[76]	0,36%	0%	https://www.sechenov.ru/upload/medi... https://sechenov.ru	11 Мая 2022	Интернет Плюс*	0	2	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[77]	0,35%	0%	Рецепты питательных сред: Кровяно... https://medic.studio	10 Июл 2023	Интернет Плюс*	0	3	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[78]	0,35%	0,35%	ДР_ГаврашинаЯС_16.06.2023.docx	03 Июн 2023	Кольцо вузов	1	1	

[79]	0,35%	0%	Результаты выращивания молодежи ос... http://diplomba.ru	05 Янв 2017	Перефразирования по Интернету	0	1	
[80]	0,34%	0,34%	science-education.ru_file_640083d0f30b...	02 Мар 2023	Кольцо вузов	1	1	
[81]	0,34%	0%	science-education.ru_file_6419911ed775...	21 Мар 2023	Кольцо вузов	0	1	
[82]	0,34%	0,34%	не указано http://fundamental-research.ru	05 Янв 2017	Перефразирования по Интернету	1	1	
[83]	0,33%	0%	Gut microbiota dysbiosis in a cohort of ... https://doi.org	31 Дек 2019	Издательство Wiley	0	2	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[84]	0,33%	0%	Степанова, Светлана Максимовна Би... http://dlib.rsl.ru	01 Янв 2018	Сводная коллекция РГБ	0	1	
[85]	0,32%	0%	Структура, функции и значение микр... https://rmj.ru	15 Апр 2022	Интернет Плюс*	0	2	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[86]	0,31%	0,31%	Земцова, Ирина Юрьевна Факторы п... http://dlib.rsl.ru	31 Мар 2022	Сводная коллекция РГБ	1	1	
[87]	0,31%	0%	Кафедра биологической и общей хи... https://szgmu.ru	10 Июл 2023	Интернет Плюс*	0	2	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[88]	0,31%	0%	applied-research.ru_file_63f4503fb845f....	21 Фев 2023	Кольцо вузов	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[89]	0,3%	0%	Литератури источники. https://elibrary.ru	31 Дек 2021	eLIBRARY.RU	0	2	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[90]	0,3%	0%	ИССЛЕДОВАНИЕ КАЧЕСТВЕННОГО СО... http://elibrary.ru	12 Янв 2020	Перефразирования по eLIBRARY.RU	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[91]	0,3%	0%	The Female Vaginal Microbiome in Heal... https://frontiersin.org	07 Апр 2021	СМИ России и СНГ	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[92]	0,29%	0%	http://elib.osu.ru/bitstream/123456789/... http://elib.osu.ru	08 Июн 2022	Интернет Плюс*	0	2	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[93]	0,29%	0%	Курсовая работа.docx	01 Ноя 2022	Кольцо вузов	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[94]	0,29%	0%	Отдел инновационных проектов и пр... https://kazangmu.ru	20 Окт 2022	Интернет Плюс*	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[95]	0,28%	0%	Sensitive skin: Active ingredients on the ...	28 Фев 2022	Издательство Wiley	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[96]	0,28%	0%	Sensitive skin: Active ingredients on the ...	28 Фев 2022	Перефразирования по коллекции издательства Wiley	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[97]	0,28%	0%	https://dspace.spbu.ru/bitstream/1170... https://dspace.spbu.ru	11 Июн 2023	Интернет Плюс*	0	2	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[98]	0,27%	0%	Deciphering the Pathological Role of Sta... https://frontiersin.org	13 Янв 2021	СМИ России и СНГ	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[99]	0,27%	0%	Т. 10, № 4 http://emll.ru	21 Дек 2016	Медицина	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[100]	0,26%	0%	Breast-Milk Microbiota Linked to Celiac ... https://frontiersin.org	23 Июн 2020	СМИ России и СНГ	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[101]	0,26%	0%	ПОДБОР ОПТИМАЛЬНОЙ СРЕДЫ ДЛЯ... http://elibrary.ru	11 Янв 2019	Перефразирования по eLIBRARY.RU	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[102]	0,25%	0%	Об участии в работе Всероссийской н... https://ufa.bezformata.com	22 Мар 2021	СМИ России и СНГ	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[103]	0,25%	0%	Эстетическое восстановление депуль... http://dep.nlb.by	16 Янв 2020	Диссертации НББ	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[104]	0,25%	0%	Коронавирус COVID-19 http://ivo.garant.ru	08 Фев 2020	СПС ГАРАНТ: аналитика	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[105]	0,25%	0%	не указано http://ivo.garant.ru	05 Авг 2022	СПС ГАРАНТ: аналитика	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[106]	0,25%	0%	Гараева, Карина Линаровна Клинико-... http://dlib.rsl.ru	28 Дек 2021	Сводная коллекция РГБ	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[107]	0,25%	0%	Колодий, Светлана Петровна Гигиени... http://dlib.rsl.ru	12 Янв 2021	Сводная коллекция РГБ	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[108]	0,25%	0%	Бякова, Елена Николаевна Комплексн... http://dlib.rsl.ru	23 Июн 2022	Сводная коллекция РГБ	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.

[109]	0,25%	0%	Менеджмент и Бизнес-Администриро... http://biblioclub.ru	21 Янв 2020	Сводная коллекция ЭБС	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[110]	0,25%	0%	Приказ Министерства просвещения Р... http://ivo.garant.ru	10 Июл 2022	СПС ГАРАНТ: нормативно-правовая документация	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[111]	0,25%	0%	https://fermer.ru/files/v2/blog/212757/... https://fermer.ru	07 Июн 2022	Интернет Плюс*	0	2	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[112]	0,23%	0%	The role of the microbiome in scalp hair ... https://doi.org	31 Мар 2020	Издательство Wiley	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[113]	0,23%	0%	T. 2 http://emll.ru	08 Июл 2017	Медицина	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[114]	0,23%	0%	Comparison of Healthy and Dandruff Sc... https://frontiersin.org	21 Мая 2020	СМИ России и СНГ	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[115]	0,23%	0%	Милентьева, Ирина Сергеевна Теоре... http://dlib.rsl.ru	08 Ноя 2022	Сводная коллекция РГБ	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[116]	0,22%	0%	Заболевание пищеварительной сист... http://rmbic.ru	30 Янв 2017	Перефразирования по Интернету	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[117]	0,22%	0%	ПАМЯТИ ЗАСЛУЖЕННОГО ДЕЯТЕЛЯ Н... https://elibrary.ru	26 Окт 2022	eLIBRARY.RU	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[118]	0,22%	0%	The relationship between acne vulgaris ... https://doi.org	раньше 2011	Издательство Wiley	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[119]	0,22%	0%	https://www.nniiem.ru/file/sobytiya/10... https://nniiem.ru	11 Апр 2022	Интернет Плюс*	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[120]	0,22%	0%	Почтовый, Андрей Андреевич Оценка... http://dlib.rsl.ru	08 Ноя 2022	Сводная коллекция РГБ	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[121]	0,22%	0%	115994 http://biblioclub.ru	14 Апр 2016	Сводная коллекция ЭБС	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[122]	0,21%	0%	ПРЕДИКТОРЫ ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ А... https://cyberleninka.ru	21 Ноя 2022	Интернет Плюс*	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[123]	0,21%	0%	unnamed at Northwestern Oklahoma S... https://studyblue.com	05 Янв 2018	Переводные заимствования (RuEn)	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[124]	0,21%	0%	Коррекция дисбиоза кожи как неотъ... http://elibrary.ru	11 Фев 2019	Перефразирования по eLIBRARY.RU	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[125]	0,2%	0%	Дисплазия соединительной ткани [Те... http://emll.ru	21 Дек 2016	Медицина	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[126]	0,2%	0%	Effect of Mediterranean Diet Enriched in... https://frontiersin.org	13 Янв 2021	СМИ России и СНГ	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[127]	0,19%	0%	Чернышева, Мария Борисовна Морф... http://dlib.rsl.ru	01 Янв 2017	Сводная коллекция РГБ	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[128]	0,19%	0%	Вопросы детской диетологии. 2017. Т. ... http://biblioclub.ru	21 Янв 2020	Сводная коллекция ЭБС	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[129]	0,19%	0%	https://obolensk.org/images/journal/20... https://obolensk.org	12 Июл 2022	Интернет Плюс*	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[130]	0,19%	0%	Новые публикации в приложении "Б... https://kirov.bezformata.com	29 Дек 2022	СМИ России и СНГ	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[131]	0,18%	0%	Polyphenolic Nutraceuticals to Combat ... https://frontiersin.org	26 Авг 2020	СМИ России и СНГ	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[132]	0,18%	0%	Коррекция дисбиоза кожи как неотъ... http://elibrary.ru	11 Фев 2019	eLIBRARY.RU	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[133]	0,18%	0%	Файзуллина Рената Ринатовна Диссе... https://kirov.bezformata.com	09 Окт 2018	Модуль поиска "БГМУ"	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[134]	0,18%	0%	RUS1264149	21 Мар 2023	Кольцо вузов	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[135]	0,17%	0%	не указано https://vsp.spr-journal.ru	30 Авг 2022	Интернет Плюс*	0	2	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[136]	0,17%	0%	The Host Microbiota Contributes to Earl... https://frontiersin.org	05 Мая 2020	СМИ России и СНГ	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.

[137]	0,17%	0%	Dynamics of Skin Mycobiome in Infants https://frontiersin.org	07 Мая 2021	СМИ России и СНГ	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[138]	0,17%	0%	https://szgmu.ru/upload/files/2019.04%... https://szgmu.ru	05 Мар 2022	Интернет Плюс*	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[139]	0,17%	0%	Т. 9, № 6 http://emill.ru	21 Дек 2016	Медицина	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[140]	0,16%	0%	Постановление Правительства Тульск... http://ivo.garant.ru	10 Сен 2020	СПС ГАРАНТ: нормативно-правовая документация	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[141]	0,14%	0%	Заборова, Виктория Александровна В... http://dlib.rsl.ru	11 Июн 2020	Сводная коллекция РГБ	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[142]	0,13%	0%	Приказ Министерства здравоохранен... http://ivo.garant.ru	10 Фев 2007	СПС ГАРАНТ: нормативно-правовая документация	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[143]	0,12%	0%	Пищевая аллергия у детей: с чем связ... https://cyberleninka.ru	24 Апр 2023	Интернет Плюс*	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[144]	0,11%	0%	Совершенствование основных напра... http://ivo.garant.ru	06 Авг 2022	СПС ГАРАНТ: аналитика	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[145]	0,1%	0%	Информация Министерства здравооох... http://ivo.garant.ru	13 Окт 2013	СПС ГАРАНТ: нормативно-правовая документация	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[146]	0,08%	0%	https://amu.edu.kz/upload/iblock/8f2/8... https://amu.edu.kz	08 Фев 2023	Интернет Плюс*	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.