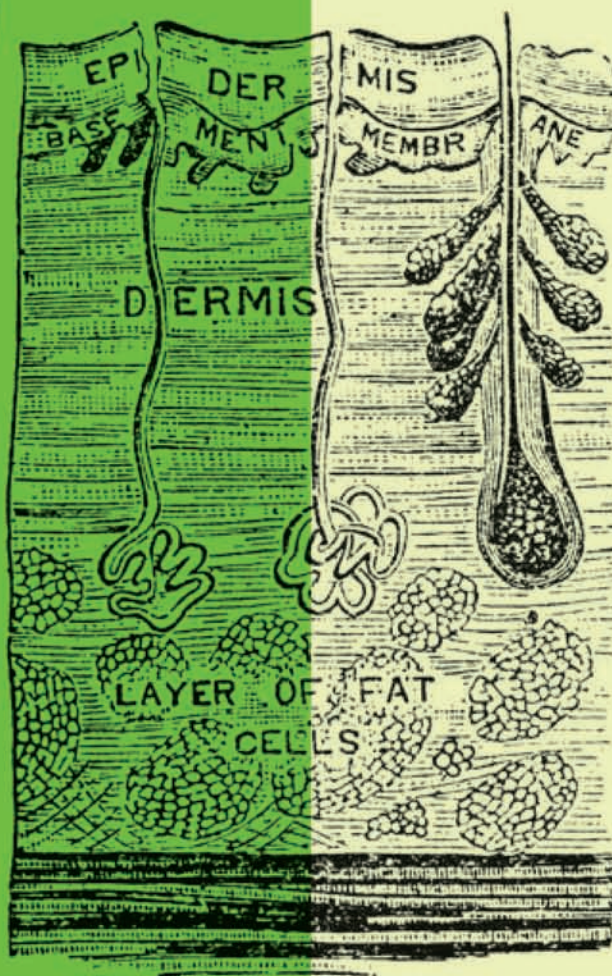


ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ 2020



ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ И ДЕРМАТОКОСМЕТОЛОГИЯ

Микробиота кожи с точки зрения фундаментальной медицины

Skin microbiota from the point of view of fundamental medicine

Microbiota cutánea desde el punto de vista de la medicina fundamental



umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала

Clinical Practice

South Ural State Medical University

Russia

Skin microbiota from the point of view of fundamental medicine

O.I. Letiaeva, Dr.habil., Professor

A modern view of skin microbiome and its importance in pathogenesis of different dermatoses are shown in this article. In particular, there underlined involvement of Staphylococcus aureus in initiation and maintaining of inflammation in atopic dermatitis as well as a role of Malassezia lipophilic fungi in pathogenesis of seborrheic dermatitis and folliculitis. New opportunities of correction of skin microbiocenosis are discussed. Data of own clinical studies are adduced.

Key words: skin microbiome, Staphylococcus aureus, Malassezia, activated zinc pyrithione.

Microbiome and its role in development of skin diseases

An international “Human Microbiome Project” aiming improvement in the health by monitoring and manipulating the human microbiome became one of the fundamental achievements of the medicine at the beginning of the XXI century.

From the point of view of modern medicine microbiome is comparable with reservoir of human genes and their coexistence is a result of the joint evolution [1]. Axis development “microbiota - intestines – brains” starts during a prenatal period and presents a dynamic matrix of tissues and organs which interact in a complicated and multidirectional way to maintain homeostasis. Microbiota changes may lead to a wide range of physiologic and behavioral effects including hypothalamic-pituitary-adrenal-axis activation and influence on activity of neuromediator systems

and immune function [2]. Microbial community on skin surface must be in an ideal condition to provide an effective regulation of immune tolerance which permits to avoid pathogenic infiltrations. Inability to maintain balanced relations between microbes and the macroorganism becomes a reason of majority skin diseases, including chronic ones [2]. A correct development of immune cells at the early stages of ontogenesis plays the main role for the health during the whole life. A predominant generation of innate lymphoid cells (cutaneous lymphocyte antigen ILC1s) programmed during the development helps to regulate an early colonization of skin microbiota at perinatal stages [3]. A functioning of tissue-specific immune cells at neonatal stages for settling a local tissue immune homeostasis is essential. It is proved by an experiment in newborn mice that NK1+ ILC1s regulate in skin a correct colonization of microbiota and control a potential pathogen *Pseudomonas aeruginosa* [4].

The information about influence of microbial community on the adaptive and innate immune systems in patients with atopic dermatitis (AD), psoriasis, acne, seborrheic dermatitis and other skin diseases was received in the last few years [5–9]. In particular, it is proved that strains with antimicrobial activity are often found in patients without AD, antimicrobial peptides unknown before, produced by some CoNS species including *S. epidermidis* and *S. hominis* are strain-specific, powerful, suppress selectively *S. aureus* growth and work synergistically with human antimicrobial peptide LL-37 [9, 10].

In patients with AD strains with antimicrobial activity on skin are found significantly more seldom than in healthy people and their occurrence correlates with *Staphylococcus aureus* colonization [11, 12].

There was offered a safe and available for appliance in clinical practice protocol of whole genome metagenomics analysis in a new study of an international group of scientists. Through its use there was discovered the difference of atopic skin microbiome from a healthy skin one: *Streptococcus* and *Gemella* concentration and absence of *Demacoccus*.

The results of experiments on keratinocytes and dendritic cells received from monocytes prove that an immune response on *S. aureus* and *S. epidermidis* differs in healthy and unhealthy people.

The differences are noticed herewith in innate immune response with interleukin 1 (IL-1) as well as in adaptive – in the presence of T-helpers. The presence of the bacteria is combined with disturbance of eukaryotic community and functional shift in gene pattern of a joint microbiome which severe dryness and alkalization of the skin in atopic dermatitis. That again stimulates growth of pathogen populations and inflammations. Thus, a disordered relationship between immune system, microbial communities and microenvironment on skin surface increases the imbalance of the system and provokes aggravation of atopic dermatitis [11, 13].

Factors influencing skin microbiome

It is evident that exogenous and endogenous factors have an effect on the condition of skin microbiome. A significant role here plays a skin pH. If pH indicators are 4-6 then internal pH is 7-9 which is close to neutral. That makes a sharp 2-3 units gradient between epidermis and derma indicators. Higher pH meanings associate with Propionibacterium and Staphylococcus colonization. A normal skin flora grows in acidic environments while a density of pathogenic population increases in a neutral environment [5, 6, 10].

Corneal penetration depends on its hydrophobic ability, lipid distributions and their organization into lamellar bilayers. Two key ferments involved in processing of lipids: β -glucocerebrosidase and acid sphingomyelinase – also take part in ceramide synthesis – crucial components of corneal penetration. Maintenance of acid environment in the corneal layer prevents the development of hapten-induced atopic dermatitis. A pH indicator reduction prevents epidermal dysplasia, reduces eosinophilia and normalizes epidermis structures. Presenting “physiological gaps” in acid barrier depend on skin zone. Especially that concerns web spaces and large skin folds – axillary, inguinal, inframammary where pH meanings is higher than in other parts of skin. Dermcidin, an antimicrobial peptide

found out in sweat, has an antimicrobial activity towards different pathogenic microorganisms. When *S. aureus* incubates in the seventh fraction of sweat containing dermcidin in 5,5 pH buffer antibacterial effect exceeds 90% while in 6,5 pH buffer it descends to 60% [14, 15].

Nowadays a significant attention is paid to the exposome as to one of the reason of dysbiotic processes in skin. A short radiating wave of a visible light from smartphones and tablets increases the extension of *S.aureus* and misbalances a skin microflora. Ultraviolet A and B also influence the composition of skin microbiome in quantity and quality. Microbiome changes happen after each dose exposure and continue at least 24 hours after it. Studies demonstrate that different microorganisms make distinct influence on skin condition by UV radiation. *Cyanobacteria* family produces connections able to irritate the skin and provoke breakouts. *Lactobacillaceae*, instead, keep the skin healthy and show an anti-inflammatory activity. Besides, they are capable to reduce a negative influence of UV radiation on the skin [16].

Antibacterial soap, topic and peroral antibiotics affecting the skin microbiome may boost pathogenic microorganism colonization and favor biofilm formation [9]. Herewith, *S.aureus* rapidly colonize eccrine glands and influence cytokine secretion by keratinocytes provoking differentiation and apoptosis of the latest. The induction of release of IL-1 α and IL-36 by keratinocytes and IL-17 synthesis with defect of reduction of levels of IL-1 α and IL-36 lead to lowering of local inflammatory reaction activity and inefficiency of staphylococcus-induced inflammation. Adhesion with skin, tissue invasion, resistance to phagocytosis and survival inside phagocytes, secretion of hemolysins, lipase, deoxyribonuclease, staphylokinase, coagulase and superantigen creation are also considered to be biological effects of *S.aureus* [12, 14, 15].

Atopic dermatitis

A role of *S.aureus* in pathogenesis of atopic dermatitis is undeniable. This type of bacteria prevails in the aggravation of the disease. A negative effect of *S.aureus* is related with proteolytic activity and capability to break a multicomponent skin barrier, T-cells activation, stimulation of

basophil degranulation and mast cells and immunoglobulin E (IgE) production.

When the predominant affected areas are hairy parts of the head and neck (a form of AD quite difficult to cure) the leading role in the initiation of the disease casts to *Malassezia* allergens. Thus, there was found a thread connecting type 1 hypersensitivity reaction and *Malassezia* antigens. *M. globosa* (MGL_1304) and its homologues from *M. sympodialis* (Mala s 8) and *M. restricta* (Mala r 8) resulted involved into pathogenesis of the head and neck dermatitis and showed different activity in histamine release [17].

Proteins of *Malassezia* can be found in sweat that is the reason why the disease is followed by perspiration (so called “allergy to sweat”). Erythematous involvement of eyelid, forehead and neck skin is noticed.

Sometimes the changes remind hives [17, 18]. A higher pH indicator may favor allergen *Malassezia* release which is common in patients with atopic dermatitis. Herewith IgE-antibodies to *Malassezia* are found in about 27% of children and 65% of adults with AD [17, 18].

Anti-inflammatory cytokines and *Malassezia*-specific IgE-antibodies are produced through T-cell dependent activation of B cells as well as through dendritic and mast cells which leads to skin inflammation. An interaction between *Malassezia* and immune system of skin can be both humoral and cell-mediated. That aggravates already existing skin inflammations [19, 20].

Nowadays there are known 17 types of *Malassezia* yeasts. They are part of a normal skin microbiome. However they possess a pathogenic potential and ability to provoke skin diseases by immune system activation which is noticed not only in AD but in seborrheic dermatitis or chromophytosis and by colonization of pilosebaceous units by large quantities of *Malassezia* yeasts as in folliculitis caused by *Malassezia* [21–23].

Malassezia interacts with almost all skin components of a normal epidermis (keratinocytes, Langerhans cells and melanocytes) as well as

with host immune system immediately and/or through chemical mediators [23].

The presence of different types of *Malassezia* depends on exogenous lipids as long as all of them except *M. pachydermatis* do not have fatty acid synthesis genes. There are also a correlation between the species diversity and anatomic placement. Species diversity and pathogenic potential of yeasts vary depending on a disease (head and neck or seborrheic dermatitis, tinea versicolor and folliculitis). Diseases caused by *Malassezia* are treated by antifungal products. When there are symptoms of inflammation they add anti-inflammatory therapy [18, 23, 24].

Seborrheic dermatitis

Seborrheic dermatitis – an inflammatory dermatosis in places with a high concentration of sebaceous glands is also an important problem in the modern dermatology. The disease prevalence is notably higher in patients with HIV, Parkinson's disease and spinal cord trauma [9]. There are such predisposing factors as immunosuppression, diabetes, hematologic malignancies, occlusion and hyperhidrosis. There are no doubts of *Malassezia* yeasts growth in pathogenesis of seborrheic dermatitis. *M. furfur* isolated from the focus of the disease produce in vitro considerably more biologically active indole substances than the strains isolated from a healthy skin.

Such substances as indirubin, 6-formylindolo[3,2-b] carbazole (FICZ), indolo[3,2-b] carbazole (ICZ), malassezin and pityriacitrin are found on skin with seborrheic dermatitis and correspond to the main popular ligands of acrylic carbohydrate receptors [21, 22]. Indirubin is used in treatment of psoriasis as the marker of their clinical meaning. Clinical studies where ligands of acrylic carbohydrate receptors using locally for seborrheic dermatitis therapy are assessed continue [25]. During their life cycle *Malassezia* release free fatty acids and squalene peroxide which provoke skin barrier damage and skin irritation.

Seborrheic dermatitis should be differentiated from sebopsoriasis. Disorders in regulation of immune response to microbiota skin antigens play a significant role in the progress of inflammation. The composition of

skin microbiota changes and a concentration of antimicrobial peptides are increased in patients with psoriasis. In foci of psoriasis the level of *Firmicutes* – gram-positive bacteria with a low concentration of guanine and cytosine among which are staphylococcus, streptococcus, enterococcus, clostridium and lactobacillus increases. Besides, a number of actinobacteria and propionibacteria in patients with psoriasis is notably lower [26, 27]. Immunohistochemical markers which deal with clinical and pathological unclear cases of sebopsoriasis are used for differentiation of overlapping psoriasis and seborrheic dermatitis (sebopsoriasis). Patients with seborrheic dermatitis and with psoriasis do not have common loci of sensitivity [21].

Folliculitides caused by *Malassezia*

Malassezia is responsible for folliculitides progression. More often *M. globosa* (83,9%), *M. sympodialis* (12,9%) and *M. furfur* (3,2%) associate with such a pathology. Herewith a high genetic variation of *M. globosa* is seen [9, 23]. *Malassezia*-folliculitis may be diagnosed as acne or bacterial folliculitis especially in teenagers, though in that case there are no comedones while a common symptom is pruritus [9, 17]. In folliculitis *Malassezia* penetrate the pilosebaceous complex. There seen a reticular pattern of blockage by keratin which leads to follicular dilatation, breaks in the follicular wall, formation of a mixed inflammatory infiltrates of neutrophils, lymphocytes and histiocytes in derma and clinical inflammation [23].

Almost in all pathological states *S. aureus* enterotoxins and enzymatic activity of *Malassezia spp.* inhibit apoptosis of cells of inflammatory infiltrate (CLA⁺-T lymphocytes firstly) which provokes chronization of inflammation [3, 6, 12, 15, 20].

Activated zinc pyrithione

Activated zinc pyrithione is a primary ingredient of a non-steroid anti-inflammatory product Skin-cap. It reduces colonization in skin of *M.furfur* and other fungi as well as *S. aureus*. Use of Skin-cap is followed by soothing itchy skin, reducing skin process activity and need in topic and antihistaminic medicines [28, 29].

Skin-cap almost is not absorbed from the skin surface, does not have a cytostatic effect, nor influences DNA synthesis. It connects with phospholipids, breaks membrane permeability and decreases the adenosine triphosphate level. The disturbance of main fermentation processes on membranes leads to destruction of bacteria (streptococcus, staphylococcus, *Pseudomonas aeruginosa*, *E. coli* and *Proteus bacterium*) and fungi (*Malassezia spp.*, *Candida spp.*) [28, 29].

In a study performed by M.Park and coauthors zinc pyrithione increased the phagocytic activity of macrophages and significantly improved the cellular zinc levels and slightly – of cellular copper. It also inhibited mitochondrial function and Fe-S cluster synthesis in *M. restricta* and reduced expression of lipase [30].

Activated zinc pyrithione may be used in microbiome skin correction in different inflammatory dermatosis where microbiocenosis misbalance plays an important role in their pathogenesis (psoriasis, atopic dermatitis and seborrheic dermatitis). As it was mentioned before the activated zinc pyrithione medicine possesses an anti-inflammatory, antifungal and antimicrobial activity. Its singular mechanism of action lets avoid an extra sensitivity or formation of microorganisms' resistance.

Skin-cap is produced in the following medical forms: cream, shampoo, aerosol and also as a cosmetic product – shower gel. The choice of a form depends of disease severity.

Together with activated pyrithione zinc into the composition of Skin-cap cream enter polyglyceryl distearate – an emulsion component, hydrating and soothing substance, isopropyl palmitate – possesses a soothing action, sucrose cocoate – hydrophilic emollient, glycerol – soothing and dermo-protective component with hygroscopic and lubricating properties activating exchanging processes in skin, methyl dextrose and macrogol-20 ester – moisturizer, skin conditioner and emollient. The product has a nice flavor, does not leave stains on clothes and is easy to apply which gives a high patient compliance. Other advantages are that it is suitable for children from the age of 1 year old and for all parts of body without area size limitations [31].

Clinical use

Clinical case 1. A 10-year-old patient K. was under medical supervision. At the first visit there were complaints about a constant itching and solid thick scales on the hairy part of the head. In the history of the present illness it was stated that the patient suffered from the disease since the age of two. During 8 years they applied oil onto the crusts and removed them. The family history was confounded from the maternal lineage – she had eczema and allergic rhinitis. On examination: an extensive disease. The body skin was dry; there were small papular eruptions in the bends of the elbows 0,1-0,2 cm. There were thick, firmly attached greyish-brown scales and bald spots on the temporal-parietal areas of the head.

Pic.1 Patient K before the therapy

Pic.2 Patient K. one month after the therapy

Pic.3 Patient K. six months after the therapy

Pic.4 Patient B. before the therapy

Pic.5 Patient B. one month after the therapy

Pic.6 Patient B. six months after the therapy

Diagnosis: atopic dermatitis, infancy, scuamoase-pruriginous form, medium severity, pityriasis amiantacea (pic.1).

The therapy indicated: daily - emollients, weekly - systemic fluconazole 100mg #6, topically – Skin-cap shampoo 2-3 times a week and Skin-cap cream twice a day during one month. A significant response was seen at the control visit in December 2018, the scales diminished and softened, the itching reduced distinctly (pic.2).

The patient continued the supporting treatment with Skin-cap cream. Administration schedule: once in 7 days.

In picture 3 the patient K. six month after the beginning of the therapy.

Clinical case 2. An 18-year-old patient B. was under medical supervision. At the first visit in august 2018 he complained about skin eruptions on the hairy part of the head, a moderate pruritus, skin peeling and nail plate changes. The symptoms had been presented for a year. The eruptions on the hair growth line appeared after a stressful situation. The patient applied various shampoos with no success. About six month later he noticed changes in his nail plate. The family history without confounds.

On examination: the pathological process localized on the area of hair growth on the head, mostly on the hair growth line, moderate peeling, patch borders distinct, irregular shaped, bright pink. There were flat patches up to 1.0-1.5 cm with a moderate peeling in the bends of the elbows. Psoriatic triad was positive. The nails of the thumb and index fingers of both hands had ice pick-like depressions.

Diagnosis: psoriasis vulgaris in advanced stage, scalp psoriasis, nail psoriasis (pic.4).

The therapy indicated: betamethasone dipropionate and calcipotriol combination in gel twice a day during one month and Skin-cap shampoo 2-3 times a week. A positive clinical effect was achieved on treatment (pic.5). Due to the reason that the patient suffered a stress because of his disease and herewith had a strong steroid phobia he was recommended a supporting treatment with Skin-cap cream 0,2 % twice a day for a month and then once a day 2-3 times a week. At the control visit in eight months a slightly visible hyperpigmentation was seen (pic.6). The patient thoroughly followed all the recommendations.



Микробиота кожи с точки зрения фундаментальной медицины

О.И. Летяева, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Ольга Ивановна Летяева, Olga-letyaeva@yandex.ru

Для цитирования: Летяева О.И. Микробиота кожи с точки зрения фундаментальной медицины // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № ?? С. ??-??.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-??-??-??

*В статье рассматривается современное представление о микробиоме кожи и его значении в патогенезе разных дерматозов. В частности, сделан акцент на участии *Staphylococcus aureus* в инициации и поддержании воспаления при atopическом дерматите, роли липофильных грибов рода *Malassezia* в патогенезе себорейного дерматита и фолликулита. Обсуждаются возможности коррекции микробиоценоза кожи. Приводятся данные собственных клинических наблюдений.*

Ключевые слова: микробиом кожи, *Staphylococcus aureus*, *Malassezia*, активированный пириитон цинка

Микробиом и его роль в развитии болезней кожи

Одним из фундаментальных достижений медицины начала XXI в. стало выполнение международного проекта «Микробиом человека» ('Human Microbiome Project'), конечная цель которого улучшение здоровья посредством мониторинга или манипулирования человеческим микробиомом.

С позиций современной медицины микробиом сопоставим с резервуаром генов человека и их сосуществование является результатом совместной эволюции [1]. Формирование оси «микробиота – кишечник – мозг» начинается уже на этапе внутриутробного развития и представляет собой динамическую матрицу тканей и органов, которые взаимодействуют сложным образом для поддержания гомеостаза. Изменение микробиоты может привести к широкому спектру

физиологических и поведенческих эффектов, включая активацию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, влияние на активность нейромедиаторных систем и иммунной функции [2]. Микробное сообщество на поверхности кожи должно иметь идеальное состояние для эффективного регулирования иммунной толерантности, что позволяет избежать проникновения патогенов. Неспособность поддерживать гармоничные отношения между микробами и макроорганизмом становится причиной страданий от большинства кожных заболеваний, включая хронические [2].

Правильное развитие иммунных клеток на ранних стадиях онтогенеза имеет решающее значение для здоровья на протяжении всей жизни. Программируемое в процессе развития преимущественное популяционное развитие врожденных лимфоидных клеток (кожный лимфоцитарный антиген ILC1s) на пе-

ринатальных стадиях помогает регулировать раннюю колонизацию микробиоты кожи [3]. Именно функционирование тканеспецифических иммунных клеток на неонатальных стадиях необходимо для установления местного тканевого иммунного гомеостаза. В эксперименте у новорожденных мышей показано, что в коже NK1⁺ ILC1s регулируют правильную колонизацию микробиоты и контролируют условно патогенный возбудитель *Pseudomonas aeruginosa* [4].

В последние годы получены данные о влиянии микробного сообщества на функцию адаптивной и врожденной иммунной системы у пациентов с atopическим дерматитом (АтД), псориазом, акне, себорейным дерматитом и другими заболеваниями кожи [5–9]. В частности, установлено, что штаммы с антимикробной активностью часто встречаются у лиц без АтД, ранее неизвестные антимикробные пептиды, продуцируемые некоторыми видами CoNS, включая *S. epidermidis* и *S. hominis*, являются штаммоспецифичными, высокоэффективными, избирательно подавляют рост *S. aureus* и выступают в синергизме с человеческим антимикробным пептидом LL-37 [9, 10].

У пациентов с АтД на поверхности кожи штаммы с антимикробной активностью встречаются значительно реже, чем у здоровых



людей, и их распространенность коррелирует с колонизацией *Staphylococcus aureus* [11, 12].

В новом исследовании международной группы ученых предложен надежный и доступный для применения в клинической практике протокол полногеномного анализа метагенома. Благодаря его применению удалось выявить отличие микробиома атопичной кожи от микробиома здоровой кожи: обогащение *Streptococcus* и *Gemella* и отсутствие *Dermacoccus*. Результаты экспериментов на кератиноцитах и полученных из моноцитов дендритных клетках свидетельствуют, что иммунный ответ на *S. aureus* и *S. epidermidis* различается у здоровых и больных. При этом различия отмечены как при врожденном иммунном ответе с участием интерлейкина 1 (ИЛ-1), так и при адаптивном – с участием Т-хелперов. Представленность указанных бактерий сочетается с нарушением сообщества эукариотов и функциональными сдвигами в наборе генов совокупного микробиома, усугубляющими сухость и зашелачивание кожи при АД. Это в свою очередь способствует росту популяции патогенных микроорганизмов и воспалению. Таким образом, нарушение взаимодействия иммунной системы, микробного сообщества и микроокружения на поверхности кожи усиливает дисбаланс в этой системе и приводит к обострению атопического дерматита [11, 13].

Факторы, влияющие на микробиом кожи

Очевидно, что на состояние микробиома кожи влияют экзогенные и эндогенные факторы. Существенная роль в этом отводится pH кожи. Если pH кожи находится в диапазоне 4–6, pH внутренней среды организма поддерживается в пределах 7–9, то есть близок к нейтральному. Это создает резкий градиент в две-три единицы между pH эпидермиса и дермы. Более высокие значения pH ассоциируются с колонизацией пропионобактериями и стафилококками. Возрастание числен-

ности нормальной флоры кожи происходит в кислой среде, патогенных бактерий – в нейтральной [5, 6, 10].

Проницаемость рогового слоя зависит от его гидрофобной способности, распределения липидов и их организации в пластинчатые бислои. Два ключевых фермента, задействованных в обработке липидов: β -глюкоцереброзидаза и кислая сфингомиелиназа – также участвуют в синтезе керамидов – критических компонентов барьерной проницаемости. Поддержание кислой среды в роговом слое предотвращает развитие индуцированного гаптенном атопического дерматита. Снижение pH предотвращает эпидермальную гиперплазию тканей, уменьшает эозинофилию и нормализует структуры эпидермиса. Существующие «физиологические пробелы» при кислотном барьере зависят от зоны кожного покрова. Особенно это касается межпальцевых пространств и крупных складок – подмышечных, паховых, подгрудных, где значения pH выше, чем на других участках кожи. Дермицидин, антимикробный пептид, обнаруженный в поте, обладает антимикробной активностью в отношении разных патогенных микроорганизмов. При инкубации *S. aureus* в седьмой фракции пота, содержащей дермицидин, в буфере с pH 5,5 бактерицидный эффект превышает 90%, в буфере с pH 6,5 – снижается до 60% [14, 15].

Большое внимание сегодня уделяется экспозом-факторам как одной из причин дисбиотических процессов, происходящих в коже. Короткая длина волны видимого света, излучаемого от смартфонов и планшетов, увеличивает распространение золотистого стафилококка и разбалансирует микрофлору кожи. Ультрафиолет А и В также оказывает выраженное качественное и количественное влияние на состав микробиома кожи. Изменение в составе микробиома происходит после воздействия каждой из доз и сохраняется как минимум 24 часа после воздействия ультрафиолета.

В исследованиях показано, что разные микроорганизмы под воздействием ультрафиолета по-разному влияют на состояние кожи. Бактерии семейства *Cyanobacteria* продуцируют соединения, способные раздражать кожу и вызывать появление сыпи. *Lactobacillaceae*, напротив, поддерживают здоровье кожи и проявляют противовоспалительную активность. Кроме того, они способны снизить негативное влияние на кожу ультрафиолетового излучения [16].

Антибактериальное мыло, топические или пероральные антибиотики, воздействуя на микробиом кожи, способны усилить колонизацию патогенных микроорганизмов и способствовать формированию биопленки [9]. При этом *S. aureus* активно колонизирует эккриновые каналы желез кожи и влияет на секрецию цитокинов кератиноцитами, вызывая дифференциацию и апоптоз последних. Индукция высвобождения кератиноцитами ИЛ-1 и ИЛ-36, синтеза ИЛ-17 при дефекте снижения уровня ИЛ-1 α и ИЛ-36 приводит к снижению активности локальной воспалительной реакции и неэффективности стафилококк-индуцированного воспаления. К биологическим эффектам *S. aureus* также относят адгезию с кожным покровом, инвазивность в ткани, препятствование фагоцитозу и выживанию внутри фагоцитов, выделение гемолизина, липазы, дезоксирибонуклеазы, стафилокиназы, коагулазы, образование суперантигенов [12, 14, 15].

Атопический дерматит

Роль *S. aureus* в патогенезе атопического дерматита неоспорима. Данный вид бактерий преобладает и при обострении заболевания. Негативная роль *S. aureus* связана с протеолитической активностью и способностью нарушать многокомпонентную систему кожного барьера, активацию Т-клеток, стимуляцию дегрануляции базофилов, тучных клеток и продукции иммуноглобулина Е (IgE). При преимущественном поражении волосистой части головы



и шеи (достаточно трудноизлечимая форма АтД) ведущая роль в инициации заболевания отводится аллергенам *Malassezia*. Так, установлена связь с реакцией гиперчувствительности первого типа к антигенам *Malassezia*. Белок *M. globosa* (MGL_1304) и его гомологи из *M. sympodialis* (Mala s 8) и *M. restricta* (Mala r 8) оказались вовлеченными в патогенез дерматита головы и шеи и проявляли различную активность в высвобождении гистамина [17].

Белки *Malassezia* обнаруживаются в поте, поэтому заболевание провоцируется потоотделением (так называемая аллергия на пот). Отмечается эритематозное вовлечение кожи век, лба и шеи. Иногда изменения напоминают крапивницу [17, 18].

Высвобождению аллергена *Malassezia* может способствовать повышенный pH, что характерно для пациентов с atopическим дерматитом. При этом IgE-антитела к *Malassezia* обнаруживаются примерно у 27% детей и 65% взрослых с АтД [17, 18]. Провоспалительные цитокины и *Malassezia*-специфические IgE-антитела вырабатываются через Т-клеточную опосредованную активацию В-клеток, а также через дендритные и тучные клетки, что приводит к воспалению кожи.

Взаимодействие *Malassezia* с иммунной системой кожи является как гуморальным, так и клеточно-опосредованным. Это усиливает ранее существовавшее воспаление кожи [19, 20].

На сегодняшний день известно 17 видов дрожжей *Malassezia*. Они являются частью нормального микробиома кожи. Однако им присущ и патогенный потенциал, способность вызывать кожные заболевания через активацию иммунной системы, что отмечается не только при atopическом дерматите, отрубевидном лишае, или колонизацию большим количеством малассезиных дрожжей пило-сальной единицы, как при фолликулите, вызванном *Malassezia* [21–23].

Malassezia взаимодействуют практически со всеми клеточными

компонентами нормального эпидермиса (кератиноцитами, клетками Лангерганса, меланоцитами), а также с иммунной системой хозяина непосредственно и/или опосредованно через химические медиаторы [23].

Представленность видов *Malassezia* зависит от экзогенных липидов, поскольку у них, за исключением *M. pachydermatis*, отсутствуют гены синтазы жирных кислот. Существует также корреляция между видовым разнообразием и анатомическим местом. Видовое распределение и патогенетический потенциал дрожжей варьируются в зависимости от заболевания (дерматит головы и шеи, себорейный дерматит, разноцветный лишай, фолликулит). Заболевания, вызванные *Malassezia*, лечат противогрибковыми препаратами. При симптомах воспаления добавляют противовоспалительную терапию [18, 23, 24].

Себорейный дерматит

Не меньшую проблему в современной дерматологии представляет себорейный дерматит – воспалительный дерматоз в местах с высокой концентрацией сальных желез. Распространенность себорейного дерматита значительно выше у ВИЧ-инфицированных, пациентов с болезнью Паркинсона, лиц с травмой спинного мозга [9]. К предрасполагающим факторам себорейного дерматита относят иммуносупрессию, диабет, гематологические злокачественные новообразования, окклюзию и потливость.

Роль дрожжей *Malassezia* в патогенезе себорейного дерматита не вызывает сомнений. *M. furfur*, выделенные из очагов себорейного дерматита, продуцируют *in vitro* значительно больше биологически активных индольных веществ по сравнению со штаммами, выделенными из здоровой кожи. Такие вещества, как индирубин, 6-формилиндола[3,2-b] карбазол (FICZ), индола[3,2-b] карбазол (ICZ), малассезин и питириатрин, обнаружены на коже при себорейном дерматите и соответствуют наиболее известным ли-

гандам ариловых углеводородных рецепторов [21, 22]. В качестве маркера их клинического значения индирубин используется для лечения псориаза. Клинические испытания, в которых оцениваются лиганды ариловых углеводородных рецепторов, применяемых локально для терапии себорейного дерматита, продолжаются [25]. В процессе жизнедеятельности *Malassezia* выделяют свободные жирные кислоты, перекись сквалена, что способствует нарушению кожного барьера и вызывает раздражение кожи.

Себорейный дерматит следует дифференцировать от себопсориаза. Нарушение регуляции иммунного ответа на антигены микробиоты кожи играет существенную роль в развитии воспаления. При псориазе в коже повышена концентрация антимикробных пептидов, изменяется состав ее микробиоты. В псориазных очагах повышена доля *Firmicutes* – толстокожных грамположительных бактерий с низким содержанием гуанина и цитозина, к которым также относятся стафилококки, стрептококки, энтерококки, клостридии, лактобациллы. Кроме того, при псориазе значительно снижено количество актинобактерий и пропионобактерий [26, 27]. Для дифференциации перекрывающихся случаев псориаза и себорейного дерматита (себопсориаза) используют иммуногистохимические маркеры, которые обращаются к клиническим и патологическим нечетким случаям себопсориаза.

Пациенты с себорейным дерматитом и тяжелым псориазом не имеют общих локусов восприимчивости [21].

Фолликулиты, вызванные *Malassezia*

Malassezia ответственны за развитие фолликулитов. Наиболее часто с данной патологией ассоциируются *M. globosa* (83,9%), *M. sympodialis* (12,9%) и *M. furfur* (3,2%). При этом отмечается высокая генотипическая изменчивость *M. globosa* [9, 23]. *Malassezia*-фолликулит может быть диагностиро-



ван как акне или бактериальный фолликулит, особенно у подростков, однако комедоны при нем отсутствуют, а зуд является распространенным симптомом [9, 17]. При фолликулите *Malassezia* вторгаются в пило-сальный комплекс. Внутри фолликулов наблюдается ретикулярный рисунок кератиновой закупорки, что приводит к дилатации фолликулов, разрыву их стенки и формированию смешанного воспалительного инфильтрата из нейтрофилов, лимфоцитов и гистиоцитов в дерме и клиническому воспалению [23]. Практически при всех патологических состояниях энтеротоксины *S. aureus* и ферментативная деятельность *Malassezia* spp. ингибируют апоптоз клеток воспалительного инфильтрата (в первую очередь CLA⁺-Т-лимфоцитов), что способствует хронизации воспаления [3, 6, 12, 15, 20].

Активированный пиритион цинка

Активированный пиритион цинка – действующее вещество нестероидного противовоспалительного препарата Скин-кап. Он снижает колонизацию кожи *M. furfur* и других видов грибов, а также *S. aureus*. Применение препарата Скин-кап сопровождается уменьшением выраженности кожного зуда, степени активности кожного процесса, потребности в топических и антигистаминных препаратах [28, 29].

Скин-кап практически не всасывается с поверхности кожи, не оказывает цитостатического эффекта и не воздействует на синтез ДНК. Связывается с фосфолипидами и нарушает проницаемость мембран, снижает уровень аденозинтрифосфата. Нарушение основных ферментативных процессов на мембранах приводит к гибели бактерий (стрептококка, стафилококка, синегнойной палочки, кишечной палочки, протей) и грибов (*Malassezia* spp., *Candida* spp.) [28, 29].

В исследовании, проведенном М. Park и соавт., пиритион цинка увеличивал фагоцитарную активность макрофагов, значительно повышал уровень клеточного цинка и незначительно – клеточ-

ной меди. Он также ингибировал функцию митохондрий и синтез кластеров Fe-S в *M. restricta*, снижал экспрессию липазы [30].

Активированный пиритион цинка может применяться для коррекции микробиома кожи при различных воспалительных дерматозах, в патогенезе которых значимую роль играет нарушение микробиоценоза (псориаз, атопический дерматит, себорейный дерматит). Как было отмечено ранее, препарат активированного цинка пиритиона обладает противовоспалительной, противогрибковой и противомикробной активностью. Особенности механизма его действия позволяют избегать дополнительной сенсибилизации или формирования резистентности микроорганизмов.

Скин-кап выпускается в следующих лекарственных формах: крем, шампунь, аэрозоль, а также в качестве косметического средства – геля для душа. Выбор формы зависит от остроты процесса.

Помимо активированного пиритиона цинка в состав крема Скин-кап входят полиглицерил дистеарат – эмульсионный компонент, увлажняющее и смягчающее средство, изопропил пальмитат – вещество, обладающее смягчающим воздействием, сульфаты кокоат – гидрофильный эмомент, глицерол – компонент, оказывающий смягчающее и дерматопротекторное воздействие, обладающий гигроскопичными и смазывающими свойствами, активирующий обменные процессы в коже, и метилдекстрозы и макрогола-20 эфир – увлажнитель, кондиционер для кожи, эмомент. Препарат обладает приятным запахом, не пачкает одежду, легко наносится, что обеспечивает высокую комплаентность пациентов лечению.

К преимуществам крема и аэрозоля Скин-кап также следует отнести возможность применения у детей с года и на всех участках тела без ограничений по площади [31].

Опыт применения

Клинический случай 1. Под наблюдением находился пациент К. десяти лет.

При первичном обращении в ноябре 2018 г. жалобы на постоянный зуд, плотные толстые корки на волосистой части головы.

Из анамнеза известно, что болен с двух лет. В течение восьми лет корки смазывали маслом и удаляли. Семейный анамнез отягощен по материнской линии. У матери экзема и поллиноз.

При осмотре: распространенный патологический процесс. Кожа туловища и конечностей сухая, в локтевых сгибах мелкие незначительные папулезные высыпания до 0,1–0,2 см. В теменно-височной области толстые серовато-коричневые плотно прилегающие корки и очаги облысения.



Рис. 1. Пациент К. до лечения



Рис. 2. Пациент К. через месяц лечения



Рис. 3. Пациент К. через шесть месяцев лечения



Рис. 4. Пациент Б. до лечения

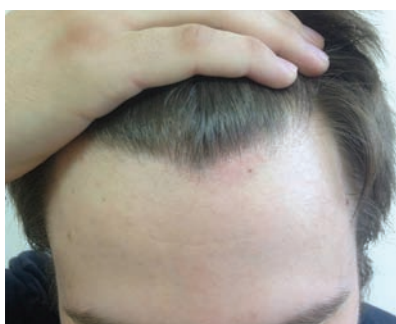


Рис. 5. Пациент Б. через месяц лечения



Рис. 6. Пациент Б. через восемь месяцев лечения

Диагноз: atopический дерматит, детский возрастной период, сквамозно-пруригинозная форма, средняя степень тяжести, асбестовидный лишай (рис. 1).

Назначена терапия: эмоленты ежедневно, системный флуконазол 100 мг еженедельно № 6, наружно шампунь Скин-кап два-три раза в неделю и крем Скин-кап дважды в день в течение месяца.

На контрольном визите в декабре 2018 г. отмечено выраженное улучшение, корки стали меньше по размеру и мягче, значительно уменьшился зуд (рис. 2).

Пациент продолжил получать поддерживающую терапию кремом Скин-кап. Режим применения: один раз в семь дней. Шампунь Скин-кап использовал раз в две недели.

На рисунке 3 пациент К. спустя шесть месяцев от начала лечения. Клинический случай 2. Под наблюдением находился пациент Б. 18 лет.

На момент первого обращения в августе 2018 г. жаловался на высыпания на волосистой части головы, умеренный зуд, шелушение и изменение ногтевых пластин. Болен около года. Высыпания на границе роста волос появились после стресса. Применял разные шампуни, но без эффекта. Примерно шесть месяцев назад отметил изменение ногтевых пластин. Семейный анамнез не отягощен.

При осмотре: патологический процесс локализуется на голове в области роста волос, преимущественно по краю, умеренное шелушение, границы бляшек четкие, неправильные, ярко-розового цвета. В области локтевых суставов плоские бляшки до 1,0–1,5 см с умеренным шелушением. Псориаз триада положительна. Ногти на большом и указательном пальцах обеих кистей с точечными углублениями.

Диагноз: вульгарный псориаз, прогрессирующая стадия, псориаз волосистой части головы, псориаз ногтей (рис. 4).

Назначено лечение: комбинация бетаметазона дипропионата и кальципотриола в виде геля два раза в день в течение месяца, шампунь Скин-кап два-три раза в неделю.

На фоне терапии достигнут хороший клинический эффект (рис. 5). Поскольку пациент испытывал стресс по поводу своего заболевания, при этом имел выраженную стероидофобию, в качестве поддерживающей терапии рекомендован Скин-кап крем 0,2%-ный два раза в день в течение месяца, затем один раз в день два-три раза в неделю.

На контрольном визите через восемь месяцев обнаружена едва заметная гиперпигментация (рис. 6). Пациент привержен лечению и тщательно выполняет все рекомендации. ●

Литература

1. Pang M., Yao Z., Chen C. et al. Human-microorganism mutualism theory: possible mechanisms for the delayed chronic wound healing process // Med. Hypotheses. 2020. Vol. 141. ID 109720.
2. Rea K., Dinan T.G., Cryan J.F. The microbiome: a key regulator of stress and neuroinflammation // Neurobiol. Stress. 2016. № 4. P. 23–33.
3. Yang J., Restori K.H., Xu M. et al. Preferential perinatal development of skin-homing NK1.1+ Innate lymphoid cells for regulation of cutaneous microbiota colonization // iScience. 2020. Vol. 23. № 4. P. 101014.
4. Matos T.R., Rie M.A. Discovery of skin lymphocytes was a game changer in experimental dermatology // Exp. Dermatol. 2017. Vol. 26. № 8. P. 683–684.
5. Ellis S.R., Nguyen M., Vaughn A.R. et al. The skin and gut microbiome and its role in common dermatologic conditions // Microorganisms. 2019. Vol. 7. № 11. P. 550.
6. Ali S., Yosipovitch G. Skin pH: from basic science to basic skin care // Acta Derm. Venerol. 2013. Vol. 93. № 3. P. 261–267.
7. Albuquerque R.G., Rocha M.A., Bagatin E. et al. Could adult female acne be associated with modern life? // Arch. Dermatol. Res. 2014. Vol. 306. № 8. P. 683–688.
8. Taheri M., Darabyan M., Izadbakhsh E. et al. Exposure to visible light emitted from smartphones and tablets increases the proliferation of Staphylococcus aureus: can this be linked to acne? // J. Biomed. Phys. Eng. 2017. Vol. 7. № 2. P. 163–168.
9. Gaitanis G., Magiatis P., Hantschke M. et al. The Malassezia genus in skin and systemic diseases // Clin. Microbiol. Rev. 2012. Vol. 25. № 1. P. 106–141.



СКИН-КАП: НЕОТЪЕМЛЕМЫЙ ЭЛЕМЕНТ ТЕРАПИИ¹

СКИН-КАП СПОСОБСТВУЕТ УСТРАНЕНИЮ ЗУДА, ВОСПАЛЕНИЯ, СУХОСТИ



**АКТИВИРОВАННЫЙ
ПИРИТИОН** **Zn**

В 50 РАЗ СТАБИЛЬНЕЕ,
ЧЕМ СТАНДАРТНЫЙ ПИРИТИОН ЦИНКА²



МНОГООБРАЗИЕ ФОРМ ВЫПУСКА
ДЛЯ ЛЮБОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ И ХАРАКТЕРА ПОРАЖЕНИЙ

- ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИ ОБОСНОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА
- ТРОЙНОЙ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ЦИНКА ПИРИТИОНА:
противовоспалительная, противогрибковая и антибактериальная активности
- ДОПОЛНИТЕЛЬНОЕ УВЛАЖНЕНИЕ КОЖИ
благодаря глицерину и эфиру сахарозы и жирных кислот кокосового масла³
- РАЗРЕШЕН К ПРИМЕНЕНИЮ С 1 ГОДА⁴

I N V A R
www.skincap.ru



10. Gonzalez T., Biagini Myers J.M., Herr A.B., Khurana Hershey G.K. Staphylococcal biofilms in atopic dermatitis // *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2017. Vol. 17. № 12. P. 81.
11. Chang Y.S., Trivedi M.K., Jha A. et al. Synbiotics for prevention and treatment of atopic dermatitis: a meta-analysis of randomized clinical trials // *JAMA Pediatr.* 2016. Vol. 170. № 3. P. 236–242.
12. Nakagawa S., Matsumoto M., Katayama Y. et al. Staphylococcus aureus virulent PSMa peptides induce keratinocyte alarm in release to orchestrate IL-17-dependent skin inflammation // *Cell. Host Microbe.* 2017. Vol. 22. № 5. P. 667–677.
13. An Q., Sun M., Qi R.Q. et al. High Staphylococcus epidermidis colonization and impaired permeability barrier in facial seborrheic dermatitis // *Chin. Med. J. (Engl.).* 2017. Vol. 130. № 14. P. 1662–1669.
14. Chng K.R., Su Ling Tay A., Li C. et al. Whole metagenome profiling reveals skin microbiome-dependent susceptibility to atopic dermatitis flare // *Nat. Microbiol.* 2016. Vol. 1. № 9. P. 16106.
15. Williams M.R., Gallo R.L. The role of the skin microbiome in atopic dermatitis // *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2015. Vol. 15. № 11. P. 65.
16. Patra V., Byrne S.N., Wolf P. The skin microbiome: is it affected by UV-induced immune suppression? // *Front. Microbiol.* 2016. Vol. 7. ID 1235.
17. Kaga M., Sugita T., Nishikawa A. et al. Molecular analysis of the cutaneous Malassezia microbiota from the skin of patients with atopic dermatitis of different severities // *Mycoses.* 2011. Vol. 54. № 4. P. e24–28.
18. Zaid A., Hor J.L., Christo S.N. et al. Chemokine receptor-dependent control of skin tissue-resident memory T cell formation // *J. Immunol.* 2017. Vol. 199. № 7. P. 2451–2459.
19. Rao M., Padyana S., Dipin K.M. et al. Antimicrobial compounds of plant origin as efflux pump inhibitors: new avenues for controlling multidrug resistant pathogens // *J. Antimicrob.* 2018. Vol. 4. № 1. P. 159.
20. Prohic A., Jovovic Sadikovic T., Krupalija-Fazlic M., Kuskunovic-Vlahovljak S. Malassezia species in healthy skin and in dermatological conditions // *Int. J. Dermatol.* 2016. Vol. 55. № 5. P. 494–504.
21. Mueller S.N., Mackay L.K. Tissue-resident memory T cells: local specialists in immune defence // *Nat. Rev. Immunol.* 2016. Vol. 16. № 2. P. 79–89.
22. Magiatis P., Pappas P., Gaitanis G. et al. Malassezia yeasts produce a collection of exceptionally potent activators of the Ah (dioxin) receptor detected in diseased human skin // *J. Invest. Dermatol.* 2013. Vol. 133. № 8. P. 2023–2030.
23. Cheikhrouhou F., Guidara R., Masmoudi A. Molecular identification of Malassezia species in patients with Malassezia folliculitis in Sfax, Tunisia // *Mycopathologia.* 2017. Vol. 182. № 5–6. P. 583–589.
24. Saunte D.M.L., Gaitanis G., Hay R. Malassezia-associated skin diseases, the use of diagnostics and treatment // *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2020. Vol. 10. P. 112.
25. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04053387>.
26. Бахлыкова Е.А., Филимонкова Н.Н., Тимохина Т.Х., Курлович Н.А. Микробиота кожи у больных вульгарным и пустулезным псориазом // *Вестник дерматологии и венерологии.* 2016. № 2. С. 47–54.
27. Khairutdinov V.R., Mikhailichenko A.F., Belousova I.E. et al. The role of intradermal proliferation of T-cells in the pathogenesis of psoriasis // *An. Bras. Dermatol.* 2017. Vol. 92. № 1. P. 41–44.
28. Кубанов А.А., Петровский Ф.И. Активированный пиритион цинка (Скин-кап). Механизмы действия. Клиническое применение // *Вестник дерматологии и венерологии.* 2009. № 5. С. 35–42.
29. Фассахов Р.С., Пампура А.Н., Коростовцев Д.С. и др. Скин-кап в терапии атопического дерматита у детей (по результатам Российского многоцентрового исследования КАДЕТ) // *Российский аллергологический журнал.* 2007. № 2. С. 75–81.
30. Park M., Cho Y.J., Lee Y.W. et al. Understanding the mechanism of action of the anti-dandruff agent zinc pyrithione against Malassezia restricta // *Sci. Rep.* 2018. Vol. 8. № 1. P. 12086
31. Инструкция к препарату Скин-кап // https://medi.ru/instrukciya/skin-kap-krem_16236/.

Skin Microbiota from the Point of View of Fundamental Medicine

O.I. Letyaeva, MD, PhD, Prof.

South Ural State Medical University

Contact person: Olga I. Letyaeva, Olga-letyaeva@yandex.ru

The article discusses the current understanding of the skin microbiome and its significance in the pathogenesis of various dermatoses. In particular, emphasis is made on the participation of Staphylococcus aureus in the initiation and maintenance of inflammation in atopic dermatitis, the role of lipophilic fungi of the genus Malassezia in the pathogenesis of seborrheic dermatitis and folliculitis. Discussed the possibility of skin microbiocenosis correction. Provided data of our own clinical observations.

Key words: skin microbiome, Staphylococcus aureus, Malassezia, activated zinc pyrithione