

## Патофизиологические аспекты функционирования оси «Микробиом кожи – иммунная система» при атопическом дерматите

Е.А. Орлова<sup>1,2</sup>, О.А. Кулиева<sup>1</sup>, О.А. Левашова<sup>1</sup>, Ю.А. Кандрашкина<sup>2</sup>, А.С. Сысоева<sup>1</sup>,  
И.Я. Моисеева<sup>2</sup>, В.В. Миско<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Пензенский институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Пенза

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», Пенза

<sup>3</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Пензенский областной клинический центр специализированных видов медицинской помощи», Пенза

## Pathophysiological aspects of the skin microbiome – immune system axis functioning in atopic dermatitis

E.A. Orlova<sup>1,2</sup>, O.A. Kulieva<sup>1</sup>, O.A. Levashova<sup>1</sup>, Yu.A. Kandrashkina<sup>2</sup>, A.S. Sysoeva<sup>1</sup>, I.Ya. Moiseeva<sup>2</sup>,  
V.V. Misco<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Penza Institute for Further Training of Physicians of RMACPE of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

<sup>2</sup> Penza State University, Penza, Russia

<sup>3</sup> Penza Regional Clinical Center for Specialized Types of Medical Care, Penza, Russia

### Аннотация

Атопический дерматит (АтД) – хроническое воспалительное заболевание кожи, обусловленное нарушениями эпидермального барьера, иммунологическими расстройствами и изменениями микробиома кожи. Его развитие связано с генетической предрасположенностью, дефектами кожного барьера и воздействием аллергенов. Ключевую роль играет взаимодействие микробиома кожи и иммунной системы. При АтД нарушается микробиоценоз кожи, что запускает воспалительные каскады и усугубляет симптомы. Современные подходы к лечению основаны на восстановлении микробиома через воздействие на микробиом. В статье обобщаются знания о механизмах АтД и взаимодействии микробиома с иммунной системой, предлагая новые стратегии диагностики и лечения. Необходимы дальнейшие исследования для оптимизации подходов и поиска биомаркеров оценки терапии.

### Ключевые слова

Атопический дерматит, кожный микробиом, эпидермальный барьер, дисбиоз.

### Введение

Атопический дерматит (АтД) – это хроническое воспалительное заболевание кожи, в основе которого лежат сложные патогенетические

### Summary

Atopic dermatitis (AD) is a chronic inflammatory skin disease caused by impairments of the epidermal barrier, immunological disorders, and alterations in the skin microbiome. Its development is associated with genetic predisposition, defects in the skin barrier, and exposure to allergens. The interaction between the skin microbiome and the immune system plays a key role. In AD, disruption of the skin microbiocenosis triggers inflammatory cascades and exacerbates symptoms. Current treatment approaches are based on restoring the microbiome through interventions targeting the microbiota. The article summarizes known data on the mechanisms of AD and the interaction between the skin microbiome and the immune system, proposing new strategies for diagnosis and treatment. Further research is needed to optimize approaches and identify biomarkers for evaluating therapy outcomes.

### Keywords

Atopic dermatitis, skin microbiome, epidermal barrier, dysbiosis.

механизмы, включающие в себя нарушения эпидермального барьера, иммунологические нарушения и изменения в структуре микробиома кожи [1–3].

В основе патогенеза АтД лежат: генетическая предрасположенность, дефекты кожного барьера, воздействие аллергенов. Недавние исследования подчеркнули роль микроорганизмов кожи в развитии заболевания и показали, что микробный дисбиоз и нарушения обмена веществ являются не только следствием иммунной дисфункции, но и активными факторами, способствующими прогрессированию заболевания [3–5].

В здоровой коже разнообразное микробное сообщество существует в состоянии равновесия между внешними патогенами и иммунной системой, поддерживая целостность кожного барьера. При АтД это равновесие нарушается, при этом наблюдается избыточный рост и экспансия патогенных штаммов *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) и снижение численности комменсальных организмов – состояние, называемое дисбиозом.

Иммунная система, представляющая собой сложную сеть врождённых и адаптивных компонентов и наделённая исключительной способностью реагировать на самые разнообразные стимулы, формирует сложные барьерные системы на основе симбиотических отношениях с микробиотой. При оптимальной работе этот союз иммунной системы и микробиоты позволяет индуцировать защитные реакции на патогены и поддерживать регуляторные пути, участвующие в сохранении целостности кожи [3–5].

### **Микробиом здоровой кожи и его нарушения при АтД**

Достижения в области геномного секвенирования и биоинформатического анализа значительно расширили наши представления о микробиоте кожи, которая достаточно разнообразна, хотя и относительно невелика по сравнению с биомассой кишечника. В подавляющем большинстве (более 60%) микробиом кожи представлен такими микроорганизмами как: *Staphylococcus*, *Corynebacterium* и *Propionibacterium* [6]. Грибковая микробиота кожи включает преимущественно *Malassezia*, *Aspergillus*, *Penicillium*, *Epicoccum* и *Candida* [7]. Виром кожи изучен недостаточно, и, хотя передача респираторных и кишечных вирусов при контакте с кожей хорошо задокументирована, они, вероятно, не являются постоянными обитателями кожи. Кожный микробиом совместно с врождённым иммунитетом человека является частью защитного барьера, нарушение которого делает организм более восприимчивым к воспалительным заболеваниям и кожным инфекциям.

Состав кожной микробиоты обусловлен анатомическим расположением, с учётом этого

выделяют четыре микросреды: влажные участки, такие как локтевые ямки, где преобладают *Staphylococcus*, *Corynebacteria*, и *Proteobacteria*; сухие участки, такие как внутренняя поверхность предплечья, с преобладанием *Flavobacteriales*, *Proteobacteria*, и *Corynebacteria*; сальные участки, такие как верхняя часть спины, где в основном обитают *Cutibacterium* и *Staphylococcus*; и специализированные ниши, такие как дермальные слои и волосные фолликулы [8].

Микробная колонизация поверхности кожи начинается с рождения, и формирование микробиоты кожи в раннем возрасте имеет решающее значение для развития иммунной толерантности к этим микросообществам. Например, колонизация *Staphylococcus epidermidis* положительно коррелирует с увеличением количества регуляторных Т-клеток (TReg) с экспрессией FoxP3. Взаимодействия между иммунными клетками и кожными микробами регулируют выработку цитокинов и антимикробных пептидов (АМП) и могут подавлять провоспалительную активацию иммунитета [9]. Кератиноциты играют ключевую роль в регулировании микробного состава и разнообразия на коже, экспрессируя различные рецепторы распознавания образов и вырабатывая АМП. Эти рецепторы распознавания образов, в том числе Nod-подобные рецепторы (NLR), Toll-подобные рецепторы (TLR) и белки, содержащие пириновый домен NLR, обнаруживают бактерии, вирусы и грибки и дифференцируют их [10]. Кроме того, кератиноциты вырабатывают ряд антимикробных молекул, таких как РНКазы 7 и дектен-1, которые обладают антибактериальным и противогрибковым действием широкого спектра соответственно [11].

Клетки Лангерганса, специализированные антигенпрезентирующие клетки эпидермиса, располагаются над базальным слоем кератиноцитов и направляют свои дендриты к роговому слою, чтобы распознавать компоненты микроорганизмов. Это позволяет клеткам Лангерганса улавливать микробные токсины на поверхности кожи и инициировать специфические иммунные реакции, сохраняя при этом целостность кожного барьера. При обнаружении патогена активированные лейкоциты запускают иммунный ответ, который включает быстрое высвобождение цитокинов, лейкотриенов, простагландинов, факторов активации тромбоцитов и хемоаттрактантов из дермальных макрофагов [12].

Тучные клетки, расположенные в верхнем слое дермы, способствуют укреплению иммунитета кожи, выделяя антимикробные пептиды, такие

как кателицидин, который напрямую нейтрализует бактерии. Они также выделяют цитокины, в том числе TNF- $\alpha$ , IL-4, IL-6 и IL-9, и обладают схожим с кератиноцитами сенсорным репертуаром для обнаружения и верификации видов микроорганизмов. При прямом связывании с патогенами или их компонентами тучные клетки быстро вырабатывают медиаторы воспаления, обеспечивая немедленный иммунный ответ [13].

Особая роль в патогенезе АтД отводится АМП, которые эволюционно формировались как универсальный компонент защиты организма от инфекций и относятся к молекулам врождённого иммунитета. На сегодняшний день выявлено большое количество этих пептидов и наиболее известные семейства – это дефензины, кателицидин, псориазин, дермцидин и рибонуклеазы.

В коже человека основным источником АМП являются кератиноциты, тучные клетки, нейтрофилы и себоциты. Эти пептиды оказывают прямое антибиотикоподобное действие, стимулируют выработку цитокинов и хемокинов и способствуют пролиферации и миграции клеток [4]. Есть данные, что у пациентов с АтД снижение АМП, таких как кателицидин LL-37,  $\beta$ -дефензины, связано с кожными инфекциями. Преобладание Th-2 цитокинов при АтД может оказывать ингибирующее действие на выработку IL-37,  $\beta$ -дефензинов, что, вероятно, является одной из причин снижения уровня АМП у пациентов с АтД. Как следствие, дефицит АМП при АтД способствует усилению экспозиции микробных продуктов (например, суперантигенов, пептидогликанов) и других раздражающих веществ, инициации воспалительного ответа в коже.

Многочисленные исследования показали, что АМП вырабатываются также и комменсальными микроорганизмами. Так, были выявлены некоторые АМП, вырабатываемые коагулазонегативными стафилококками, в том числе эпидермин, лугдунин. Также предпринята попытка использовать АМП ShA9, выделенный из *Staphylococcus hominis* A9 (ShA9) здоровой кожи человека, в качестве местной терапии АтД [14]. ShA9 вырабатывает лантибиотики, представляющие собой пептиды с уникальными тиоэфирными аминокислотами, такими как лантионин, и обладающие противомикробной активностью широкого спектра против различных штаммов *S. aureus*. Применение в качестве бактериотерапии крема, содержащего живые клетки ShA9, в течение одной недели значительно снизило количество *S. aureus* и улучшило состояние кожи при АтД [14].

Значительное количество исследований было посвящено изучению роли пептидов и белков, вырабатываемых комменсалами, которые напрямую противодействуют патогенам. С помощью идентификации кластера антибактериальных биосинтетических генов у *Cutibacterium acnes* (ранее *Propionibacterium acnes*), был выявлен новый тиопептидный антибиотик – куtimiцин, способный ограничивать колонизацию *S. aureus* [15], другими исследователями показано, что некоторые штаммы комменсальных *S. epidermidis* выделяют сериновую протеазу Esp, которая препятствует колонизации *S. aureus* [16].

При помощи компьютерных технологий проведён скрининг 444 054 ранее описанных семейств малых белков с предполагаемыми антимикробными свойствами из 1773 метагеномов человека, что позволило выявить 323 кандидата, закодированных малыми открытыми рамками считывания (open reading frames, smORFs). Кодированные ими белки длиной  $\leq 50$  аминокислотных остатков представляют собой источник практически неизученных пептидных последовательностей с потенциальной антимикробной активностью и широкие перспективы для поиска противомикробных препаратов [17].

В эксперименте было продемонстрировано, каким образом микроорганизмы могут изменять барьерную функцию кожи. Например, фермент сфингомиелиназа, вырабатываемая *S. epidermidis*, способствует, с одной стороны, получению необходимых питательных веществ, с другой – выработке кератиноцитами керамидов – основного компонента ламеллярных структур [18]. В другом исследовании показано, что у мышей с отсутствием микробов на коже (получавших антибиотики или выращенных в асептических условиях), иммунный ответ на патогены был значительно ослаблен. Кроме того, при отсутствии комменсальных бактерий выявлялась сниженная экспрессия IL-1, IL-17A, IFN- $\gamma$ , ФНО- $\alpha$  и увеличилось количество кожных Treg [19]. Кроме того, определённые виды, входящие в состав микробиоты кожи, такие как *Lactobacillus rhamnosus* GG и *Bifidobacterium longum*, улучшают функцию плотных контактов кератиноцитов человека [20].

Другое исследование показало, что *S. aureus* напрямую влияет на целостность кожного барьера за счёт стимуляции эндогенной протеолитической активности в кератиноцитах и усилению деградации десмоглеина-1 и филаггрина – важнейших структурных белков кожи [21]. Для оценки степени тяжести АтД, а также восприимчивости к колонизации патогена предпринята попытка исполь-

зования экспрессии церамидсинтазы 1 (Ceramide Synthase 1, CERS1) – фермента, участвующего в образовании липидов с короткой цепью в качестве биомаркера количества *S. aureus* кожи, что потенциально связано с предрасположенностью к образованию жирных кислот с короткой цепью.

Ранее внимание исследователей в оценке роли микробиома в развитии АтД было сосредоточено преимущественно на бактериях, однако представляет значительный интерес роль грибов, в частности липофильных дрожжей рода *Malassezia*, включающего три основных вида *Malassezia restricta* (*M. restricta*), *Malassezia globosa* (*M. globosa*) и *Malassezia sympodialis* (*M. Sympodialis*) [22]. Эти уникальные микроорганизмы обладают способностью проявлять свойства патогена или комменсала в зависимости от окружения и используют для поддержания жизнедеятельности липиды кожи, что обусловлено генетическими особенностями микроорганизма, связанными с отсутствием ключевых ферментов, липидного обмена, в том числе синтеза жирных кислот, отсутствием способности синтезировать миристиновую кислоту – предшественника длинноцепочечных жирных кислот [22]. В этом случае патогенный потенциал *Malassezia* определяется активацией различных ферментов, в частности липаз и фосфолипаз. Так, *M. globosa* и *M. restricta* продемонстрировали более высокую активность ферментов, расщепляющих липиды [23]. Показано, что тяжёлое течение АтД сопровождается снижением относительной численности *Malassezia*, в то время как количество *Candida*, *Debaryomyces*, *Aureobasidium* и *Penicillium* было повышенным на некоторых участках кожи [24].

Дрожжи рода *Malassezia* способны продуцировать активные формы кислорода, которые, как предполагается, играют важную роль в патогенезе кожных заболеваний, и клиническое улучшение было связано со снижением уровня этого повреждающего агента [25]. Активные формы кислорода вызывают разрушение клеток посредством цитотоксического действия, которое опосредовано липидной пероксидазой и окислением ферментов и белков.

Грибы рода *Malassezia* при метаболизме кожного сала способны синтезировать дикарбоновую азелаиновую кислоту, обладающую различной физиологической активностью, включая антибактериальное, антикератинизирующее, антимеланогенное, антиоксидантное и противовоспалительное действие [26,27]. Механизм антимикробного действия азелаиновой кислоты основан на ингибировании фермента тиоредоксинредуктазы микро-

организмов, что приводит к подавлению синтеза бактериальной ДНК [28]. Рассматривая роль этого дрожжевого грибка в патогенезе АтД, следует помнить, что комменсализм и патогенность – две стороны одной медали *Malassezia*. Патогенность грибка могут обуславливать его метаболиты, которые вызывают изменения в коже, приводящие к раздражению; в то же время они могут значительно активировать арилуглеводородный рецептор (AhR), который играет ключевую роль в регуляции барьерной функции кожи [29].

Таким образом, дисфункция кожного барьера при АтД сопровождается изменениями микробного состава кожи: уменьшением количества комменсальных бактерий и грибов, которые конкурируют с патогенными штаммами, такими как *S. aureus*. В свою очередь снижение экспрессии АМП, включая  $\beta$ -дефензины и кателицидины, также создаёт благоприятные условия для колонизации *S. aureus*. Проникновение этого патогена через повреждённый кожный барьер приводит к усиленной экспрессии провоспалительных цитокинов интерлейкина IL-4, IL-13, IL-17, IL-22 и тимического стромального лимфопоэтина. Последующее повышение проницаемости барьера запускает порочный круг воспаления, зуда и разрушения кожного барьера.

Различные представители микробиома кожи вступают между собой в сложные взаимоотношения, что описывается термином «чувство кворума» (QS, «quorum sensing») и является способом межклеточной коммуникации [30]. Это явление подразумевает способность бактерий определять их плотность, реагировать на неё изменением экспрессии генов, чтобы адаптироваться к меняющимся условиям окружающей среды. Этот тип регуляции встречается как у патогенных, так и у непатогенных видов, но системы QS именно патогенов находятся в центре внимания исследователей, поскольку они часто контролируют факторы вирулентности, при этом взаимодействие в микробной популяции происходит посредством специальных молекул химических сигнальных молекул, называемые аутоstimуляторами. По мере роста популяции и достижения определённой пороговой концентрации аутоstimуляторов в окружающей среде бактерии меняют своё поведение, регулируя экспрессию различных генов. Так, *S. aureus* обладает опероном *Agr* (*Agr*, accessory gene regulator), состоящим из 4 генов: *agrA*, *agrB*, *agrC* и *agrD*, кодирующих соответственно внеклеточный фактор транскрипции, мембранную пептидазу, рецептор и внутриклеточную сигнальную молекулу [31].

Например, коагулазонегативные стафилококки (CoNS) вырабатывают аутостимулирующие пептиды, которые могут подавлять активность системы распознавания кворума с Agr у *S. aureus*. Эта регуляция, в свою очередь, снижает выработку *S. aureus* провоспалительных токсинов и факторов вирулентности, пагубно влияющих на кожный барьер [32]. Сложная сеть Agr-QS демонстрирует, как *S. aureus* реагирует на сигналы окружающей среды, и подчёркивает роль бактериальной коммуникации в развитии кожных заболеваний, в том числе и АтД.

Экспериментально показано, что при активации Agr-QS *S. aureus* вырабатывает внеклеточный  $\delta$ -токсин, который способствует дегрануляции тучных клеток *in vitro*. Дальнейшие исследования продемонстрировали, что колонизация кожи *S. aureus* дикого типа, способным вырабатывать  $\delta$ -токсин, стимулирует выработку IgE и IL-4 *in vivo* [33]. В дальнейшем в эксперименте было обнаружено, что присутствующий на коже  $\delta$ -токсин усиливает кожную сенсibilизацию к пищевым аллергенам [34]. Показано также, что выделенная из *S. aureus* Agr-QS-зависимая сериновая протеаза V8 напрямую активирует пруритцептивные сенсорные нейроны, что вызывает зуд [35].

Таким образом, комменсальные бактерии на коже взаимодействуют друг с другом, чтобы создать и поддерживать сбалансированный микробиом кожи с помощью таких механизмов, как Agr-QS и другие сигнальные пути. Экспрессия Agr-QS *S. aureus* позволяет ему адаптироваться на коже, обеспечить выживание, что, в свою очередь, объясняет его роль при АтД. Понимание механизмов, лежащих в основе взаимодействия микроорганизмов кожи между собой и хозяином, обуславливает поиск потенциальных терапевтических стратегий для предотвращения рисков развития АтД.

### Перспективные направления применения бактериотерапии при АтД

Несмотря на значительные достижения последних лет, терапия АтД по-прежнему в ряде случаев недостаточно эффективна. Более того, частое применение антибиотиков и гормональных препаратов приводит к разрушению местной нормальной микробиоты и развитию лекарственной устойчивости, что предполагает поиск новых стратегий. Появившийся термин «бактериотерапия» охватывает различные бактериальные продукты и способы их применения, включающие изолированные или разнообразие виды микроорганизмов и их компонентов с терапевтическими целями. Например, ферменты,

полученные из бактерий, пробиотики и даже трансплантация бактерий в качестве стратегий лечения АтД привлекают внимание исследователей в последние годы и демонстрируют перспективность такого подхода [36]. Терапия на основе микробиома направлена на восстановление естественного микробного баланса кожи, который часто нарушается у пациентов с АтД из-за избыточного роста патогенных видов, увеличение количества полезных комменсальных бактерий может облегчить симптомы и улучшить барьерную функцию кожи [37].

Так, для лечения АтД предложено использовать «живую бактериальную повязку (Hy@Rm)», в которой симбиотические бактерии *R. mucosa* интегрированы в полимерную матрицу и позволяют местно культивировать полезные микроорганизмы, ускоряя таким образом заживление кожи, восстановление её барьерной функции и способствуя ослаблению воспаления [38].

В качестве перспективного направления лечения АтД можно рассматривать местное применение синантропных бактерий кожи, также известное как трансплантация аутологичного микробиома [39]. Эта терапия уменьшает колонизацию *S. aureus*, ингибирует факторы вирулентности и облегчает клинические симптомы, такие как зуд и местное воспаление. В частности, значимые синантропные бактерии *S. hominis* и *S. epidermidis* продемонстрировали сильное ингибирующее действие против *S. aureus* [39,40].

Однако, несмотря на перспективность использования бактериотерапии в лечении АтД, на её эффективность могут оказать влияние различные факторы, такие как индивидуальные особенности состава микробиома кожи, стабильность трансплантированного микробиома, что требует дальнейших исследований для оптимизации применения такого подхода в лечении, оптимизации протоколов применения, а также выявления биомаркеров для оценки эффективности такой терапии.

Последние достижения в области молекулярно-генетических и иммунологических исследований позволили лучше понять патофизиологию АтД и в перспективе дополнить таргетную терапию, в том числе и с использованием бактериальных препаратов. Это подчёркивает необходимость более глубокого понимания патофизиологии заболевания, особенно в том, что касается взаимодействия микросреды кожи и иммунной системы организма.

**Конфликт интересов.** Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов.

## Литература

- Hatano Y, Elias PM. Outside-to-inside, inside-to-outside, and intrinsic endogenous pathogenic mechanisms in atopic dermatitis: keratinocytes as the key functional cells involved in both permeability barrier dysfunction and immunological alterations. *Front Immunol.* 2023;14:1239251. doi:10.3389/fimmu.2023.1239251.
- Humeau M, Boniface K, Bodet C. Cytokine-mediated crosstalk between keratinocytes and T cells in atopic dermatitis. *Front Immunol.* 2022;13:801579. doi:10.3389/fimmu.2022.801579.
- Scharschmidt TC, Segre JA. Skin microbiome and dermatologic disorders. *J Clin Invest.* 2025;135(3):184315. doi:10.1172/JCI184315.
- Çetinarıslan T, Kümper L, Fölster-Holst R. The immunological and structural epidermal barrier dysfunction and skin microbiome in atopic dermatitis—an update. *Front Mol Biosci.* 2023;10:1159404. doi:10.3389/fmolb.2023.1159404.
- Sangavi P, Marimuthu M, Kumar J, et al. Microbial crosstalk with dermal immune system: a review on emerging analytical methods for macromolecular detection and therapeutics. *Int J Biol Macromol.* 2025;293:139369. doi:10.1016/j.ijbiomac.2024.139369.
- Grice EA, Kong HH, Conlan S, et al. Topographical and temporal diversity of the human skin microbiome. *Science.* 2009;324(5931):1190-1192. doi:10.1126/science.1171700.
- Findley K, Oh J, Yang J, et al. Topographic diversity of fungal and bacterial communities in human skin. *Nature.* 2013;498(7454):367-370. doi:10.1038/nature12171.
- Grice EA, Segre JA. The skin microbiome. *Nat Rev Microbiol.* 2011;9(4):244-253. doi:10.1038/nrmicro2537.
- Casterline BW, Paller AS. Early development of the skin microbiome: therapeutic opportunities. *Pediatr Res.* 2021;90(4):731-737. doi:10.1038/s41390-020-01146-2.
- Sun L, Liu W, Zhang LJ. The role of toll-like receptors in skin host defense, psoriasis, and atopic dermatitis. *J Immunol Res.* 2019;2019:1824624. doi:10.1155/2019/1824624.
- Borriello F, Zanoni I, Granucci F. Cellular and molecular mechanisms of antifungal innate immunity at epithelial barriers: the role of C-type lectin receptors. *Eur J Immunol.* 2020;50(3):317-325. doi:10.1002/eji.201848054.
- Lunjani N, Ahearn-Ford S, Dube FS, et al. Mechanisms of microbe-immune system dialogue within the skin. *Genes Immun.* 2021;22(5-6):276-288. doi:10.1038/s41435-021-00133-9.
- Wang Z, Mascarenhas N, Eckmann L, et al. Skin microbiome promotes mast cell maturation by triggering stem cell factor production in keratinocytes. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(4):1205-1216.e6. doi:10.1016/j.jaci.2016.09.019.
- Nakatsuji T, Hata TR, Tong Y, et al. Development of a human skin commensal microbe for bacteriotherapy of atopic dermatitis and use in a phase 1 randomized clinical trial. *Nat Med.* 2021;27(4):700-709. doi:10.1038/s41591-021-01256-2.
- Claesen J, Spagnolo JB, Ramos SF, et al. A Cutibacterium acnes antibiotic modulates human skin microbiota composition in hair follicles. *Sci Transl Med.* 2020;12(570):eaay5445. doi:10.1126/scitranslmed.aay5445.
- Iwase T, Uehara Y, Shinji H, et al. Staphylococcus epidermidis Esp inhibits Staphylococcus aureus biofilm formation and nasal colonization. *Nature.* 2010;465(7296):346-349. doi:10.1038/nature09074.
- Torres MDT, Brooks EF, Cesaro A, et al. Mining human microbiomes reveals an untapped source of peptide antibiotics. *Cell.* 2024;187(19):5453-5467.e15. doi:10.1016/j.cell.2024.07.027.
- Zheng Y, Hunt RL, Villaruz AE, et al. Commensal Staphylococcus epidermidis contributes to skin barrier homeostasis by generating protective ceramides. *Cell Host Microbe.* 2022;30(3):301-313.e9. doi:10.1016/j.chom.2022.01.004.
- Chen Y, Yao Z, Ruan Z, et al. The role and prospects of skin microbiota in dermatosis. *Ther Adv Infect Dis.* 2025;12:20499361251333562. doi:10.1177/20499361251333562.
- Cha J, Kim TG, Ryu JH. Conversation between skin microbiota and the host: from early life to adulthood. *Exp Mol Med.* 2025;57(4):703-713. doi:10.1038/s12276-025-01427-y.
- Williams MR, Nakatsuji T, Sanford JA, et al. Staphylococcus aureus induces increased serine protease activity in keratinocytes. *J Invest Dermatol.* 2017;137(2):377-384. doi:10.1016/j.jid.2016.10.008.
- Kurniadi I, Hendra Wijaya W, Timotius KH. Malassezia virulence factors and their role in dermatological disorders. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat.* 2022;31(2):65-70. doi:10.15570/actaapa.2022.15.
- Park M, Park S, Jung WH. Skin commensal fungus Malassezia and its lipases. *J Microbiol Biotechnol.* 2021;31(5):637-644. doi:10.4014/jmb.2012.12048.
- Schmid B, Künstner A, Fähnrich A, et al. Dysbiosis of skin microbiota with increased fungal diversity is associated with severity of disease in atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022;36(10):1811-1819. doi:10.1111/jdv.18347.
- Wi HS, Na EY, Yun SJ, et al. The antifungal effect of light-emitting diode on Malassezia yeasts. *J Dermatol Sci.* 2012;67(1):3-8. doi:10.1016/j.jdermsci.2012.04.001.
- Feng X, Shang J, Gu Z, et al. Azelaic acid: mechanisms of action and clinical applications. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2024;17:2359-2371. doi:10.2147/CCID.S485237.
- Sauer N, Oslizlo M, Brzostek M, et al. The multiple uses of azelaic acid in dermatology: mechanism of action, preparations, and potential therapeutic applications. *Postepy Dermatol Alergol.* 2023;40(6):716-724. doi:10.5114/ada.2023.133955.
- Apriani EF, Rosana Y, Iskandarsyah I. Formulation, characterization, and in vitro testing of azelaic acid ethosome-based cream against Propionibacterium acnes for the treatment of acne. *J Adv Pharm Technol Res.* 2019;10(2):75-80. doi:10.4103/japtr.JAPTR\_289\_18.
- Sasikumar J, Ebrahim RA, Das SP. Diverse colonisation and disease associations of the human commensal Malassezia: our body's secret tenant. *Mycoses.* 2025;68(1):e70014. doi:10.1111/myc.70014.
- Okamoto H, Li S, Nakamura Y. The role of skin dysbiosis and quorum sensing in atopic dermatitis. *JID Innov.* 2025;5(4):100377. doi:10.1016/j.xjidi.2025.100377.
- Novick RP, Geisinger E. Quorum sensing in staphylococci. *Annu Rev Genet.* 2008;42:541-564. doi:10.1146/annurev.genet.42.110807.091640.
- Williams MR, Costa SK, Zaramela LS, et al. Quorum sensing between bacterial species on the skin protects against epidermal injury in atopic dermatitis. *Sci Transl Med.* 2019;11(490):eaat8329. doi:10.1126/scitranslmed.aat8329.
- Nakamura Y, Oscherwitz J, Cease KB, et al. Staphylococcus delta-toxin induces allergic skin disease by activating mast cells. *Nature.* 2013;503(7476):397-401. doi:10.1038/nature12655.
- Yamada H, Kaitani A, Izawa K, et al. Staphylococcus aureus delta-toxin present on skin promotes the development of food allergy in a murine model. *Front Immunol.* 2023;14:1173069. doi:10.3389/fimmu.2023.1173069.
- Deng L, Costa F, Blake KJ, et al. S. aureus drives itch and scratch-induced skin damage through a V8 protease-PAR1 axis. *Cell.* 2023;186(24):5375-5393.e25. doi:10.1016/j.cell.2023.10.019.
- Hendricks AJ, Mills BW, Shi VY. Skin bacterial transplant in atopic dermatitis: knowns, unknowns and emerging trends. *J Dermatol Sci.* 2019;95(2):56-61. doi:10.1016/j.jdermsci.2019.07.001.

37. Kim HB, Alexander H, Um JY, et al. Skin microbiome dynamics in atopic dermatitis: understanding host-microbiome interactions. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2025;17(2):165-180. doi:10.4168/aa.2025.17.2.165.

38. Liu X, Qin Y, Dong L, et al. Living symbiotic bacteria-involved skin dressing to combat indigenous pathogens for microbiome-based biotherapy towards atopic dermatitis. *Bioact Mater.* 2022;21:253-266. doi:10.1016/j.bioactmat.2022.08.019.

39. Nakatsuji T, Hata TR, Tong Y, et al. Development of a human skin commensal microbe for bacteriotherapy of atopic dermatitis and use in a phase 1 randomized clinical trial. *Nat Med.* 2021;27(4):700-709. doi:10.1038/s41591-021-01256-2.

40. Myles IA, Earland NJ, Anderson ED, et al. First-in-human topical microbiome transplantation with *Roseomonas mucosa* for atopic dermatitis. *JCI Insight.* 2018;3(9):e120608. doi:10.1172/jci.insight.120608.

### Сведения об авторах

Орлова Екатерина Александровна – д.м.н., доцент, зав. кафедрой аллергологии и иммунологии с курсом дерматовенерологии и косметологии ПИУВ – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Министерства Здравоохранения Российской Федерации, Россия, Пенза; профессор кафедры общей и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», Россия, Пенза. E-mail: lisaorl@yandex.ru. Elibrary SPIN: 1700-4848. ORCID: 0000-0002-3902-2018.

Кулиева Оксана Александровна – ассистент кафедры медицинской микробиологии и лабораторной медицины ПИУВ – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Министерства Здравоохранения Российской Федерации, Россия, Пенза. E-mail: golikowa.oksana@yandex.ru. Elibrary SPIN: 4855-4432. ORCID: 0009-0004-2452-747X.

Левашова Ольга Анатольевна – к.б.н., доцент кафедры медицинской микробиологии и лабораторной медицины ПИУВ – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Министерства Здравоохранения Российской Федерации, Россия, Пенза. E-mail: olga.lewashowa@yandex.ru. Elibrary SPIN: 9766-4496. ORCID: 0000-0002-8440-6598.

Кандрашкина Юлия Андреевна – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», Россия, Пенза. E-mail: novikova10@mail.ru. Elibrary SPIN: 3543-6165. ORCID: 0000-0002-5537-5729.

Сысоева Анна Сергеевна – ассистент кафедры медицинской микробиологии и лабораторной медицины ПИУВ – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Министерства Здравоохранения Российской Федерации, Россия, Пенза. E-mail: sysojchik@yandex.ru. Elibrary SPIN: 1026-7270. ORCID: 0009-0008-6981-464X.

Моисеева Инесса Яковлевна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой общей и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», Россия, Пенза. E-mail: moiseeva\_pharm@mail.ru. Elibrary SPIN: 9607-0306. ORCID: 0000-0003-1168-2871.

Миско Виктория Владимировна – врач-бактериолог клинико-диагностической лаборатории государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Пензенский областной клинический центр специализированных видов медицинской помощи», Россия, Пенза. E-mail: svmp@health.pnzreg.ru. ORCID: 0009-0008-8398-862X.

Поступила 03.03.2026.