

Микробиом кожи: что нам известно сегодня?

И.Н. Захарова¹, ORCID: 0000-0003-4200-4598, e-mail: kafedra25@yandex.ru

А.Н. Касьянова², ORCID: 0000-0002-9524-8724, e-mail: a.nicolaevnakasjanova@yandex.ru

¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

² Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310

Резюме

Кожа человека представляет собой самый большой и в то же время сложный орган, который выполняет множество функций. Кожный барьер имеет решающее значение для выживания, предотвращая потерю влаги и проникновение инфекционных или токсических веществ. Кожа также является сложной средой обитания для разнообразных популяций микробиоты. Во время родов и последующего воздействия постнатальной среды кожа колонизируется множеством микробов, многие из которых являются комменсальными или симбиотическими. Полезные функции резидентной микробиоты включают ингибирование патогенных видов за счет различных механизмов, которые изучаются активным образом. В современных исследованиях все больше внимания уделяется изучению роли микробиома организма человека, включая микробиом кожи, в развитии ряда патологических заболеваний, как дерматологических, так и аллергических и инфекционных. Благодаря все более широкому распространению метода секвенирования гена 16S рПНК бактерий с каждым годом появляется все больше сведений о микробном составе различных систем организма, включая кожу. В обзоре представлены современные данные о составе здорового микробиома кожи, о его изменении на протяжении жизни человека, продемонстрированы некоторые механизмы его влияния на здоровье кожи и организма в целом. Отдельное внимание уделено понятию экологических ниш кожи, их особенностям и уникальному микробному составу. Также проанализирована роль нарушения состава микробиома в развитии ряда хронических воспалительных заболеваний кожи, включая атопический дерматит, псориаз и акне.

Ключевые слова: микробиом, кожа, вирус, атопический дерматит, псориаз, пробиотики, лизаты, дети

Для цитирования: Захарова И.Н., Касьянова А.Н. Микробиом кожи: что нам известно сегодня? *Медицинский совет*. 2019;(17):168-176. doi: 10.21518/2079-701X-2019-17-168-176.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Skin microbiome: What is known today?

Irina N. Zakharova¹, ORCID: 0000-0003-4200-4598, e-mail: kafedra25@yandex.ru

Anna N. Kas'yanova², ORCID: 0000-0002-9524-8724, e-mail: a.nicolaevnakasjanova@yandex.ru

¹ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia

² Stavropol State Medical University; 310 Mira str., Stavropol, 355017, Russia

Abstract

Human skin is the largest yet complex organ that performs many functions. The skin barrier is crucial for survival, preventing moisture loss and the entry of infectious or toxic substances. Skin is also a complex habitat for a diverse population of microbiota. During childbirth and subsequent exposure to the postnatal environment, the skin is colonized by many microbes, many of which are commensal or symbiotic. The useful functions of the resident microbiota include inhibition of pathogenic species through various mechanisms that are actively studied. Modern research is increasingly focused on the role of human microbiomes, including skin microbiomes, in the development of a range of pathological diseases, including dermatological, allergic and infectious diseases. Due to the growing spread of the 16S rRNA bacteria gene sequencing method, more and more information on the microbial composition of various body systems, including the skin, is becoming available every year. The review presents current data on the composition of a healthy skin microbiome and its changes over the course of human's life, and demonstrates some mechanisms of its effect on the health of the skin and the body as a whole. Special attention is paid to the concept of ecological niches of skin, their peculiarities and unique microbial composition. The role of microbiomal abnormalities in the development of a number of chronic inflammatory skin diseases, including atopic dermatitis, psoriasis and acne, was also analyzed.

Keywords: microbiome, skin, virome, atopic dermatitis, psoriasis, probiotics, lysates, children

For citation: Zakharova I.N., Kas'yanova A.N. Skin microbiome: what is known today? *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(17):168-176. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-17-168-176.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

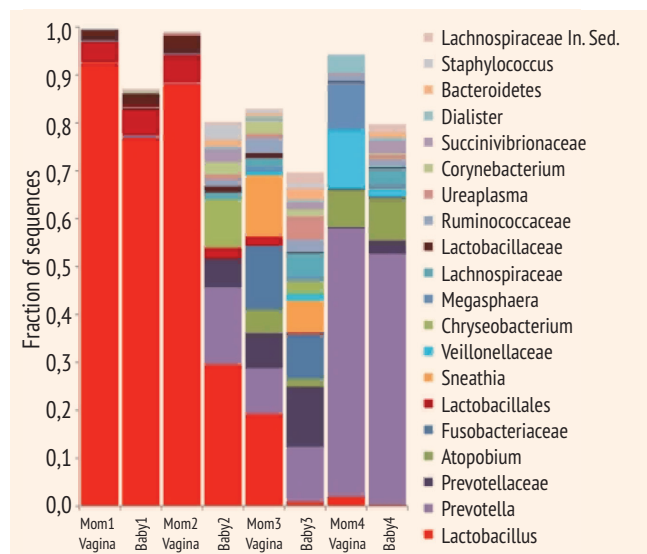
ВВЕДЕНИЕ

Состав микробиома кожи разнообразен и включает бактерии, вирусы, грибы и паразиты. Однако на сегодняшний день наиболее изучен состав бактериальной составляющей микробиома кожи. Бактериальные клетки значительно превосходят по численности клетки человека: по оценкам, в среднем в организме человека весом 70 кг присутствует $3,8 \times 10^{13}$ бактериальных клеток [1]. Подавляющую часть всего микробного фонда в организме человека представляют микроорганизмы, населяющие желудочно-кишечный тракт, а точнее, кишечник. Кожа является вторым органом по численности микроорганизмов, при этом показано что плотность микробиома кожи составляет 1 млн бактерий на 1 см^2 кожного покрова [1, 2].

Уже после рождения начинается интенсивная колонизация кожи новорожденного, при этом важное влияние на скорость формирования и состав микробиома кожи оказывает способ родоразрешения [3].

Логично, что кожа младенцев, родившихся вагинально, колонизирована микроорганизмами, образующими микробиом влагалища их матери, в то время как у детей, рожденных путем операции кесарева сечения, кожный микробиом идентичен кожному микробиому матери. Так, в исследовании, проведенном в 2010 г. M.G. Dominguez-Bello et al., показано, что у детей, родившихся естественным путем, бактериальные сообщества соответствовали микробиоте влагалища их матери, в которой доминируют *Lactobacillus*, *Prevotella* или *Sneathia* spp., *Corynebacterium* и *Propionibacterium* spp. (рис. 1) [3].

- **Рисунок 1.** Состав микробиома влагалища женщин и микробиома кожи их младенцев, родившихся вагинально [3]
- **Figure 1.** Composition of the vaginal microbiome of women and the skin microbiome of their vaginally born babies [3]



Ранние бактериальные сообщества кожи имеют низкое родовое разнообразие и не отличаются по своему составу в определенных участках кожи младенца. Однако под действием различных факторов внешней среды

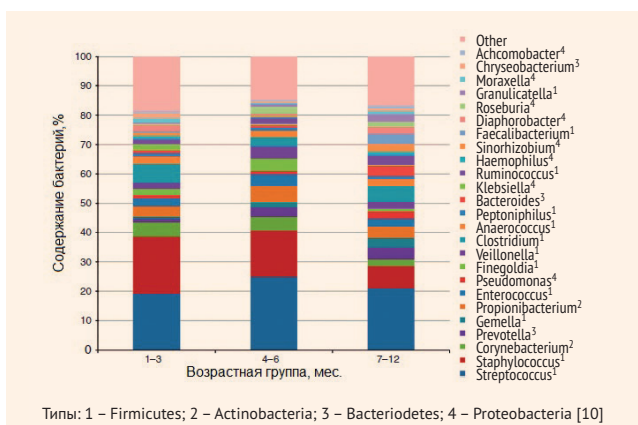
плотность и разнообразие бактериальных сообществ увеличиваются. Постепенно появляются и топографические различия в составе микробиоты кожи за счет разницы как в строении различных участков кожи, так и во влажности, pH, активности сальных желез [4–6].

В исследовании M. Rammi et al., проведенном в 2017 г., продемонстрирован состав микробиоты кожи новорожденных [7]. Исследователи продемонстрировали, что наибольшее число микроорганизмов кожи новорожденных детей, вне зависимости от срока гестации, принадлежало типам *Firmicutes* (40%) и *Bacteroidetes* (39%), затем следовали *Proteobacteria* (11%) и *Actinobacteria* (7%). При этом авторы показали различия в составе микробиоты кожи доношенных и недоношенных младенцев. Так, на коже недоношенных присутствовало относительно большее количество бактерий типа *Firmicutes*, при этом преобладающими родами являлись *Staphylococcus* (тип *Firmicutes*); далее следовали *Flavobacterium* и *Sphingobacterium*, относящиеся к типу *Bacteroidetes*, и *Brevundimonas* типа *Proteobacteria*. Также в составе микробиоты кожи недоношенных новорожденных было относительно большее содержание бактерий родов *Staphylococcus*, *Corynebacterium* и *Prevotella* по сравнению с *Brevundimonas*, *Flavobacterium* и *Sphingobacterium* микробиоты кожи доношенных младенцев [7].

Наивный микробиом кожи младенца достаточно быстро созревает [8, 9]. На рисунке 2 представлена динамика состава микробиома кожи детей на первом году жизни [10].

Известные факторы, влияющие на состав кожной микробиоты, включают местную анатомию кожи, температуру, плотность волосяного фолликула, содержание липидов, pH, пот и выделение кожного сала [11, 12]. С учетом этого условно выделяются три экологические ниши кожи человека: сухая (например, область гипотенара, ягодицы, предплечье), влажная (подмышечная впадина, кубитальная ямка, ягодичная складка, подколенная ямка и т. д.) и сальная (глабелла – участок между бровями, затылок, верхняя часть груди, спина и т. д.) [11].

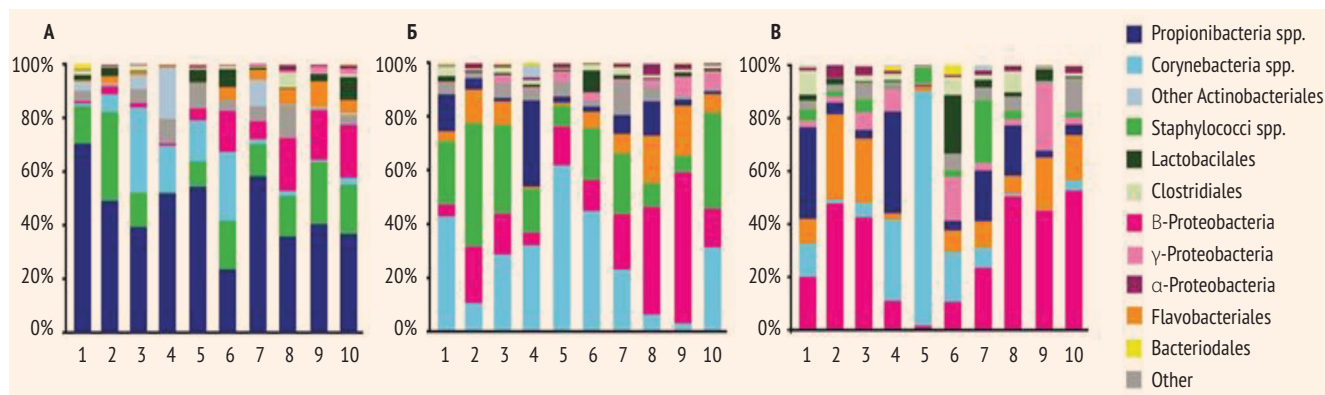
- **Рисунок 2.** Наиболее распространенные роды бактерий на коже детей первого года жизни
- **Figure 2.** Most common birth of bacteria on the skin of children in their first year of life



Типы: 1 – Firmicutes; 2 – Actinobacteria; 3 – Bacteroidetes; 4 – Proteobacteria [10]

● **Рисунок 3.** Микробиом трех экологических ниш кожи: А – сальная; Б – влажная; В – сухая [11]

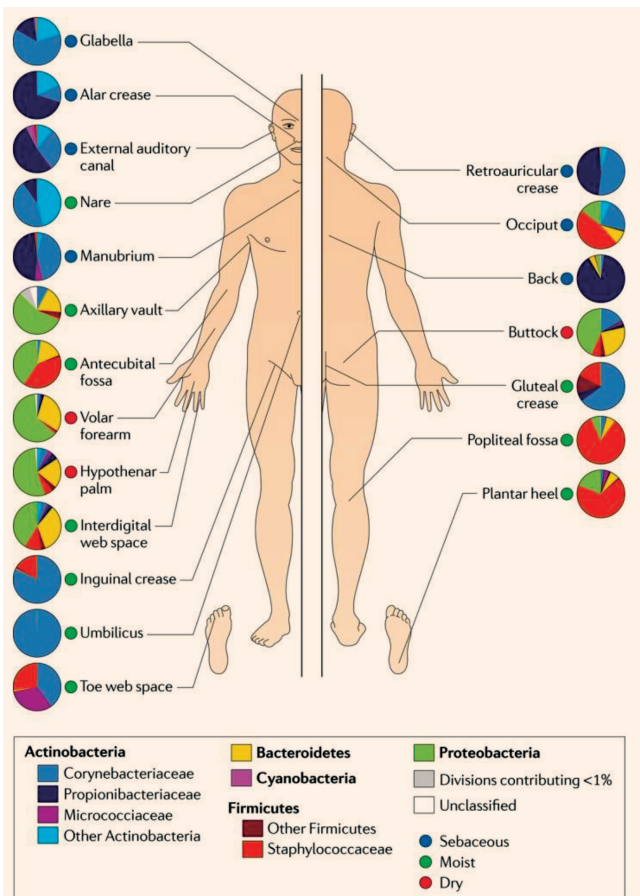
● **Figure 3.** Microbiome of three ecological skin niches: A – oily; B – moist; C – dry [11]



В исследовании Е.А. Grice et al., проведенном в 2009 г., продемонстрировано разнообразие состава микробиома различных экологических ниш кожи (рис. 3) [11]. В сальных участках преобладали виды *Propionibacteria* и *Staphylococci* (рис. 3А). Виды *Corynebacteria* преобладали во влажных местах, хотя также были распространены виды *Staphylococci* (рис. 3Б). Смешанная популяция бактерий располагалась в сухих местах с большей распростра-

● **Рисунок 4.** Микробиом различных участков поверхности кожи [12]

● **Figure 4.** Microbiome of different skin surface areas [12]



ненностью *β-Proteobacteria* и *Flavobacteriales* (рис. 3В). Все эти наблюдения были достоверно значимыми ($p < 0,05$).

В другом исследовании, проведенном Е.А. Grice et al. в 2011 г., было продемонстрировано более полное представление о разнообразии микробиома различных участков поверхности кожи (рис. 4) [12].

Присущие микробиому кожи взрослого человека топографические различия не характерны для кожи новорожденного ребенка, они появляются лишь через 1–3 мес. после рождения (рис. 5) [3, 10].

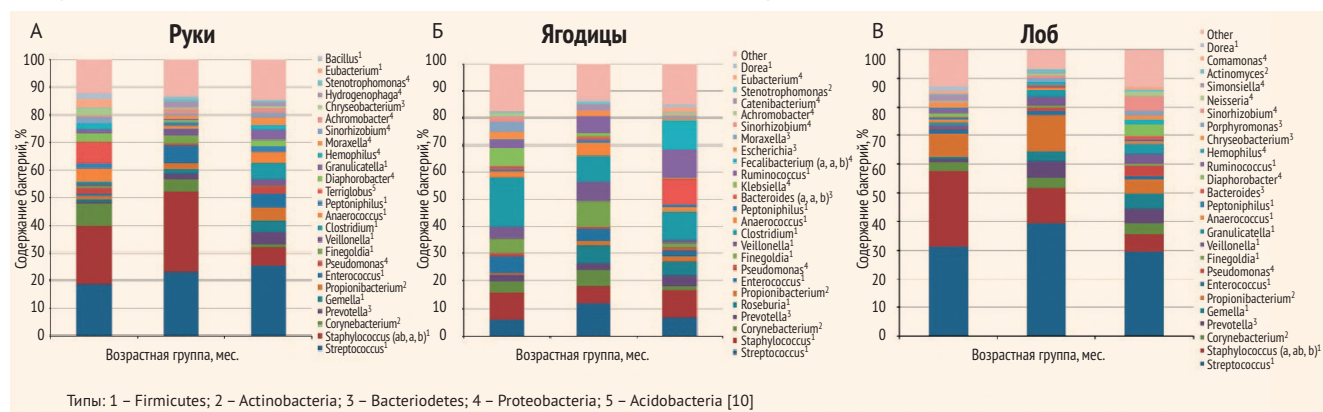
Микробиота **кожи рук** у детей в основном представлена родами *Streptococcus*, *Staphylococcus* и *Corynebacterium*, **кожи лба** – родами *Streptococcus*, *Staphylococcus* и *Propionibacterium*. Наряду с родами *Streptococcus* и *Staphylococcus* преобладающими бактериями **на коже ягодиц** также были *Clostridium*, *Runinococcus* и *Finogoldia*. Ранняя колонизация кожи области ягодиц *Clostridium* и другими кишечными и/или анаэробными бактериями, вероятно, может быть обусловлена близким расположением к желудочно-кишечному тракту и фактом наличия подгузника, что может изменять pH и водоудерживающую функцию кожи [10].

В период полового созревания, с увеличением производства кожного сала, наблюдается расширение состава липофильных микробных колонизаторов кожи – таких родов, как *Propionibacterium*, *Corynebacterium* и грибов типа *Malassezia* [13, 14].

В целом подавляющее большинство бактерий кожи представлено четырьмя типами: *Actinobacteria*, *Bacteroides*, *Firmicutes* и *Proteobacteria*. Тем не менее тысячи различных родов и видов были определены в каждом типе [2, 6, 15].

До недавнего времени считалось, что бактерии живут только на поверхности кожи и в естественных участках ее углубления, таких как волосные фолликулы. Однако недавние исследования показали, что бактерии могут быть найдены и в более глубоких слоях, включая дерму и подкожный жировой слой, которые ранее считались абсолютно стерильными [16, 17]. Так, T. Nakatsuji et al. в 2013 г. опубликовали данные, которые показали присутствие микроорганизмов не только в поверхностных слоях кожи, но и в дерме и подкожной жировой клетчатке (рис. 6) [16]. Анализируя состав микробиома биоптатов кожи добро-

● **Рисунок 5.** Микробиота кожи детей первого года жизни в зависимости от локализации
 ● **Figure 5.** Skin microbiota of children in their first year of life, depending on localization



вольцев методом пиросеквенирования, авторы обнаружили большое микробное разнообразие в ее подкожных слоях. Микробная ДНК во всех отделах кожи представлена в основном микробами типа *Proteobacteria* с пропорционально меньшим участием других типов, таких как *Actinobacteria*, *Firmicutes* и *Bacteroidetes*.

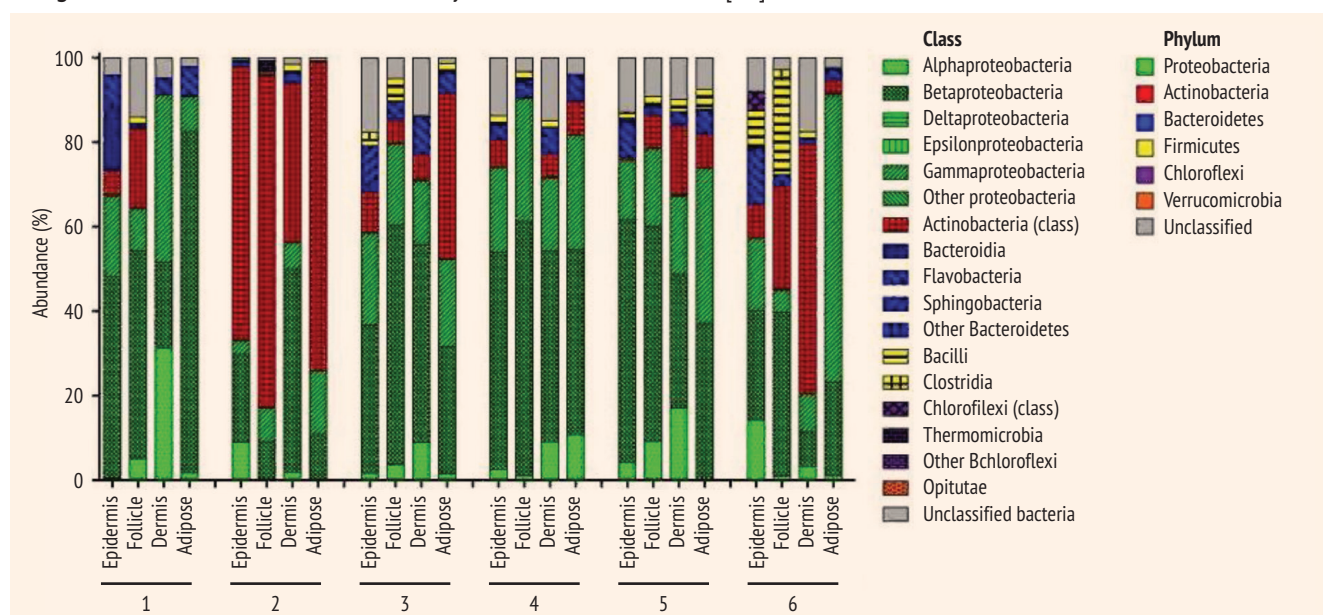
Результаты данного исследования показали, что микробы находятся не только на коже, но и распространяются внутрь дермы, что обеспечивает физический контакт между бактериями и различными клетками организма под базальной мембраной.

Грибы – еще одна важная группа микроорганизмов, населяющих кожу. Совокупность грибов кожи образует микобиом. Исследования показывают, что преобладающими грибами кожи являются виды *Malassezia*, липофильные дрожжи, населяющие в основном сальные участки кожи. Так же как и бактериям, грибам присуще топографическое различие. Так, например, на стопах при-

сутствует относительно большое число грибов родов *Aspergillus*, *Cryptococcus* и *Candida*, при этом они признаны частью нормального микробиома данной локализации [18]. Но в целом количество грибов на коже человека минимально [18]. Однако грибковые микроорганизмы чаще остальных бывают вовлечены в дерматологические заболевания. Проблемы, которые существуют в настоящее время при изучении микобиома, включают относительно низкую численность грибов, а также ограниченное количество общедоступных эталонных методов изучения грибкового разнообразия по сравнению с таковыми для бактерий.

Кожный виром является еще одной областью активных исследований. Вирусы, идентифицированные до настоящего времени на коже, включают бактериофаги, папилломавирусы человека и полиомавирус клеток Меркеля [19–21]. В отличие от бактерий и грибов, распространение вирусов специфично для определенного

● **Рисунок 6.** Микробиом различных слоев кожи и подкожной жировой клетчатки [16]
 ● **Figure 6.** Microbiome of different skin layers and subcutaneous fat [16]



человека, а не для анатомической ниши [18]. Исследования кожного виroma человека также затруднительны, поскольку вирусные геномы малы по сравнению с бактериальными, грибковыми и паразитными геномами, и последовательности, составляющие вирусные геномы, могут быть перегружены всеми остальными, более крупными, обнаруживаемыми в образцах кожи человека [22].

РОЛЬ ЗДОРОВОГО МИКРОБИОМА КОЖИ

Кожный барьер и микробиота действуют как щит, который защищает организм от внешних воздействий. Существует сбалансированное взаимодействие между хозяином и резидентными и/или временными бактериальными популяциями. На этот баланс постоянно влияют внутренние (хозяин) и внешние (окружающая среда) факторы, которые изменяют состав сообществ микроорганизмов кожи и барьерную функцию кожи хозяина [23].

Патобиология или генетически обусловленные изменения в свойствах рогового слоя могут привести к дисбиозу, который изменяет обилие и разнообразие комменсальных видов, что нарушает барьерную функцию кожи и усугубляет хронические кожные заболевания, такие как атопический дерматит и псориаз [24–28] или угри [29–31]. Например, *Staphylococcus epidermidis* является комменсалом кожи, но может становиться патогенным микроорганизмом у лиц с ослабленным иммунитетом [32]. *Staphylococcus aureus* был идентифицирован как резидентный микроб кожи [33], но он также является важным патогеном при чрезмерной колонизации кожи [34]. *Propionibacterium acnes* способствует тому, что кожа приобретает свойства, неблагоприятные для обитания таких патогенных микроорганизмов, как *S. aureus* и *Streptococcus pyogenes*, но в то же время способствует росту менее вирулентных штаммов *Staphylococci*, таких как *S. epidermis* и *Corynebacteria* [8, 35].

Как и любой другой микробиом организма человека, микробиом кожи взаимодействует с различными компонентами иммунной системы. Клетки кожи хозяина постоянно контактируют с микроорганизмами, населяющими эпидермис и дерму, через рецепторы распознавания образов. Иммунная система дифференцирует комменсальные и патогенные микроорганизмы [26, 37].

Роль комменсальных микроорганизмов существенна. Например, *P. acnes* и *S. epidermidis* предотвращают рост патогенных микроорганизмов и поддерживают стабильность резидентного кожного сообщества. Оба играют роль в контроле роста патогенов, таких как *S. pyogenes* или *S. aureus*. Было также показано, что *P. acnes* уменьшает рост метициллин-резистентного *S. aureus* (MRSA) [38]. Оба продуцируют различные антимикробные молекулы: *P. acnes* высвобождает жирные кислоты из липидов кожного сала, которые замедляют рост бактерий на поверхности кожи и способствуют росту липофильных веществ [35, 38, 39], в то время как *S. epidermidis* увеличивает продукцию антимикробных пептидов (АМП) человека. Эти АМП являются важными коммуникационными сигналами между врожденной иммунной системой хозяина и микробиотой [40].

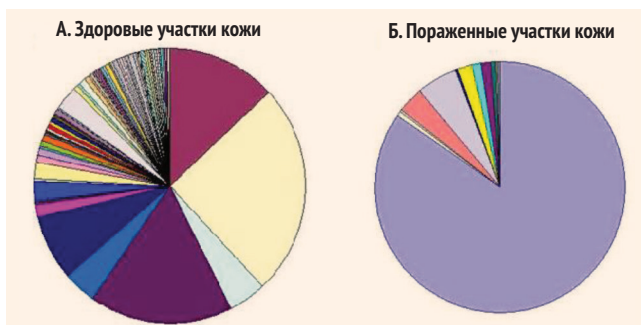
Кожные микроорганизмы способны влиять на клетки организма хозяина, тем самым способствуя формированию иммунного ответа. Было показано, что *S. epidermis* индуцирует синтез АМП, таких как β -дефензины 2 и 3, повышая иммунитет хозяина к *S. aureus*, активирует анти-вирусный иммунитет, опосредованный тучными клетками, подавляет неконтролируемые воспалительные реакции во время заживления ран, стимулирует производство АМП кожи и созревание Т-клеток кожи [41, 42]. Таким образом, комменсальные микроорганизмы работают в сотрудничестве с иммунной системой организма [43–45]. Кроме того, микробиом может представлять собой своего рода фильтр для окружающей среды, т. к. большинство агентов, контактирующих с кожей и/или проникающих через нее, также контактируют с микробиотой.

МИКРОБИОМ КОЖИ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

В исследованиях демонстрируется роль уменьшения разнообразия состава микробиома в развитии ряда дерматологических заболеваний. В исследовании A. Salava et al., проведенном в 2014 г., показано, что разнообразие микробиома на пораженных участках кожи при атопическом дерматите более скудное по сравнению с непораженными участками кожи (рис. 7) [46].

В целом показано, что изменение состава микробиома кожи при атопическом дерматите выражается в большей степени увеличением численности *S. aureus* и *S. epidermidis* [47, 48]. В зависимости от методов, использованных для выявления *S. aureus*, у 30–100% пациентов с атопическим дерматитом обнаруживается *S. aureus*, который является одним из наиболее влиятельных факторов в патогенезе этого заболевания [9, 11]. *S. aureus* усугубляет воспаление кожи и аллергические реакции путем отклонения как адаптивных, так и врожденных иммунных реакций через множество механизмов [49]. *S. aureus* из кожи субъектов с атопическим дерматитом выделяет стафилококковый энтеротоксин В, который действует как суперантиген и обуславливает воспаление, вызывая неконтролируемую активацию лимфоцитов и макрофагов [50]. Феноластворимый модулин *S. aureus* стимулирует продукцию IL-36a и IL-1a в кератиноцитах, которые, в свою очередь, индуцируют продукцию

- **Рисунок 7.** Разнообразие микробиоты кожи при атопическом дерматите [46]
- **Figure 7.** Diversity of skin microbiota in atopic dermatitis [46]



IL-17 Т-лимфоцитами, врожденными лимфоидными клетками типа 3 и CD4+ Т-клетками, а также усиливают рекрутирование нейтрофилов [51, 52]. *S. aureus* также индуцирует выработку тимусного стромального лимфопоэтина и стимулирует дегрануляцию тучных клеток с помощью TLR2-зависимого механизма. Кроме того, *S. aureus* нарушает протеолитический баланс в коже, продуцируя различные внеклеточные протеазы и увеличение продукции сериновых протеаз кератиноцитами и металлопротеазами в дермальных фибробластах, которые могут далее разрушать кожный барьер [53]. Показано, что колонизация штаммами *S. aureus*, выделенными от пациентов с тяжелой формой atopического дерматита, вызывает большее воспаление кожи у мышей, чем штаммами, выделенными от пациентов с менее тяжелыми формами [48].

Еще одним хроническим заболеванием кожи является псориаз. В исследовании A. Fahlen (2012) продемонстрированы различия между микробиомом биоптатов кожи 12 лиц группы контроля и 10 пациентов с псориазом (рис. 8) [54]. Авторы показали, что в группе пациентов с псориазом число *Streptococcus* кожи было выше (32%) по сравнению с таковым кожи здоровых людей (26%), но в то же время в здоровой коже было больше *Staphylococcus* (16% и 5% соответственно). Соотношение *Streptococcus/Propionibacteria* было очень высоким в группе псориаза (15,7:1) по

сравнению с контрольной группой (3,3:1); эта разница была, вероятно, связана с относительным снижением количества *Propionibacteria* у пациентов с псориазом.

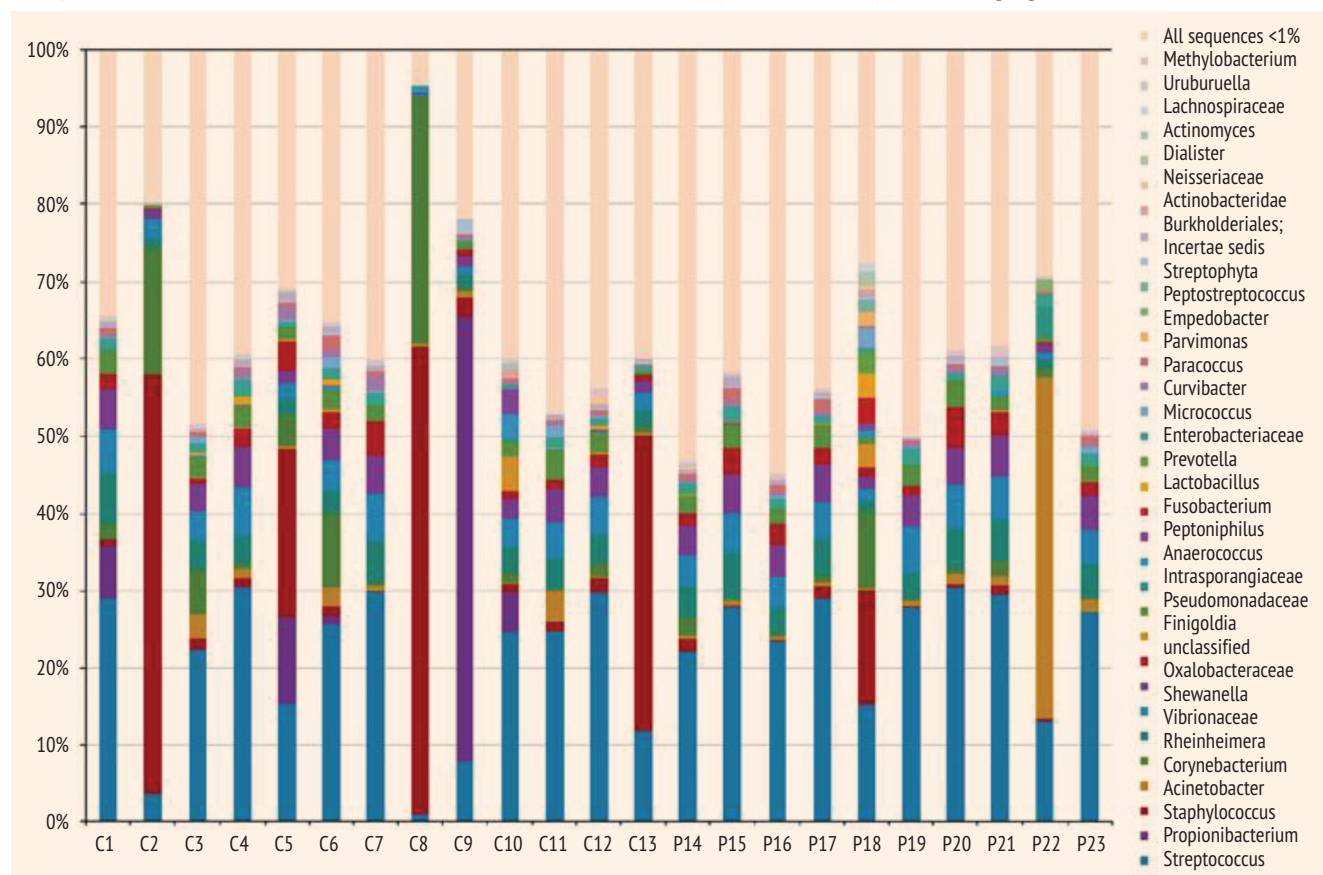
Грибки, особенно *Malassezia*, также были вовлечены в псориаз. Повышенное количество вида *Malassezia* отмечено в псориатических бляшках на коже головы по сравнению с нормальной окружающей кожей [55].

На сегодняшний день изучается роль изменения состава микробиоты кожи в развитии угревой болезни. Так, считается, что ведущим фактором в появлении угрей является увеличение численности микроорганизма *Propionibacterium acnes* [56, 57]. Обилие *P. acnes* варьируется с возрастом – крайне низкая численность колоний наблюдается у детей до начала полового созревания, но постепенно она увеличивается с возрастом, достигая пика в подростковом возрасте, а затем уменьшается у людей старше 50 лет [57].

Показано, что *P. acnes* является достаточно распространенным микроорганизмом на поверхности кожи людей и в основном выступает в роли комменсала [57], но в то же время некоторые его штаммы являются патогенными [55, 57]. В частности, показана роль увеличения численности *P. acnes* типа 1А в развитии угревой болезни [6]. Эта бактериальная группа характеризуется большим воспалительным потенциалом и наличием генов, влияющих на бактериальную адгезию [6, 18].

● **Рисунок 8.** Сравнительный состав микробиома кожи здоровых людей (С) и пациентов с псориазом (Р) [54]

● **Figure 8.** Comparative composition of healthy skin microbiomes (C) and psoriasis (P) patients [54]



В связи с появлением все большего количества новых знаний о влиянии микробиома организма человека на его здоровье активно обсуждается эффективность пробиотических препаратов в лечении ряда заболеваний, обусловленных нарушением состава здорового микробиома. На сегодняшний день таких исследований немного, тем не менее описаны клинические примеры достижения положительного эффекта в лечении тяжелых форм атопического дерматита у детей с помощью пробиотика, содержащего в составе штаммы бактерий *Bifidobacterium lactis* HN019, *Lactobacillus acidophilus* NCFM, *Lactobacillus rhamnosus* HN001, *Lactobacillus paracasei* LPC-37 [58].

Другим перспективным направлением лечения хронических воспалительных заболеваний является использование лизатов бактерий. Наиболее изученным в этом отношении является средство LIPIKAR BAUME AP+ – липидовосстанавливающий бальзам для очень сухой чувствительной кожи, склонной к раздражению и зуду, а также к атопии и аллергическим реакциям. Препарат отличается от остальных эмолентов не только качественным, сбалансированным составом, направленным на восстановление кожного барьера, но и инновационной разработкой, способствующей нормализации микробиоты кожи больных атопическим дерматитом. В состав препарата входит эксклюзивный запатентованный активный компонент Aqua Posae Filiformis, лизат грамотрицательных бактерий *Vitreoscilla filiformis*, выращенных в термальной воде La Roche-Posay. Впервые эту бактерию выделили в ноябре 1942 г. из неочищенной культуры, взятой из пруда Кембриджского ботанического сада. В 1951 г. Эрнст Прингсхайм опубликовал статью, где подробно описал свойства семейства бактерий *Vitreoscillaceae*, которые встречаются в термальных источниках [59]. В экспериментальных исследованиях было показано, что компоненты биомассы непатогенных бактерий *Vitreoscilla filiformis* (VF), встречающихся в таких источниках, стимулируют механизмы противомикробной защиты посредством увеличения экспрессии генов, кодирующих биомаркеры врожденной защитной функции кожи: супероксиддисмутазы-2, противомикробных пептидов, бетадефензина-2 и белка S100A7 [60], используются в лечении таких хронических дерматологических заболеваний, как атопический дерматит.

В ходе двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного перспективного клинического исследования с участием 75 добровольцев (56 женщин, 19 мужчин) с атопическим дерматитом средней степени тяжести группа исследователей из Тюбингенского университета (Германия) изучила эффект нанесения крема в сочетании с 5-процентным лизатом бактерии VF 2 р/сут. В сравнении с плацебо лечение кремом с 5-процентным лизатом VF в течение 4 нед. значительно улучшило состояние кожи и симптомы атопического дерматита: существенно сократились его симптомы (по системе SCORAD), включая интенсивность зуда, бессонницу и колонизацию бактерий. Исследование показывает, что нанесение непатогенного лизата бактерий (представляющего собой нечто среднее между средством против острого воспаления и классическими смягчающими кремами) на кожу может оказывать благоприятное воздействие, регулируя иммунные реакции кожи и облегчая воспаление, связанное с атопическим дерматитом. Это может предотвратить вспышки атопического дерматита и новые поражения или вылечить обострение на ранней стадии [61].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, современные представления о формировании и составе микробиома кожи могут внести существенные изменения в понимание патогенетических механизмов ряда инфекционных и хронических неинфекционных заболеваний кожи. Доказано, что снижение микробного разнообразия и возрастание численности патогенных микроорганизмов способствуют развитию различных острых и хронических заболеваний кожи. Понимание роли комменсальных микроорганизмов и изучение влияния факторов, приводящих к ухудшению количественного и качественного состава микробиома кожи, должно способствовать формированию в сознании врачей и населения изменений в отношении роли микроорганизмов в обеспечении здоровья и снижению неоправданного использования антисептических и антибактериальных препаратов в популяции.



Поступила / Received 19.09.2019
Отрецензирована / Review 10.10.2019
Принята в печать / Accepted 15.10.2019

Список литературы / References

1. Sender R., Fuchs S., Milo R. Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body. *PLoS Biol.* 2016;14(8):e1002533. doi: 10.1371/journal.pbio.1002533.
2. Grice E.A., Kong H.H., Renaud G., Young A.C., NISC Comparative Sequencing Program, Bouffard G.G., Blakesley R.W., Wolfsberg T.G., Turner M.L., Segre J.A. A diversity profile of the human skin microbiota. *Genome Res.* 2008;18(7):1043-1050. doi: 10.1101/gr.075549.107.
3. Dominguez-Bello M.G., Costello E.K., Contreras M., Magris M., Hidalgo G., Fierer N., Knight R. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010;107(26):11971-11975. doi: 10.1073/pnas.1002601107.
4. Capone K.A., Dowd S.E., Stamatias G.N., Nikolovski J. Diversity of the human skin microbiome early in life. *J Invest Dermatol.* 2011;131(10):2026-2032. doi: 10.1038/jid.2011.168.
5. Giacomoni P.U., Mammon T., Teri M. Gender-linked differences in human skin. *J Dermatol Sci.* 2009;55(3):144-149. doi: 10.1016/j.jdermsci.2009.06.001.
6. Sander M.A., Sander M.S., Isaac-Renton J.L., Croxson M.A. The Cutaneous Microbiome: Implications for Dermatology Practice. *J Cutan Med Surg.* 2019;23(4):436-441. doi: 10.1177/1203475419839939.
7. Pammi M., O'Brien J.L., Ajami N.J., Wong M.C., Versalovic J., Petrosino J.F. Development of the cutaneous microbiome in the preterm infant: A prospective longitudinal study. *PLoS One.* 2017;12(4):e0176669. doi: 10.1371/journal.pone.0176669.
8. Grice E.A., Segre J.A. The skin microbiome. *Nat Rev Microbiol.* 2011;9(9):244-253. doi: 10.1038/nrmicro2537.
9. Gao Z., Tseng C.H., Pei Z., Blaser M.J. Molecular analysis of human forearm superficial skin bacterial biota. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007;104(29):2927-2932. doi: 10.1073/pnas.0607077104.
10. Capone K.A., Dowd S.E., Stamatias G.N., Nikolovski J. Diversity of the human skin microbiome early in life. *J Invest Dermatol.*

- 2011;131(10):2026–2032. doi: 10.1038/jid.2011.168.
11. Grice E.A., Kong H.H., Conlan S., Deming C.B., Davis J., Young A.C.; NISC Comparative Sequencing Program, Bouffard G.G., Blakesley R.W., Murray P.R., Green E.D., Turner M.L., Segre J.A. Topographical and temporal diversity of the human skin microbiome. *Science*. 2009;324(5931):1190–1192. doi: 10.1126/science.1171700.
 12. Costello E.K., Lauber C.L., Hamady M., Fierer N., Gordon J.I., Knight R. Bacterial community variation in human body habitats across space and time. *Science*. 2009;326(5960):1694–1697. doi: 10.1126/science.1177486.
 13. Jo J.H., Kennedy E.A., Kong H.H. Topographical and physiological differences of the skin microbiome in health and disease. *Virulence*. 2017;8(3):324–333. doi: 10.1080/21505594.2016.1249093.
 14. Jo J.H., Deming C., Kennedy E.A., Conlan S., Polley E.C., Ng W.I.; NISC Comparative Sequencing Program, Segre J.A., Kong H.H. Diverse human skin fungal communities in children converge in adulthood. *J Invest Dermatol*. 2016;136(12):2356–2363. doi: 10.1016/j.jid.2016.05.130.
 15. Fierer N., Hamady M., Lauber C.L., Knight R. The influence of sex, handedness, and washing on the diversity of hand surface bacteria. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008;105(46):17994–17999. doi: 10.1073/pnas.0807920105.
 16. Nakatsuji T., Chiang H.I., Jiang S.B., Nagarajan H., Zengler K., Gallo R.L. The microbiome extends to subepidermal compartments of normal skin. *Nat Commun*. 2013;4(4):1431. doi: 10.1038/ncomms2441.
 17. Prast-Nielsen S., Tobin A.M., Adamzik K., Powles A., Hugerth L.W., Sweeney C., Kirby B., Engstrand L., Fry L. Investigation of the skin microbiome: swabs vs. biopsies. *Br J Dermatol*. 2019;28. doi: 10.1111/bjd.17691.
 18. Byrd A.L., Belkaid Y., Segre J.A. The human skin microbiome. *Nat Rev Microbiol*. 2018;16(3):143–155. doi: 10.1038/nrmicro.2017.157.
 19. Foulongne V., Sauvage V., Hebert C., Dereure O., Cheval J., Gouilh M.A., Pariente K., Segondy M., Burguière A., Manuguerra J.-C., Caro V., Eloit M. Human skin microbiota: high diversity of DNA viruses identified on the human skin by high throughput sequencing. *PLoS One*. 2012;7(6):e38499. doi: 10.1371/journal.pone.0038499.
 20. Oh J., Byrd A.L., Deming C., Conlan S., NISC Comparative Sequencing Program, Kong H.H., Segre J.A. Biogeography and individuality shape function in the human skin metagenome. *Nature*. 2014;514(7520):59–64. doi: 10.1038/nature13786.
 21. Wylie K.M., Mihindukulasuriya K.A., Zhou Y., Sodergren E., Storch G.A., Weinstock G.M. Metagenomic analysis of doublestranded DNA viruses in healthy adults. *BMC Biol*. 2014;12(7):71. doi: 10.1186/s12915-014-0071-7.
 22. Grice E.A. The intersection of microbiome and host at the skin interface: genomic- and metagenomic-based insights. *Genome Res*. 2015;25(10):1514–1520. doi: 10.1101/gr.191320.115.
 23. Dréno B., Aravitskaia E., Berardesca E., Gontijo G., Sanchez V.M., Xiang L.F., Martin R., Bieber T. Microbiome in healthy skin, update for dermatologists. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(12):2038–2047. doi: 10.1111/jdv.13965.
 24. Tomi N.S., Kränke B., Aberer E. Staphylococcal toxins in patients with psoriasis, atopic dermatitis, and erythroderma, and in healthy control subjects. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53(6):67–72. doi: 10.1016/j.jaad.2005.02.034.
 25. Salava A., Lauerma A. Role of the skin microbiome in atopic dermatitis. *Clin Transl Allergy*. 2014;4(4):33. doi: 10.1186/2045-7022-4-33.
 26. Sanchez D.A., Nosanchuk J.D., Friedman A.J. The skin microbiome: is there a role in the pathogenesis of atopic dermatitis and psoriasis? *J Drugs Dermatol*. 2015;14(1):127–130. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/25689807>.
 27. Seite S., Bieber T. Barrier function and microbiotic dysbiosis in atopic dermatitis. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2015;8(4):479–483. doi: 10.2147/CCID.S91521.
 28. Williams M.R., Gallo R.L. The role of the skin microbiome in atopic dermatitis. *Current Allergy and Asthma Reports*. 2015;15:65. doi: 10.1007/s11882-015-0567-4.
 29. Zeeuwen P.L., Kleerebezem M., Timmerman H.M., Schalkwijk J. Microbiome and skin diseases. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2013;13(5):514–520. doi: 10.1097/ACI.0b013e328364ebeb.
 30. Nakatsuji T., Chiang H.I., Jiang S.B., Nagarajan H., Zengler K., Gallo R.L. The microbiome extends to subepidermal compartments of normal skin. *Nat Commun*. 2013;4(4):1431. doi: 10.1038/ncomms2441.
 31. Weirich L.S., Dixit S., Farrer A.G., Cooper A.J. The skin microbiome: associations between altered microbial communities and disease. *Australas J Dermatol*. 2015;55(6):268–274. doi: 10.1111/ajd.12253.
 32. Otto M. Staphylococcus epidermidis—the ‘accidental’ pathogen. *Nat Rev Microbiol*. 2009;7(7):555–567. doi: 10.1038/nrmicro2182.
 33. Wang Y., Kuo S., Shu M., Yu J., Huang S., Dai A., Richard L.T., Huang G.C.-M. Staphylococcus epidermidis in the human skin microbiome mediates fermentation to inhibit the growth of Propionibacterium acnes: implications of probiotics in acne vulgaris. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2014;98(4):411–424. doi: 10.1007/s00253-013-5394-8.
 34. Kong H.H., Segre J.A. Skin microbiome: looking back to move forward. *J Invest Dermatol*. 2012;132(3 Pt 2):933–939. doi: 10.1038/jid.2011.417.
 35. Ladizinski B., McLean R., Lee K.C., Elperin D.J., Eron L. The human skin microbiome. *Int J Dermatol*. 2014;53(11):1177–1179. doi: 10.1111/ijd.12609.
 36. Sanford J.A., Gallo R.L. Functions of the skin microbiota in health and disease. *Semin Immunol*. 2013;25(5):370–377. doi: 10.1016/j.smim.2013.09.005.
 37. Holmes A.D., Waite K.A., Chen M.C., Palaniswamy K., Wiser T.H., Draelos Z.D., Rafal E.S., Werschler W.P., Harvey A.E. Dermatological adverse events associated with topical bromonidine gel 0.33% in subjects with erythema of rosacea: a retrospective review of clinical studies. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2015;8(8):29–35.
 38. Shu M., Wang Y., Yu J., Kuo S., Coda A., Jiang Y., Gallo R.L., Huang C.M. Fermentation of Propionibacterium acnes, a commensal bacterium in the human skin microbiome, as skin probiotics against methicillin-resistant Staphylococcus aureus. *PLoS ONE*. 2013;8(8):e55380. doi: 10.1371/journal.pone.0055380.
 39. Christensen G.J., Bruggemann H. Bacterial skin commensals and their role as host guardians. *Benef Microbes*. 2014;5(5):201–215. doi: 10.3920/BM2012.0062.
 40. Kostic A.D., Howitt M.R., Garrett W.S. Exploring host–microbiota interactions in animal models and humans. *Genes Dev*. 2013;27(7):701–718. doi: 10.1101/gad.212522.112.
 41. Lai Y., Cogen A.L., Radek K.A., Park H.J., Macleod D.T., Leichte A., Ryan A.F., Di Nardo A., Gallo R.L. Activation of TLR2 by a small molecule produced by Staphylococcus epidermidis increases antimicrobial defense against bacterial skin infections. *J Invest Dermatol*. 2010;130(12):2211–2221. doi: 10.1038/jid.2010.123.
 42. Wang Z., Macleod D.T., Di Nardo A. Commensal bacteria lipoteichoic acid increases skin mast cell antimicrobial activity against vaccinia viruses. *J Immunol*. 2012;189(15):1551–1558. doi: 10.4049/jimmunol.1200471.
 43. Gallo R.L., Nakatsuji T. Microbial symbiosis with the innate immune defense system of the skin. *J Invest Dermatol*. 2011;131(12):1974–1980. doi: 10.1038/jid.2011.182.
 44. Lai Y., Di Nardo A., Nakatsuji T., Leichte A., Yang Y., Cogen A.L., Wu Z.R., Hooper L.V., Schmidt R.R., von Aulock S., Radek K.A., Huang C.M., Ryan A.F., Gallo R.L. Commensal bacteria regulate Toll-like receptor 3-dependent inflammation after skin injury. *Nat Med*. 2009;15(11):1377–1382. doi: 10.1038/nm.2062.
 45. Cogen A.L., Yamasaki K., Sanchez K.M., Dorschner R.A., Lai Y., Macleod D.T., Torpey J.W., Otto M., Nizet V., Kim J.E., Gallo R.L. Selective antimicrobial action is provided by phenol-soluble modulins derived from Staphylococcus epidermidis, a normal resident of the skin. *J Invest Dermatol*. 2010;130(1):192–200. doi: 10.1038/jid.2009.243.
 46. Salava A., Lauerma A. Role of the skin microbiome in atopic dermatitis. *Clin Transl Allergy*. 2014;4(4):33. doi: 10.1186/2045-7022-4-33.
 47. Kong H.H., Oh J., Deming C., Conlan S., Grice E.A., Beatson M.A., Nomikos E., Polley E.C., Komarow H.D., NISC Comparative Sequence Program, Murray P.R., Turner M.L., Segre J.A. Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. *Genome Res*. 2012;22(5):850–859. doi: 10.1101/gr.131029.111.
 48. Byrd A.L., Deming C., Cassidy S.K.B., Harrison O.J., Weng-lan Ng, Conlan S., NISC Comparative Sequencing Program, Belkaid Y., Segre J.A., Kong H.H. Staphylococcus aureus and Staphylococcus epidermidis strain diversity underlying pediatric atopic dermatitis. *Sci Transl Med*. 2017; 9(397). doi: 10.1126/scitranslmed.aal4651.
 49. Nakatsuji T., Gallo R.L. 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.
 50. Spaulding A.R., Salgado-Pabon W., Kohler P.L., Horswill A.R., Leung D.Y., Schlievert P.M. Staphylococcal and streptococcal superantigen exotoxins. *Clin Microbiol Rev*. 2013;26(4):422–447. doi: 10.1128/CMR.00104-12.
 51. Nakagawa S., Matsumoto M., Katayama Y., Oguma R., Wakabayashi S., Nygaard T., Saijo S., Inohara N., Otto M., Matsue H., Núñez G., Nakamura Y. Staphylococcus aureus Virulent PSMalpha Peptides Induce Keratinocyte Alarmin Release to Orchestrate IL-17-Dependent Skin Inflammation. *Cell Host Microbe*. 2017;22(6):667–677. doi: 10.1016/j.chom.2017.10.008.
 52. Liu H., Archer N.K., Dillen C.A., Wang Y., Ashbaugh A.G., Ortines R.V., Kao T., Lee S.K., Cai S.S., Miller R.J., Marchitto M.C., Zhang E., Riggins D.P., Plaut R.D., Stibitz S., Geha R., Miller L.S. Staphylococcus aureus Epicutaneous Exposure Drives Skin Inflammation via IL-36-Mediated T Cell Responses. *Cell Host Microbe*. 2017;22(6):653–666 e655. doi: 10.1016/j.chom.2017.
 53. Williams M.R., Nakatsuji T., Sanford J.A., Vrbanc A.F., Gallo R.L. Staphylococcus aureus Induces Increased Serine Protease Activity in Keratinocytes. *J Invest Dermatol*. 2017;137(3):377–384. doi: 10.1016/j.jid.2016.10.008.
 54. Fahlén A., Engstrand L., Baker B.S., Powles A., Fry L. Comparison of bacterial microbiota in skin biopsies from normal and psoriatic skin. *Arch Dermatol Res*. 2012;304(1):15–22. doi: 10.1007/s00403-011-1189-x.
 55. Gomez-Moyano E., Crespo-Erchiga V., Martínez-Pilar L., Godoy Diaz D., Martínez-García S., Lova

- Navarro M., Vera Casaño A. Do *Malassezia* species play a role in exacerbation of scalp psoriasis? *J Mycol Med.* 2014;24(2):87-92. doi:10.1016/j.mycmed.2013.10.007.
56. Fitz-Gibbon S., Tomida S., Chiu B.H., Nguyen L., Du C., Liu M., Elashoff D., Erfe M.C., Loncaric A., Kim J., Modlin R.L., Miller J.F., Sodergren E., Craft N., Weinstock G.M., Li H. *Propionibacterium acnes* strain populations in the human skin microbiome associated with acne. *J Invest Dermatol.* 2013;133(9):2152-2160. doi: 10.1038/jid.2013.21.
57. Xu H., Li H. Acne, the Skin Microbiome, and Antibiotic Treatment. *Am J Clin Dermatol.* 2019;20(3):335-344. doi: 10.1007/s40257-018-00417-3.
58. Lise M., Mayer I., Silveira M. Use of probiotics in atopic dermatitis *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2018;64(11):997-1001. doi: 10.1590/1806-9282.64.11.997.
59. Pringsheim E.G. The Vitreoscillaceae: a family of colorless, gliding, filamentous organisms. *J Gen Microbiol.* 1951;5:124-149. doi: 10.1099/00221287-5-1-124.
60. Mahe Y.F., Perez M.-J., Tacheau C., Fanchon C., Martin R., Rousset F., Seite S. A new Vitreoscilla filiformis extract grown on spa water enriched medium activates endogenous cutaneous anti-oxidant and antimicrobial defenses through a potential Toll-like receptor 2/protein kinase C, zeta transduction pathway. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2013;6(1):191-196. doi: 10.2147/CCID.S47324.
61. Gueniche A., Knaudt B., Schuck E., Volz T., Bastien P., Martin R., Röcken M., Breton L., Biedermann T. Effects of nonpathogenic gram-negative bacterium Vitreoscilla filiformis lysate on atopic dermatitis: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study. *Br J Dermatol.* 2008;159(6):1357-1363. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08836.x.

Информация об авторах:

Захарова Ирина Николаевна, д.м.н., профессор, заслуженный врач России, заведующая кафедрой педиатрии с курсом поликлинической педиатрии им. Г.Н. Сперанского, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1.

Касьянова Анна Николаевна, ассистент кафедры факультетской педиатрии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310

Information about the authors:

Irina N. Zakharova, Dr. of Sci. (Med), Professor, Honored Doctor of Russia, Head of the Department of Pediatrics with the course of polyclinic pediatrics named after G.N. Speransky, Federal State Educational Institution of Additional Professional Education «Russian Medical Academy of Continuing Professional Education» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia

Anna N. Kas'yanova, Assistant of the Department of Pediatrics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Stavropol State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 310 Mira str., Stavropol, 355017, Russia