

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1496>

Изменённый микробиом кожи — важнейший признак атопического дерматита

**О.Б. Тамразова^{1,2}, Е.А. Глухова^{1,3}, А.В. Тамразова^{4,5}, Н.Ф. Дубовец¹**¹ Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Российская Федерация² Российский университет дружбы народов, Москва, Российская Федерация³ Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи, Москва, Российская Федерация⁴ Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Российская Федерация⁵ Красногорский кожно-венерологический диспансер, Красногорск, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Прогрессирующий рост заболеваемости атопическим дерматитом среди детей, нарастание персистенции во взрослом возрасте при неизбежном снижении качества жизни пациентов обуславливают актуальность изучения механизмов развития данного заболевания не только для дерматологии, но и всего здравоохранения в целом. Таким образом, возникают предпосылки к появлению новых концепций патогенеза и поиска наиболее эффективных терапевтических возможностей. На данный момент атопический дерматит рассматривают как взаимодействие эндогенных (нарушенный иммунный ответ, недостаточность функции эпидермального барьера) и экзогенных (воздействие аллергенов, химических или физических раздражителей, микроорганизмы) факторов.

Факторы окружающей среды, такие как температура и влажность, генетические особенности организма, использование антибиотиков и соблюдение гигиены, играют решающую роль в поддержании и стабильности микробиома кожи. В норме микробиота кожного покрова образована в основном бактериями рода *Staphylococcus*, *Propionibacterium*, *Corynebacterium* и *Streptococcus*. У пациентов с атопическим дерматитом поражённая кожа колонизирована *Staphylococcus aureus* в 70% случаев, непоражённая кожа — в 39%, что свидетельствует о вторичных причинах иммунного дисбаланса и усиления ксероза кожи. Данный факт обуславливает важность применения базовой терапии, которая, с одной стороны, способствует укреплению эпидермального барьера, с другой — нормализует микробиом кожного покрова, снижая колонизацию золотистого стафилококка.

Нормальный микробиом кожи подавляет активность иммунных воспалительных реакций, регулирует pH, синтез липидов и транэпидермальную потерю воды. Таким образом, нормализация микробиома кожи является залогом успешной терапии и длительной ремиссии атопического дерматита.

Ключевые слова: атопический дерматит; дисбиоз кожи; микробиом; золотистый стафилококк

Для цитирования: Тамразова О.Б., Глухова Е.А., Тамразова А.В., Дубовец Н.Ф. Изменённый микробиом кожи — важнейший признак атопического дерматита // *Российский аллергологический журнал*. 2021. Т. 18. № 4. С. 107–115. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1496>

Altered skin microbiome: The most important symptom of atopic dermatitis

O.B. Tamrazova^{1,2}, E.A. Glukhova^{1,3}, A.V. Tamrazova^{4,5}, N.F. Dubovets¹¹ Moscow's Healthcare Department Children Hospital of Z.A. Bashlyaeva, Moscow, Russian Federation² Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation³ Federal Research Center of Nutrition and Biotechnology, Moscow, Russian Federation⁴ Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russian Federation⁵ Krasnogorsk Dermatovenerologic Dispensary, Krasnogorsk, Russian Federation

ABSTRACT

The progressively increased incidence of atopic dermatitis among children and increased persistence in adulthood, combined with an inevitably decreased quality of life of patients, determine the relevance of studying the development

mechanisms of this disease not only for dermatology but also for the entire health care system. Thus, the prerequisites for the emergence of new pathogenetic concepts and the search for the most effective therapeutic modalities arise. Currently, atopic dermatitis is considered as the interaction of endogenous (impaired immune response and insufficient epidermal barrier function) and exogenous (exposure to allergens, chemical or physical irritants, and microorganisms) factors.

Environmental factors, such as temperature and humidity, genetic makeup, antibiotic use, and good hygiene, play a critical role in skin microbiome maintenance and stability. Normally, the skin microbiota is mainly formed by bacteria of the genus *Staphylococcus*, *Propionibacterium*, *Corynebacterium*, and *Streptococcus*. In 70% of patients with atopic dermatitis, colonization of *Staphylococcus aureus* is observed on the affected skin, whereas on the unaffected skin in 39%, which secondarily contributes to the development of immune imbalance and increased skin xerosis. This fact determines the importance of basic therapy, which, on one hand, helps to strengthen the epidermal barrier, and on the other, normalizes the microbiome of the skin, thereby reducing the colonization of *Staphylococcus aureus*.

The normal skin microbiome suppresses the activity of immune-inflammatory responses and regulates pH, lipid synthesis, and transepidermal water loss. Thus, skin microbiome normalization is the key to successful therapy and long-term remission of atopic dermatitis.

Keywords: atopic dermatitis; skin dysbiosis; microbiome; *Staphylococcus aureus*

For citation: Tamrazova OB, Glukhova EA, Tamrazova AV, Dubovets NF. Altered skin microbiome: The most important symptom of atopic dermatitis. *Russian Journal of Allergy*. 2021;18(4):107–115. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1496>

Статья поступила 09.11.2021
Received: 09.11.2021

Принята к печати 10.12.2021
Accepted: 10.12.2021

Опубликована 22.12.2021
Published: 22.12.2021

Введение

Атопический дерматит (АтД) — это хроническое воспалительное заболевание кожи, неотъемлемыми характеристиками которого являются длительное рецидивирующее течение, наличие зуда, определённая эволютивная динамика, а также наследственная предрасположенность [1].

Согласно эпидемиологическим исследованиям, АтД поражает до 20% детей и 7–14% взрослых [2]. Такое различие в показателях объясняется тем, что из 80% людей с АтД, диагностируемым в первые годы жизни, примерно 60% входят в ремиссию в подростковом возрасте [2]. Многие исследователи отмечают прямую корреляцию между ростом аллергических (атопических) состояний и уровнем социально-экономической жизни населения, поэтому наибольший процент больных АтД наблюдается в высокоразвитых странах Евросоюза и Северной Америки [3]. На сегодняшний день заболеваемость АтД достигла плато в странах с наиболее высокой распространённостью (Великобритания и Новая Зеландия) и начинает прогрессировать в регионах с относительным показателем заболеваемости (страны Латинской Америки и Юго-Восточной Азии), что и формирует мнение об АтД как об актуальной проблеме во всём мире [4].

Патогенез АтД имеет в основе два основных фактора: внутренние, или эндогенные (нарушение целостности кожного барьера, нарушенный иммунный ответ), и внешние, или экзогенные (воздействие аллергенов, физических, химических

или биологических — микроорганизмы), раздражители [5]. Сложное взаимодействие экзогенных и эндогенных факторов патогенеза АтД тесно переплетается с изменённым микробиомом кожного покрова, который, с одной стороны, является следствием функциональной дисфункции кожного барьера, а с другой — сам способствует развитию иммунного дисбаланса и усилению ксероза кожи.

Микробиом кожного покрова: структура, функция, значение

Микробиом здоровой кожи

Кожа — уникальный орган, основной функцией которого является защита организма от негативных факторов внешней среды, что осуществляется за счёт физического (роговые чешуйки, плотные соединения между корнеоцитами в роговом слое), химического (кислая pH, секреция антимикробных пептидов кератиноцитами, эпидермальные липиды, кожное сало, пот) и биологического (комменсальные микроорганизмы кожи, препятствующие росту патогенов либо напрямую, секретируя антимикробные молекулы, либо косвенно, занимая экологическую нишу и конкурируя за ресурсы жизнеобеспечения) барьера [6–8]. А. Marchionini и W. Hausknecht в 1938 году объяснили состав водно-жировой эмульсионной плёнки как смешение секрета потовых эккринных желёз, кожного сала и продуктов жизнедеятельности сапрофитных микроорганизмов [9]. В других исследованиях немаловажную роль в формировании водно-липидной мантии отводят

побочным продуктам кератинизации, эпидермальным липидам и компонентам натурального увлажняющего фактора [10, 11].

Нормальная микробиота кожного покрова в основном образована бактериями рода *Staphylococcus*, *Propionibacterium*, *Corynebacterium* и *Streptococcus* [12, 13]. Независимо от участка кожи и воздействия различных факторов окружающей среды, относительная доля различных видов микроорганизмов, образующих микробиоту кожи, остаётся в значительной степени стабильной на уровне сообщества в течение всей жизни каждого взрослого человека [14]. Для поддержания стабильности микробиома кожи организм включает врождённые механизмы защиты — антимикробные пептиды и другие белковые молекулы, эпидермальные липиды, pH и др. [15]. С другой стороны, микробиом влияет на развитие иммунных реакций в коже, а также регулирует pH, синтез эпидермальных липидов, насыщенность влагой эпидермиса и её трансэпидермальную потерю [16]. Взаимодействие между эпителиальным барьером, иммунной защитой и микробиомом кожи есть ключевая формула для поддержания защитной функции кожи.

Нарушение микробиома кожи при атопическом дерматите

На стабильность микробиома кожи оказывает влияние большое количество факторов — генетических, физических (температура и влажность), поведенческих (гигиена, использование антибиотиков) [17]. Состояние, характеризующееся как дисбиоз (т.е. доминирование микроорганизмов одного вида и уменьшение количества и разнообразия других), может возникнуть под влиянием дисрегуляции взаимодействий вышеперечисленных факторов [8]. Прямое и опосредованное за счёт уменьшения колонизации комменсальной флоры пагубное воздействие патогена приводит к нарушению гемостаза кожи, что служит одной из причин обострения заболевания.

Ещё в 1974 году J.J. Leyden и соавт. [18] отметили увеличенную колонизацию *Staphylococcus aureus* на коже пациентов с АТД. С того времени многочисленные исследования подтверждали важнейшую роль патогенного стафилококка в развитии и поддержании воспаления у данной группы пациентов [19].

Поражённая кожа при АТД чаще, чем непоражённая, заселяется *S. aureus*, что сопровождается резким сокращением микробного разнообразия [19]. По результатам 95 исследований, рассмотренных в крупном метаанализе J.E. Totté и соавт. [20], у 70% пациентов с АТД на поражённой коже и у 39% — на непоражённой коже обнаружена колонизация *S. aureus* (в сравнении с 3% здоровых пациентов, которые являются бессимптомными носителями стафилококка), что позволяет предположить более

глобальную модификацию микробных сообществ и наталкивает на мысль о наличии генетических предпосылок к подобным изменениям.

Большинство изменений в составе микробиоты кожи коррелирует с мутациями в гене филагрина (FLG), что указывает на возможную связь между микробиомом и генетическими особенностями макроорганизма [21]. Дефицит белка филагрина, обусловленный не только нулевыми мутациями FLG, но и гетерозиготными вариантами, способствует развитию выраженного ксероза кожи у пациентов с АТД, что является наиболее доказанным генетическим фактором риска при данном заболевании [22]. Отмечено, что у пациентов с АТД на фоне мутаций FLG, по сравнению с пациентами, у которых не обнаружено данной мутации, наблюдалась более значимая колонизация *S. aureus* даже на неповреждённых кожных участках [21, 22]. В исследованиях Н. Миялович и соавт. [23] и О.М. Fleury и соавт. [24] сообщается, что продукты распада филагрина — уроганиновая (urocaninic acid, UCA) и пирролидонкарбоновая (pyrrolidone carboxylic acid, PCA) кислоты — в физиологических концентрациях оказывают ингибирующее действие на рост *S. aureus*, т.к. снижают pH рогового слоя, подавляют выработку вирулентных белков *S. aureus*, участвующих в колонизации и иммунном уклонении, а также оказывают специфическое антистафилококковое действие, непосредственно ингибируя поверхностный белок стафилококка (IsdA), который способствует бактериальной адгезии к клеткам и способствует выживанию патогенной флоры. Данные исследования позволили прийти к выводу, что различия в качественном и количественном составе микробиома человека во многом зависят от индивидуальных особенностей выработки филагрина, однако не менее значимым является и обратное влияние *S. aureus* на продукцию филагрина. Различные исследования продемонстрировали, что при обострении АТД дифференцировка филагрина нарушается Th2-цитокинами, такими как интерлейкины (interleukin, IL) 4, 13, 31 и 33 [25–27]. Поляризация Th2, вызванная специфическими для АТД патогенами, была доказана Т. Nakatsuji и соавт. [27], которые продемонстрировали, что *S. aureus* был способен вызывать повышенную экспрессию IL-4, IL-13, IL-22 после проникновения через эпидермис. Следовательно, поскольку нарушения микробиома при АТД способны вызывать дисбаланс Th2, то они косвенно могут снижать выработку филагрина.

Плотное сцепление эпидермальных клеток достигается за счёт плотных контактов, адгезивных контактов и десмосом, формируя физический барьер, препятствующий механическому повреждению кожи, проникновению аллергенов и микроорганизмов [28]. Плотные контакты являются барьером, контролирующим проникновение потен-

циально опасных экзогенных молекул в дерму, а их структура включает в себя нити между соседними кератиноцитами, образованными клаудинами, окклюдинами и белками, образующими «каркас» внутриклеточной зоны — ZO (zonula occludens) -1, -2 и -3 [28]. Плотные контакты являются мишенью для микроорганизмов, проникающих через роговой слой. Деградация их компонентов и связанная с этим повышенная проницаемость кожи способствуют обострению АтД. Исследования пациентов с импетиго (поверхностные формы пиодермий) привели к публикации одного из первых отчётов о влиянии *S. aureus* на функцию плотных контактов [29]. Авторы пришли к выводу, что количество ZO-1 и окклюдина снижалось в инфицированных зонах. Способность *S. aureus* к синтезу экзогенных протеаз, разрушающих корнеодесмосомы, приводит к усилению десквамации поверхностных слоёв эпидермиса, что проявляется ксерозом кожи и нарушением её барьерной функции. Кроме того, золотистый стафилококк с помощью дельта-токсина способствует дегрануляции тучных клеток с последующим высвобождением биологически активных веществ (гистамина, брадикинина и др.), в результате чего происходит усиление зуда, приводящего в итоге к дополнительной травматизации кожи пациента [30].

Особое значение в определении вирулентности золотистого стафилококка имеет его способность формировать биоплёнки [31]. Биоплёнка — это бактериальный комплекс, прикрепленный к поверхности кожи и заключенный во внеклеточный полимерный матрикс (полисахариды, внеклеточная ДНК, белки), который даёт возможность микроорганизмам быть более устойчивыми к антибиотикам и неблагоприятным условиям окружающей среды, а также подавлять распознавание иммунной системой хозяина, что при АтД проявляется стойким нарушением микробиома кожи [32]. Патогенная роль стафилококковых биоплёнок для кожного барьера разнообразна [19, 32]. Во-первых, развивающаяся биоплёнка образует непроницаемый барьер, вызывающий гипоксию и последующий апоптоз кератиноцитов. Во-вторых, биоплёнки, заполняющие дефекты кожного покрова при АтД, инфильтрируют протоки эккринных потовых желёз, что приводит к раздражению нервных окончаний и усилению зуда. Суперантигены золотистого стафилококка, синтезирующиеся в большом количестве в биоплёнках, блокируют активность эндогенного кортизола, снижая его противовоспалительную активность. И, наконец, длительное существование биоплёнок *S. aureus* приводит к персистирующей активации врождённого иммунного ответа. Данные изменения способствуют разрушению эпидермального барьера и ухудшению течения заболевания. Таким образом, можно сделать вывод, что колонизация *S. aureus*

является одновременно и причиной, и следствием аллергического воспаления кожи [19].

Базовая терапия, направленная на нормализацию микробиома кожи при атопическом дерматите

Генетический и иммуноиндуцированный дефект эпидермального барьера создаёт предпосылки для колонизации кожи *S. aureus*, который в свою очередь приводит к вторичному снижению защитных свойств кожи: формированию биоплёнок, дисбалансу микробиома с уменьшением видового разнообразия, снижению экспрессии филлагрина, усилению десквамативных процессов и индуцированию воспалительного процесса. Всё перечисленное является дополнительным стимулом для активизации порочного круга патогенеза АтД и обуславливает частое присоединение вторичной инфекции. В клинической практике данный процесс сопровождается шелушением, появлением чётких границ, трещин, жёлтых и геморрагических корочек, а также усилением зуда и мокнутия на фоне существующей эритемы (рис. 1–3). Именно поэтому при выборе стратегии лечения АтД необходимо учитывать не только врождённые характеристики кожи, но и изменения со стороны микробиома. Критическая роль нарушения микробиома кожи при АтД побуждает к поиску методов лечения, которые могли бы восстановить физиологический состав кожной микрофлоры и таким образом привести к длительной ремиссии заболевания.

На сегодняшний день сложно переоценить роль увлажняющих средств в терапии пациентов с АтД. Доказательства данного факта продемонстрированы в исследованиях японских и филиппинских учёных:



Рис. 1. Больной А., 4 года. Атопический дерматит, эритематозно-сквамозная форма, вторичная инфекция. Признаки вторичного инфицирования: усиление зуда и мокнутия, трещины, геморрагические корочки.

Fig. 1. Patient A., 4 years old. Atopic dermatitis, erythematous-squamous form, secondary infection. Signs of secondary infection: increased itching and weeping, cracks, hemorrhagic crusts.



Рис. 2. Больной Г., 3 года. Атопический дерматит, стадия неполной ремиссии, ксероз кожи. Нуммулярная (микробная) экзема. Признаки вторичного инфицирования: жёлтые корочки на фоне бледно-розовой эритемы с чёткими границами овальной формы.

Fig. 2. Patient G., 3 years old. Atopic dermatitis, stage of incomplete remission, skin xerosis. Nummular (microbial) eczema. Signs of secondary infection: yellow crusts against a background of pale pink erythema with clear oval-shaped borders.

пациентам в течение длительного времени (1–4 мес) было рекомендовано наружно использовать 2 раза в день питательные средства (эмоленты, кокосовое масло, простые мази), при этом определяли бактериальный состав микробиома до терапии и по её завершении. Отмечено, что постоянное применение смягчающих средств снижало уровень колонизации *S. aureus* на поражённой коже у младенцев и взрослых с АтД на 50–78%, что подтверждает предположение об их антимикробных свойствах, т.е. регулярное применение эмолентов само по себе помогает справиться с инфицированием кожи [33]. В 2018 г. M. Glatz и соавт. [34] в своём исследовании также продемонстрировали высокую эффективность ежедневных процедур нанесения эмолентов на кожу пациента с АтД. Учёные отметили высокий уровень колонизации *S. aureus* и снижение количества комменсалов (*Staphylococcus epidermidis*, *Corynebacterium spp.*, *Propionibacterium spp.*, *Acinetobacter spp.*, *Gemella spp.*) на коже больных АтД, однако на фоне регулярного использования эмолентов наблюдалось снижение уровня pH кожного покрова, повышение индекса разнообразия Шеннона (отражает видовое разнообразие сообществ микроорганизмов), повышение оценки покрытия, рассчитанной по формуле Чао (экологическая мера общего числа различных бактериальных таксонов) [34].

Согласно консенсусному документу по лечению АтД у взрослых и детей (2018), в качестве базисной терапии необходимо стремиться применять эмоленты «plus», т.е. формулы со смягчающими и увлажняющими свойствами с одновременным противозудным, регенерирующим и противовоспа-



Рис. 3. Больной М., 12 лет. Атопический дерматит, стадия неполной ремиссии, ксероз кожи. Распространённая вторичная инфекция. Признаки вторичного инфицирования: шелушение, усиление зуда.

Fig. 3. Patient M., 12 years old. Atopic dermatitis, stage of incomplete remission, skin xerosis. A common secondary infection. Signs of secondary infection: peeling, increased itching.

лительным действием, способные восстанавливать микробиом кожи [35].

В свете современного понимания значения базовой терапии пациентов с АтД стоит отметить инновационные средства по уходу за кожей больных АтД французского бренда La Roche-Posay линейки Липикар. Бальзам Липикар AP+M относится к эмолентам «plus», который представляет собой липофильный крем, содержащий масло ши, лизат нитчатой бактерии *Vitreoscilla filiformis* (Vf), термальную воду La Roche-Posay и микроресил (microresyl).

Особый интерес в составе эмолента представляет лизат нитчатой бактерии *Vitreoscilla filiformis*, который играет роль пребиотика. Изначально пребиотиками называли неперевариваемые остатки пищи, поступающие в желудочно-кишечный тракт с едой, которые избирательно стимулировали на эпителии кишечника колонизацию определёнными бактериями [36]. В концепции же топической терапии АтД такие вещества поддерживают нормальный состав микробиоты на коже за счёт увеличения числа бактерий-комменсалов. S. Seité и соавт. [37] в двойном слепом рандомизированном исследовании выявили значительное, по сравнению с контрольной группой, снижение индекса SCORAD, уменьшение количества *S. aureus* и увеличение микробного разнообразия кожи у пациентов с АтД через месяц применения эмолента, содержащего пребиотик, изготовленный из выращенной в контролируемой среде непатогенной нитчатой бактерии *Vitreoscilla filiformis*. Результаты этой работы продемонстрировали, что лизат *Vitreoscilla filiformis* способствует снижению контаминации *S. aureus* и нормализует

микробиом, что подтверждается клиническим улучшением течения заболевания.

Другим уникальным компонентом, входящим в состав бальзама, является экстракт натурального происхождения *microgeryl*, полученный из корня японского ландыша. Основной эффект *microgeryl* заключается в подавлении активности формирования биоплёнки *S. aureus*, что делает патоген доступным для факторов естественного иммунитета.

Основу продуктов рассматриваемой линейки составляют физиологические липиды, которые восстанавливают гидролипидный барьер, и термальна вода с нейтральным значением рН, богатая селеном, которая обладает противовоспалительными свойствами, необходимыми для предотвращения развития порочного круга при АТД.

Бальзам способствует снижению уровня колонизации *S. aureus* и формирования биоплёнок, что позволяет использовать средство не только в качестве профилактики обострений, но и как дополнительную терапию при хронических формах АТД с инфицированием, а при регулярном нанесении средства можно предотвратить хронизацию инфекции. Препарат можно считать лидером среди эмолентов «plus» для ухода за атопичной кожей благодаря его уникальному составу, обеспечивающему выраженные противовоспалительный, регенерирующий и антибактериальный эффекты.

Заключение

Целостность эпидермиса, адекватный иммунный ответ и стабильный микробиом кожи — это ключевые факторы поддержания защитной функции кожи. Генетически опосредованный дефект кожного барьера у пациентов с АТД создаёт предпосылки для колонизации эпидермиса *S. aureus*, что приводит к дисбалансу микробиома, персистирующей активности врождённого иммунного ответа и обострению заболевания. Данный факт обуславливает рациональность назначения эмолентов «plus», которые обладают не только смягчающими и увлажняющими свойствами, но и способствуют восстановлению и поддержанию нормального микробиома кожи, повышая тем самым эффективность базисной терапии АТД.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Поисково-аналитическая работа проведена при поддержке компании L'Oréal.

Funding source. The article was written with the support of the company L'Oréal.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи. Компания L'Oréal не принимала участие в подготов-

ке материалов публикации, подборе литературных источников, анализе данных, формировании выводов, редактировании и утверждении статьи.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests. L'Oréal did not participate in the preparation of the publication materials, selection of literature sources, data analysis, formation of conclusions, editing and approval of the article.

Вклад авторов. О.Б. Тамразова — концепция статьи, написание текста статьи; Е.А. Глухова — редактирование текста статьи; А.В. Тамразова, Н.Ф. Дубовец — сбор и обработка литературных данных. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Authors' contribution. O.B. Tamrazova — the concept of the article, text writing; E.A. Glukhova — editing, A.V. Tamrazova, N.F. Dubovets — collection and processing of literature data. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие законных представителей пациентов на публикацию фотографий в Российском аллергологическом журнале.

Consent for publication. Written consent for publication of accompanying images was obtained from patients' legal representatives within the manuscript in Russian Journal of Allergy.

ЛИТЕРАТУРА

1. Frazier W., Bhardwaj N. Atopic dermatitis: diagnosis and treatment // *Am Fam Physician*. 2020. Vol. 101, N 10. P. 590–598.
2. Bylund S., Kobyletzki L.B., Svalstedt M., Svensson A. Prevalence and incidence of atopic dermatitis: a systematic review // *Acta Derm Venereol*. 2020. Vol. 100, N 12. P. adv00160. doi: 10.2340/00015555-3510
3. Nutten S. Atopic dermatitis: global epidemiology and risk factors // *Ann Nutr Metab*. 2015. Vol. 66, Suppl. 1. P. 8–16. doi: 10.1159/000370220
4. Williams H., Stewart A., von Mutius E., et al. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase One and Three Study Groups. Is eczema really on the increase worldwide? // *J Allergy Clin Immunol*. 2008. Vol. 121, N 4. P. 947–954.e15. doi: 10.1016/j.jaci.2007.11.004
5. De la O-Escamilla N.O., Sidbury R. Atopic dermatitis: update on pathogenesis and therapy // *Pediatr Ann*. 2020. Vol. 49, N 3. P. e140–e146. doi: 10.3928/19382359-20200217-01
6. Brandner J.M. Importance of tight junctions in relation to skin barrier function // *Curr Probl Dermatol*. 2016. Vol. 49. P. 27–37. doi: 10.1159/000441541

7. Sanford J.A., Gallo R.L. Functions of the skin microbiota in health and disease // *Semin Immunol.* 2013. Vol. 25, N 5. P. 370–377. doi: 10.1016/j.smim.2013.09.005
8. Edslev S.M., Agner T., Andersen P.S. Skin microbiome in atopic dermatitis // *Acta Derm Venereol.* 2020. Vol. 100, N 12. P. adv00164. doi: 10.2340/00015555-3514
9. Marchionini A., Hausknecht W. Sauremantel der haut und bakterienabwehr. I. Mitteilung. Die regionare verschiedenheit der wasserstoffionenkonzentration der hautoberfläche // *Klin Wochenschr.* 1938. Vol. 17. P. 663–666.
10. Verdier-Sévrain S., Bonté F. Skin hydration: a review on its molecular mechanisms // *J Cosmet Dermatol.* 2007. Vol. 6, N 2. P. 75–82. doi: 10.1111/j.1473-2165.2007.00300.x
11. Nouwen A.E., Karadavut D., Pasmans S.G., et al. Natural moisturizing factor as a clinical marker in atopic dermatitis // *Allergy.* 2020. Vol. 75, N 1. P. 188–190. doi: 10.1111/all.13942
12. Oh J., Byrd A.L., Derming C., et al. Biogeography and individuality shape function in the human skin metagenome // *Nature.* 2014. Vol. 514, N 7520. P. 59–64. doi: 10.1038/nature13786
13. Clausen M.L., Agner T., Lilje B., et al. Association of disease severity with skin microbiome and filaggrin gene mutations in adult atopic dermatitis // *JAMA Dermatol.* 2018. Vol. 154, N 3. P. 293–300. doi: 10.1001/jamadermatol.2017.5440
14. Oh J., Byrd A.L., Park M.; NISC Comparative Sequencing Program. Temporal stability of the human skin microbiome // *Cell.* 2016. Vol. 165, N 4. P. 854–866. doi: 10.1016/j.cell.2016.04.008
15. Egawa G., Kabashima K. Barrier dysfunction in the skin allergy // *Allergol Int.* 2018. Vol. 67, N 1. P. 3–11. doi: 10.1016/j.alit.2017.10.002
16. Blicharz L., Rudnicka L., Czuwara J., et al. The influence of microbiome dysbiosis and bacterial biofilms on epidermal barrier function in atopic dermatitis-an update // *Int J Mol Sci.* 2021. Vol. 22, N 16. P. 8403. doi: 10.3390/ijms22168403
17. Byrd A.L., Belkaid Y., Segre J.A. The human skin microbiome // *Nat Rev Microbiol.* 2018. Vol. 16, N 3. P. 143–155. doi: 10.1038/nrmicro.2017.157
18. Leyden J.J., Marples R.R., Kligman A.M. Staphylococcus aureus in the lesions of atopic dermatitis // *Br J Dermatol.* 1974. Vol. 90, N 5. P. 525–530. doi: 10.1111/j.1365-2133.1974.tb06447.x
19. Di Domenico E.G., Cavallo I., Capitanio B., et al. Staphylococcus aureus and the cutaneous microbiota biofilms in the pathogenesis of atopic dermatitis // *Microorganisms.* 2019. Vol. 7, N 9. P. 301. doi: 10.3390/microorganisms7090301
20. Totté J.E., van der Feltz W.T., Hennekam M., et al. Prevalence and odds of Staphylococcus aureus carriage in atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis // *Br J Dermatol.* 2016. Vol. 175, N 4. P. 687–695. doi: 10.1111/bjd.14566
21. Cabanillas B., Novak N. Atopic dermatitis and filaggrin // *Curr Opin Immunol.* 2016. Vol. 42. P. 1–8. doi: 10.1016/j.coi.2016.05.002
22. Visser M.J., Landeck L., Campbell L.E., et al. Impact of atopic dermatitis and loss-of-function mutations in the filaggrin gene on the development of occupational irritant contact dermatitis // *Br J Dermatol.* 2013. Vol. 168, N 2. P. 326–332. doi: 10.1111/bjd.12083
23. Miajlovic H., Fallon P.G., Irvine A.D., Foster T.J. Effect of filaggrin breakdown products on growth of and protein expression by Staphylococcus aureus // *J Allergy Clin Immunol.* 2010. Vol. 126. P. 1184–1190.e3.
24. Fleury O.M., McAleer M.A., Feuillie C., et al. Clumping factor B promotes adherence of Staphylococcus aureus to corneocytes in atopic dermatitis // *Infect Immun.* 2017. Vol. 85, N 6. P. e00994-16. doi: 10.1128/IAI.00994-16
25. Kim B.S., Choi J.K., Jung H.J., et al. Effects of topical application of a recombinant staphylococcal enterotoxin A on DNCB and dust mite extract-induced atopic dermatitis-like lesions in a murine model // *Eur J Dermatol.* 2014. Vol. 24, N 2. P. 186–193. doi: 10.1684/ejd.2014.2302
26. Simon M. Effects of environmental skin stressors on filaggrin degradation products: importance for eczema // *Br J Dermatol.* 2018. Vol. 179, N 3. P. 560–561. doi: 10.1111/bjd.16822
27. Nakatsuji T., Chen T.H., Two A.M., et al. Staphylococcus aureus exploits epidermal barrier defects in atopic dermatitis to trigger cytokine expression // *J Invest Dermatol.* 2016. Vol. 136, N 11. P. 2192–2200. doi: 10.1016/j.jid.2016.05.127
28. Brandner J.M., Zorn-Kruppa M., Yoshida T., et al. Epidermal tight junctions in health and disease // *Tissue Barriers.* 2015. Vol. 3, N 1-2. P. e974451. doi: 10.4161/21688370.2014.974451
29. Ohnemus U., Kohrmeyer K., Hudek P., et al. Regulation of epidermal tight-junctions (TJ) during infection with exfoliative toxin-negative Staphylococcus strains // *J Invest Dermatol.* 2008. Vol. 128, N 4. P. 906–916. doi: 10.1038/sj.jid.5701070
30. Nakamura Y., Oscherwitz J., Cease K.B., et al. Staphylococcus δ -toxin induces allergic skin disease by activating mast cells // *Nature.* 2013. Vol. 503, N 7476. P. 397–401. doi: 10.1038/nature12655
31. Otto M. Staphylococcal biofilms // *Curr Top Microbiol Immunol.* 2008. Vol. 322. P. 207–228. doi: 10.1007/978-3-540-75418-3_10
32. Flemming H.C., Wingender J., Szewzyk U., et al. Biofilms: an emergent form of bacterial life // *Nat Rev Microbiol.* 2016. Vol. 14, N 9. P. 563–575. doi: 10.1038/nrmicro.2016.94
33. Verallo-Rowell V.M., Dillague K.M., Syah-Tjundawan B.S. Novel antibacterial and emollient effects of coconut and virgin olive oils in adult atopic dermatitis // *Dermatitis.* 2008. Vol. 19, N 6. P. 308–315.
34. Glatz M., Jo J.H., Kennedy E.A., et al. Emollient use alters skin barrier and microbes in infants at risk for developing atopic dermatitis // *PLoS One.* 2018. Vol. 13, N 2. P. e0192443. doi: 10.1371/journal.pone.0192443
35. Wollenberg A., Barbarot S., Bieber T., et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I [published correction appears in *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019. Vol. 33, N 7. P. 1436] // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018. Vol. 32, N 5. P. 657–682. doi: 10.1111/jdv.14891
36. Gueniche A., Knaudt B., Schuck E., et al. 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. Vol. 159, N 6. P. 1357–1363. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08836.x
37. Seité S., Zelenkova H., Martin R. Clinical efficacy of emollients in atopic dermatitis patients — relationship with the skin microbiota modification // *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2017. Vol. 10. P. 25–33. doi: 10.2147/CCID.S121910

REFERENCES

1. Frazier W, Bhardwaj N. Atopic dermatitis: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician.* 2020;101(10):590–598.
2. Bylund S, Kobyletzki LB, Svalstedt M, Svensson A. Prevalence and incidence of atopic dermatitis: a systematic re-

- view. *Acta Derm Venereol.* 2020;100(12):adv00160. doi: 10.2340/00015555-3510
3. Nutten S. Atopic dermatitis: global epidemiology and risk factors. *Ann Nutr Metab.* 2015;66(Suppl 1):8–16. doi: 10.1159/000370220
 4. Williams H, Stewart A, von Mutius E, et al. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase One and Three Study Groups. Is eczema really on the increase worldwide? *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121(4):947–954.e15. doi: 10.1016/j.jaci.2007.11.004
 5. De la O-Escamilla NO, Sidbury R. Atopic dermatitis: update on pathogenesis and therapy. *Pediatr Ann.* 2020;49(3):e140–e146. doi: 10.3928/19382359-20200217-01
 6. Brandner JM. Importance of tight junctions in relation to skin barrier function. *Curr Probl Dermatol.* 2016;49:27–37. doi: 10.1159/000441541
 7. Sanford JA, Gallo RL. Functions of the skin microbiota in health and disease. *Semin Immunol.* 2013;25(5):370–377. doi: 10.1016/j.smim.2013.09.005
 8. Edslev SM, Agner T, Andersen PS. Skin microbiome in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol.* 2020;100(12):adv00164. doi: 10.2340/00015555-3514
 9. Marchionini A, Hausknecht W. Sauremantel der haut und bakterienabwehr. I. Mitteilung. Die regionale verschiedenheit der wasserstoffionenkonzentration der hautoberfläche. *Klin Wochenschr.* 1938;17:663–666.
 10. Verdier-Sévrain S, Bonté F. Skin hydration: a review on its molecular mechanisms. *J Cosmet Dermatol.* 2007;6(2):75–82. doi: 10.1111/j.1473-2165.2007.00300.x
 11. Nouwen AE, Karadavut D, Pasmans SG, et al. Natural moisturizing factor as a clinical marker in atopic dermatitis. *Allergy.* 2020;75(1):188–190. doi: 10.1111/all.13942
 12. Oh J, Byrd AL, Deming C, et al. Biogeography and individuality shape function in the human skin metagenome. *Nature.* 2014;514(7520):59–64. doi: 10.1038/nature13786
 13. Clausen ML, Agner T, Lilje B, et al. Association of disease severity with skin microbiome and filaggrin gene mutations in adult atopic dermatitis. *JAMA Dermatol.* 2018;154(3):293–300. doi: 10.1001/jamadermatol.2017.5440
 14. Oh J, Byrd AL, Park M; NISC Comparative Sequencing Program. Temporal stability of the human skin microbiome. *Cell.* 2016;165(4):854–866. doi: 10.1016/j.cell.2016.04.008
 15. Egawa G, Kabashima K. Barrier dysfunction in the skin allergy. *Allergol Int.* 2018;67(1):3–11. doi: 10.1016/j.alit.2017.10.002
 16. Blicharz L, Rudnicka L, Czuwara J, et al. The influence of microbiome dysbiosis and bacterial biofilms on epidermal barrier function in atopic dermatitis—an update. *Int J Mol Sci.* 2021;22(16):8403. doi: 10.3390/ijms22168403
 17. Byrd AL, Belkaid Y, Segre JA. The human skin microbiome. *Nat Rev Microbiol.* 2018;16(3):143–155. doi: 10.1038/nrmicro.2017.157
 18. Leyden JJ, Marples RR, Kligman AM. Staphylococcus aureus in the lesions of atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 1974;90(5):525–530. doi: 10.1111/j.1365-2133.1974.tb06447.x
 19. Di Domenico EG, Cavallo I, Capitanio B, et al. Staphylococcus aureus and the cutaneous microbiota biofilms in the pathogenesis of atopic dermatitis. *Microorganisms.* 2019;7(9):301. doi: 10.3390/microorganisms7090301
 20. Tótté JE, van der Feltz WT, Hennekam M, et al. Prevalence and odds of Staphylococcus aureus carriage in atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol.* 2016;175(4):687–695. doi: 10.1111/bjd.14566
 21. Cabanillas B, Novak N. Atopic dermatitis and filaggrin. *Curr Opin Immunol.* 2016;42:1–8. doi: 10.1016/j.coi.2016.05.002
 22. Visser MJ, Landeck L, Campbell LE, et al. Impact of atopic dermatitis and loss-of-function mutations in the filaggrin gene on the development of occupational irritant contact dermatitis. *Br J Dermatol.* 2013;168(2):326–332. doi: 10.1111/bjd.12083
 23. Miajlovic H, Fallon PG, Irvine AD, Foster TJ. Effect of filaggrin breakdown products on growth of and protein expression by Staphylococcus aureus. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126:1184–1190.e3.
 24. Fleury OM, McAleer MA, Feuillie C, et al. Clumping factor B promotes adherence of Staphylococcus aureus to corneocytes in atopic dermatitis. *Infect Immun.* 2017;85(6):e00994-16. doi: 10.1128/IAI.00994-16
 25. Kim BS, Choi JK, Jung HJ, et al. Effects of topical application of a recombinant staphylococcal enterotoxin A on DNCB and dust mite extract-induced atopic dermatitis-like lesions in a murine model. *Eur J Dermatol.* 2014;24(2):186–193. doi: 10.1684/ejd.2014.2302
 26. Simon M. Effects of environmental skin stressors on filaggrin degradation products: importance for eczema. *Br J Dermatol.* 2018;179(3):560–561. doi: 10.1111/bjd.16822
 27. Nakatsuji T, Chen TH, Two AM, et al. Staphylococcus aureus exploits epidermal barrier defects in atopic dermatitis to trigger cytokine expression. *J Invest Dermatol.* 2016;136(11):2192–2200. doi: 10.1016/j.jid.2016.05.127
 28. Brandner JM, Zorn-Kruppa M, Yoshida T, et al. Epidermal tight junctions in health and disease. *Tissue Barriers.* 2015;3(1-2):e974451. doi: 10.4161/21688370.2014.974451
 29. Ohnemus U, Kohrmeyer K, Houdek P, et al. Regulation of epidermal tight-junctions (TJ) during infection with exfoliative toxin-negative Staphylococcus strains. *J Invest Dermatol.* 2008;128(4):906–916. doi: 10.1038/sj.jid.5701070
 30. Nakamura Y, Oscherwitz J, Cease KB, et al. Staphylococcus δ -toxin induces allergic skin disease by activating mast cells. *Nature.* 2013;503(7476):397–401. doi: 10.1038/nature12655
 31. Otto M. Staphylococcal biofilms. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2008;322:207–228. doi: 10.1007/978-3-540-75418-3_10
 32. Flemming HC, Wingender J, Szewzyk U, et al. Biofilms: an emergent form of bacterial life. *Nat Rev Microbiol.* 2016;14(9):563–575. doi: 10.1038/nrmicro.2016.94
 33. Verallo-Rowell VM, Dillague KM, Syah-Tjundawan BS. Novel antibacterial and emollient effects of coconut and virgin olive oils in adult atopic dermatitis. *Dermatitis.* 2008;19(6):308–315.
 34. Glatz M, Jo JH, Kennedy EA, et al. Emollient use alters skin barrier and microbes in infants at risk for developing atopic dermatitis. *PLoS One.* 2018;13(2):e0192443. doi: 10.1371/journal.pone.0192443
 35. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I [published correction appears in J Eur Acad Dermatol Venereol. 2019;33(7):1436]. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32(5):657–682. doi: 10.1111/jdv.14891
 36. Gueniche A, Knautd B, Schuck E, et al. Effects of non-pathogenic 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
 37. Seité S, Zelenkova H, Martin R. Clinical efficacy of emollients in atopic dermatitis patients — relationship with the skin microbiota modification. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2017;10:25–33. doi: 10.2147/CCID.S121910

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Тамразова Ольга Борисовна, д.м.н., профессор,
адрес: Россия, 125373, Москва,
ул. Героев Панфиловцев, д. 28;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3261-6718>;
eLibrary SPIN: 5476-8497;
e-mail: anait_tamrazova@mail.ru

Соавторы:

Глухова Евгения Александровна;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3004-6646>;
eLibrary SPIN: 1563-1190;
e-mail: evgeniya.shmeleva1994@yandex.ru

Тамразова Анаит Вардановна;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4672-697X>;
eLibrary SPIN: 1563-1190;
e-mail: anaittamrazova@gmail.com

Дубовец Наталия Федоровна;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3278-4797>;
eLibrary SPIN: 3677-5969; e-mail: skorpionka_n@mail.ru

AUTHORS' INFO

Corresponding author:

Olga B. Tamrazova, MD, Dr. Sci. (Med), Professor;
address: 28, Geroev Panfilovcev street,
Moscow, 125373, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3261-6718>;
eLibrary SPIN: 5476-8497;
e-mail: anait_tamrazova@mail.ru

Co-authors:

Evgeniya A. Glukhova, MD;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3004-6646>;
eLibrary SPIN: 1563-1190;
e-mail: evgeniya.shmeleva1994@yandex.ru

Anait V. Tamrazova, MD;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4672-697X>;
eLibrary SPIN: 1563-1190;
e-mail: anaittamrazova@gmail.com

Nataliya F. Dubovets, MD;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3278-4797>;
eLibrary SPIN: 3677-5969; e-mail: skorpionka_n@mail.ru