

<https://doi.org/10.25208/vdv1282>



Нарушения микробиома кожи при атопическом дерматите и псориазе

© Николаева М. Ю.*, Монахов К. Н., Соколовский Е. В.

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова
197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

Понятие «микробиом кожи» охватывает гетерогенную группу микроорганизмов, принадлежащих к различным таксономическим единицам: бактерии, археи, вирусы и грибы. Влияние компонентов микробного сообщества на состояние эпидермального барьера, работу иммунной системы кожи активно изучается. Особый интерес представляет исследование роли микроорганизмов рода *Staphylococcus spp.* в течении физиологических и патологических процессов, протекающих в коже. В обзоре детально рассматривается взаимодействие микроорганизмов рода *Staphylococcus spp.* с компонентами микробного сообщества, иммунной системы кожи в норме и в ассоциации с воспалительными дерматозами. Приведены данные о факторах патогенности *S. aureus*, влиянии микроорганизма на течение атопического дерматита, псориаза. Рассматривается роль коагулаз-негативных стафилококков, в частности *S. epidermidis*, в поддержании гомеостаза микробиома, а также влияние на развитие и активность иммунной системы кожи, сохранение целостности эпидермального барьера.

Ключевые слова: микробиом кожи, атопический дерматит, псориаз.

Конфликт интересов: авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Источник финансирования: работа выполнена и опубликована за счет финансирования по месту работы авторов.

Для цитирования: Николаева М. Ю., Монахов К. Н., Соколовский Е. В. Нарушения микробиома кожи при атопическом дерматите и псориазе. Вестник дерматологии и венерологии. 2021;97(6):33–43.
doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1282>



Disorders of the skin microbiome in atopic dermatitis and psoriasis

© Marina Yu. Nikolaeva*, Konstantin N. Monakhov, Evgeny V. Sokolovskiy

First Pavlov State Medical University of Saint Petersburg
Lev Tolstoy str., 6–8, 197022, Saint Petersburg, Russia

The notion of skin microbiome encompasses a heterogeneous group of microorganisms that belong to various taxonomic units, such as bacteria, archaea, viruses, and fungi. The impact of these microbial community constituents upon the epidermal barrier condition, and upon the immune system functioning, is being intensely scrutinized. There is a particular interest in studying the role that the microorganisms of genus *Staphylococcus spp.* play in the course of physiological and pathological processes occurring in the skin. This review examines in detail the interaction of the microorganisms of genus *Staphylococcus spp.* with the microbial community constituents, as well as with the skin immune system in normal condition and in the condition associated with inflammatory dermatoses. There are also the data given on *S. aureus* pathogenicity factors, the data on the impact of this microorganism upon the course of atopic dermatitis, and upon the course of psoriasis. The review examines the role that coagulase-negative staphylococci, *S. epidermidis* in particular, play in maintaining the microbiome homeostasis. The review as well examines the impact of the skin microbiome upon the development and activity of the skin immune system, and upon maintaining the integrity of the epidermal barrier.

Keywords: skin microbiome, atopic dermatitis, psoriasis.

Conflict of interest: the authors of this article have confirmed that there is no conflict of interest to declare.

Source of funding: the preparation of the manuscript was carried out by the means of the author's team.

For citation: Nikolaeva MYu, Monakhov KN, Sokolovskiy EV. Disorders of the skin microbiome in atopic dermatitis and psoriasis. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2021;97(6):33–43. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1282>



Введение

История изучения микробиома кожи берет свое начало в 50-х гг. прошлого столетия: благодаря работам А. Klígman, М. Marples были усовершенствованы методы культуральных исследований, впервые получены данные о строении нормального микробного сообщества кожи [1]. Разработка молекулярно-генетических методов исследования позволила расширить представления о влиянии микробиома на состояние кожи. Понятие «микробиом» охватывает совокупность микроорганизмов, объединенных одним органом или анатомической зоной [2]. Микробное сообщество кожи человека включает представителей различных таксономических единиц: бактерии, археи, вирусы и грибы [3].

Изучение структуры и свойств микробиома человека, взаимодействия микроорганизмов с иммунной системой кожи не теряет актуальности. Способность микробного сообщества кожи оказывать влияние на физиологические процессы, протекающие в организме человека, открывает новые точки приложения для терапевтического воздействия. В условиях нарастающей антибиотикорезистентности возможности дополнительного влияния на патогенные микроорганизмы могут стать перспективными методами лечения заболеваний, ассоциированных с дисбалансом микробного сообщества кожи. Компоненты нормального микробиома обладают многочисленными функциями: поддержание целостности кожного барьера, участие в работе клеток иммунной системы, образование антимикробных пептидов, конкуренция с патогенной флорой. Изучение микробиома кожи расширяет границы для терапевтического воздействия, создания персонализированных средств базисной терапии, позволяет выявить новые аспекты патогенеза воспалительных дерматозов.

Примером может служить золотистый стафилококк, микроорганизм, обладающий широким спектром детально изученных факторов патогенности, способных оказывать прямое цитопатическое действие, влиять на активность компонентов врожденного и приобретенного иммунного ответа. Наличие поверхностных и секретлируемых белков, обладающих суперантигенными свойствами, позволяет *S. aureus* негативно влиять на течение воспалительных заболеваний кожи.

Перспективным методом воздействия на рост патогенных микроорганизмов представляется использование комменсальной микрофлоры. Коагулаз-негативные стафилококки — неотъемлемая часть нормальной резидентной микробиоты кожи, активно изучаемая в настоящее время. Представляет интерес наличие протективных свойств микроорганизмов в отношении колонизации патогенной флорой и влияние коагулаз-негативных стафилококков на течение воспалительных процессов в коже.

Цель настоящего обзора — рассмотрение тонкостей взаимодействия микроорганизмов рода *Staphylococcus spp.* с компонентами микробного сообщества, иммунной системы кожи в норме и в ассоциации с воспалительными дерматозами.

Микробиом кожи в норме

Первые данные о микроорганизмах, населяющих поверхность кожи, были получены при проведении культуральных методов исследования, поэтому позво-

ляли изучить лишь ограниченный спектр культивируемых представителей микробиома. Введение в практику молекулярно-генетических методов исследования позволило расширить представления о структуре микробного сообщества кожи. Обнаружено, по меньшей мере, 19 филумов микроорганизмов, среди которых преобладают *Actinobacteria*, *Firmicutes*, *Proteobacteria*, *Bacteroides* [2, 5]. По данным Е. А. Grice и соавт., к наиболее часто встречающимся микроорганизмам относят представителей рода *Staphylococcus spp.*, *Propionibacterium spp.*, *Corynebacterium spp.*, менее распространенными родами являются *Micrococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Brevibacterium spp.*, *Acinetobacterium spp.*, *Pseudomonas spp.* [4].

Исследования микробиома кожи позволили выявить зависимость видового состава микробного сообщества от анатомической локализации. В качестве ключевых факторов, влияющих на структуру микробиома кожи, рассматриваются температура, влажность, значение рН, активность сальных и потовых желез, особенности барьерных свойств кожи и местного иммунитета [6–8]. Колонизация кожи не является хаотичным процессом — рост комменсальных и патогенных микроорганизмов может ограничиваться путем секреции антимикробных пептидов, свободных радикалов, изменением состава водно-липидной мантии кожи [7, 9].

Особенности локального микроокружения создают благоприятные условия для персистенции отдельных видов микроорганизмов: представители рода *Staphylococcus spp.* и *Propionibacterium spp.* преобладают в пределах себорейных зон, в то время как в области складок доминирующее положение занимают разновидности рода *Corynebacterium spp.*, реже могут обнаруживаться микроорганизмы рода *Staphylococcus spp.* [2, 6]. Микробиом ограниченных анатомических зон сохраняется относительно стабильным в течение многих месяцев и лет, при этом могут наблюдаться индивидуальные особенности состава микробного сообщества [5, 7]. Микроорганизмы, искусственно перенесенные из одной среды обитания в другую, не способны кардинально изменить структуру микробиома новой анатомической зоны [2].

Наши представления о взаимодействии микробиома и кожи постепенно расширяются: при выполнении исследований гистологических препаратов здоровой кожи комменсальные и патогенные микроорганизмы были обнаружены в дерме, при этом признаков воспаления не наблюдалось. В то же время способность резидентных микроорганизмов к проникновению в дерму позволяет им напрямую взаимодействовать с компонентами иммунной системы кожи. Физиологическая роль этого процесса и его механизмы подлежат дальнейшему изучению [10].

Комменсальные микроорганизмы способны ограничивать рост патогенной флоры, поддерживать целостность кожного барьера, оказывать влияние на становление и нормальное функционирование компонентов иммунной системы кожи. Борьба с патогенными микроорганизмами происходит несколькими путями: конкуренция за питательные вещества и пространство, секреция молекул, обладающих антибактериальными свойствами, а также индукция образования антимикробных пептидов иммунной системой кожи, например, бета-дефензинов, кателецидина [2, 5].

***S. aureus* — факторы патогенности микроорганизма, влияние на течение воспалительных процессов в коже**

Нарушение равновесия микробного сообщества приводит к изменению барьерных свойств кожи, снижению активности компонентов локального иммунитета, избыточной колонизации патогенной флорой. Особый интерес представляет золотистый стафилококк — микроорганизм, роль которого в течении воспалительных дерматозов продолжает активно изучаться.

S. aureus — грам-положительный, коагулаз-положительный факультативно аэробный кокк, способный существовать бессимптомно у носителей и вызывать инфекции различной степени тяжести, от остеофолликулита до синдрома стафилококковой ошпаренной кожи. Массивная антибиотикотерапия привела к формированию полирезистентных штаммов *S. aureus*. MRSA-штаммы признаны одной из ведущих причин смертности от инфекций в развитых странах.

Микроорганизм обладает особыми структурными компонентами — факторами патогенности, обуславливающими способность к колонизации кожи, позволяющими успешно противостоять действию иммунной системы, способствующими развитию инфекционных и воспалительных процессов. Понятие «факторы патогенности» объединяет поверхностные антигены, адгезины, секретируемые токсины и ферменты [11]. В зависимости от выполняемой функции факторы патогенности золотистого стафилококка условно можно разделить на несколько групп:

- 1) обуславливающие колонизацию и инвазию в ткани;
- 2) позволяющие противостоять факторам иммунной защиты;
- 3) способствующие развитию патологических процессов в пораженных тканях [12].

Многие факторы патогенности выполняют несколько функций, например, адгезины могут также выступать в качестве антигенов, поддерживая воспаление в колонизированной коже.

Способность микроорганизма к осуществлению процесса адгезии определяет дальнейшую возможность колонизации кожи и развития патологического процесса. Группа поверхностных белков *S. aureus* (MSCRAMMs) включает более 20 молекул, обеспечивающих эффективную адгезию микроорганизма к различным мишеням на поверхности кератиноцитов. В качестве одного из основных механизмов адгезии золотистого стафилококка рассматриваются фибронектин-связывающие белки (FnBPs), взаимодействующие с интегрином $\alpha 5\beta 1$ эпидермальных клеток. Повышенная экспрессия фибронектина в пределах пораженной кожи у пациентов с атопическим дерматитом может способствовать избыточной колонизации *S. aureus* [12, 13].

Мишенью другого представителя группы MSCRAMMs, поверхностного белка SdrD, является десмоглеин-1 кератиноцитов [13]. Помимо этого к факторам адгезии относят клампинг-фактор А (ClfA) — поверхностный белок, взаимодействующий с интегрином $\alpha 5\beta 3$ и аннексином-2. ClfA является одним из ключевых факторов, определяющих вирулентность *S. aureus*: при исследовании материала абсцессов штаммы, дефицитные по данному белку, были ассоциированы с более низкой бактериальной нагрузкой [14]. Предполагается, что именно клампинг-фактор А определяет способность *S. aureus* эффективно колонизировать

кожу пациентов с атопическим дерматитом: штаммы с пониженной экспрессией ClfA обнаруживались в образцах от пациентов значительно реже. В то же время подобной взаимосвязи не наблюдалось у пациентов с псориазом и в контрольной группе [15]. Также ClfA способен выступать в качестве антигена, стимулирующего активацию Т-клеток и поддержание воспаления в очаге [13].

Золотистый стафилококк секретирует около 10 протеаз, выполняющих различные функции: повреждение кожного барьера, лизис антимикробных пептидов и антибиотиков, диссеминация микроорганизмов из биопленки [11]. Внеклеточные энзимы разрушают компоненты рогового слоя эпидермиса, способствуя инвазии *S. aureus*. Они создают благоприятные условия для роста и пролиферации микроорганизма. К экстрацеллюлярным ферментам *S. aureus* относят плазмокоагулазу, ДНК-азу, каталазу, лецитиназу, гиалуронидазу и другие белки. Наличие секретируемых энзимов позволяет микроорганизму успешно разрушать клеточные и неклеточные компоненты эпидермиса и дермы, ограничивать повреждающее действие кислород-зависимых свободнорадикальных механизмов защиты, избегать распознавания антиген-презентирующими клетками иммунной системы кожи [12]. Также колонизация кожи *S. aureus* приводит к повышению активности эндогенных протеаз кератиноцитов, в том числе калликрейна 6, 13 и 14, что способствует усугублению барьерных нарушений [7].

Дефицит белка филагрина и повышение уровня Th2-цитокинов ассоциированы с увеличением активности протеаз золотистого стафилококка и повышением вирулентности штаммов, колонизирующих кожу пациентов с атопическим дерматитом [16].

Особая группа секретируемых белков — цитотоксины: они способны напрямую повреждать кератиноциты, эритроциты и лейкоциты, а также поддерживать воспалительные изменения в пораженной коже, усиливая образование провоспалительных цитокинов [11]. К белкам *S. aureus*, обладающим свойствами цитотоксинов, относят гемолизин- α , гемолизин- β , лейкоцидин Пантона — Валентина. Гемолизин- α является водорастворимым мономером, формирующим гептамерные трансмембранные поры в кератиноцитах: взаимодействуя со сфингомиелином, белок индуцирует лизис поврежденных клеток и усугубляет барьерные нарушения [7]. Повышенный уровень Th2-ассоциированных цитокинов приводит к ингибированию кислой сфингомиелиназы, что сопровождается увеличенной экспрессией сфингомиелина в мембранах кератиноцитов и создает дополнительные мишени для воздействия гемолизина- α [11]. Гемолизин- β представляет собой сфингомиелиназу — он разрушает сфингомиелин с образованием фосфохолина и церамидов, способствуя инвазии *S. aureus* [6, 11]. Лейкоцидин Пантона — Валентина — белок, обуславливающий лизис и дегрануляцию лейкоцитов. Ассоциирован с более тяжелым течением инфекций кожи, часто встречается у MRSA-штаммов [12].

Микроорганизм способен секретировать фенол-растворимые модулины — белки, повреждающие мембраны клеток хозяина, а также обладающие провоспалительными свойствами. Взаимодействуя с кератиноцитами, фенол-растворимые модулины стимулируют образование IL-36 α и IL-1 α , активацию врожденных лимфоидных клеток и мастоцитов [6, 7, 10].

Особая группа факторов патогенности *S. aureus* представлена суперантигенами — белками, вызывающими активацию антиген-презентирующих клеток и лимфоцитов, их клональную пролиферацию и массивное образование провоспалительных цитокинов [11]. К суперантигенам золотистого стафилококка относят белки TSST-1, стафилококковые энтеротоксины А-У и эксфолиативные токсины [13]. Активация клеток иммунной системы происходит при взаимодействии суперантигенов с поверхностными молекулами МНС 2-го класса и TCR напрямую, без предварительной презентации антигена дендритными клетками [6]. Предполагается, что суперантигены способны приводить к более тяжелому течению воспалительных заболеваний кожи. Штаммы, изолированные от пациентов с обострением атопического дерматита, обладают высоким уровнем экспрессии генов, кодирующих стафилококковые энтеротоксины и TSST-1 [17]. В лабораторных условиях аппликация стафилококкового энтеротоксина на кожу мышей приводила к активации Т-лимфоцитов и появлению воспалительных изменений, морфологически схожих с атопическим дерматитом [13].

Поверхностные антигены *S. aureus* способствуют секреции провоспалительных цитокинов и дегрануляции тучных клеток, стимулируют гиперэргический иммунный ответ [18]. Активация TLR-опосредованных механизмов приводит к образованию тимического стромального лимфопозитина и дегрануляции тучных клеток [10, 11]. Липотейхоевые кислоты клеточной стенки также выступают в качестве лигандов для комплекса TLR2 и индуцируют воспаление [13]. Другой поверхностный антиген *S. aureus* — протеин А взаимодействует с иммуноглобулинами человека: связывая их на поверхности микроорганизма, белок препятствует осуществлению фагоцитоза и опсонизации [12, 13].

Во время роста золотистого стафилококка *in vivo* изменяется структура цитоплазматической мембраны микроорганизма — увеличивается содержание неразветвленных короткоцепочечных жирных кислот. Изменение физических свойств клеточной мембраны приводит к увеличению экспрессии факторов патогенности, а также усиливает провоспалительные свойства *S. aureus* [7].

Помимо обширного количества факторов патогенности *S. aureus* способен формировать биопленку: микробное сообщество, позволяющее микроорганизму эффективно противостоять воздействию иммунной системы, а также вырабатывать устойчивость к антибактериальным препаратам. По данным А. Tankersley и соавт., штаммы *S. aureus*, формирующие биопленки, индуцируют более выраженный воспалительный ответ кератиноцитов *in vitro* [19].

Роль коагулаз-негативных стафилококков в поддержании гомеостаза кожи

Комменсальные микроорганизмы играют важную роль в поддержании работы иммунной системы кожи, целостности эпидермального барьера и гомеостаза микробного сообщества [20]. Для сохранения оптимальных условий локального микроокружения и доступа к питательным веществам резидентные микроорганизмы должны ограничивать колонизацию кожи патогенной флорой. Как и в любой экосистеме, в микробном сообществе кожи складываются конкурентные отношения между микроорганизмами. Комменсалы защища-

ют кожу от инвазии патогенными микроорганизмами при помощи механизмов, направленных на прямое повреждение клеток, а также опосредованно, взаимодействуя с клетками иммунной системы кожи [21].

По данным метагеномных и традиционных культуральных методов исследования, одним из наиболее широко представленных в структуре микробиома кожи родов микроорганизмов являются представители *Staphylococcus spp.* [3]. Коагулаз-негативные стафилококки являются гетерогенной группой микроорганизмов, включающей 38 видов бактерий, отличительной особенностью которых является отсутствие энзима коагулазы [20, 22]. Одним из наиболее изученных представителей данной группы является *S. epidermidis*. Микроорганизм может быть изолирован из различных анатомических зон, включая «сухие», «влажные», «себорейные» зоны, а также кожу стоп [3, 22]. Колонизация кожи *S. epidermidis* происходит в младенческом возрасте, что позволяет микроорганизму оказывать влияние на развитие иммунной системы кожи новорожденного [20].

До 20% генома *S. epidermidis* представлено вариабельными генами, которые могут изменяться в зависимости от штамма. Они позволяют микроорганизму быстро адаптироваться к изменению условий микроокружения. За счет этого формируются особенности генетической структуры штаммов *S. epidermidis*, колонизирующих различные анатомические зоны. Способность к горизонтальному переносу генов осуществляется путем передачи плазмид и фагов [3, 22]. Генетическая гетерогенность *S. epidermidis* определяет функциональные возможности различных штаммов микроорганизма: способности к колонизации определенных «ниш», особенности строения клеточной стенки, спектр секретируемых антимикробных пептидов [23].

S. epidermidis способен оказывать влияние на стабильность структуры микробиома кожи, течение воспалительных процессов, а также целостность кожного барьера. *S. epidermidis* участвует в подавлении роста патогенных микроорганизмов двумя путями: напрямую, образуя секретируемые бактериоцины, сериновые протеазы и фенол-растворимые модулины, а также опосредованно, индуцируя образование антимикробных пептидов кератиноцитами кожи [23, 24]. Бактериоцины — рибосомально синтезируемые белки с антибактериальными свойствами, являющиеся наиболее распространенным механизмом бактериальной защиты — до 99% микроорганизмов продуцируют хотя бы один бактериоцин [25]. *S. epidermidis* продуцирует несколько антимикробных пептидов — Пер5, эпидермин, эпицидин 280, эпиаланцин k7, нуакин IVK45 и другие [26]. Фенол-растворимые модулины *S. epidermidis* (PSM γ и PSM δ) — небольшие амфипатические белки, нарушающие целостность клеточных мембран патогенных микроорганизмов, вызывая их гибель [10, 22]. Бактериоцины и фенол-растворимые модулины работают в синергизме с кателецидином и бета-дефензинами организма-хозяина, поддерживая антимикробную защиту кожи от *S. aureus*, *Streptococcus spp.*, *Escherichia coli* и других патогенных микроорганизмов, при этом рост *S. epidermidis* не нарушается [10].

Определенные штаммы *S. epidermidis* вырабатывают сериновые протеазы — энзимы, разрушающие биопленки золотистого стафилококка и на начальных этапах подавляющие их образование [10, 21]. Обнаружено, что наличие в полости носа штаммов *S. epidermidis*,

секретирующих сериновые протеазы, обладает протективным действием в отношении колонизации *S. aureus* [21].

Другой механизм защиты от *S. aureus* заключается в нарушении quorum sensing («чувство кворума») — взаимодействия между микроорганизмами в составе биопленки. Процесс коммуникации осуществляется при помощи регуляторной системы AGR, жизненно необходимой для инвазии и формирования биопленки. Аутоиндуцирующие пептиды *S. epidermidis* способны нарушать работу регуляторной системы AGR в лабораторных условиях, ограничивая образование биопленки и способность к колонизации кожи *S. aureus* [21, 27].

Комменсалы оказывают влияние на активность иммунной системы кожи. По данным S. Naik и соавт., нанесение *S. epidermidis* на кожу стерильных мышей приводило к увеличению активности компонентов врожденного иммунного ответа и ограничению инвазии патогенных микроорганизмов [28]. Колонизация кожи *S. epidermidis* сопровождается активацией резидентных CD8+ Т-лимфоцитов путем взаимодействия с сигнальным путем IL-1. При этом увеличивается уровень продукции антимикробных пептидов кератиноцитами и снижается способность к инвазии кожи патогенными микроорганизмами [10]. Исследования на мышиных моделях, обладающих стерильной кожей, продемонстрировали, что способность эффекторных Т-лимфоцитов вырабатывать IL-17A и IFN- γ снижается в отсутствие комменсалов. В экспериментальных моделях эта способность восстанавливалась после колонизации кожи *S. epidermidis* [29].

Взаимодействие компонентов иммунной системы кожи с микроорганизмом необходимо для развития эффекторных Т-лимфоцитов, а также праймирования мукоз-ассоциированных инвариантных Т-клеток (MAIT-клеток). MAIT-клетки — особый вариант Т-лимфоцитов, обнаруживаемых в пределах слизистых оболочек, кожи и некоторых внутренних органов. Они способны распознавать метаболиты, образуемые бактериальными и дрожжевыми клетками. После контакта с продуктами обмена микроорганизмов MAIT-клетки выделяют провоспалительные цитокины IL-17, TNF α , IFN γ , способствуя активации Th17- и Th1-зависимого звена иммунитета [30, 31].

S. epidermidis оказывает влияние на характер течения воспалительных процессов в коже: липотейхоевые кислоты микроорганизма обладают противовоспалительными свойствами. Обнаружено, что после взаимодействия TLR2-кератиноцитов с липотейхоевыми кислотами *S. epidermidis* происходит подавление избыточного воспаления, ассоциированного с повреждением кожи. Провоспалительные свойства микроорганизма способствуют восстановлению повреждений кожи и заживлению ран [10].

S. epidermidis опосредованно влияет на целостность кожного барьера. Глицерин и органические кислоты, образуемые микроорганизмом, способны поддерживать слабокислый pH кожи и препятствовать трансэпидермальной потере воды. Супероксиддисмутаза *S. epidermidis* снижает риск свободнорадикального повреждения кожи реактивными формами кислорода. Проведенное в Японии слепое рандомизированное исследование показало, что аппликации геля с добавленными в него изолятами *S. epidermidis* сопровождалось повышением продукции эпидермальных липидов, сохранением слабокислого pH кожи и снижением трансэпидермальной потери воды [32].

Атопический дерматит: влияние микробиома кожи на течение заболевания

Наиболее ярко влияние нарушений микробиома кожи на течение воспалительных процессов может быть продемонстрировано на примере атопического дерматита.

Атопический дерматит — хроническое рецидивирующее воспалительное заболевание кожи, проявляющееся первично возникающим зудом, воспалением, лихеноидными папулами и папуловезикулами в младенчестве, лихенификацией [34]. Атопический дерматит (АД) сопровождается значительным снижением качества жизни пациентов и членов их семьи, ограничивает повседневную активность, вызывая психологические нарушения и социальную стигматизацию [35]. Клинически заболевание характеризуется чередованием периодов обострения и ремиссии. Обострение сопровождается появлением экзематозных очагов, зуда, шелушения, часто сочетается с бактериальными, грибковыми и вирусными осложнениями [36].

Этиология АД все еще является предметом дискуссий. Рассматривается влияние генетических и средовых факторов на риск развития заболевания. Патогенез АД признается мультифакториальным: он включает недостаточность эпидермального барьера, а также иммунологические нарушения, ассоциированные с дисфункцией IgE и изменениями клеточно-медиаторного иммунного ответа [33].

У пациентов с АД возникают мутации, влияющие на целостность кожного барьера. Одним из ключевых изменений является повреждение гена, кодирующего белок филаггрин, наиболее часто встречаются мутации R501X и 2282del4, приводящие к потере функции белка [33]. Предполагается, что пациенты с АД, имеющие мутацию в гене филаггрина, в большей степени подвержены колонизации кожи золотистым стафилококком: обнаружено, что продукты деградации белка подавляют рост *S. aureus* in vitro [13]. Снижение уровня натурального увлажняющего фактора оказывает влияние на структуру микробиома кожи: адгезия комменсалов снижается в условиях дефицита NMF [33].

Другой причиной дисфункции кожного барьера у пациентов с АД является нарушение процессинга белков при сдвиге нормального значения pH и градиента кальция в пределах рогового слоя. Недостаточность энзимов приводит к дефектам формирования структурных белков кожного барьера и ламеллярных телец. Подобные изменения способствуют снижению уровня кислот, липидов и энзимов, необходимых для поддержания гомеостаза кожного барьера [33]. Структурные нарушения белков энвоплакина, периплакина, инволюкрина облегчают процесс пенетрации *S. aureus* и оказывают влияние на течение воспалительных процессов при АД [10].

Дисбаланс липидов рогового слоя — жирных кислот, керамидов и холестерина у пациентов с АД оказывает влияние на структуру микробиома кожи. По данным H. Vaurecht и соавт., дефицит длинноцепочечных жирных кислот и некоторых триглицеридов способствует избыточному росту *S. aureus* [37, 38]. Уровень керамидов в области пораженной кожи пациентов с АД значительно снижен по сравнению с контрольной группой [39]. S. Li и соавт. выявили, что снижение уровня керамидов CER[AN]C38–C52, CER[AP]C40, CER[EON]C66–C70 и CER[EOS]C70 было ассоциировано с гиперколонизацией.

цией кожи *S. aureus* [40]. Установлено, что у пациентов с АД обнаруживается дефицит сфингозина — антимикробного агента, повышающего устойчивость к колонизации кожи патогенами, в том числе *S. aureus* [41].

Таким образом, повышение уровня pH, потеря свободных жирных кислот, церамидов, сфингозина, дефицит белка филаггина у пациентов с АД способствуют избыточному росту патогенных микроорганизмов и присоединению инфекционных осложнений [18, 33].

Иммунологические изменения при АД затрагивают компоненты врожденного и приобретенного иммунного ответа, оказывая влияние на структуру микробиома кожи. АД рассматривается как бифазное Т-клеточно-опосредованное воспаление. В острую фазу преобладает активность Th2-лимфоцитов, переключение на Th1-опосредованный воспалительный ответ ассоциировано с хроническим течением заболевания. Возможную роль в патогенезе АД также играют Th22- и Th17-лимфоциты [18, 33, 41]. Установлено, что цитокины IL-4 и IL-13 способны подавлять работу гена, кодирующего белок филаггин, усугубляя барьерные нарушения [33].

У пациентов с АД наблюдается дефицит антимикробных пептидов — кателицидина, β -дефензинов, а также дермцидина. Подавление функции антимикробных пептидов является фактором, предрасполагающим к развитию инфекционных осложнений заболевания [18, 41]. Иммунологические особенности адаптивного иммунного ответа при АД оказывают влияние на работу антимикробных пептидов: в исследованиях *in vitro* обнаружено, что IL-4 и IL-13 подавляют активацию кателицидина в кератиноцитах, а также снижают образование β -дефензина 2 и β -дефензина 3 [10, 41].

АД также ассоциирован с дефектом рецептора TLR2: наблюдается сниженная продукция IL-6, IL-8, CCL20, матричной металлопротеиназы-9 в ответ на контакт с грам-положительными микроорганизмами, в том числе *S. aureus* [11].

У большинства пациентов обнаруживается повышенный уровень IgE. Избыточное образование иммуноглобулина связано с активацией Th2-лимфоцитов. Основная функция белка — осуществление реакции гиперчувствительности I типа, запуск которых происходит после связывания специфического IgE с аллергеном. Результатом подобного взаимодействия является активация тучных клеток и базофилов. Не исключается роль аутореактивных иммуноглобулинов E в поддержании хронического воспаления [42].

Дисбиоз кожи признается одним из факторов, оказывающих влияние на тяжесть течения заболевания. К основным чертам микробиома кожи при АД относят потерю разнообразия микробного сообщества и избыточную колонизацию *S. aureus* [43].

По данным P. Meylan и соавт., колонизация кожи золотистым стафилококком в младенческом возрасте предшествует манифестации АД [44].

Изменения микробиома зависят от состояния кожи: структура микробного сообщества при обострении и в ремиссии АД существенно различается. Обострению заболевания предшествует увеличение колонизации кожи микроорганизмами вида *S. aureus*, а также снижение разнообразия микробиома [24]. Подобные изменения ассоциированы с более тяжелым течением, напротив, колонизация кожи коагулаз-негативными стафилококками, увеличение разнообразия микробного сообщества кожи наблюдаются у пациентов с мень-

шим значением индекса SCORAD [46, 47]. Достижение ремиссии после курса топической противовоспалительной терапии сопровождается восстановлением структуры микробиома кожи [5, 45].

Влияние разных штаммов золотистого стафилококка на течение АД неравнозначно: по данным A. L. Byrd, обострения заболевания были ассоциированы с экспансией определенных штаммов *S. aureus* [46]. При выполнении полногеномного секвенирования материала, полученного от пациентов в период обострения, обнаружены преимущественно штаммы клонального комплекса 1, в то время как в контрольной группе чаще встречались штаммы, относившиеся к клональному комплексу 30. Штаммы *S. aureus* клонального комплекса 1 чаще встречаются у пациентов с мутацией в гене филаггина. Микроорганизмы, относящиеся к этой группе, способны экспрессировать гены, ассоциированные с образованием энтеротоксинов B и C, а также являются потенциальным резервуаром MRSA [24].

До 60% штаммов *S. aureus*, изолированных от пациентов с АД, являются токсин-продуцирующими. Секретируемые факторы патогенности и поверхностные антигены микроорганизма поддерживают воспаление в коже и усугубляют дисфункцию эпидермального барьера. Поверхностный антиген *S. aureus* — протеин A взаимодействует с рецепторами TNF кератиноцитов, провоцируя воспалительный ответ [7]. В ответ на контакт с *S. aureus* повышается уровень IL-4, IL-13 и IL-22, а также увеличивается образование сериновых протеаз, способствующих формированию барьерных нарушений [11, 43]. Повреждение эпидермального барьера усиливается при взаимодействии секретируемого токсина гемолизина- α с компонентом мембраны кератиноцитов — сфингомиелином, при этом происходит образование трансмембранных пор и лизис кератиноцитов [11]. Th2-ассоциированные цитокины нарушают работу фермента кислой сфингомиелиназы, вызывая увеличение содержания сфингомиелина в клеточных мембранах и способствуя повреждению кератиноцитов гемолизином- α [11].

Токсины *S. aureus* подавляют апоптоз эозинофилов, поддерживая воспалительные изменения в очагах АД. Помимо этого, влияя на активность эозинофилов и базофилов, микроорганизм способствует секреции гистамина и эозинофильной пероксидазы [11]. Колонизация кожи пациентов с АД *S. aureus* ассоциирована с активацией тучных клеток и повышением уровня гистамина, а также IL-31 — цитокина, вовлеченного в патогенез кожного зуда [48]. Суперантигены золотистого стафилококка, такие как стафилококковый энтеротоксин A, B, C и TSST-1, способны активировать В-лимфоциты и стимулировать продукцию специфических IgE, поддерживая воспаление в пораженной коже [11].

Колонизация кожи патогенными микроорганизмами и изменение структуры микробиома способствуют утяжелению течения АД. Суперантигены золотистого стафилококка, взаимодействуя с MHC-II и Т-клеточными рецепторами Т-лимфоцитов кожи, стимулируют гиперэргический иммунный ответ и поддерживают воспаление. По данным DYM Leung и соавт., в сыровотке пациентов с АД обнаруживаются специфические IgE к суперантигенам *S. aureus*. В лабораторных условиях была продемонстрирована способность энтеротоксинов и TSST-1 стимулировать IgE-зависимую дегрануляцию базофилов. Секретируемые базофилами воспалительные медиаторы,

в том числе гистамин, поддерживают цикл «зуд-расчесывание» и способствуют более тяжелому течению АД [49]. Аппликация стафилококкового энтеротоксина В на клинически неизмененную кожу приводила к появлению воспалительных изменений у пациентов с АД и здоровых волонтеров, также у части пациентов возникло обострение кожного процесса [50].

У пациентов с АД, резистентным к топическим глюкокортикостероидам, чаще обнаруживаются токсин-продуцирующие штаммы *S. aureus* [51]. По данным PJ Naik и соавт., при контакте мононуклеарных клеток периферической крови (РВМС) с суперантигенами *S. aureus* развивается гиперэкспрессия глюкокортикоидного рецептора- β и снижение активности глюкокортикоидного рецептора- α . Дисбаланс глюкокортикоидных рецепторов РВМС приводит к потере чувствительности к топическим глюкокортикоидам и способствует формированию стероидорезистентности у пациентов с АД [52]. Снижение колонизации кожи токсин-продуцирующими штаммами *S. aureus* обладает потенциальным стероид-сберегающим эффектом.

Вторичное инфицирование приводит к изменению клинической картины АД. К характерным проявлениям вторичного инфицирования относят усиление мокнутия и отека кожи, появление желтоватых корочек, формирование глубоких трещин в заушной области, мелких пустул [53]. Колонизация кожи пациентов с АД MRSA-штаммами *S. aureus* увеличивает частоту обострений заболевания, а также повышает риск формирования рецидивирующих стафилококковых инфекций кожи и мягких тканей [54].

В пределах видимо неизмененной кожи пациентов с АД обнаруживаются коагулаз-негативные стафилококки [13]. *S. epidermidis* и другие коагулаз-негативные стафилококки способны оказывать положительное влияние на течение атопического дерматита: микроорганизмы препятствуют колонизации кожи *S. aureus*, ограничивая провоспалительные свойства патогена, липотейхоевые кислоты клеточной стенки *S. epidermidis* уменьшают воспаление в очаге. Колонизация кожи младенцев коагулаз-негативными стафилококками является отрицательным предиктором развития АД [13]. По данным исследования, проведенного T. Nakatsuji и соавт., аппликация на пораженную кожу коагулаз-негативных стафилококков, обладающих антимикробными свойствами, в течение недели приводила к статистически значимому снижению индекса EASI в области нанесения [55]. Таким образом, способность ограничивать рост *S. aureus*, секреция пептидов с антибактериальными свойствами, а также противовоспалительные свойства липотейхоевых кислот *S. epidermidis* позволяют рассматривать колонизацию кожи микроорганизмом как перспективный метод коррекции дисбиоза у пациентов с АД.

Псориаз и изменения структуры микробиома

Псориаз является одним из наиболее исследованных хронических воспалительных дерматозов, тем не менее патогенез заболевания остается не до конца изученным. Псориаз рассматривается как мультифакториальный иммунопосредованный патологический процесс, развитие которого обусловлено влиянием генетических факторов и ряда триггеров: особенности образа жизни, контакт с инфекционными агентами, наличие сопутствующих заболеваний, прием некоторых лекарственных препаратов и др. [56, 57].

Псориаз является распространенным дерматозом: частота встречаемости заболевания в общей популяции составляет от 3 до 7%, его доля в структуре пациентов дерматологического стационара достигает 22% [57].

Центральное положение в патогенезе заболевания занимает хроническое воспаление, ассоциированное с повышенным уровнем провоспалительных цитокинов: TNF- α , IL-17, IL-22, IL-23 [58]. После контакта с триггером происходит активация плазмацитоидных дендритных клеток, которая в сочетании с генетической предрасположенностью приводит к образованию широкого спектра провоспалительных цитокинов, в том числе TNF- α , IL-17, IL-12, IL-22, IL-23. Повышение уровня IL-12 и IL-23 ассоциировано с пролиферацией и дифференцировкой Th1- и Th17-лимфоцитов. Активация Th17-лимфоцитов приводит к повышению уровня IL-17, IL-22, TNF- α , ряда хемокинов. Под влиянием Th17-ассоциированных цитокинов активируется пролиферация кератиноцитов, происходит рекрутинг нейтрофилов и моноцитов, а также увеличивается образование антимикробных пептидов — кателицидина, β -дефензинов, белка S100 [59]. Хроническое воспаление приводит к неконтролируемой пролиферации и нарушению дифференцировки кератиноцитов [60]. Таким образом, псориаз рассматривается как Т-клеточно-опосредованное воспалительное заболевание, вовлекающее Th1-, Th17-клетки, ассоциированное с повышенным уровнем TNF α , IFN γ , IL-12, IL-17, IL-22, IL-23.

Дисбаланс провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, хроническое воспаление, повышение уровня антимикробных пептидов и барьерные нарушения, связанные с особенностями дифференцировки кератиноцитов, обуславливают особенности структуры микробиома кожи пациентов с псориазом.

По данным HW Chang и соавт., у пациентов с псориазом отмечается повышенное разнообразие микробного сообщества кожи, особенно выраженное в пределах «сухих» зон кожи — верхние и нижние конечности, кожа туловища [56]. При выполнении секвенирования участков гена 16S rPHK материала, полученного от пациентов с псориазом в период обострения, было обнаружено повышение уровня микроорганизмов родов *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Corynebacterium spp.* и *Cutibacterium spp.* в пределах высыпаний [61, 62].

По данным метаанализа, включившего данные 8 исследований, риск гиперколонизации кожи микроорганизмами рода *Staphylococcus spp.* для пациентов с псориазом в 4–5 раз превышает популяционный. У 35% пациентов в пределах высыпаний был обнаружен *S. aureus*. При этом, по данным некультуральных методов исследования, среди микроорганизмов фила *Firmicutes* и рода *Staphylococcus spp.* было обнаружено преобладание вида *S. aureus* [63, 64]. При выполнении секвенирования 16S rRNA группой исследователей во главе с HW Chang в пределах пораженной кожи пациентов с псориазом было обнаружено изменение видового состава микроорганизмов рода *Staphylococcus spp.*: преобладали микроорганизмы видов *S. aureus* и *S. pettenkoferi*, при этом наблюдалось снижение колонизации кожи *S. epidermidis* [56, 64]. Представления о структуре микробиома кожи пациентов с псориазом неоднозначны: в ряде исследований обнаружено снижение уровня стафилококков в пределах пораженной кожи по сравнению с контрольной группой. Возможной причиной может служить повышение уровня кателицидина и бета-дефензинов [62].

Предполагается, что компоненты микробиома могут оказывать влияние на течение воспалительных процессов при псориазе: в исследованиях на мышиных моделях обнаружена способность *S. aureus* стимулировать Th17-опосредованный воспалительный ответ, сопровождавшийся повышением уровня IL-17A, IL-17F и IL-22 [56].

Энтеротоксины *S. aureus*, выступая в качестве суперантигенов, способствуют сохранению повышенного уровня провоспалительных цитокинов в пределах пораженной кожи. В исследовании DD Balchi и соавт. более 90% штаммов, изолированных от пациентов с псориазом, были токсигенными, при этом наиболее часто обнаруживались стафилококковый энтеротоксин А, эксфолиатин В. Наличие токсин-продуцирующих штаммов было ассоциировано с более высоким значением индекса PASI у пациентов [63]. Стафилококковый энтеротоксин В и гемолизин- α , выступая в качестве антигенов, в лабораторных условиях стимулируют образование IL-22, поддерживающего воспаление и избыточную пролиферацию кератиноцитов [65]. При выполнении исследований на клеточной линии HaCaT обнаружена способность пептидогликана *S. aureus* подавлять апоптоз клеток и оказывать влияние на пролиферацию кератиноцитов [66].

Данные молекулярно-генетических и культуральных методов исследования микробиома кожи при пси-

риае немногочисленны и противоречивы. Различия могут быть связаны с критериями включения и исключения пациентов, локализацией взятия материала, техническими особенностями проведения исследования, небольшими размерами выборки. Имеющиеся на сегодняшний день литературные данные не позволяют исключить определенное влияние *S. aureus* в поддержании воспаления, избыточной пролиферации кератиноцитов у пациентов с псориазом.

Заключение

Микробиом кожи человека — динамически развивающееся сообщество, находящееся в процессе тесного взаимодействия с компонентами эпидермального барьера и иммунной системы кожи. Изучение структуры микробиома кожи позволяет по-новому взглянуть на течение физиологических процессов и становление иммунной системы кожи, выявить новые аспекты патогенеза воспалительных дерматозов. Нарушение нормальной структуры микробного сообщества кожи, потеря разнообразия микробиома способны инициировать и/или 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. ■

Литература/References

- Kong HH, Andersson B, Clavel T, Common JE, Jackson SA, Olson ND, 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
- Аравийская Е.П., Соколовский Е.В. Микробиом: новая эра в изучении здоровой и патологически измененной кожи. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2016;3:102–109 [Araviiiskaia ER, Sokolovskiy EV. Microbiome: a new era in normal and pathological changes skin studies. *Vestnik dermatologii i venerologii.* 2016;3:102–109 (In Russ.)] doi: 10.25208/0042-4609-2016-92-3-102-109
- Byrd AL, Belkaid Y, Segre JA. The human skin microbiome. *Nat Rev Microbiol.* 2018;16(3):143–155. doi: 10.1038/nrmicro.2017.157
- Grice EA, Segre JA. The skin microbiome. *Nat Rev Microbiol.* 2011;9(4):244–253. doi: 10.1038/nrmicro2537. Erratum in: *Nat Rev Microbiol.* 2011;9(8):626.
- Powers CE, McShane DB, Gilligan PH, Burkhart CN, Morrell DS. Microbiome and pediatric atopic dermatitis. *J Dermatol.* 2015;42(12):1137–1142. doi: 10.1111/1346-8138.13072
- Pothmann A, Illing T, Wiegand C, Hartmann AA, Elsner P. The Microbiome and Atopic Dermatitis: A Review. *Am J Clin Dermatol.* 2019;20(6):749–761. doi: 10.1007/s40257-019-00467-1
- Paller AS, Kong HH, Seed P, Naik S, Scharshmidt TC, Gallo RL, et al. The microbiome in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143(1):26–35. doi: 10.1016/j.jaci.2018.11.015
- Dreno B. The microbiome, a new target for ecobiology in dermatology. *Eur J Dermatol.* 2019;29(S1):15–18. doi: 10.1684/ejd.2019.3535
- Zhang LJ, Gallo RL. Antimicrobial peptides. *Curr Biol.* 2016;26:R14–9. doi: 10.1016/j.cub.2015.11.017
- Nakatsuji T, Gallo RL. The role of the skin microbiome in atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019;122(3):263–269. doi: 10.1016/j.anai.2018.12.003
- Seiti Yamada Yoshikawa F, Feitosa de Lima J, Notomi Sato M, Alefe Leuzzi Ramos Y, Aoki V, Leao Orfali R. Exploring the Role of Staphylococcus Aureus Toxins in Atopic Dermatitis. *Toxins (Basel).* 2019;11(6):321. doi:10.3390/toxins11060321
- Пономаренко С.В. Микробиологические аспекты стафилококковой инфекции на современном этапе (обзор литературы). *Annals of Mechnikov Institute.* 2013;3:13–17 [Ponomarenko SV. Microbiological aspects of Staphylococcal infections today (literary review). *Annals of Mechnikov Institute.* 2013;3:13–17 (In Russ.)]
- Iwamoto K, Moriwaki M, Miyake R, Hide M. Staphylococcus aureus in atopic dermatitis: Strain-specific cell wall proteins and skin immunity. *Allergol Int.* 2019;68(3):309–315. doi: 10.1016/j.alit.2019.02.006
- Kwiecinski J, Jin T, Josefsson E. Surface proteins of Staphylococcus aureus play an important role in experimental skin infection. *APMIS.* 2014;122(12):1240–1250. doi: 10.1111/apm.12295
- Cho SH, Strickland I, Boguniewicz M, Leung DY. Fibronectin and fibrinogen contribute to the enhanced binding of Staphylococcus aureus to atopic skin. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108(2):269–274. doi: 10.1067/mai.2001.117455
- Nakatsuji T, Chen TH, Two AM, Chun KA, Narala S, Geha RS, et al. Staphylococcus aureus exploits epidermal barrier defects in atopic dermatitis to trigger cytokine expression. *J Invest Dermatol.* 2016;36(11):2192–2200. doi: 10.1016/j.jid.2016.05.127.
- Schlievart PM, Case LC, Strandberg KL, Abrams BB, Leung DY. Superantigen profile of Staphylococcus aureus isolates from patients with steroid-resistant atopic dermatitis. *Clin Infect Dis.* 2008;46(10):1562–1567. doi: 10.1086/586746
- Rudikoff D, Cohen SR, Scheinfeld N. Atopic dermatitis and eczematous disorders. CRC Press; 2014. p. 436.

19. Tankersley A, Frank MB, Bebak M, Brennan R. Early effects of *Staphylococcus aureus* biofilm secreted products on inflammatory responses of human epithelial keratinocytes. *J Inflamm (Lond)*. 2014;11:17 doi: 10.1186/1476-9255-11-17
20. Dodds D, Bose JL, Deng MD, Dubé GR, Grossman TH, Kaiser A, et al. Controlling the Growth of the Skin Commensal *Staphylococcus epidermidis* Using d-Alanine Auxotrophy. *mSphere*. 2020;5(3):e00360-20. doi: 10.1128/mSphere.00360-20
21. Flowers L, Grice EA. The Skin Microbiota: Balancing Risk and Reward. *Cell Host Microbe*. 2020;28(2):190–200. doi: 10.1016/j.chom.2020.06.017
22. Brown MM, Horswill AR. *Staphylococcus epidermidis*-Skin friend or foe? *PLoS Pathog*. 2020;16(11):e1009026. doi: 10.1371/journal.ppat.1009026
23. Stacy A, Belkaid Y. Microbial guardians of skin health. *Science*. 2019;363(6424):227–228. doi: 10.1126/science.aat4326
24. Hwang J, Jaros J, Shi VY. *Staphylococcus aureus* in Atopic Dermatitis: Past, Present, and Future. *Dermatitis*. 2020;31(4):247–258. doi: 10.1097/DER.0000000000000589
25. Chikindas ML, Weeks R, Drider D, Chistyakov VA, Dicks LM. Functions and emerging applications of bacteriocins. *Curr Opin Biotechnol*. 2018;49:23–28. doi: 10.1016/j.copbio.2017.07.011
26. França A, Gaio V, Lopes N, Melo LDR. Virulence Factors in Coagulase-Negative *Staphylococci*. *Pathogens*. 2021;10(2):170. doi: 10.3390/pathogens10020170
27. Williams MR, Costa SK, Zaramela LS, Khalil S, Todd DA, Winter HL, et al. Quorum sensing between bacterial species on the skin protects against epidermal injury in atopic dermatitis. *Sci Transl Med*. 2019;11(490):eaat8329. doi: 10.1126/scitranslmed.aat8329
28. Naik S, Bouladoux N, Linehan JL, Han SJ, Harrison OJ, Wilhelm C, et al. Commensal-dendritic-cell interaction specifies a unique protective skin immune signature. *Nature*. 2015;520(7545):104–148. doi: 10.1038/nature14052
29. Simanski M, Erkens AS, Rademacher F, Harder J. *Staphylococcus epidermidis*-induced Interleukin-1 Beta and Human Beta-defensin-2 Expression in Human Keratinocytes is Regulated by the Host Molecule A20 (TNFAIP3). *Acta Derm Venereol*. 2019;99(2):181–187. doi: 10.2340/00015555-3073
30. Constantinides MG, Link VM, Tamoutounour S, Wong AC, Perez-Chaparro PJ, Han SJ, et al. MAIT cells are imprinted by the microbiota in early life and promote tissue repair. *Science*. 2019;366(6464):eaax6624. doi: 10.1126/science.aax6624
31. Toubal A, Nel I, Lotersztajn S, Lehuen A. Mucosal-associated invariant T cells and disease. *Nat Rev Immunol*. 2019;19(10):643–657. doi: 10.1038/s41577-019-0191-y
32. Nodake Y, Matsumoto S, Miura R, Honda H, Ishibashi G, Matsumoto S, et al. Pilot study on novel skin care method by augmentation with *Staphylococcus epidermidis*, an autologous skin microbe. A blinded randomized clinical trial. *J Dermatol Sci*. 2015;79(2):119–126. doi: 10.1016/j.jdermsci.2015.05.001
33. David Boothe W, Tarbox JA, Tarbox MB. Atopic Dermatitis: Pathophysiology. In: Fortson E, Feldman S, Strowd L, editors. *Management of Atopic Dermatitis. Advances in Experimental Medicine and Biology*, vol 1027. Springer, Cham. doi: 10.1007/978-3-319-64804-0_3
34. Рациональная фармакотерапия заболеваний кожи и инфекций, передаваемых половым путем / Под ред. Самцова А.В., Соколовского Е.В. Литтерра; 2021 г. 992 с. [Rational pharmacotherapy of skin disorders and venereal diseases. Litterra; 2021. p. 992 Ed. by Samtsov AV, Sokolovskiy EV. (In Russ.)]
35. Torres T, Ferreira EO, Gonçalo M, Mendes-Bastos P, Selores M, Filipe P. Update on Atopic Dermatitis. *Acta Med Port*. 2019;32(9):606–613. doi: 10.20344/amp.11963
36. Cabanillas B, Brehler AC, Novak N. Atopic dermatitis phenotypes and the need for personalized medicine. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2017;17(4):309–315 doi: 10.1097/ACI.0000000000000376.
37. Li W, Yosipovitch G. The Role of the Microbiome and Microbiome-Derived Metabolites in Atopic Dermatitis and Non-Histaminergic Itch. *Am J Clin Dermatol*. 2020;21(Suppl 1):44–50. doi: 10.1007/s40257-020-00538-8
38. Baurecht H, Ruhlemann MC, Rodriguez E, Thielking F, Harder I, Erkens AS, et al. Epidermal lipid composition, barrier integrity, and eczematous inflammation are associated with skin microbiome configuration. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(5):1668–1676 e16. doi: 10.1016/j.jaci.2018.01.019
39. Kraft MT, Prince BT. Atopic Dermatitis Is a Barrier Issue, Not an Allergy Issue. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2019;39(4):507–519. doi: 10.1016/j.iac.2019.07.005
40. Li S, Villarreal M, Stewart S, Choi J, Ganguli-Indra G, Babineau DC, et al. Altered composition of epidermal lipids correlates with *Staphylococcus aureus* colonization status in atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2017;177(4):e125–e127. doi: 10.1111/bjd.15409
41. Schittek B. The antimicrobial skin barrier in patients with atopic dermatitis. *Curr Probl Dermatol*. 2011;41:54–67. doi: 10.1159/000323296
42. Holmes J, Fairclough LC, Todd I. Atopic dermatitis and autoimmunity: the occurrence of autoantibodies and their association with disease severity [published correction appears in *Arch Dermatol Res*. 2020;312(5):393]. *Arch Dermatol Res*. 2019;311(3):141–162. doi:10.1007/s00403-019-01890-4
43. Balato A, Cacciapuoti S, Di Caprio R, Marasca C, Masarà A, Raimondo A, et al. Human Microbiome: Composition and Role in Inflammatory Skin Diseases. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2019;67(1):1–18. doi: 10.1007/s00005-018-0528-4
44. Meylan P, Lang C, Mermoud S, Johannsen A, Norrenberg S, Hohl D, et al. Skin colonization by *Staphylococcus aureus* precedes the clinical diagnosis of atopic dermatitis in infancy. *J Invest Dermatol*. 2017;137(12):2497–2504 doi: 10.1016/j.jid.2017.07.834
45. Woo TE, Sibley CD. The emerging utility of the cutaneous microbiome in the treatment of acne and atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(1):222–228. doi: 10.1016/j.jaad.2019.08.078
46. Byrd AL, Deming C, Cassidy SKB, Harrison OJ, Ng WI, Conlan S; NISC Comparative Sequencing Program, Belkaid Y, Segre JA, Kong HH. *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis* strain diversity underlying pediatric atopic dermatitis. *Sci Transl Med*. 2017;9(397):eaal4651. doi: 10.1126/scitranslmed.aal4651.
47. Edslev SM, Olesen CM, Nørreslet LB, Ingham AC, Iversen S, Lilje B, et al. *Staphylococcal* Communities on Skin Are Associated with Atopic Dermatitis and Disease Severity. *Microorganisms*. 2021;9(2):432. doi: 10.3390/microorganisms9020432
48. Stalder JF, Fluhr JW, 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):357–364. doi: 10.1080/09546634.2018.1516030
49. Leung DY, Harbeck R, Bina P, Reiser RF, Yang E, Norris DA, et al. Presence of IgE antibodies to staphylococcal exotoxins on the skin of patients with atopic dermatitis. Evidence for a new group of allergens. *J Clin Invest*. 1993;92(3):1374–1380. doi: 10.1172/JCI116711
50. Strange P, Skov L, Lisby S, Nielsen PL, Baadsgaard O. *Staphylococcal* enterotoxin B applied on intact normal and intact atopic skin induces dermatitis. *Arch Dermatol*. 1996;132(1):27–33.
51. Schlievert PM, Case LC, Strandberg KL, Abrams BB, Leung DY. Superantigen profile of *Staphylococcus aureus* isolates from patients with steroid-resistant atopic dermatitis. *Clin Infect Dis*. 2008;46(10):1562–1567.
52. Hauk PJ, Hamid QA, Chrousos GP, Leung DY. Induction of corticosteroid insensitivity in human PBMCs by microbial superantigens. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;105(4):782–787. doi: 10.1067/mai.2000.105807.
53. Alexander H, Paller AS, Traidl-Hoffmann C, Beck LA, De Benedetto A, Dhar S, et al. The role of bacterial skin infections in atopic dermatitis: expert statement and review from the International Eczema Council Skin Infection Group. *Br J Dermatol*. 2020;182(6):1331–1342. doi: 10.1111/bjd.18643
54. Ong PY. Recurrent MRSA skin infections in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2(4):396–399. doi: 10.1016/j.jaip.2014.04.007

55. Nakatsuji T, Tong Y, Butcher A, Hayashi A, Chun K, Shafiq F, et al. Clinical improvement in atopic dermatitis following autologous application of microbiome therapy targeting *Staphylococcus aureus*. *J Invest Dermatol* 2018;138:S72
56. Chang HW, Yan D, Singh R, Liu J, Lu X, Ucmak D, et al. Alteration of the cutaneous microbiome in psoriasis and potential role in Th17 polarization. *Microbiome*. 2018;6(1):154. doi: 10.1186/s40168-018-0533-1
57. Потекаев Н.Н., Круглова Л.С. Псориазическая болезнь. Москва, 2014. 264 с. [Potekaev NN, Kruglova LS. Psoriatic disease. Moscow: 2014. p. 264. (In Russ.)]
58. Tokuyama M, Mabuchi T. New Treatment Addressing the Pathogenesis of Psoriasis. *Int J Mol Sci*. 2020;21(20):7488. doi: 10.3390/ijms21207488
59. Кубанов А.А., Бакулев А.Л., Глузмин М.И., Кохан М.М., Круглова Л.С., Руднева Н.С. и др. Цертализумаба пэгол: новые возможности терапии среднетяжелого и тяжелого вульгарного псориаза. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2019;95(5):50–57 [Kubanov AA, Bakulev AL, Gluzmin MI, Kokhan MM, Kruglova LS, Rudneva NS, et al. Certolizumab pegol: new opportunities for treatment of moderate to severe plaque psoriasis. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2019;95:50–57. (In Russ.)] doi:10.25208/0042-4609-2019-95-5-50-57
60. Rendon A, Schäkel K. Psoriasis Pathogenesis and Treatment. *Int J Mol Sci*. 2019;20(6):1475. doi: 10.3390/ijms20061475
61. Alekseyenko AV, Perez-Perez GI, De Souza A, Strober B, Gao Z, Bihan M, et al. Community differentiation of the cutaneous microbiota in psoriasis. *Microbiome*. 2013;1(1):31. doi: 10.1186/2049-2618-1-31
62. Lewis DJ, Chan WH, Hinojosa T, Hsu S, Feldman SR. Mechanisms of microbial pathogenesis and the role of the skin microbiome in psoriasis: A review. *Clin Dermatol*. 2019;37(2):160–166. doi: 10.1016/j.clindermatol.2019.01.011
63. Ng CY, Huang YH, Chu CF, Wu TC, Liu SH. Risks for *Staphylococcus aureus* colonization in patients with psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2017;177(4):967–977. doi: 10.1111/bjd.15366
64. Chen L, Li J, Zhu W, Kuang Y, Liu T, Zhang W, Chen X, et al. Skin and Gut Microbiome in Psoriasis: Gaining Insight Into the Pathophysiology of It and Finding Novel Therapeutic Strategies. *Front Microbiol*. 2020;11:589726. doi.org/10.3389/fmicb.2020.589726
65. Niebuhr M, Scharonow H, Gathmann M, Mamerow D, Werfel T. Staphylococcal exotoxins are strong inducers of IL-22: A potential role in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(6):1176–83.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2010.07.041
66. Rodríguez-Cortes O, García-López ES, Cancino-Díaz ME. Peptidoglycan from *Staphylococcus aureus* has an anti-apoptotic effect in HaCaT keratinocytes mediated by the production of the cellular inhibitor of apoptosis protein-2. *Microbiol Immunol*. 2014;58(2):87–95. doi: 10.1111/1348-0421.12126

Участие авторов: все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации. Поисково-аналитическая работа, обоснование рукописи, дизайн статьи, написание статьи, одобрение рукописи и направление рукописи на публикацию — М.Ю. Николаева. Обоснование рукописи, анализ литературных данных и их интерпретация, написание статьи, одобрение рукописи и направление рукописи на публикацию — К.Н. Монахов. Анализ литературных данных, написание и одобрение рукописи — Е.В. Соколовский.

Authors' participation: all authors made a significant contribution to the search and analytical work and preparation of the article, had read and approved the final version before publication. Search and analytical work, justification of the manuscript, design development, writing an article, approval of the submission of the manuscript for publication — Marina Yu. Nikolaeva. Justification of the manuscript, literature analysis and interpretation, writing an article, approval of the submission of the manuscript for publication — Konstantin N. Monakhov. Literature analysis, writing and approval of the article — Evgeny V. Sokolovskiy.

Информация об авторах

***Николаева Марина Юрьевна** — ассистент; адрес: 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, улица Льва Толстого, д. 6-8; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-8677-4167>, eLibrary SPIN: 8072-7935, e-mail: lavrukhina.mary@yandex.ru

Монахов Константин Николаевич — д.м.н., профессор; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-8211-1665>, eLibrary SPIN: 1837-2098, e-mail: knmonakhov@mail.ru

Соколовский Евгений Владиславович — д.м.н., профессор; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-7610-6061>, eLibrary SPIN: 6807-7137, e-mail: s40@mail.ru

Information about the authors

***Marina Yu. Nikolaeva** — assistant lecturer; address: 6-8 Lev Tolstoy street, 197022, Saint Petersburg, Russia; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-8677-4167>, eLibrary SPIN: 8072-7935, e-mail: lavrukhina.mary@yandex.ru

Konstantin N. Monakhov — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-8211-1665>, eLibrary SPIN: 1837-2098, e-mail: knmonakhov@mail.ru

Evgeny V. Sokolovskiy — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-7610-6061>, eLibrary SPIN: 6807-7137, e-mail: s40@mail.ru

Статья поступила в редакцию: 24.09.2021

Принята к публикации: 29.10.2021

Дата публикации: 15.12.2021

Submitted: 24.09.2021

Accepted: 29.10.2021

Published: 15.12.2021