

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv119963>

Оригинальное исследование



# Сравнение компонентов микробиома кожи, изученных культуральным методом, у пациентов с аутоиммунной пузырчаткой

Н.П. Теплюк<sup>1</sup>, Ю.В. Колесова<sup>1</sup>, Н.О. Вартанова<sup>2</sup>, А.Ю. Леонова<sup>2</sup><sup>1</sup> Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация;<sup>2</sup> Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова, Москва, Российская Федерация

## АННОТАЦИЯ

**Обоснование.** Аутоиммунная пузырчатка — группа тяжёлых, потенциально смертельных буллёзных дерматозов, поражающих как кожу, так и слизистые оболочки. На сегодняшний день патогенез и терапевтические подходы к заболеванию изучены достаточно хорошо, несмотря на это основной причиной смерти у таких пациентов остаются вторичные бактериальные осложнения. Изучение качественного и количественного состава микробиома кожи при хронических дерматозах является актуальной современной задачей. Такие данные позволяют исследовать влияние микроорганизмов на тяжесть течения заболевания, частоту рецидивов и длительность ремиссии. Анализ литературных источников показывает высокую заинтересованность научных групп в исследовании компонентов микробиома кожи и слизистых оболочек у больных буллёзными дерматозами, однако подобных работ по аутоиммунной пузырчатке недостаточно.

**Цель исследования** — сравнение состава микробиома кожи у больных аутоиммунной пузырчаткой и здоровой группы контроля на основании результатов проведённого культурального метода.

**Материал и методы.** Экспериментальное проспективное сравнительное исследование. В работу включены 17 пациентов с установленным диагнозом аутоиммунной пузырчатки, а также 10 человек группы контроля. Набор пациентов производился в период с ноября 2021 по ноябрь 2022 года в Клинике кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова. Мазки с кожи всех участников исследования (у пациентов — с элементов сыпи и с видимо неизменённой кожи в области спины или груди; в группе контроля — со здоровой кожи в области спины) доставляли в лабораторию для культурального исследования.

**Результаты.** Проведён анализ данных 17 пациентов (5 мужчин, 29,4%; 12 женщин, 70,6%; средний возраст 51±13,3 года) и 10 условно здоровых человек группы контроля (7 женщин, 70%; 3 мужчин, 30%; средний возраст 40±14,7 года). Во всех представленных образцах выявлен рост бактерий, другие микроорганизмы не идентифицированы. На коже с элементов сыпи обнаружено 11 видов бактерий: чаще всего встречались *Staphylococcus aureus* (70,59%), *Staphylococcus epidermidis* (35,3%), *Staphylococcus hominis* (17,63%), *Staphylococcus haemolyticus* и *Corynebacterium aurimucosum* (11,8%). На видимо неизменённой коже выделено 12 видов бактерий: самыми частыми были *S. epidermidis* (52,9%), *S. aureus* и *S. hominis* (35,3%), *Staphylococcus capitis* и *Staphylococcus warneri* (17,65%), *Micrococcus luteus* (11,76%). В группе контроля выделены 15 видов бактерий: чаще всего встречались *S. hominis* (60%), *S. capitis* (50%), *M. luteus* (40%), *S. epidermidis*, *S. haemolyticus* и *S. warneri* (20%). Среднее значение колониеобразующих единиц бактерий на элементах сыпи составило 5106,33±8752,46 на 1 мл, на видимо неизменённой коже — 593,23±1223,06, в группе контроля — 349,33±915,52.

**Заключение.** Полученные данные по составу микробиома кожи у 17 пациентов с различными видами аутоиммунной пузырчатки в сравнении с группой контроля демонстрируют разнообразие микробных сообществ на коже и существенную количественную разницу в составе. Ограничением исследования является выбранный метод — культуральный, который не может в полной мере отразить всё разнообразие микроорганизмов. Для подтверждения выдвинутых гипотез планируется проведение дополнительного исследования с участием большего числа пациентов и использованием методов геномного секвенирования для идентификации микробных сообществ.

**Ключевые слова:** аутоиммунная пузырчатка; вульгарная пузырчатка; пузырчатка; микробиом.

## Для цитирования:

Теплюк Н.П., Колесова Ю.В., Вартанова Н.О., Леонова А.Ю. Сравнение компонентов микробиома кожи, изученных культуральным методом, у пациентов с аутоиммунной пузырчаткой // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2023. Т. 26, № 1. С. 51–61. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv119963>

Рукопись получена: 06.12.2022

Рукопись одобрена: 20.12.2022

Опубликована: 11.01.2023



DOI: <https://doi.org/10.17816/dv119963>

Original Study Article

# Comparison of skin microbiome components analyzed by culture method in patients with autoimmune pemphigus

Natalia P. Teplyuk<sup>1</sup>, Yuliya V. Kolesova<sup>1</sup>, Nune O. Vartanova<sup>2</sup>, Anna Yu. Leonova<sup>2</sup><sup>1</sup> The First Sechenov Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation;<sup>2</sup> I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** Autoimmune pemphigus is a group of severe, potentially fatal bullous dermatoses affecting both skin and mucous membranes. To date, the pathogenesis and therapeutic approaches to the disease have been well studied; despite this, secondary bacterial complications remain the leading cause of death in these patients. Study of qualitative and quantitative composition of skin microbiome in chronic dermatoses is an actual contemporary problem. These data allow one to investigate the influence of microorganisms on the disease severity, relapse rate and remission duration. Analysis of literature sources shows a high interest of scientific groups in the study of microbiome components of the skin and mucous membranes in patients with bullous dermatoses, however, similar works on autoimmune bullous vesicles are still limited.

**AIM:** to compare the composition of the skin microbiome in patients with autoimmune pemphigus and a healthy control group based on the results of the culture method performed.

**MATERIALS AND METHODS:** Experimental, prospective, comparative study. Seventeen patients with previously or first-time diagnosis of autoimmune vesicular disease, as well as a control group of 10 people were included in the study. Patients were enrolled between November 2021 and November 2022. Rakhmanov clinic. All study participants had their skin swabs taken (for patients with rash elements and with apparently unchanged skin in the back or chest area; for the control group, from healthy skin in the back area), after which the material was taken to the laboratory for culture study.

**RESULTS:** Data from 17 patients (5 men, 29.5%; and 12 women, 70.5%; average age  $51 \pm 13.3$  years) were analyzed. Also included were 10 individuals from the control group (7 women, 70%; and 3 men, 30%; mean age  $40 \pm 14.7$  years). Bacterial growth was detected in all samples submitted. No other microorganisms were identified. Eleven bacterial species were detected on the skin from the rash elements. The most frequent species encountered were: *Staphylococcus aureus* (in 70.59% of patients), *Staphylococcus epidermidis* (35.3%), *Staphylococcus hominis* (17.63%), *Staphylococcus haemolyticus* and *Corynebacterium aurimucosum* (11.8%). Twelve bacterial species were isolated on visibly unchanged skin. The most frequent were *S. epidermidis* (52.9%), *S. aureus* and *S. hominis* (35.3%), *Staphylococcus capitis* and *Staphylococcus warneri* (17.65%), *Micrococcus luteus* (11.76%). Fifteen bacterial species were identified in the control group. The following species were found most frequently: *S. hominis* (60%), *S. capitis* (50%), *M. luteus* (40%), *S. epidermidis*, *S. haemolyticus* and *S. warneri* (20%). The mean value of bacterial colony-forming units per 1 ml on rash elements was  $5106.33 \pm 8752.46$ ; on visibly unchanged skin  $593.23 \pm 1223.06$ ; in the control group  $349.33 \pm 915.52$ .

**CONCLUSIONS:** We were able to obtain primary data on the composition of the skin microbiome in 17 patients with various types of autoimmune pemphigus and compare them with the control group. The data obtained demonstrate a great variety of microbial communities on the skin and a significant quantitative difference in the composition on the skin of patients and controls. A limitation of the study is the chosen cultural method, which cannot fully reflect all the diversity of microorganisms. To confirm the hypotheses put forward, we plan to conduct an additional study involving a larger number of patients and using genomic sequencing methods to identify microbial communities.

**Keywords:** autoimmune pemphigus; pemphigus; pemphigus vulgaris; microbiome.

## For citation:

Teplyuk NP, Kolesova YuV, Vartanova NO, Leonova AY. Comparison of skin microbiome components analyzed by culture method in patients with autoimmune pemphigus. *Russian journal of skin and venereal diseases*. 2023;26(1):51–61. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv119963>

Received: 06.12.2022

Accepted: 20.12.2022

Published: 11.01.2023

## ОБОСНОВАНИЕ

Аутоиммунная пузырчатка — группа тяжёлых хронических дерматозов, в ряде случаев приводящих к смерти пациента; клинически проявляется образованием пузырей на видимо неизменённой коже и слизистых оболочках; патогенетически обусловлена образованием внутриэпидермальных полостей, формирующихся в результате фиксации аутоантител в эпидермисе, что приводит к акантолизу кератиноцитов [1]. На долю двух основных групп пузырчатки — вульгарной и листовидной — приходится 90–95% всех вариантов аутоиммунной пузырчатки [1–3].

Аутоиммунная пузырчатка — достаточно редкое заболевание. Вульгарная пузырчатка является наиболее распространённым типом — до 70% всех случаев [4]. Манифестирует аутоиммунная пузырчатка обычно в возрасте от 45 до 65 лет [1, 4]. Соотношение мужчин и женщин колеблется в диапазоне от 1:1 до 1:7 в зависимости от популяции [1].

По мере развития клинической картины заболевания создаются условия для присоединения вторичной инфекции, которая вызывает ухудшение общего состояния пациентов и утяжеление кожного процесса [5]. С включением в терапию системных глюкокортикостероидов в начале 1950-х годов смертность среди пациентов с аутоиммунной пузырчаткой резко снизилась (с 75 до 30%) [1, 4]. Дальнейшее применение длительных схем лечения высокими дозами глюкокортикоидов (до 80–100 мг/сут) привели к снижению смертности до 5% [4, 6]. Однако, несмотря на достигнутый прогресс в лечении, инфекционные осложнения, из них наиболее частые пневмония и сепсис, остаются ведущей причиной летального исхода у пациентов с аутоиммунной пузырчаткой [4, 6]. При этом изменения качественного и количественного состава микробиома на коже и/или слизистых оболочках могут являться триггерным фактором для развития этих состояний [7].

Кожа человека — это физиологический барьер между окружающей средой и организмом, колонизированный различными микроорганизмами, которые в целом формируют микрофлору кожи [5]. Взаимодействие между кожным микробиомом, макроорганизмом и окружающей средой тесно связано со здоровьем человека и/или манифестацией заболевания [5, 8]. Недавние исследования подтверждают, что на иммунитет хозяина может влиять микробный состав кожи, и наоборот, микробиом кожи частично модулирует кожный иммунитет [8, 9]. Из группы буллёзных дерматозов наиболее изучены буллёзный пемфигоид и приобретённый буллёзный эпидермолиз.

В своей работе С.Т. Ellebrecht и соавт. [10] изучали участие микробиома кожи при приобретённом буллёжном эпидермолизе на иммунизированных мышах. Авторы пришли к выводу, что механизм образования пузырей

в присутствии аутоантител зависит больше от кожи, чем от лимфатических узлов. Учёные предположили также, что у генетически идентичных мышей, содержащихся в строго стандартизированных условиях, но имевших изначально более разнообразный состав микробиома кожи до иммунизации, после наблюдалось уменьшение образования пузырей [10]. В том числе было выдвинуто предположение, что субклиническое воспаление кожи, связанное с микробным разнообразием, сильно влияет на манифестацию заболевания [10].

Работы по изучению микробиома при буллёжном пемфигоиде более многочисленны и обширны. В одной из них М. Miodovnik и колл. [11] продемонстрировали существенную разницу в составе микробиома кожи у больных буллёжным пемфигоидом и здоровой группы контроля и предположили, что кожный микробиом может участвовать в патогенезе пемфигоида. Эти данные в более масштабном исследовании подтвердили М. Belheouane и соавт. [12]. Обнаруженные значительные различия в микробиоме кожи пациентов по сравнению с контрольной группой позволили сделать вывод, что статус заболевания, а не биогеография кожи, определяет состав микрофлоры у пациентов с пемфигоидом. Полученные данные свидетельствуют также о заметной разнице между нормальной кожей и кожей вокруг высыпаний, которая характеризуется потерей защитной микрофлоры и увеличением количества *Staphylococcus aureus* — известного вида, способствующего развитию воспаления [12].

Таким образом, немногочисленные работы по аутоиммунным дерматозам при высокой заинтересованности научных групп в исследовании компонентов микробиома кожи и слизистых оболочек у больных буллёжными дерматозами обусловили проведение анализа кожных сообществ микроорганизмов при аутоиммунной пузырчатке.

**Цель исследования** — сравнить состав микробиома кожи у больных аутоиммунной пузырчаткой на коже в области высыпаний и на видимо неизменённой коже культуральным методом, а также провести сравнение качественного и количественного состава микробиома кожи у больных аутоиммунной пузырчаткой и здоровой группы контроля.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Экспериментальное проспективное сравнительное.

### Критерии соответствия

*Критерии включения пациентов:* впервые или ранее установленный диагноз «Аутоиммунная пузырчатка»; добровольное желание и наличие письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании,

согласие на обработку персональных данных; возраст от 18 лет; пациенты обоего пола; пациенты не должны принимать никаких системных антибактериальных препаратов в течение как минимум 30 дней до взятия материала, а также использовать топические средства в течение как минимум 3 дней до взятия материала.

*Критерии невключения пациентов:* несоответствие критериям включения; наличие тяжёлой сопутствующей патологии или других аутоиммунных заболеваний в анамнезе; нежелание пациента участвовать в исследовании по каким-либо причинам; применение системных антибактериальных препаратов за 30 дней до взятия материала и нанесение каких-либо топических средств в течение последних 3 дней.

*Критерии исключения пациентов:* желание пациента прекратить участие в исследовании; несоблюдение пациентом режима, назначенной схемы обследования и лечения.

*Критерии включения в группу контроля:* добровольное желание и наличие письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании, согласие на обработку персональных данных; возраст от 18 лет; пациенты обоего пола; отсутствие в анамнезе тяжёлых, хронических или каких-либо аутоиммунных заболеваний. Участники не принимали никаких системных антибактериальных препаратов в течение как минимум 30 дней до взятия материала, а также не использовали никаких топических средств в течение как минимум 3 дней.

*Критерии невключения в группу контроля:* несоответствие критериям включения; наличие тяжёлой сопутствующей патологии или других аутоиммунных заболеваний в анамнезе; нежелание пациента участвовать в исследовании по каким-либо причинам; применение пациентом системных антибактериальных препаратов за 30 дней до взятия материала и нанесение каких-либо топических средств в течение последних 3 суток.

*Критерии исключения для группы контроля:* желание добровольца прекратить участие в исследовании.

## Условия проведения

Исследование проводилось на базе Клиники кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова ФГАУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» в период с ноября 2021 по ноябрь 2022 года. Все пациенты подписали информированное добровольное согласие перед включением в исследование. После взятия материал был направлен в лабораторию условно-патогенных бактерий ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова» для проведения культурального исследования.

## Описание медицинского вмешательства

В исследование включены 17 пациентов с диагнозом аутоиммунной пузырчатки (13 с вульгарной формой, 4 с себорейной), 12 женщин и 5 мужчин (табл. 1).

Диагноз устанавливали на основании клинической картины заболевания; данных анамнеза; наличия антител в сыворотке крови к десмоглеинам 1, 3; результатов гистологического исследования (интраэпидермальный, супрабазальный акантолиз с образованием щелевидных полостей, содержащих акантолитические клетки) и реакции прямой иммунофлюоресценции (фиксация IgG и C3 компонента комплемента на уровне межклеточных связей клеток шиповатого слоя эпидермиса).

После верификации диагноза все пациенты находились на стационарном лечении в дерматовенерологическом отделении Клиники кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова Сеченовского Университета. В первые сутки пребывания в стационаре всем пациентам проводили забор материала для исследования в процедурном кабинете. У каждого пациента стерильным хлопковым тампоном брали по 2 мазка: первый — с элементов сыпи на спине и/или груди, второй — с видимо неизменённой кожи в области спины. Зонд-тампон предварительно смачивался в стерильном буферном растворе, содержащем 0,9% NaCl и 0,1% Tween 20. После взятия материала головку тампона срезали и помещали в пробирку с 1 мл того же раствора, после чего образцы транспортировались в микробиологическую лабораторию.

Группа контроля включала 10 человек (7 женщин и 3 мужчин). Взятие материала происходило вышеописанным способом. Мазки получены со здоровой кожи спины.

После поступления материала в лабораторию производились обработка и посев поступивших образцов (тампон в 1 мл сахарозо-желатиновой среды) по следующей схеме: каждый образец встряхивали на шейкере в течение 30 сек; затем производили посев на среды (табл. 2); далее инкубировали в течение 1–2 сут при температуре 37°C в аэробных и анаэробных условиях. После инкубации все колонии подсчитывали и производили пересчёт количества на 1 мл исходного раствора. Далее путём пересевов получали чистые культуры микроорганизмов. Идентификацию чистых культур микроорганизмов проводили с помощью MALDI-TOF масс-спектрометрии на приборе MALDI Biotyper Sirius RUO System (Bruker, Германия). Для этого одну изолированную колонию свежей чистой культуры микроорганизма наносили одноразовой микробиологической петлёй на лунку мишени специальной пластины (MSP-чипа). Сразу после высыхания биомассы мишени обрабатывали 1–2 мкл 70% муравьиной кислоты для экстракции микробных белков. Далее на мишени наносили 1–2 мкл матрицы (альфа-циано-4-гидроксикоричной кислоты в водном растворе ацетонитрила и трифторуксусной кислоты) для ионизации микробных пептидов. Далее пластину помещали в прибор и проводили MS-идентификацию. Результат идентификации считали достоверным, если коэффициент соответствия с базой данных (Score) был больше или равен 2.0.

**Таблица 1.** Клинические характеристики пациентов

**Table 1.** Clinical characteristics of patients

№	Пол/ Возраст	Диагноз	Наличие сыпи на коже/слизистой рта	Доза ГКС, мг	PDAI	Длительность заболевания
1	Ж/60	ВП	Кожа/слизистая	0	24	4 мес
2	Ж/55	ВП	Кожа/слизистая	0	28	4 мес
3	Ж/36	ВП	Кожа/слизистая	0	32	2 мес
4	М/55	ВП	Кожа/слизистая	0	29	4 мес
5	Ж/52	ВП	Кожа	0	14	4 года
6	М/74	ВП	Кожа/слизистая	0	68	1 год
7	Ж/61	СП	Кожа	0	16	6 мес
8	Ж/51	ВП	Кожа/слизистая	20	41	17 лет
9	Ж/75	ВП	Кожа/слизистая	0	36	2 мес
10	Ж/44	ВП	Кожа/слизистая	12,5	8	5 лет
11	Ж/30	СП	Кожа	0	25	1 год
12	Ж/50	ВП	Кожа	10	2	1 год 7 мес
13	М/33	СП	Кожа	60	12	5 мес
14	М/38	ВП	Кожа/слизистая	0	10	8 мес
15	Ж/60	ВП	Кожа/слизистая	0	15	9 мес
16	Ж/44	ВП	Кожа	10	5	3 года
17	М/38	СП	Кожа	0	24	3 мес

**Примечание.** ГКС — глюкокортикостероид; ВП — вульгарная пузырчатка; СП — себорейная пузырчатка. PDAI — индекс площади поражения при пузырчатке.

**Note:** ГКС — glucocorticosteroid; ВП — vulgar pemphigus; СП — seborrheic pemphigus. PDAI — pemphigus disease area index.

**Таблица 2.** Перечень питательных сред

**Table 2.** List of nutrient media

Питательные среды	Производитель
Питательная среда № 10 ГРМ для выделения стафилококков с добавлением яичного желтка	ФБУН ГНЦ ПМБ, Оболенск, Россия
Агар Эндо-ГРМ, питательная среда для выделения энтеробактерий	ФБУН ГНЦ ПМБ, Оболенск, Россия
Питательная среда № 2 ГРМ, Сабуро, для выделения грибов	ФБУН ГНЦ ПМБ, Оболенск, Россия
Питательный агар, ГРМ-агар (1) с добавлением 5% стерильной дефибринированной лошадиной крови (2)	ФБУН ГНЦ ПМБ, Оболенск, Россия (1) ЗАО «Эколаб», Россия (2)
UriSelect 4, для выделения уропатогенных бактерий	Bio-Rad, Франция

## Этическая экспертиза

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Протокол №22-21 от 09.12.2021).

## Статистический анализ

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакетов прикладных программ Microsoft Excel и Statistica 7. Были использованы описательные методы статистики.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Объекты (участники) исследования

В исследование включены 17 пациентов, 5 мужчин (29,5%) и 12 женщин (70,5%), что соответствует соотношению 1:3; средний возраст 51±13,3 года. Подробные данные указаны в табл. 3.

В группу контроля включены 10 условно здоровых добровольцев, 7 женщин (70%) и 3 мужчин (30%); средний возраст 40±14,7 года.

**Таблица 3.** Характеристика пациентов**Table 3.** Characteristics of patients

Показатель	Пациенты, n=17 (%)
Возраст, лет	50,4±13,3
Пол:	
• мужчины	5 (29,5)
• женщины	12 (70,5)
Диагноз:	
• вульгарная пузырчатка	13 (76,5)
• себорейная пузырчатка	4 (23,5)
Длительность заболевания:	
>1 года	7 (41,2)
<1 года	10 (58,8)
Локализация:	
• кожа/слизистая	10 (58,8)
• только кожа	7 (41,2)
Лечение:	
• до начала терапии	12 (70,5)
• приём глюкокортикоидов	5 (29,5)
Степень тяжести:	
• лёгкая	6 (35,3)
• средняя	10 (58,8)
• тяжёлая	1 (5,9)

### Основные результаты исследования

Во всех представленных образцах выявлен рост бактерий на питательных средах. Грибы не обнаружены. Результаты посевов приведены на рис. 1.

На коже с элементов сыпи идентифицировано 11 видов бактерий. В мазках с элементов сыпи наиболее часто встречался *S. aureus* (у 12 пациентов; 70,5%), а также *Staphylococcus epidermidis* (у 6; 35,3%); *Staphylococcus hominis* (у 3; 17,63%); в 2 (11,8%) случаях были выделены *Staphylococcus haemolyticus* и *Corynebacterium aurimucosum*.

На видимо неизменённой коже выделено 12 видов бактерий: у 9 (52,9%) пациентов — *S. epidermidis*; у 6 (35,3%) — *S. aureus* и *S. hominis*; у 3 (17,65%) — *Staphylococcus capitis* и *Staphylococcus warneri*; у 2 (11,76%) — *Micrococcus luteus*. У 3 (17,64%) пациентов как в образцах с элементов сыпи, так и с видимо здоровой кожи был идентифицирован только *S. aureus*, а у 9 (53%) пациентов *S. aureus* был единственным выделенным микроорганизмом на коже с элементов сыпи.

В группе контроля выделены 15 видов бактерий: чаще всего встречались *S. hominis* (у 6; 60%), *S. capitis* (у 5; 50%); *Micrococcus luteus* (у 4; 40%); *S. epidermidis*, *S. haemolyticus* и *S. warneri* идентифицированы у 2 (20%) участников группы.

Среднее значение колониеобразующих единиц (КОЕ) бактерий на 1 мл на элементах сыпи составило 5106,33±8752,46; на видимо неизменённой коже — 593,23±1223,06; в группе контроля среднее значение КОЕ на 1 мл составило 349,33±915,52.

В результате статистической обработки полученных данных установлено, что качественный состав микробиома кожи пациентов и группы контроля существенно не отличался. Однако разница по критерию наличия *S. aureus* в образцах с кожи, полученных от пациентов, и отсутствия роста данного микроорганизма в группе контроля статистически значима ( $p < 0,05$ ).

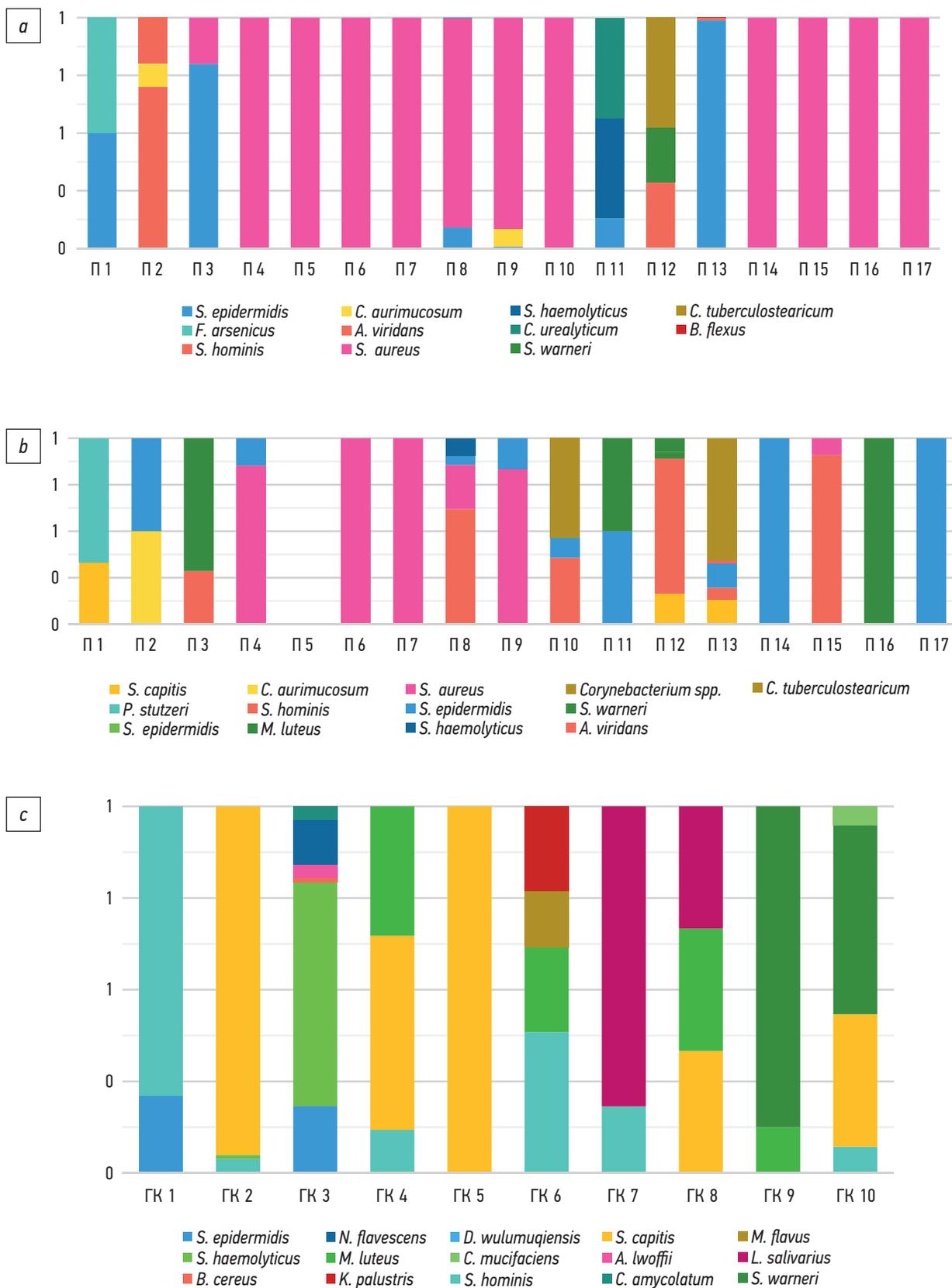
### ОБСУЖДЕНИЕ

Помимо изменения состава и функционирования самого кожного барьера и выявленных местных иммунологических нарушений в коже, имеются убедительные данные, что изменение микробного состава кожи и слизистых оболочек может являться причиной манифестации, утяжеления, частого рецидивирования и торпидности к проводимой терапии различных хронических дерматозов [8].

Микробиом здоровой кожи представлен бактериями, грибами, вирусами, археями и паразитами, однако самой многочисленной группой среди перечисленных являются бактерии [8, 9]. На количественный и качественный состав микробиома кожи оказывает влияние широкое разнообразие факторов: пол, возраст, наличие заболеваний других органов и систем, приём лекарственных препаратов, генетические факторы, образ жизни, включающий в себя уровень гигиены, род деятельности, степень и частоту физических нагрузок, климатические условия проживания и др. [8, 13, 14]. Однако самое большое влияние на компоненты микробиома оказывает сам кожный покров: толщина эпидермиса, температура среды, значение pH, состав и количество секрета сальных и потовых желёз [15, 16]. В связи с этим выделяют несколько экологических ниш кожи: влажную (преобладают потовые железы), сальную (преобладают сальные железы) и сухую (небольшое количество потовых и сальных желёз в данных участках кожи) [8, 15, 17].

Подавляющее большинство бактерий кожи представлено четырьмя типами: *Actinobacteria* (52%), *Firmicutes* (24%), *Proteobacteria* (17%) и *Bacteroidetes* (7%) [8, 17]. Следует отметить, что на каждом участке кожи преобладают определённые микроорганизмы. Так, например, на сальных участках больше всего представителей рода *Cutibacteria* и *Staphylococci*, на влажных — *Corynebacterium* и *Staphylococci*, на сухих участках — *Proteobacteria* и *Flavobacteriales* [8, 16, 17].

На сегодняшний день микробиом различных ниш человеческого организма изучается культуральным методом, а также методами, не зависящими от культивирования микроорганизмов: метагеномным (исследование



**Рис. 1.** Результаты посевов: *a* — с элементов сыпи у пациентов; *b* — с видимо неизменённой кожи у пациентов; *c* — в группе контроля.  
**Fig. 1.** Results of sowing: *a* — with elements of rash in patients; *b* — with apparently unchanged skin in patients; *c* — in the control group.

ДНК), метатранскриптомным (изучение РНК), экспериментальными подходами метапротеомики (изучение белков) и метаболомики (изучение метаболитов) [8, 18].

Поскольку при использовании культурального метода выделяются микроорганизмы, которые способны расти в искусственных условиях, он не оценивает в полном объёме общего разнообразия микробного сообщества [8, 18, 19]. Таким образом, чтобы зафиксировать полное разнообразие микробиома, исследователи начали применять методы геномного секвенирования (общее название методов, которые позволяют установить последовательность нуклеотидов в молекуле ДНК) [8, 17, 18]. Однако культуральный метод является рутинным с точки зрения оценки состава микробиома, в клинической практике врача-дерматолога он является наиболее доступным и позволяет выявить микроорганизмы, преобладающие на коже при различных дерматозах, а также определить их чувствительность к антибиотикам, что позволяет корректировать терапевтическую тактику [20]. В связи с вышеперечисленным в нашем исследовании был выбран именно этот метод для первичной идентификации состава микробиома кожи у больных аутоиммунной пузырчаткой.

В процессе оценки полученных данных на коже пациентов и добровольцев группы контроля обнаружено большое разнообразие бактерий. Учитывая тот факт, что взятие материала производилось с участков, относящихся к сальным нишам кожи (кожа спины и груди у пациентов; кожа спины в группе контроля), ожидалась идентификация бактерий родов *Propionibacteria* и *Staphylococci*. В результате культуральных исследований в основной группе пациентов с аутоиммунной пузырчаткой выделены такие виды, как *S. aureus*, *S. hominis*, *S. haemolyticus*, *S. warneri*, *S. epidermidis*, *S. capitis*. В нескольких образцах был идентифицирован вид *Cutibacterium acnes*. Полученные результаты соответствуют данным литературных источников [5, 20].

Следует обратить внимание на сложные межмикробные взаимодействия внутри бактериальных сообществ. В коже наиболее всего изучена взаимосвязь между различными комменсальными микробами и золотистым стафилококком [8]. Так, антибиотики, продуцируемые коагулазонегативными стафилококками и особенно *S. lugdunensis*, препятствуют колонизации кожи *S. aureus* [8, 17, 21]. Кроме того, *S. epidermidis* может ингибировать образование биоплёнки *S. aureus* за счёт продукции сериновой протеазы — глутамилэндопептидазы (Esp). Так, когда Esp-экспрессирующий *S. epidermidis* индуцирует кератиноциты к продукции противомикробных пептидов посредством передачи сигналов иммунными клетками, рост *S. aureus* эффективно прекращается [8, 21]. Кроме того, лантибиотики, продуцируемые *S. hominis*, взаимодействуют с человеческим антимикробным пептидом LL-37, уменьшая колонизацию кожи *S. aureus* [8, 17], и наоборот, *C. acnes* продуцирует небольшую молекулу

копропорфирин III, которая способствует агрегации *S. aureus* и образованию биоплёнки [8].

В полученных нами результатах обращает на себя внимание то, что комменсальные бактерии вида *S. hominis* широко представлены в образцах группы контроля (60%), встречаются реже на неповреждённой коже у пациентов (35,3%) и ещё реже на элементах сыпи (17,63%). Аналогичные данные получены и в отношении *S. epidermidis* с элементов сыпи (35,3%) и видимо неповреждённой кожи пациентов (52,9%), при этом у большинства пациентов отмечается повышенная колонизация кожи *S. aureus*. Этот факт может свидетельствовать о выраженном нарушении взаимодействия внутри микробного сообщества с тенденцией к уменьшению содержания бактерий, способных сдерживать рост такого патогенного в данных условиях вида, как *S. aureus*. К тому же значительно большее количество КОЕ в образцах с элементов сыпи у пациентов в сравнении с контролем свидетельствует о том, что изначальное нарушение кожного барьера при образовании элементов сыпи приводит к значительному дисбиозу. При этом большее количество КОЕ в образцах с видимо неповреждённой кожей пациентов в сравнении с данными группы контроля демонстрирует тенденцию к нарушению микробиома кожи в условиях аутоиммунного процесса и без клинических проявлений нарушения целостности эпидермиса.

Полученные данные не противоречат результатам литературных источников. Так, И.В. Хамаганова и соавт. [20], проведя бактериальное исследование очагов сыпи различной локализации у 12 пациентов с аутоиммунной пузырчаткой, сообщили о большом разнообразии выделенных условно-патогенных микроорганизмов, способных трансформироваться в патогенные при аутоиммунном процессе. Однако в данной работе представлены данные только пациентов без сравнения со здоровой группой контроля.

Ряд авторов, пытаясь рассмотреть состав компонентов микробиома кожи как вариант триггерного фактора манифестации заболевания и развития рецидивов, исследовали состав микрофлоры кожи у пациентов с семейным анамнезом пузырчатки и их ближайших родственников. По результатам исследования 10 семей, большинство членов которых были в клинической ремиссии, учёные пришли к выводу, что состав микрофлоры индивидуален, однако в образцах от пациентов с элементами сыпи преобладают бактерии рода *Staphylococcus* [7]. В работе G.L. Scaglione и соавт. [5] с включением 12 пациентов с вульгарной пузырчаткой и 8 пациентов с буллёзным пемфигоидом Лёвера изучался микробный состав кожи. Результаты, полученные из образцов кожи методом геномного секвенирования, показали преобладание рода *Staphylococcus*. Особое внимание исследователи уделили видам *S. epidermidis* и *S. aureus*: обнаружено, что *S. epidermidis* является доминирующим видом

бактерий в нормальном микробиоме кожи, хотя может выступать и в качестве условно-патогенного микроорганизма в контексте иммуносупрессии, но всё же преимущественно действует как мутуалистическая бактерия, регулирующая местные иммунные реакции [5]. Другие группы исследователей уделили особое внимание виду *S. aureus* в связи с уже изученным участием микроорганизма в патогенезе хронических кожных заболеваний, таких как атопический дерматит [9, 15], и наблюдали корреляцию между степенью тяжести атопического дерматита и относительной численностью *S. aureus* [9, 15]. Полученные в ходе этих работ данные также сопоставимы с нашими результатами, несмотря на использование другого метода исследования.

### Ограничения исследования

Ограничением нашего исследования является выбранный метод идентификации бактериального состава. Многие исследователи отдают предпочтение методу геномного секвенирования, позволяющему детальнее изучить состав микрофлоры кожи. К тому же для секвенирования не имеет значения способ взятия материала, в отличие от методов, основанных на культивировании микроорганизмов [18]. Несмотря на это, в проведённом исследовании удалось получить первичные данные по составу микробиома кожи у 17 пациентов и сравнить их с контрольной группой. Чтобы увеличить выборку пациентов и подтвердить предварительные результаты, запланировано более обширное исследование с использованием не только культурального метода, но и метода геномного секвенирования.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Буллёзные дерматозы и в том числе аутоиммунная пузырчатка являются относительно редкой группой кожных заболеваний. Однако тяжесть их течения, частые вторичные бактериальные осложнения клинической картины и существующий риск смертельных микробных осложнений, несмотря на проводимую терапию, заставляет исследователей по всему миру прицельно изучать состав микробиома кожи у таких пациентов. На данный момент известно, что состав микрофлоры в большинстве случаев индивидуален и зависит от множества экзогенных и эндогенных факторов. Однако исследователям удаётся выявить некоторые закономерности в качественном и количественном разнообразии кожных микробов.

Полученные нами данные соответствуют таковым различных литературных источников. Наше исследование предполагает, что микробиом кожи может играть важную роль в течении аутоиммунной пузырчатки, возможно, за счёт уменьшения «полезных» бактерий, таких как *S. hominis*, и/или за счёт колонизации бактерий, поддерживающих активное воспаление, таких как *S. aureus*.

Детальное исследование микробиома кожи у больных аутоиммунной пузырчаткой с включением большего количества пациентов, сравнение состава в зависимости от степени тяжести и дозировки принимаемых глюкокортикоидов поможет определить вероятность влияния микроорганизмов на частоту рецидивов и продолжительность ремиссии данного тяжёлого аутоиммунного дерматоза.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНО

**Источник финансирования.** Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова» (ФГБНУ НИИВС им. И.И.Мечникова), ЦКП НИИВС им. И.И.Мечникова — при финансовой поддержке проекта Российской Федерации в лице Минобрнауки России, Соглашение №075-15-2021-676 от 28.07.2021.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

**Вклад авторов.** Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: Н.П. Теплюк — концепция исследования, внесение в рукопись существенных правок с целью повышения научной ценности статьи; Ю.В. Колесова — анализ полученных данных, интерпретация результатов, существенный вклад в написание статьи; Н.О. Вартанова, А.Ю. Леонова — получение данных, существенные правки с целью повышения научной ценности статьи.

## ADDITIONAL INFORMATION

**Funding source.** The study was carried out on the scientific equipment of the Collective Usage Centre of the Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera, Moscow, Russia, with the financial support of the project by the Russian Federation represented by the Ministry of Science of Russia. Agreement №075-15-2021-676 от 28.07.2021.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

**Authors' contribution.** N.P. Teplyuk — research concept, making significant edits to the manuscript in order to increase the scientific value of the article; Yu.V. Kolesova — analysis of the data obtained, interpretation of the results, a significant contribution to the writing of the article; N.O. Vartanova, A.Yu. Leonova — obtaining data, significant edits in order to increase the scientific value of the article. The authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis of literature, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Schmidt E, Kasperkiewicz M, Joly P. Pemphigus // *Lancet*. 2019. Vol. 394, N 10201. P. 882–894. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31778-7
- Melchionda V, Harman K.E. Pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus: An overview of the clinical presentation, investigations and management // *Clin Exp Dermatol*. 2019. Vol. 44, N 7. P. 740–746. doi: 10.1111/ced.14041
- Ткаченко С.Б., Теплюк Н.П., Алленова А.С., Лепехова А.А. К вопросу о классификации буллезных дерматозов // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2015. Т. 18, № 2. С. 11–14. doi: 10.17816/dv36927
- Kridin K. Pemphigus group: Overview, epidemiology, mortality, and comorbidities // *Immunol Res*. 2018. Vol. 66, N 2. P. 255–270. doi: 10.1007/s12026-018-8986-7
- Scaglione G.L., Fania L., De Paolis E., et al. Evaluation of cutaneous, oral and intestinal microbiota in patients affected by pemphigus and bullous pemphigoid: A pilot study // *Exp Mol Pathol*. 2020. N. 112. P. 104331. doi: 10.1016/j.yexmp.2019.104331
- Kridin K, Zelber-Sagi S, Bergman R. Pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus: Differences in epidemiology and mortality // *Acta Derm Venereol*. 2017. Vol. 97, N 9. P. 1095–1099. doi: 10.2340/00015555-2706
- Künstner A., Sommer N., Künzel S., et al. Skin microbiota as potential trigger factors for pemphigus vulgaris // *Experimental Derm*. 2018. Vol. 27, N 3. P. e95. doi: 10.1111/exd.13486
- Byrd A.L., Belkaid Y., Segre J.A. The human skin microbiome // *Nat Rev Microbiol*. 2018. Vol. 16, N 3. P. 143–155. doi: 10.1038/nrmicro.2017.157
- Ederveen T., Smits P.H., Boekhorst J., et al. Skin microbiota in health and disease: From sequencing to biology // *J Dermatol*. 2020. Vol. 47, N 10. P. 1110–1118. doi: 10.1111/1346-8138.15536
- Ellebrecht C.T., Srinivas G., Bieber K., et al. Skin microbiota-associated inflammation precedes autoantibody induced tissue damage in experimental epidermolysis bullosa acquisita // *J Autoimmun*. 2016. N 68. P. 14–22. doi: 10.1016/j.jaut.2015.08.007
- Miodovnik M., Künstner A., Langan E.A., et al. A distinct cutaneous microbiota profile in autoimmune bullous disease patients // *Exp Dermatol*. 2017. Vol. 26, N 12. P. 1221–1227. doi: 10.1111/exd.13357
- Belheouane M., Hermes B.M., Van Beek N., et al. Characterization of the skin microbiota in bullous pemphigoid patients and controls reveals novel microbial indicators of disease // *J Adv Res*. 2023. N 44. P. 71–79. doi: 10.1016/j.jare.2022.03.019
- Boxberger M., Cenizo V., Cassir N., La Scola B. Challenges in exploring and manipulating the human skin microbiome // *Microbiome* 2021. Vol. 9, N 1. P. 125. doi: 10.1186/s40168-021-01062-5
- Moskovicz V., Gross A., Mizrahi B. Extrinsic factors shaping the skin microbiome // *Microorganisms*. 2020. Vol. 8, N 7. P. 1023. doi: 10.3390/microorganisms8071023
- Аравийская Е.Р., Соколовский Е.В. Микробиом: новая эра в изучении здоровой и патологически измененной кожи // *Вестник дерматологии и венерологии* 2016. № 3. С. 102–109. doi: 10.25208/0042-4609-2016-92-3-102-109
- Kapitány A., Medgyesi B., Jenei A., et al. Regional differences in the permeability barrier of the skin—implications in acantholytic skin diseases // *Int J Mol Sci*. 2021. Vol. 22, N 19. P. 10428. doi: 10.3390/ijms221910428
- Захарова И.Н., Касьянова А.Н. Микробиом кожи: что нам известно сегодня? // *Медицинский совет*. 2019. № 17. С. 168–176. doi: 10.21518/2079-701X-2019-17-168-176
- Kong H.H., Andersson B., Clavel T., et al. Performing skin microbiome research: A method to the madness // *J Invest Dermatol*. 2017. Vol. 137, N 3. P. 561–568. doi: 10.1016/j.jid.2016.10.033
- Ogai K., Nagase S., Mukai K., et al. A Comparison of techniques for collecting skin microbiome samples: Swabbing versus tape-stripping // *Front Microbiol*. 2018. N 9. P. 2362. doi: 10.3389/fmicb.2018.02362
- Хамаганова И.В., Хромова С.С., Маляренко Е.Н., и др. Композиция бактериального состава микробиоты при истинной пузырчатке // *Дерматология в России*. 2018. № S2. С. 27.
- Chen Y.E, Fischbach M., Belkaid Y. Skin microbiota--host interactions // *Nature*. 2018. Vol. 553, N 7689. P. 427–436. doi: 10.1038/nature25177

## REFERENCES

- Schmidt E, Kasperkiewicz M, Joly P. Pemphigus. *Lancet*. 2019;394(10201):882–894. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31778-7
- Melchionda V, Harman KE. Pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus: An overview of the clinical presentation, investigations and management. *Clin Exp Dermatol*. 2019;44(7):740–746. doi: 10.1111/ced.14041
- Tkachenko SB, Teplyuk NP, Allenova AS, Lepikhova AA. On the classification of bullous dermatoses. *Russ J Skin Venereal Diseases*. 2015;18(2):11–14. (In Russ). doi: 10.17816/dv36927
- Kridin K. Pemphigus group: Overview, epidemiology, mortality, and comorbidities. *Immunol Res*. 2018;66(2):255–270. doi: 10.1007/s12026-018-8986-7
- Scaglione GL, Fania L, De Paolis E, et al. Evaluation of cutaneous, oral and intestinal microbiota in patients affected by pemphigus and bullous pemphigoid: A pilot study. *Exp Mol Pathol*. 2020;(112):104331. doi: 10.1016/j.yexmp.2019.104331
- Kridin K, Zelber-Sagi S, Bergman R. Pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus: Differences in epidemiology and mortality. *Acta Derm Venereol*. 2017;97(9):1095–1099. doi: 10.2340/00015555-2706
- Künstner A, Sommer N, Künzel S, et al. Busch. Skin microbiota as potential trigger factors for pemphigus vulgaris. *Experimental Derm*. 2018;27(3):e95. doi: 10.1111/exd.13486
- Byrd AL, Belkaid Y, Segre JA. The human skin microbiome. *Nat Rev Microbiol*. 2018;16(3):143–155. doi: 10.1038/nrmicro.2017.157
- Ederveen T, Smits PH, Boekhorst J, et al. Skin microbiota in health and disease: From sequencing to biology. *J Dermatol*. 2020;47(10):1110–1118. doi: 10.1111/1346-8138.15536
- Ellebrecht CT, Srinivas G, Bieber K, et al. Skin microbiota--associated inflammation precedes autoantibody induced tissue damage in experimental epidermolysis bullosa acquisita. *J Autoimmun*. 2016;(68):14–22. doi: 10.1016/j.jaut.2015.08.007

11. Miodovnik M, Künstner A, Langan EA, et al. A distinct cutaneous microbiota profile in autoimmune bullous disease patients. *Exp Dermatol*. 2017;26(12):1221–1227. doi: 10.1111/exd.13357
12. Belheouane M, Hermes BM, Van Beek N, et al. Characterization of the skin microbiota in bullous pemphigoid patients and controls reveals novel microbial indicators of disease. *J Adv Res*. 2023;(44):71–79. doi: 10.1016/j.jare.2022.03.019
13. Boxberger M, Cenizo V, Cassir N, La Scola B. Challenges in exploring and manipulating the human skin microbiome. *Microbiome*. 2021;9(1):125. doi: 10.1186/s40168-021-01062-5
14. Moskovicz V, Gross A, Mizrahi B. Extrinsic factors shaping the skin microbiome. *Microorganisms*. 2020;8(7):1023. doi: 10.3390/microorganisms8071023
15. Araviyskaya ER, Sokolovsky EV. Microbiome: A new era in the study of healthy and pathologically altered skin. *Bulletin Dermatol Venereol*. 2016;(3):102–109. (In Russ). doi: 10.25208/0042-4609-2016-92-3-102-109
16. Kapitány A, Medgyesi B, Jenei A, et al. Regional differences in the permeability barrier of the skin—implications in acantholytic skin diseases. *Int J Mol Sci*. 2021;22(19):10428. doi: 10.3390/ijms221910428
17. Zakharova IN, Kasyanova AN. Skin microbiome: what do we know today? *Medical Advice*. 2019;(17):168–176. (In Russ). doi: 10.21518/2079-701X-2019-17-168-176
18. Kong HH, Andersson B, Clavel T, et al. Performing skin microbiome research: A method to the madness. *J Invest Dermatol*. 2017;137(3):561–568. doi: 10.1016/j.jid.2016.10.033
19. Ogai K, Nagase S, Mukai K, et al. A comparison of techniques for collecting skin microbiome samples: Swabbing versus tape-stripping. *Front Microbiol*. 2018;(9):2362. doi: 10.3389/fmicb.2018.02362
20. Khamaganova IV, Khromova SS, Malyarenko EN, et al. Composition of the bacterial composition of the microbiota with true pemphigus. *Dermatology Russia*. 2018;(S2):27. (In Russ).
21. Chen YE, Fischbach M, Belkaid Y. Skin microbiota—host interactions. *Nature*. 2018;553(7689):427–436. doi: 10.1038/nature25177

## ОБ АВТОРАХ

\* **Колесова Юлия Владимировна**, аспирант, ассистент;  
адрес: Россия, 119991, Москва, ул. Трубечная, д. 8, стр. 2;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3617-2555>;  
e-mail: [kolesovamsmu@gmail.com](mailto:kolesovamsmu@gmail.com)

**Теплюк Наталия Павловна**, д.м.н., профессор;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5800-4800>;  
eLibrary SPIN: 8013-3256;  
e-mail: [teplyukn@gmail.com](mailto:teplyukn@gmail.com)

**Вартанова Нунэ Оганесовна**, к.б.н., с.н.с.;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6372-9910>;  
e-mail: [labmicr@mail.ru](mailto:labmicr@mail.ru)

**Леонова Анна Юрьевна**, н.с.;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2889-2405>;  
e-mail: [anya.leonova.82@mail.ru](mailto:anya.leonova.82@mail.ru)

\* Автор, ответственный за переписку

## AUTHORS' INFO

\* **Yuliya V. Kolesova**, Postgraduate Student, Assistant;  
address: 8/2 Trubetskaya street, 119991 Moscow, Russia;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3617-2555>;  
e-mail: [kolesovamsmu@gmail.com](mailto:kolesovamsmu@gmail.com)

**Natalia P. Teplyuk**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5800-4800>;  
eLibrary SPIN: 8013-3256;  
e-mail: [teplyukn@gmail.com](mailto:teplyukn@gmail.com)

**Nune O. Vartanova**, Cand. Sci. (Biol.), Senior Research Associate;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6372-9910>;  
e-mail: [labmicr@mail.ru](mailto:labmicr@mail.ru)

**Anna Yu. Leonova**, Research Associate;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2889-2405>;  
e-mail: [anya.leonova.82@mail.ru](mailto:anya.leonova.82@mail.ru)

\* The author responsible for the correspondence



## Онлайн курсы

- 1. Публикации в международных научных журналах, интеллектуальное право.**  
20 академических часов. Удостоверение гос. образца о повышении квалификации + Сертификат участника.
- 2. Публикации в международных научных журналах.**  
16 академических часов. Сертификат участника.
- 3. Основы академического письма (на английском языке).**  
10 академических часов. Сертификат участника.
- 4. Школа научного редактора, интеллектуальное право.**  
20 академических часов. Удостоверение гос. образца о повышении квалификации + Сертификат участника.
- 5. Школа научного редактора.**  
16 академических часов. Сертификат участника.
- 6. Статистика в научной публикации.**  
16 академических часов. Сертификат участника.
- 7. Запуск и ведение соцсетей для ученого, журнала или научной организации.**  
8 академических часов. Сертификат участника.
- 8. Объясняя свою работу: научные коммуникации, презентация, постер.**  
5 академических часов. Сертификат участника.
- 9. Искусство публичных выступлений для ученого.**  
3 академических часа. Сертификат участника.

+7(495) 308-83-89 school@ecovector-academy.com  
school.ecovector-academy.com



ЭКО • ВЕКТОР

АКАДЕМИЯ  
«Эко-Вектор»

Курсы  
Вебинары  
Конференции

*Для молодых  
и опытных  
ученых*

