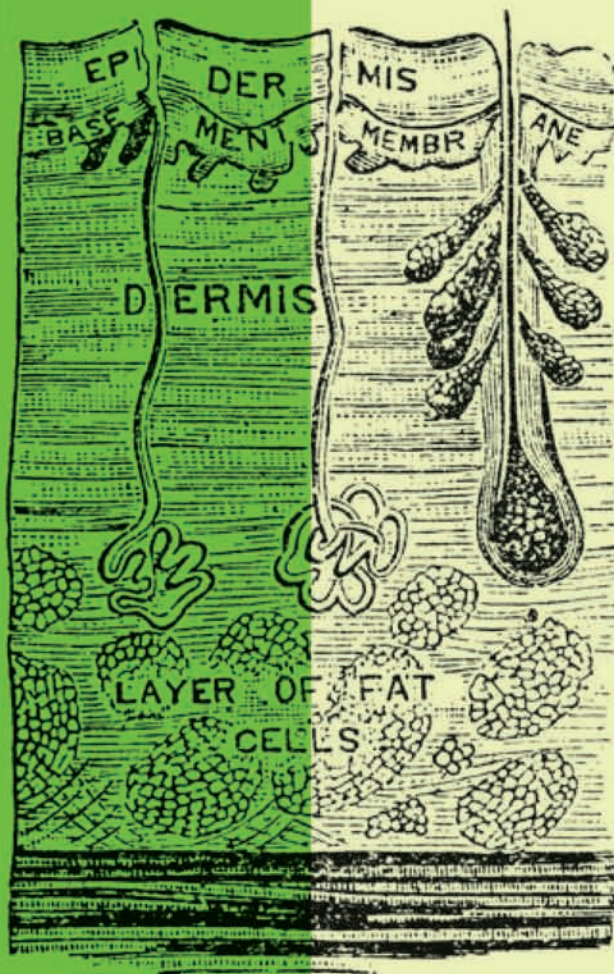


ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ 2020



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

Práctica clínica

Universidad Médica Estatal de los Urales del Sur

Rusia

Microbiota cutánea desde el punto de vista de la medicina fundamental

OI Letiaeva, Dr.habil., Profesor

*En este artículo se muestra una visión moderna del microbioma cutáneo y su importancia en la patología de diferentes dermatitis. En particular, se subrayó la participación de *Staphylococcus aureus* en el inicio y mantenimiento de la inflamación en la dermatitis atópica, así como el papel de los hongos lipofílicos de *Malassezia* en la patogenia de la dermatitis seborreica y foliculitis. Se discuten nuevas oportunidades de corrección de la microbiocenosis cutánea. Se aducen datos de estudios clínicos propios.*

Palabras clave: *microbioma cutáneo, Staphylococcus aureus, Malassezia, piritionato de zinc activado.*

El microbioma y su papel en el desarrollo de enfermedades de la piel

Un “Proyecto de Microbioma Humano” internacional que tiene como objetivo la mejora de la salud mediante el control y manipulación del microbioma humano se convirtió en uno de los logros fundamentales de la medicina a principios del siglo XXI .

Desde el punto de vista de la medicina moderna, el microbioma es comparable al reservorio de genes humanos y su coexistencia es el resultado de la evolución conjunta [1]. El desarrollo del eje “microbiota - intestinos - cerebros” comienza durante un período prenatal y presenta una matriz dinámica de tejidos y órganos que interactúan de manera complicada y multidireccional para mantener la homeostasis. Los cambios en la microbiota pueden dar lugar a una amplia gama de efectos fisiológicos y conductuales, incluida la activación

del eje hipotalámico-pituitario-suprarrenal y la influencia sobre la actividad de los sistemas neuromediadores y la función inmunitaria [2]. Microbial comunidad en la piel superficie debe estar en una condición ideal para proporcionar una regulación eficaz de la tolerancia inmune que permite evitar infiltraciones patógenos. La incapacidad para mantener relaciones equilibradas entre los microbios y el macroorganismo se convierte en una de las causas de la mayoría de las enfermedades cutáneas, incluidas las crónicas[2]. Un correcto desarrollo de las células inmunes en las primeras etapas de la ontogénesis juega el papel principal para la salud durante toda la vida. Una generación predominante de células linfoides innatas (antígeno linfocítico cutáneo ILC1) programadas durante el desarrollo ayuda a regular una colonización temprana de la microbiota cutánea en las etapas perinatales [3]. Un FUNCIONAMIENTO de las células inmunes específicas del tejido en las etapas neonatales es esencial para solucionar la homeostasis inmune del tejido local. Un experimento en ratones recién nacidos ha demostrado que las NK1 + ILC1 regulan en la piel una correcta colonización de la microbiota y controlan un patógeno potencial *Pseudomonas aeruginosa* [4].

En los últimos años se recibió información sobre la influencia de la comunidad microbiana en los sistemas inmunológico adaptativo e innato en pacientes con dermatitis atópica (DA), psoriasis, acné, dermatitis seborreica y otras enfermedades de la piel [5-9]. En particular, está comprobado que las cepas con actividad antimicrobiana se encuentran a menudo en pacientes sin DA, péptidos antimicrobianos desconocidos antes, producidos por algunas especies de CoNS como *S. epidermidis* y *S. hominis* son específicos de la cepa, potentes, suprimen selectivamente el crecimiento de *S. aureus* y trabajar de forma sinérgica con el péptido antimicrobiano humano LL-37 [9, 10].

En pacientes con DA, las cepas con actividad antimicrobiana en la piel se encuentran significativamente menos que en personas sanas y su aparición se correlaciona con la colonización por *Staphylococcus aureus* [11, 12].

Se ofreció un dispositivo seguro y disponible para el protocolo de la práctica clínica de todo el análisis metagenómico del genoma en un nuevo estudio de un grupo internacional de científicos. A través de su uso se descubrió la diferencia entre el microbioma de piel atópica y el de piel sana: concentración

de *Streptococcus* y *Gemella* y ausencia de *Demacoccus* .

Los resultados de los experimentos en los queratinocitos y células dendríticas a partir de monocitos recibidas demuestran que una respuesta inmune en *S. aureus* y *S. epidermidis* deviene en personas saludables y no saludables.

Las diferencias se notan aquí en la respuesta inmune innata con interleucina 1 (IL-1) así como en adaptativa, en presencia de T-helpers. La presencia de la bacteria se combina con la alteración de la comunidad eucariota y el cambio funcional en el patrón genético de un microbioma articular que produce sequedad severa y alcalinización de la piel en la dermatitis atópica. Eso nuevamente estimula el crecimiento de la población de patógenos y las inflamaciones. Por tanto, una relación desordenada entre el sistema inmunológico, las comunidades microbianas y el microambiente en la superficie de la piel aumenta el desequilibrio del sistema y provoca el agravamiento de la dermatitis atópica [11, 13].

Factores que influyen en el microbioma de la piel

Es evidente que los factores exógenos y endógenos influyen en el estado del microbioma cutáneo. El pH de la piel juega aquí un papel importante. Si los indicadores de pH son 4-6, entonces el pH interno es 7-9, que está cerca de neutral. Esto implica un fuerte aumento de 2-3 unidades entre los indicadores de la epidermis y la dermis. Los indicadores de pH más altos se asocian con la colonización por *Propionibacterium* y *Staphylococcus*. Una flora cutánea normal crece en ambientes ácidos, mientras que la densidad de población patógena aumenta en un ambiente neutro [5, 6, 10].

La penetración corneal depende de su capacidad hidrófoba, la distribución de lípidos y su organización en bicapas laminares. Dos fermentos clave involucrados en el procesamiento de lípidos: la β - glucocerebrosidasa y la esfingomielinasa ácida, también participan en la síntesis de ceramidas, componentes cruciales de la penetración corneal. El mantenimiento del ambiente ácido en la capa corneal previene el desarrollo de dermatitis atópica inducida por hapteno. Una reducción del indicador de pH previene la displasia epidérmica, reduce la eosinofilia y normaliza las estructuras de la epidermis. La presentación de "brechas fisiológicas" en la barrera ácida depende de la zona de la piel.

Especialmente en lo que se refiere a los espacios de la red y los grandes pliegues de la piel: axilar, inguinal, inframamario, donde los valores del pH son más altos que en otras partes de la piel. La dermicidina, un péptido antimicrobiano que se encuentra en el sudor, tiene actividad antimicrobiana frente a diferentes microorganismos patógenos. Cuando *S. aureus* se incubaba en una séptima fracción de sudor que contiene dermicidina y un regulador de pH 5,5, el efecto antibacteriano supera el 90% mientras que en un regulador de pH 6,5 desciende al 60% [14, 15].

Hoy en día se presta una atención significativa al exposoma como una de las causas de los procesos disbióticos en la piel. La radiación de onda corta de la luz visible de los teléfonos inteligentes y tabletas aumenta la extensión de *S. aureus* y el desequilibrio de la microflora de la piel. Los rayos ultravioleta A y B también influyen en la composición del microbioma de la piel en cantidad y calidad. Los cambios en el microbioma ocurren después de cada dosis de exposición y continúan al menos 24 horas después. Los estudios demuestran que los diferentes microorganismos ejercen una influencia distinta en la condición de la piel por la radiación UV. Las familias de *cyanobacterias* producen conexiones capaces de irritar la piel y provocar roturas. *Lactobacilos*, en cambio, mantienen la piel sana y muestran una actividad inflamatoria. Además, son capaces de reducir la influencia negativa de la radiación UV sobre la piel [16].

El jabón antibacteriano, los antibióticos tópicos y perorales que afectan al microbioma de la piel pueden estimular la colonización de microorganismos patógenos y favorecer la formación de biopelículas [9]. Debido a esto, *S. aureus* coloniza rápidamente las glándulas ecrinas e influye en la secreción de citocinas por los queratinocitos provocando la diferenciación y apoptosis de las estas últimas. La inducción de la liberación de IL-1 α e IL-36 por los queratinocitos y la síntesis de IL-17 con defecto de reducción de los niveles de IL-1 α e IL-36 conducen a una disminución de la actividad de reacción inflamatoria local y a la ineficacia de la inflamación inducida por estafilococos. La adhesión a la piel, la invasión de tejidos, la resistencia a la fagocitosis y la supervivencia dentro de los fagocitos, la secreción de hemolisinas, lipasa, desoxirribonucleasa, estafiloquinasa, coagulasa y la creación de superantígenos también se consideran efectos biológicos de *S. aureus* [12, 14, 15].

Dermatitis atópica

El papel de *S. aureus* en la patogenia de la dermatitis atópica es innegable. Este tipo de bacteria predomina en el agravamiento de la enfermedad. Un efecto negativo de *S. aureus* está relacionado con la actividad proteolítica y la capacidad de romper una barrera cutánea multicomponente, activación de células T, estimulación de la desgranulación de basófilos y producción de mastocitos e inmunoglobulina E (IgE).

Cuando las zonas predominantemente afectadas son las zonas vellosas de la cabeza y el cuello (una forma de DA bastante difícil de curar), el papel principal en el inicio de la enfermedad recae en los alérgenos de *Malassezia*. Por tanto, se encontró un hilo que conecta la reacción de hipersensibilidad de tipo 1 y los antígenos de *Malassezia*. *M. globosa* (MGL_1304) y sus homólogos de *M. sympodialis* (Mala s 8) y *M. restricta* (Mala r 8) resultaron implicados en la patogénesis de la dermatitis de cabeza y cuello y mostraron una actividad diferente en la liberación de histamina [17].

Las proteínas de *Malassezia* se pueden encontrar en el sudor, por lo que a la enfermedad le sigue la transpiración (la llamada "alergia al sudor"). Se nota afectación eritematosa de la piel de párpados, frente y cuello.

A veces, los cambios recuerdan la urticaria [17, 18]. Un indicador de pH más alto puede favorecer la liberación del alérgeno *Malassezia*, que es común en pacientes con dermatitis atópica. Además, se encuentran anticuerpos IgE contra *Malassezia* en aproximadamente el 27% de los niños y el 65% de los adultos con DA [17, 18].

Las citocinas antiinflamatorias y los anticuerpos IgE específicos de *Malassezia* se producen a través de la activación de células B dependientes de células T, así como a través de células dendríticas y mastocitos, lo que conduce a la inflamación de la piel. Una interacción entre *Malassezia* y el sistema inmunológico de la piel puede ser tanto humoral como mediada por células. Eso agrava las inflamaciones cutáneas ya existentes [19, 20].

Hoy en día se conocen 17 tipos de levaduras *Malassezia*. Forman parte de un microbioma cutáneo normal. Sin embargo poseen un potencial patógeno y la

capacidad de provocar enfermedades de la piel por activación del sistema inmune que se notificó no sólo en DA sino también en la dermatitis seborreica o cromofitosis y por la colonización de unidades pilosebáceas por grandes cantidades de levaduras *Malassezia* como en la foliculitis causada por *Malassezia* [21-23].

Malassezia interactúa con casi todos los componentes de la piel de una epidermis normal (queratinocitos, células de Langerhans y melanocitos), así como con el sistema inmunológico del huésped de forma inmediata y / o mediante mediadores químicos [23].

La presencia de diferentes tipos de *Malassezia* depende de los lípidos exógenos siempre que todos ellos, excepto *M. pachydermatis*, no tengan genes de síntesis de ácidos grasos. También hay una correlación entre la diversidad de las especies y el lugar anatómico. La diversidad de especies y el potencial patógeno de las levaduras varían según la enfermedad (dermatitis de cabeza y cuello o seborreica, tiña versicolor y foliculitis). Las enfermedades causadas por *Malassezia* se tratan con productos antifúngicos. Cuando hay síntomas de inflamación, se agrega terapia antiinflamatoria [18, 23, 24].

Dermatitis seborreica

La dermatitis seborreica: una dermatosis inflamatoria en lugares con una alta concentración de glándulas sebáceas también es un problema importante en la dermatología moderna. La prevalencia de la enfermedad es notablemente mayor en pacientes con VIH, enfermedad de Parkinson y traumatismo de la médula espinal [9]. Existen factores predisponentes como inmunosupresión, diabetes, neoplasias hematológicas , oclusión e hiperhidrosis. No hay dudas del crecimiento de las levaduras *Malassezia* en la patogenia de la dermatitis seborreica. *M. furfur* aislado del foco de la enfermedad produce in vitro considerablemente más sustancias biológicamente activas de esta índole que las cepas aisladas de una piel sana.

Sustancias como indirrubina, 6-formilindolo [3,2-b] carbazol (FICZ), indolo [3,2-b] carbazol (ICZ), malassezina y pitiriacitrina se encuentran en la piel con dermatitis seborreica y corresponden a las principales ligandos populares de los receptores acrílicos de carbohidratos [21, 22]. La indirrubina se utiliza en el

tratamiento de la psoriasis como marcador de su significado clínico. Continúan los estudios clínicos en los que se evalúan los ligandos de los receptores de carbohidratos acrílicos que se utilizan localmente para la terapia de la dermatitis seborreica [25]. Durante su ciclo de vida, *Malassezia* libera ácidos grasos libres y peróxido de escualeno que provocan daño e irritación de la barrera cutánea.

La dermatitis seborreica debe diferenciarse de la sebopsoriasis. Los trastornos en la regulación de la respuesta inmunitaria a los antígenos cutáneos de la microbiota juegan un papel importante en el progreso de la inflamación. La composición de la microbiota cutánea cambia y la concentración de péptidos antimicrobianos aumenta en pacientes con psoriasis. En los focos de psoriasis aumenta el nivel de *Firmicutes* - bacterias grampositivas con una baja concentración de guanina y citosina entre las que se encuentran estafilococos, estreptococos, enterococos, clostridios y lactobacilos. Además, el número de actinobacterias y propionibacterias en pacientes con psoriasis es notablemente menor [26, 27]. Los marcadores inmunohistoquímicos que se ocupan de casos poco claros clínicos y patológicos de sebopsoriasis se utilizan para diferenciar la psoriasis superpuesta y la dermatitis seborreica (sebopsoriasis). Los pacientes con dermatitis seborreica y psoriasis no tienen loci comunes de sensibilidad [21].

Foliculitis causadas por *Malassezia*

Malassezia es responsable de la progresión de las foliculitis. Más a menudo *M. globosa* (83,9%), *M. sympodialis* (12,9%) y *M. furfur* (3,2%) asociado con dicha patología. A continuación se observa una alta variación genética de *M. globosa* [9, 23]. *Malassezia*: la foliculitis puede diagnosticarse como acné o foliculitis bacteriana, especialmente en adolescentes, aunque en ese caso no hay comedones, mientras que un síntoma común es el prurito [9, 17]. En la foliculitis, *Malassezia* penetra en el complejo pilosebáceo. Ahí se ve un patrón reticular de bloqueo por queratina que conduce a la dilatación folicular, rotura en la pared folicular, formación de una mezcla de infiltrados inflamatorios de neutrófilos, linfocitos e histiocitos en dermis y la inflamación clínica [23].

Casi en todos los estados patológicos, enterotoxinas de *S. aureus* y actividad enzimática de *Malassezia spp.* inhiben la apoptosis de las células de infiltrado

inflamatorio (CLA + - linfocitos T en primer lugar) lo que provoca la cronificación de la inflamación [3, 6, 12, 15, 20].

Piritionato de zinc activado

El piritionato de zinc activado es el ingrediente principal de un producto antiinflamatorio Skin-cap sin n-esteroides. Reduce la colonización en la piel de *M.furfur* y otros hongos, así como de *S. aureus* . El uso de Skin-cap alivia el picor de piel, reduciendo la actividad del proceso cutáneo y la necesidad de medicamentos tópicos y antihistamínicos [28, 29].

Skin-cap casi no se absorbe en la superficie de la piel, no tiene un efecto citostático, ni influye en la síntesis del ADN. Se conecta con los fosfolípidos, rompe la permeabilidad de la membrana y disminuye el nivel de trifosfato de adenosina. La alteración de los principales procesos de fermentación en las membranas conduce a la destrucción de bacterias (estreptococos, estafilococos, *Pseudomonas aeruginosa*, *E. coli* y bacteria *Proteus*) y hongos (*Malassezia spp.*, *Candida spp.*) [28, 29].

En un estudio realizado por M.Park y coautores, el piritionato de zinc aumentó la actividad fagocítica de los macrófagos y mejoró significativamente los niveles de zinc celular y ligeramente - de cobre celular. También inhibió la función mitocondrial y la síntesis de grupos de Fe-S en *M. restricta* y redujo la expresión de lipasa [30].

El piritionato de zinc activado puede utilizarse en la corrección cutánea del microbioma en diferentes dermatosis inflamatorias donde el desequilibrio de la microbiocenosis juega un papel importante en su patogénesis (psoriasis, dermatitis atópica y dermatitis seborreica). Como se mencionó anteriormente, el medicamento piritionato de zinc activado posee una actividad antiinflamatoria, antifúngica y antimicrobiana. Su singular mecanismo de acción permite evitar una sensibilidad extra o formación de resistencia de los microorganismos.

Skin-cap se produce en las siguientes formas médicas: crema, champú, aerosol y también como producto cosmético: gel de ducha. El elección de una forma médica depende de la gravedad de la enfermedad.

Junto con el piritionato de zinc activado en la composición de la crema de Skin-cap entra diestearato de poligliceril - componente emulsionante, hidratante y calmante, isopropil palmitato - posee una acción calmante, cocoato de sacarosa - emoliente hidrófilo, glicerol - calmante y dermatoprotector con propiedades higroscópicas y lubricantes que activa procesos de intercambio en la piel, metil dextrosa y éster de macrogol-20 - humectante, acondicionador de la piel y emoliente . El producto tiene un agradable olor, no deja manchas en la ropa y es de fácil aplicación lo que le da una alta aceptación por parte del paciente. Otras ventajas son que es adecuado para niños a partir de 1 año y para todas las partes del cuerpo sin limitaciones de tamaño de área [31].

Uso clínico

Caso clínico 1. Un paciente de 10 años K. estaba bajo supervisión médica. En la primera visita se quejaba sobre un picor constante y escamas gruesas en el cuero cabelludo. En la historia de la presente enfermedad se afirmó que el paciente padecía la enfermedad desde los dos años. Durante 8 años se aplicaron aceite sobre las costras y quitarlas. Los antecedentes familiares por parte del linaje materno: tenía eccema y rinitis alérgica. En el examen: la enfermedad estaba estendida. La piel del cuerpo estaba seca; había pequeñas erupciones papulares en las curvas de los codos 0,1-0,2 cm. Tenía escamas gruesas de color marrón grisáceo y calvas en las áreas temporales-parietal de la cabeza.

Pic . 1 Paciente K antes de la terapia

Pic 0.2 Paciente K . un mes después de la terapia

Pic 0.3 Paciente K . seis meses después de la terapia

Imagen 4 Paciente B. antes de la terapia

Imagen 5 Paciente B. un mes después de la terapia

Imagen 6 Paciente B. seis meses después de la terapia

Diagnóstico: dermatitis atópica, infantil, forma escamosa-pruriginosa, gravedad media, pitiriasis amiantacea (foto 1).

La terapia indicada fué: diario - emolientes, semanal - fluconazol sistémico 100 mg # 6, tópicamente - champú Skin-cap 2-3 veces por semana y crema Skin-cap dos veces al día durante un mes. Se observó una respuesta significativa en la visita de control en diciembre de 2018, las escamas disminuyeron y se suavizaron, la picazón se redujo marcadamente (fig.2).

El paciente continuó el tratamiento complementario con crema Skin-cap. Tiempo de administración: una vez cada 7 días.

En la imagen 3 del paciente K . seis meses después del inicio de la terapia.

Caso clínico 2. Un paciente B. de 18 años se encontraba bajo supervisión médica. En la primera visita en agosto de 2018 se quejó de erupciones cutáneas en el cuero cabelludo, prurito moderado, descamación de la piel y cambios en la placa ungueal. Los síntomas se habían presentado durante un año. Las erupciones en la línea de crecimiento del cabello aparecieron después de una situación estresante. El paciente aplicó varios champús sin éxito. Aproximadamente seis meses después, notó cambios en la placa de la uña. Sin antecedentes familiares.

En el examen: el proceso patológico se localiza en el área de crecimiento del cabello en la cabeza, principalmente en la línea de crecimiento del cabello, descamación moderada, bordes de placas distintos, forma irregular, rosa brillante. No eran placas planas arriba a 1.0-1. 5 cm con una moderada descamación en las curvas de los codos. La tríada psoriásica fue positiva. Las uñas de los dedos pulgar e índice de ambas manos tenían depresiones en forma de picahielo.

Diagnóstico: psoriasis vulgar en estadio avanzado, psoriasis del cuero cabelludo, psoriasis ungueal (foto 4).

La terapia indicada fué: combinación de dipropionato de betametasona y calcipotriol en gel dos veces al día durante un mes y champú Skin-cap 2-3 veces a la semana. Se logró un efecto clínico positivo en el tratamiento (imagen 5). Debido a que el paciente sufría estrés por su enfermedad y por lo tanto tenía

una fuerte fobia a los esteroides, se le recomendó un tratamiento de apoyo con crema Skin-cap al 0,2% dos veces al día durante un mes y luego una vez al día 2- 3 veces a la semana. En la visita de control a los ocho meses se observó una hiperpigmentación levemente visible (imagen 6). El paciente siguió minuciosamente todas las recomendaciones.



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 атопическом 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 пиритион 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 разнонаправленным 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 поколение врожденных 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 атопическим 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 *Demacoccus*. 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 защелачивание 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 рН кожи. Если рН кожи находится в диапазоне 4–6, рН внутренней среды организма поддерживается в пределах 7–9, то есть близок к нейтральному. Это создает резкий градиент в две-три единицы между рН эпидермиса и дермы. Более высокие значения рН 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 церамидов – критических компонентов барьерной проницаемости. Поддержание кислой среды в роговом слое предотвращает развитие индуцированного гаптенем атопического дерматита. Снижение рН предотвращает эпидермальную гиперплазию тканей, уменьшает эозинофилию и нормализует структуру 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 рН 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 рН 5,5 бактерицидный эффект превышает 90%, в буфере с рН 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 рН, что характерно для пациентов с атопическим 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 атопическом дерматите, но и при себорейном 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-формилндола[3,2-b] карбазол (FICZ), индола[3,2-b] карбазол (ICZ), малассезин и питириацин, 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 себорейного псориаза. 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 псориазических 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 (себорейного дерматита) используют иммуногистохимические маркеры, которые обращаются к клиническим и патологическим нечетким случаям себорейного дерматита.

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

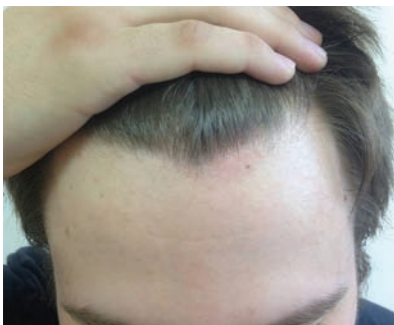


Рис. 5. Пациент Б. через месяц лечения



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