

<https://doi.org/10.15690/vsp.v21i4.2449>

Н.Н. Мурашкин^{1, 2, 3}, Р.В. Епишев¹, Р.А. Иванов¹, А.И. Материкин¹, Л.А. Опрятин¹, А.А. Савелова¹, Р.Ю. Нежведилова¹, Э.Т. Амбарчян⁴, Д.В. Федоров¹, Л.Л. Русакова¹

¹ НМИЦ здоровья детей, Москва, Российская Федерация

² Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

³ ЦГМА Управления делами Президента РФ, Москва, Российская Федерация

⁴ НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация

Инновации в терапевтической коррекции микробиома кожи при atopическом дерматите в детском возрасте

Контактная информация:

Мурашкин Николай Николаевич, доктор медицинских наук, заведующий отделением дерматологии с группой лазерной хирургии, заведующий лабораторией патологии кожи у детей отдела научных исследований в педиатрии Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей, профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии Центральной государственной медицинской академии, профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-08-89, e-mail: m_nn2001@mail.ru

Статья поступила: 17.07.2022, принята к печати: 28.10.2022

Биопленка является доминирующей формой организации микробиоты кожи, способствующей адгезии и сохранению микроорганизмов в кожном микроокружении, что необходимо для обеспечения функции эпидермального барьера и местной иммуномодуляции. Во время обострения atopического дерматита основным колонизатором кожных поражений становятся *Staphylococcus aureus*, также в основном образующие биопленку. Рост *S. aureus* и разрастание биопленки за счет других микробных комменсалов на коже пациентов с atopическим дерматитом ведет к хронической продукции провоспалительных цитокинов и в последующем к нарушению состава микробиома здоровой кожи. Влияние микробной биопленки кожи человека на его здоровье делает микробиоту кожи привлекательной мишенью для терапевтического воздействия при различных кожных заболеваниях.

Ключевые слова: atopический дерматит, микробиом, биопленка, *Staphylococcus aureus*, дети

Для цитирования: Мурашкин Н.Н., Епишев Р.В., Иванов Р.А., Материкин А.И., Опрятин Л.А., Савелова А.А., Нежведилова Р.Ю., Амбарчян Э.Т., Федоров Д.В., Русакова Л.Л. Инновации в терапевтической коррекции микробиома кожи при atopическом дерматите в детском возрасте. Вопросы современной педиатрии. 2022;21(5):0–00. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i4.2449>

Nikolay N. Murashkin^{1, 2, 3}, Roman V. Epishev¹, Roman A. Ivanov¹, Alexander I. Materikin¹, Leonid A. Opryatin¹, Alena A. Savelova¹, Roza Y. Nezhvedilova¹, Eduard T. Ambarchyan⁴, Dmitri V. Fedorov¹, Lyudmila L. Rusakova¹

¹ National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

² Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

³ Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russian Federation

⁴ Pediatrics and Child Health Research Institute in Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

Innovations in Therapeutic Improvement of the Cutaneous Microbiome in Children with Atopic Dermatitis

Biofilm is the dominant form of skin microbiota organization that provides adhesion and preservation of microorganisms in the skin micro-environment. It is necessary to ensure epidermal barrier function and local immunomodulation. *Staphylococcus aureus* becomes the major colonizer of skin lesions in case of atopic dermatitis exacerbation, and it also can form the biofilms. *S. aureus* growth and biofilm formation due to other microbial commensals on the skin of patients with atopic dermatitis leads to chronic output of pro-inflammatory cytokines and later to abnormalities in healthy skin microbiome. The role of microbial biofilm in human's health makes the skin microbiota an attractive target for therapeutic intervention in various skin diseases.

Keywords: atopic dermatitis, microbiome, biofilm, *Staphylococcus aureus*, children

For citation: Murashkin Nikolay N., Epishev Roman V., Ivanov Roman A., Materikin Alexander I., Opryatin Leonid A., Savelova Alena A., Nezhvedilova Roza Y., Ambarchyan Eduard T., Fedorov Dmitri V., Rusakova Lyudmila L. Innovations in Therapeutic Improvement of the Cutaneous Microbiome in Children with Atopic Dermatitis. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2022;21(5):0–00. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i4.2449>

ВВЕДЕНИЕ

Атопический дерматит (АтД) — наиболее распространенное хроническое воспалительное заболевание кожи, характеризующееся нарушением функции эпидермального барьера, кожным воспалением и дисбиозом кожной микробиоты [1]. Признаки АтД возникают примерно у 15–30% детей, при этом 60% случаев приходится на первый год жизни ребенка, 85% — на возраст до 5 лет [2–4].

Дефекты кожного барьера при АтД сопровождаются увеличением трансэпидермальной потери воды и нарушением терминальной дифференцировки кератиноцитов на фоне снижения содержания керамидов, филагрина и антимикробных пептидов [1, 5, 6]. Ключевыми факторами риска развития АтД являются изменения в гене филагрина (*FLG*) [1, 7, 8]. Однако у большинства людей с АтД патогенные изменения в гене *FLG* отсутствуют, равно как и у большинства (60%) носителей таких вариантов гена отсутствуют клинические признаки болезни [1]. Таким образом, изменения в гене *FLG* не являются единственными факторами развития АтД [7, 9]. В частности, не вызывает сомнений, что патогенез АтД во многом обусловлен ролью кожной микробиоты и ее сложных взаимодействий с иммунной системой хозяина [10].

Доминирующей формой организации кожной микробиоты является биопленка, поддерживающая стабильность резидентного микробного сообщества и влияющая на местный и системный иммунитет хозяина [11–13]. Организация микроорганизмов в виде биопленки способствует также защите клеток организма-хозяина от действия неблагоприятных факторов (включая антибактериальные препараты) и условий окружающей среды [11, 14, 15]. Основными представителями микробиоты кожи здорового человека являются коагулазонегативные стафилококки, которые конкурируют с *Staphylococcus aureus* за одну и ту же экологическую нишу [13, 16]. Изменения гомеостаза микробиоты кожи с уменьшением количества полезных комменсальных микроорганизмов значительно увеличивают риск колонизации кожи *S. aureus* [17, 18]. Более того, количество *S. aureus* на пораженных участках кожи при АтД прямо коррелирует с тяжестью заболевания [19–21], а также вызывает окклюзию потовых протоков [22], воспаление кожи и зуд [23–25].

МИКРОБИОТА ЗДОРОВОЙ КОЖИ И ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ

Микробиота здоровой кожи играет ключевую роль в поддержании здоровья, участвуя в обеспечении функции эпидермального барьера, иммунного гомеостаза, а также путем предотвращения роста патогенных бактерий [26–28]. В первых исследованиях микробиоты кожи ее изучение проводилось с использованием культурального метода. В настоящее время эти методы в основном используются для тестирования чувствительности к противомикробным препаратам, для анализа штаммоспецифических элементов вирулентности, а также генетических и протеомных бактериальных профилей. Недавние достижения в методах секвенирования ДНК позволили всесторонне изучить микробную популяцию в нативной среде кожи, которая включает, помимо прочего, некультивируемые бактерии сложных сообществ [27–29].

Как культуральные методы, так и анализ микробиома представляют собой важные подходы к изучению и полной характеристике бактерий [30]. Молекулярные методы

исследования показали, что среди здоровых людей наиболее частыми бактериальными типами кожи являются *Actinobacteria*, *Firmicutes*, *Proteobacteria* и *Bacteroidetes*, распределенные в разных пропорциях в зависимости от области и слоя кожи [31–33]. С рождения кожная микробиота в основном формируется из бактерий рода *Staphylococcus*, *Propionibacterium*, *Corynebacterium* и *Streptococcus* [34, 35]. В сальных участках кожи лица и спины преобладают стафилококки и пропионибактерии, в то время как коринебактерии преимущественно колонизируют влажные участки, такие как локтевая ямка и межпальцевые промежутки [26]. При этом бактериальная структура кожной микробиоты остается относительно стабильной в течение всей жизни каждого человека независимо от участка кожи и воздействия факторов окружающей среды [21, 33].

Микробиота кожи пациентов с АтД отличается от таковой у здоровых лиц [36–38]. При АтД участки пораженной кожи чаще, чем неповрежденной, колонизируют *S. aureus*, что приводит к выраженным изменениям микробного разнообразия [39–41]. Такие изменения микробного разнообразия при обострениях АтД могут быть устранены медикаментозным лечением лишь частично [10]. Колонизация *S. aureus* кожи увеличена у лиц, предрасположенных к АтД, а также у пациентов с АтД во время ремиссии болезни [42, 43]. В дополнение к поврежденной коже у людей с АтД происходит изменение микробиома и на непораженных участках кожи и слизистой оболочки полости носа [40]. Эти наблюдения позволяют предположить, что при АтД имеет место обширная модификация микробных сообществ, затрагивающая не только пораженные участки кожи [37, 42, 44].

S. aureus и *S. epidermidis* являются доминирующими видами бактерий, обнаруживаемых на коже в период обострения АтД, но не у здоровых людей [36–39]. Считается, что значительное увеличение количества *S. epidermidis* во время обострения АтД необходимо для ограничения колонизации *S. aureus* [28, 45]. В частности, было обнаружено, что *S. epidermidis* является наиболее распространенным продуцентом противомикробных агентов, включая внеклеточные сериновые протеазы, которые предотвращают эпителиальную адгезию *S. aureus* [46, 47]. Вместе с тем, метагеномный анализ пораженной кожи у детей во время обострений АтД выявил большие количества *S. aureus* при более тяжелом течении заболевания на фоне относительно низкой численности других микроорганизмов, а также на коже после обострения. Напротив, количество *S. epidermidis* выше у пациентов с менее тяжелой формой болезни [48]. Вовлечение определенных клональных линий *S. aureus* у индивидуумов с АтД может представлять собой осложняющий и усугубляющий фактор для течения болезни [37]. По данным типирования клонального комплекса (КК), разным периодам течения АтД свойственно специфическое распределение штаммов *S. aureus*, неодинаково экспрессирующих детерминанты вирулентности [37, 49, 50]. Так, штаммы КК1 *S. aureus* (а также КК5, КК8, КК15, КК45) обнаруживают преимущественно у лиц с АтД в период обострения, КК30 — у здоровых людей [49–51]. Показано также, что штамм КК1 ассоциирует с тяжелыми формами АтД и является наиболее многочисленной группой микроорганизмов, обнаруживаемой на коже при АтД у лиц с мутациями гена *FLG* [37].

Филогенетический анализ также показал, что в течение нескольких недель или месяцев после возникновения обострения АтД происходит клональная экспансия эндогенных штаммов *S. aureus* [48, 50]. В отличие от специфического клонального распределения *S. aureus*, сообщества *S. epidermidis* у пациентов с АтД представлены разными штаммами, принадлежащими к разным ветвям [29, 48].

Также важно отметить, что в периоды между обострениями АтД происходит увеличение в составе микробиома кожи доли бактерий рода *Streptococcus* и *Gemella*, а также значительное снижение количества дермакокков и дейнококков по сравнению с нормальной здоровой кожей [43]. Дермакокки и дейнококки, принадлежащие к отряду *Actinomycetales*, являются обычными колонизаторами кожи здоровых людей, продуцирующими вторичные метаболиты с противовоспалительными и антимикробными свойствами [52].

Большинство изменений в составе микробиоты кожи при АтД ассоциированы с изменениями в гене *FLG*, что предполагает возможную связь между микробными факторами и генетикой хозяина [37, 44]. Примечательно, что на видимо непораженной коже у пациентов с АтД, носителей патогенных вариантов гена *FLG*, количество *S. aureus* заметно выше, чем у пациентов без аналогичных изменений в этом же гене [37]. Корреляция величины снижения экспрессии гена *FLG* с увеличением количества *S. aureus* на коже подтверждена также и на моделях эпидермиса кожи мышей [53]. У детей с АтД наличие патогенных вариантов в гене *FLG* ассоциировано с рецидивирующими кожными инфекциями [53, 54]. Вместе с тем сообщалось, что у младенцев с АтД наличие патогенных вариантов в гене *FLG* и дисфункция кожного барьера не были связаны с повышенной колонизацией кожи *S. aureus* [55]. Дефект кожного барьера у пациентов с АтД может быть связан также и со значительным снижением уровня керамидов в роговом слое [56]. У пациентов с АтД снижение количества керамидов предрасполагает к прогрессированию воспалительной реакции кожи и повышению колонизации *S. aureus* [57, 58]. Высокая восприимчивость к инфекциям кожи при АтД усугубляется дисфункцией наружного слоя эпидермиса. При этом для восстановления барьерной функции кожи достаточно применения только эмоленгов, которые, улучшая структуру и функционирование эпидермального барьера, повышают устойчивость кожи к инфекциям [59].

Нарушение кожного барьера при АтД позволяет микроорганизмам проникать в нижележащие слои дермы, способствуя колонизации ранее недоступных участков [5, 9, 41]. Хронический воспалительный статус, а также создание новых экологических ниш могут одновременно нарушать баланс нормальной кожной микробиоты и способствовать чрезмерному росту различных бактерий, в числе которых именно *S. aureus* лучше других адаптируется к новым условиям окружающей среды [5, 9, 41]. Однако до сих пор неясно, как связаны вариации состава микробиоты кожи и размножение *S. aureus* с развитием АтД. Предшествуют ли данные изменения началу АтД [5, 9, 41], стимулируя иммунную систему или хроническое воспалительное состояние кожи у людей с АтД и способствуя таким образом нарушению гомеостаза микробиоты кожи и развитию обострений [5, 9, 41].

Дополнительным фактором, влияющим на состояние кожного покрова, являются метаболиты бактерий микробиоты кишечника [60, 61]. Эти метаболиты участвуют в регуляции локальных иммунных реакций, а также влияют на иммунитет в дистальных участках так называемой оси «кишечник – кожа» [61–63]. Кроме того, развитию АтД часто предшествует дисбиоз кишечного микробиома, выраженность которого коррелирует с нарушениями иммунного ответа [63]. В частности, доля *Clostridium difficile* и *Escherichia coli* в содержимом кишечника у людей с АтД выше, чем у здоровых людей, тогда как доля *Bifidobacteria*, *Bacteroidetes* и *Bacteroides* снижена [64–66].

РОЛЬ БИОПЛЕНКИ *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* В ПАТОГЕНЕЗЕ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

Биопленка — это результат адаптации бактерий к стрессорным факторам окружающей среды; режим роста биопленки обеспечивает устойчивость к иммунной защите и антибиотикам [13]. Биопленки представляют собой прикрепленные к поверхности микробные сообщества, обычно окруженные внеклеточными полимерными веществами (ВПС). ВПС представляет собой смесь внеклеточной ДНК, экзополисахаридов и белков, уникальных для бактериальных биопленок [13]. Формирование стафилококковой биопленки начинается с прикрепления бактерий к первичной поверхности с последующим накоплением клеток посредством механизмов внутриклеточной адгезии и, наконец, образованием зрелой биопленки [13]. Стафилококковые биопленки могут прикрепляться к различным поверхностям, включая абиотический материал и ткани человека, в том числе кожу [13]. Тяжесть АтД в значительной степени зависит от колонизации *S. aureus*, которая реализуется преимущественно в виде образования биопленки [13, 21]. Биопленка *S. aureus* быстро растет на поверхности эпидермиса, вызывая гипоксию и повреждение защитного эпидермального барьера [67]. Дисфункция кожного барьера является характерным признаком АтД, а его дефекты способствуют взаимодействию внешних антигенов с кожно-резидентными иммунными клетками, что усугубляет местное воспаление, которое в большинстве случаев приводит к системному воспалению [68, 69].

Регулирование pH и гидратация рогового слоя происходят при непосредственном участии продуктов деградации филаггрина [68, 69]. Их концентрация заметно снижается при нулевых патогенных вариантах гена *FLG*, что ведет к нарушению барьерной функции эпидермиса вследствие изменения состава и структуры его рогового слоя [7, 70]. *S. aureus* может расти в диапазоне pH от 5 до 9, но подкисление, опосредованное продуктами деградации филаггрина, ограничивает скорость роста и адгезию *S. aureus* к кератиноцитам [44, 71]. Транскрипция более 400 генов *S. aureus* по-разному регулируется pH с заметными различиями в условиях роста при pH 5,5 по сравнению с условиями при pH 7,5 [72]. Кислый pH снижает экспрессию и активность фактора агрегации В и фибронектин-связывающего белка А, которые участвуют в адгезии и колонизации *S. aureus*, а также молекул, способствующих уклонению от иммунного ответа, таких как белок А золотистого стафилококка [44, 73]. Таким образом, подщелачивание, вызванное снижением содержания филаггрина и продуктов его распада, может способствовать пролифера-

ции, адгезии, образованию биопленки и сохранению *S. aureus* в коже у пациентов с АтД.

Штаммы *S. aureus* с определенным генетическим фоном могут содержать комбинации элементов вирулентности, влияющие на клинический исход заболевания [74]. Как отмечено выше, наиболее частыми штаммами, выявляемыми у пациентов с АтД, являются КК1, КК5, КК8 КК15 и КК45, а КК30 чаще обнаруживают у здоровых людей. Примечательно, что клональные линии различаются по своей способности образовывать биопленку. Например, биопленку способны образовывать штаммы КК5, КК15, КК30 и КК45, при этом штаммы КК15 и КК45 быстрее производят большое количество биопленки по сравнению со штаммами КК5 и КК30 [75, 76]. Что касается устойчивости к антибиотикам, важно отметить, что устойчивые к метициллину штаммы *S. aureus* преимущественно колонизируют кожу людей с менее тяжелым течением АтД, в то время как чувствительные к метициллину штаммы в первую очередь ассоциируют с более тяжелым течением заболевания [33, 48]. Это говорит о том, что различные штаммы *S. aureus* со специфическими элементами вирулентности могут способствовать обострению кожного процесса и, таким образом, являться важным звеном патогенеза АтД.

In vivo биопленка *S. aureus* закупоривает протоки потовых желез пораженной кожи у больных с АтД, чего не происходит или происходит в меньшей степени в областях кожи без поражений [24, 77, 78]. Более того, рост биопленки *S. aureus* может усугубить тяжесть болезни, приводя к развитию рефрактерных и рецидивирующих инфекций с повышенной устойчивостью к иммунным ответам хозяина и сниженной восприимчивостью к противомикробным препаратам [13, 21, 79]. Напротив, клиническое улучшение при АтД коррелирует со снижением колонизации *S. aureus* [80, 81]. Добиться этого можно противомикробной терапией, однако повторная колонизация *S. aureus* часто происходит уже в течение нескольких недель после окончания лечения, что приводит к рецидиву заболевания [82, 83]. Таким образом, хроническое персистирование и рецидивирующее течение АтД после антимикробной терапии свидетельствует о наличии колонизации *S. aureus*, связанной с биопленкой.

Серьезным ограничением в лечении инфекций, связанных с биопленками, является более высокая концентрация противомикробных препаратов, необходимая для уничтожения бактериальных клеток, которая может быть в сотни раз выше, чем минимальная ингибирующая концентрация (МИК) [84–86]. Фузидиевая кислота и мупироцин представляют собой наиболее часто используемые антибиотики для лечения проявлений вторичного инфицирования на коже у пациентов с АтД, вызванного *S. aureus*, хотя частота резистентных изолятов растет угрожающими темпами — за последнее десятилетие количество таких штаммов выросло с 2% до 10–38% [82, 83]. Эффективность противомикробных препаратов против планктонного и биопленкообразующего *S. aureus* в культуральных посевах в основном зависит от способности бактерий формировать биопленки — чем выше эта способность, тем ниже эффективность антибиотикотерапии [21, 87]. Этим можно объяснить противоречивые данные о клинической пользе антистафилококковых препаратов при лечении среднетяжелой и тяжелой форм

АтД, даже когда выбор антибиотика основывался на результатах МИК [88–90].

Биопленки *S. aureus* имеют относительно низкую чувствительность и к антимикробным пептидам [24]. Кателицидин LL-37 является одним из наиболее хорошо охарактеризованных антимикробных пептидов и важной эффекторной молекулой врожденного иммунитета в коже [91, 92]. Пептид присутствует в специфических гранулах нейтрофилов и кератиноцитов, его локальные концентрации увеличиваются в воспаленной коже [93–95]. Отрицательно заряженные полисахариды, входящие в состав внеклеточного матрикса биопленки *S. aureus*, взаимодействуют с LL-37 [24]. Более того, протеазы *S. aureus*, такие как стафопаины, могут расщеплять LL-37, генерируя более мелкие пептидные фрагменты, которые модифицируют или инактивируют антимикробные пептиды бактерий как в искусственных образцах, так и присутствующих в биопленке [24, 96]. Стафопаин В, инактивируя бактерицидную активность LL-37, не влияет на его способность вызывать провоспалительный ответ в коже при АтД, что может не только запускать, но и усиливать воспалительный процесс [24, 96]. Образование биопленки *S. aureus* значительно ингибируется в присутствии высоких концентраций LL-37 [97, 98], тогда как продукты деградации этого пептида не влияют или оказывают незначительное ингибирующее действие, что может нарушить защиту хозяина и привести к персистенции бактерий [24].

Иммуноопосредованный воспалительный ответ при АтД обычно включает продукцию цитокинов: интерлейкины IL-1 β и IL-6 в острой фазе и интерферон гамма в хронической фазе [99]. Было обнаружено, что IL-1 β и интерферон гамма способны индуцировать дозозависимый рост штаммов *S. aureus*, выделенных из пораженной кожи больных с АтД [21]. Молекулярные механизмы роста *S. aureus* в присутствии некоторых цитокинов остаются невыясненными [100]. Известно, например, что *S. aureus* способен усиливать рост в присутствии цитокинов (как и *E. coli*), что способствует колонизации кожи у пациентов с АтД на фоне хронического воспаления [101–103]. С другой стороны, образование биопленки *S. aureus* может напрямую стимулировать экспрессию провоспалительных цитокинов, тимического стромального лимфопозитина, а также индукцию Th1/Th2 иммунного ответа [22, 104]. Образцы *S. aureus*, полученные из пораженной кожи больных с АтД, продуцировали высокие уровни дельта-токсина, который способен вызывать дегрануляцию тучных клеток и высвобождение Т-хелперов 2-го типа [105, 106].

Успешная колонизация кожи *S. aureus* возможна и в связи со способностью бактерий уклоняться от врожденной иммунной системы, и в частности — действия макрофагов [107]. Последние являются основным компонентом воспалительного инфильтрата кожи, колонизированной *S. aureus*. Проникновение макрофагов в матрикс биопленки блокируется выраженным фиброзом, который препятствует миграции макрофагов и фагоцитозу бактерий, формирующих биопленку, способствуя таким образом ее сохранению [108]. Кроме того, биопленка *S. aureus* способствует усиленному привлечению альтернативно поляризованных макрофагов со сниженными противовоспалительными свойствами [109–111]. Патогенетическое значение могут иметь также и секре-

тируемые биопленкообразующими *S. aureus* факторы, подавляющие бактерицидную активность макрофагов, что способствует значительному снижению их провоспалительного потенциала [112].

Несмотря на эффективность антибиотикотерапии в снижении колонизации кожи *S. aureus*, противомикробное лечение не может восстановить нормальный состав микробиома кожи при АтД [113]. Напротив, наружное применение топических глюкокортикостероидов, ингибиторов кальциневрина или эмоленов, которые снижают выраженность местного воспаления и способствуют восстановлению барьерной функции кожи, оказывает положительное влияние на состав микробиома кожи [113–115]. Более того, было обнаружено, что местное применение глюкокортикостероидов даже при отсутствии антибактериальной терапии эффективно снижает колонизацию *S. aureus* [116–118]. Этот эффект может быть обусловлен противовоспалительным и иммунодепрессивным действием глюкокортикостероидов, что позволяет предположить, что воспалительная среда пораженной кожи при АтД способна усиливать колонизацию *S. aureus* [100].

ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ МИКРОБИОМА КОЖИ ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ

Краеугольным камнем лечения АтД является применение смягчающих и увлажняющих средств — эмоленов, которые восстанавливают целостность кожного барьера и снижают риск развития обострений [38, 119]. Отмечено также и положительное влияние эмоленов на микробные сообщества кожи с восстановлением их состава до состояния, подобного таковому у здоровых людей [120–122].

Для снижения колонизации кожи *S. aureus*, и, в частности, подавления биопленкообразующего *S. aureus* и восстановления бактериального разнообразия на коже у пациентов с АтД, эффективным может быть применение средств, влияющих на ее микробиом. Это эмульсии с активными компонентами, такими как сапонины, флавоноиды и лизаты бактерий, обладающими противомикробным действием, получившие название «эмоленты-плюс». Одним из таких средств является липидовосполняющий бальзам для лица и тела младенцев, детей и взрослых LIPIKAR BAUME AP+M (La Roche-Posay, Франция). В состав этого средства включены следующие ингредиенты: лизат бактерий *Vitreoscilla filiformis* — Aqua Posae filiformis (APF), микрорезил — экстракт клубней растения *Ophiopogon japonicum*, обладающий противовоспалительным, антиоксидантным и антимикробным действием, а также термальная вода, оказывающая успокаивающее действие [123, 124]. В результате применения бальзама отмечается уменьшение зуда и раздражения, увеличивается период ремиссии, а антимикробный компонент способствует восстановлению нормального состава микробиома [124, 125].

Эффективность лизата бактерии APF в разрушении бактериальной пленки была доказана многочисленными исследованиями, проводившимися на протяжении нескольких десятилетий [125–127]. В частности, было установлено, что APF значительно снижает оценку тяжести АтД по шкале SCORAD, уменьшает выраженность зуда, а также улучшает качество и продолжительность сна [127]. Кроме того, было показано, что под воздействи-

ем APF происходит снижение нейрогенного воспаления, вызванного субстанцией P, поддерживается клеточный гомеостаз и восстанавливается кожный барьер [128]. На фоне применения этого средства происходит усиление экспрессии мРНК биомассы и антимикробных пептидов в реконструированной модели эпидермиса [128].

В двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании оценивалась эффективность применения лизата бактерии *V. filiformis* при ежедневном использовании в форме крема в течение 30 сут у 75 пациентов в возрасте от 6 до 70 лет с диагнозом АтД легкой и средней степени тяжести. В результате лечения было отмечено значительное снижение оценки тяжести АтД по шкале SCORAD и выраженности зуда уже к 15-м сут с увеличением эффекта к 29-м сут исследования в сравнении с группой плацебо. На фоне использования лизата также наблюдалось восстановление нарушенного сна, вызванного зудом, но не в группе плацебо [126]. В исследовании Seite S. и соавт. отмечено значительное улучшение качества жизни со снижением индекса DLQI на 27% [129]. При использовании метода высокопроизводительного секвенирования была исследована часть бактериального гена 16S рРНК, полученного у пациентов с АтД с участков пораженной и ближайшей неповрежденной кожи. Было продемонстрировано, что лизат бактерии *V. filiformis* способен восстанавливать нормальный состав микробиома кожи, барьерную функцию кожи и значительно снижать количество обострений по сравнению с другими эмолентами [130].

Другой активный натуральный ингредиент — микрорезил, входящий в состав вышеупомянутого средства, в списке Международной номенклатуры косметических ингредиентов (INCI) указан как «экстракт корней офиопогона японского». Этот экстракт с химической точки зрения в основном состоит из олигосахаридов фруктозана. Это молекулы фруктозы, связанные вместе, которые принимают разные структуры. Микрорезил предотвращает первый этап образования биопленки *S. aureus* [123, 131, 132], ограничивая адгезию и пролиферацию этих бактерий; также за счет торможения образования роста биопленки снижается риск обострения заболевания [123, 131, 132]. Кроме того, микрорезил оказывает и ряд других биологических эффектов [133, 134]:

- укрепляет кожный барьер, активируя сцепление эпидермиса и конформацию липидов;
- регулирует увлажнение, восстанавливая экспрессию медиаторов гидратации, таких как карбоангидраза II, натуральный увлажняющий фактор, а также изменяя соотношение связанной и общей воды (увеличение связанной воды — признак эффективной гидратации рогового слоя);
- инактивирует воспалительную реакцию за счет снижения секреции цитокинов кератиноцитами (тимусного стромального лимфопоэтина на 31%, IL-8 — на 20%) и Th2-лимфоцитами (IL-4, IL-13 и IL-31);
- повышает экспрессию антимикробных пептидов (HBD2, HBD3);
- ингибирует рецептор зуда — рецептор транзитного потенциала по анкирину (TRPA1);
- в сочетании с термальной водой La Roche-Posay и ниацинамидом подавляет действие IL-31, который также играет решающую роль в развитии кожного зуда.

Также было отмечено, что сочетание микрорезила и APF вызывает повышение количества белков эпидермиса: клаудина-1 — на 69%, филаггрина — на 71%, лорикрина — на 83%, за счет чего улучшаются плотные соединения и щелевые контакты эпидермиса, тем самым уменьшается трансэпидермальная потеря воды [129].

Высокая концентрация активных ингредиентов с липидовосстанавливающим действием (масло ши и масло канолы), а также высокая концентрация ниацинамида (4%) позволили обеспечить интеграцию высокой концентрации масляной фазы в неадгезивную и быстро впитывающуюся текстуру [129]. В исследовании микробного разнообразия и структуры бактериальных сообществ пораженной и непораженной кожи у 49 пациентов с АтД до и после лечения эомолентами, содержащими масло ши, термальную воду и ниацинамид, было показано, что 72% исследуемой популяции ответили на терапию, о чем свидетельствует снижение индекса SCORAD через 84 сут терапии. Микробные сообщества пораженной кожи пациентов, ответивших на лечение, больше напоминали неповрежденную кожу, о чем свидетельствует увеличение микробного разнообразия и уменьшение количества видов стафилококков [134]. Отдельно отметим, что благодаря полимерам акриламидометилпропан сульфоната была реализована улучшенная формула и текстура липидовосполняющего бальзама, упомянутого выше, исключающая необходимость добавления поверхностно-активных веществ, которые могут нанести ущерб коже пациента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Тяжесть течения АтД в значительной мере зависит от колонизации кожи пациентов *S. aureus* и *S. epidermidis* в составе микробных сообществ, известных как биопленки. Негативное влияние биопленок *S. aureus* на течение болезни обусловлено влиянием на дифференцировку, апоптоз или секрецию цитокинов кератиноцитами. Патогенетически значимым является взаимодействие биопленок *S. aureus* с иммунными клетками хозяина. Применение современных средств базисной терапии АтД помогает устранить рост биопленки кожного покрова, достичь быстрой и долгосрочной медикаментозной ремиссии, а также обеспечить поддержание целостности эпидермального барьера. Применение современных инновационных формул эомолентов дает возможность нормализовать состояние микробиома кожи и служит инструментом контроля и поддержания ремиссии АтД. Дальнейшее изучение биопленок необходимо для разработки более эффективных методов лечения для уменьшения колонизации кожи *S. aureus*, снижения риска обострения АтД и, возможно, предотвращения развития заболевания. В этой связи необходимы дальнейшие исследования механизмов адгезии и хронической персистенции *S. aureus* на коже, бактериальной реакции на цитокины и взаимодействия бактерий с иммунной системой пациентов с АтД.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Н.Н. Мурашкин — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Jansen, Eli Lilly, Novartis. Получение гонораров за научное консультирование от компаний Galderna, Pierre Fabre, Bayer, Leopharma, Pfizer, AbbVie, Amryt Pharma, Celgene, Mölnlycke Health Care AB, ООО «Зелдис-Фарма».

А.И. Материкин, Р.В. Епишев, Э.Т. Амбарчян — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Amryt Pharma, Jansen, Pfizer, Celgene. Получение гонораров за научное консультирование от компании Mölnlycke Health Care AB.

Л.А. Опрятин — получение гонораров за научное консультирование от компаний Eli Lilly, Jansen.

Р.А. Иванов — получение гонораров за научное консультирование от компаний Pfizer, Pierre Fabre.

Остальные авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Nikolay N. Murashkin — receiving research grants from pharmaceutical companies Jansen, Eli Lilly, Novartis. Receiving fees for scientific counseling from companies Galderna, Pierre Fabre, Bayer, Leopharma, Pfizer, AbbVie, Amryt Pharma, Celgene, Mölnlycke Health Care AB, Zeldis Pharma.

Alexander I. Materikin, Roman V. Epishev, Eduard T. Ambarchyan — receiving research grants from pharmaceutical companies Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Amryt Pharma, Jansen, Pfizer, Celgene. Receiving fees for scientific counseling from companies Mölnlycke Health Care AB.

Leonid A. Opryatin — receiving fees for scientific counseling from companies Eli Lilly, Jansen.

Roman A. Ivanov — receiving fees for scientific counseling from companies Pfizer, Pierre Fabre.

Other authors confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

ORCID

Н.Н. Мурашкин

<http://orcid.org/0000-0003-2252-8570>

Р.В. Епишев

<http://orcid.org/0000-0002-4107-4642>

Р.А. Иванов

<https://orcid.org/0000-0002-0081-0981>

А.И. Материкин

<http://orcid.org/0000-0002-6034-8231>

Л.А. Опрятин

<https://orcid.org/0000-0002-0858-8780>

А.А. Савелова

<https://orcid.org/0000-0001-6884-5171>

Р.Ю. Нежведилова

<http://orcid.org/0000-0002-2922-3924>

Э.Т. Амбарчян

<http://orcid.org/0000-0002-8232-8936>

Д.В. Федоров

<https://orcid.org/0000-0001-9777-0156>

Л.Л. Русакова

<http://orcid.org/0000-0003-4297-4631>

<https://orcid.org/0000-0003-4297-4631>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Weidinger S, Beck LA, Bieber T, et al. Atopic dermatitis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4(1):1. doi: <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0001-z>
- Bieber T. Atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2008;358(14):1483–1494. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMra074081>
- Werfel T. The role of leukocytes, keratinocytes, and allergen-specific IgE in the development of atopic dermatitis. *J Invest Dermatol*. 2009;129(8):1878–1891. doi: <https://doi.org/10.1038/jid.2009.71>
- Nutten S. Atopic dermatitis: Global epidemiology and risk factors. *Ann Nutr Metab*. 2015;66 Suppl 1:8–16. doi: <https://doi.org/10.1159/000370220>
- Cork MJ, Danby SG, Vasilopoulos Y, et al. Epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol*. 2009;129(8):1892–1908. doi: <https://doi.org/10.1038/jid.2009.133>
- Suárez-Fariñas M, Tintle SJ, Shemer A, et al. Nonlesional atopic dermatitis skin is characterized by broad terminal differentiation defects and variable immune abnormalities. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(4):954–964.e1–4. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.12.1124>
- Irvine AD, McLean WHI, Leung DYM. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. *N Engl J Med*. 2011;365(14):1315–1327. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1011040>
- Thyssen JP, Kezic S. Causes of epidermal filaggrin reduction and their role in the pathogenesis of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(4):792–799. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.06.014>
- Elias PM. Primary role of barrier dysfunction in the pathogenesis of atopic dermatitis. *Exp Dermatol*. 2018;27(8):847–851. doi: <https://doi.org/10.1111/exd.13693>
- Nakatsuji T, Gallo RL. The role of the skin microbiome in atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019;122(3):263–269. doi: <https://doi.org/10.1016/j.anai.2018.12.003>
- Brandwein M, Steinberg D, Meshner S. Microbial biofilms and the human skin microbiome. *NPJ Biofilms Microbiomes*. 2016;2:3. doi: <https://doi.org/10.1038/s41522-016-0004-z>
- Gallo RL. Human skin is the largest epithelial surface for interaction with microbes. *J Invest Dermatol*. 2017;137(6):1213–1214. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jid.2016.11.045>
- Gonzalez T, Biagini Myers JM, Herr AB, Khurana Hershey GK. Staphylococcal Biofilms in Atopic Dermatitis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2017;17:81. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jid.2016.11.045>
- Di Domenico EG, et al. Biofilm producing *Salmonella typhi*: Chronic colonization and development of gallbladder cancer. *Int J Mol Sci*. 2017;18(9):1887. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms18091887>
- Di Domenico EG, Cavallo I, Pontone M, et al. Biofilm is a Major Virulence Determinant in Bacterial Colonization of Chronic Skin Ulcers Independently from the Multidrug Resistant Phenotype. *Int J Mol Sci*. 2017;18(5):E1077. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms18051077>
- Götz F. Staphylococcus and biofilms. *Mol Microbiol*. 2002;43(6):1367–1378. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2958.2002.02827.x>
- Nakatsuji T, Chen TH, Narala S, et al. Antimicrobials from human skin commensal bacteria protect against *Staphylococcus aureus* and are deficient in atopic dermatitis. *Sci Transl Med*. 2017;9(378):eaah4680. doi: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aah4680>
- Akiyama H, Yamasaki O, Tada J, Arata J. Adherence characteristics and susceptibility to antimicrobial agents of *Staphylococcus aureus* strains isolated from skin infections and atopic dermatitis. *J Dermatol Sci*. 2000;23(3):155–160. doi: [https://doi.org/10.1016/s0923-1811\(00\)00070-0](https://doi.org/10.1016/s0923-1811(00)00070-0)
- Cho SH, Strickland I, Boguniewicz M, Leung DY. Fibronectin and fibrinogen contribute to the enhanced binding of *Staphylococcus aureus* to atopic skin. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108(2):269–274. doi: <https://doi.org/10.1067/mai.2001.117455>
- Ikezawa Z, Komori J, Ikezawa Y, et al. A role of *Staphylococcus aureus*, interleukin-18, nerve growth factor and semaphorin 3A, an axon guidance molecule, in pathogenesis and treatment of atopic dermatitis. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2010;2(4):235–246. doi: <https://doi.org/10.4168/aa.2010.2.4.235>
- Di Domenico EG, Cavallo I, Bordignon V, et al. Inflammatory cytokines and biofilm production sustain *Staphylococcus aureus* outgrowth and persistence: A pivotal interplay in the pathogenesis of Atopic Dermatitis. *Sci Rep*. 2018;8:9573. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-27421-1>
- Allen HB, Vaze ND, Choi C, et al. The presence and impact of biofilm-producing staphylococci in atopic dermatitis. *JAMA Dermatol*. 2014;150(3):260–265. doi: <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2013.8627>
- Haque MS, Hailu T, Pritchett E, et al. The oldest new finding in atopic dermatitis: Subclinical miliaria as an origin. *JAMA Dermatol*. 2013;149(4):436–438. doi: <https://doi.org/10.1001/2013.jamadermatol.109>
- Sonesson A, Przybyszewska K, Eriksson S, et al. Identification of bacterial biofilm and the *Staphylococcus aureus* derived protease, staphopain, on the skin surface of patients with atopic dermatitis. *Sci Rep*. 2017;7(1):8689. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-08046-2>
- Geoghegan JA, Irvine AD, Foster TJ. *Staphylococcus aureus* and Atopic Dermatitis: A Complex and Evolving Relationship. *Trends Microbiol*. 2018;26(6):484–497. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tim.2017.11.008>
- Grice EA, Kong HH, Conlan S, et al. Topographical and temporal diversity of the human skin microbiome. *Science*. 2009;324(5931):1190–1192. doi: <https://doi.org/10.1126/science.1171700>
- Powers CE, McShane DB, Gilligan PH, et al. Microbiome and pediatric atopic dermatitis. *J Dermatol*. 2015;42(12):1137–1142. doi: <https://doi.org/10.1111/1346-8138.13072>
- Williams MR, Gallo RL. The role of the skin microbiome in atopic dermatitis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2015;15(11):65. doi: <https://doi.org/10.1007/s11882-015-0567-4>
- 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: <https://doi.org/10.1038/nature13786>
- Lagier JC, Edouard S, Pagnier I, et al. Current and past strategies for bacterial culture in clinical microbiology. *Clin Microbiol Rev*. 2015;28(1):208–236. doi: <https://doi.org/10.1128/CMR.00110-14>
- Kong HH. Skin microbiome: Genomics-based insights into the diversity and role of skin microbes. *Trends Mol Med*. 2011;17(6):320–328. doi: <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2011.01.013>
- Nakatsuji T, Chiang HI, Jiang SB, et al. The microbiome extends to subepidermal compartments of normal skin. *Nat Commun*. 2013;4:1431. doi: <https://doi.org/10.1038/ncomms2441>
- Oh J, Byrd AL, Park M, et al. Temporal Stability of the Human Skin Microbiome. *Cell*. 2016;165(4):854–866. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.04.008>
- Thomas CL, Fernández-Peñas P. The microbiome and atopic eczema: More than skin deep. *Australas J Dermatol*. 2017;58(1):18–24. doi: <https://doi.org/10.1111/ajd.12435>
- Lee SY, Lee E, Park YM, Hong SJ. Microbiome in the Gut-Skin Axis in Atopic Dermatitis. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2018;10(4):354–362. doi: <https://doi.org/10.4168/aa.2018.10.4.354>
- Shi B, Bangayan NJ, Curd E, et al. The skin microbiome is different in pediatric versus adult atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(4):1233–1236. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.04.053>
- Clausen ML, Edslev SM, Andersen PS, et al. *Staphylococcus aureus* colonization in atopic eczema and its association with filaggrin gene mutations. *Br J Dermatol*. 2017;177(5):1394–1400. doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.15470>
- Seite S, Flores GE, Henley JB, et al. Microbiome of affected and unaffected skin of patients with atopic dermatitis before and after emollient treatment. *J Drugs Dermatol*. 2014;13(11):1365–1372.
- Kim MH, Rho M, Choi JP, et al. A Metagenomic Analysis Provides a Culture-Independent Pathogen Detection for Atopic Dermatitis. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2017;9(5):453–461. doi: <https://doi.org/10.4168/aa.2017.9.5.453>
- Kobayashi T, Glatz M, Horiuchi K, et al. Dysbiosis and *Staphylococcus aureus* Colonization Drives Inflammation in Atopic Dermatitis. *Immunity*. 2015;42(4):756–766. doi: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2015.03.014>

41. 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: <https://doi.org/10.1016/j.jid.2016.05.127>
42. Kong HH, Oh J, Deming C, et al. Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. *Genome Res*. 2012;22(5):850–859. doi: <https://doi.org/10.1101/gr.131029.111>
43. Chng KR, Tay ASL, Li C., et al. Whole metagenome profiling reveals skin microbiome-dependent susceptibility to atopic dermatitis flare. *Nat Microbiol*. 2016;1(9):16106. doi: <https://doi.org/10.1038/nmicrobiol.2016.106>
44. Mijalovic H. Effect of filaggrin breakdown products on growth of and protein expression by Staphylococcus aureus. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(6):1184–1190.e3. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.09.015>
45. Paller AS, Kong HH, Seed P, et al. The microbiome in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(1):26–35. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.11.015>
46. 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: <https://doi.org/10.1038/nature09074>
47. Janek D, Zipperer A, Kulik A, et al. High frequency and diversity of antimicrobial activities produced by nasal Staphylococcus strains against bacterial competitors. *PLoS Pathog*. 2016;12(8):e1005812. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1005812>
48. Byrd AL, Deming C, Cassidy SKB, et al. Staphylococcus aureus and Staphylococcus epidermidis strain diversity underlying pediatric atopic dermatitis. *Sci Transl Med*. 2017;9(397):eaal4651. doi: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aal4651>
49. 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: <https://doi.org/10.1128/IAI.00994-16>
50. Harkins CP, Pettigrew KA, Oravcová K, et al. The microevolution and epidemiology of Staphylococcus aureus colonization during atopic eczema disease flare. *J Invest Dermatol*. 2018;138(2):336–343. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jid.2017.09.023>
51. Rojo A, Aguinaga A, Monecke S, et al. Staphylococcus aureus genomic pattern and atopic dermatitis: May factors other than superantigens be involved? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014;33(4):651–658. doi: <https://doi.org/10.1007/s10096-013-2000-z>
52. Manivasagan P, Venkatesan J, Sivakumar K, Kim SK. Pharmacologically active secondary metabolites of marine actinobacteria. *Microbiol Res*. 2014;169(4):262–278. doi: <https://doi.org/10.1016/j.micres.2013.07.014>
53. van Drongelen V, Haisma EM, Out-Luiting JJ, et al. Reduced filaggrin expression is accompanied by increased Staphylococcus aureus colonization of epidermal skin models. *Clin Exp Allergy*. 2014;44(12):1515–1524. doi: <https://doi.org/10.1111/cea.12443>
54. Cai SCS, Chen H, Koh W-P, et al. Filaggrin mutations are associated with recurrent skin infection in Singaporean Chinese patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2012;166(1):200–203. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2011.10541.x>
55. Berents TL, Carlsen KCL, Mowinkel P, et al. Skin Barrier Function and Staphylococcus aureus Colonization in Vestibulum Nasi and Fauces in Healthy Infants and Infants with Eczema: A Population-Based Cohort Study. *PLoS One*. 2015;10(6):e0130145. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0130145>
56. Imokawa G, Kuno H, Kawai M. Stratum corneum lipids serve as a boundwater modulator. *J Invest Dermatol*. 1991;96(6):845–851. doi: <https://doi.org/10.1111/1523-1747.ep12474562>
57. Ishikawa J, Narita H, Kond N, et al. Changes in the ceramide profile of atopic dermatitis patients. *J Invest Dermatol*. 2010;130(10):2511–2514. doi: <https://doi.org/10.1038/jid.2010.161>
58. Jungersted JM, Scheer H, Mempel M, et al. Stratum corneum lipids, skin barrier function and filaggrin mutations in patients with atopic eczema. *Allergy*. 2010;65(7):911–918. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2010.02326.x>
59. Simpson EL, Chalmers JR, Hanifin JM, et al. Emollient enhancement of the skin barrier from birth offers effective atopic dermatitis prevention. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(4):818–823. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.08.005>
60. Lee E, Lee S-Y, Kang M-J, et al. Clostridia in the gut and onset of atopic dermatitis via eosinophilic inflammation. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2016;117:91–92. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jana.2016.04.019>
61. Song H, Yoo Y, Hwang J, et al. Faecalibacterium prausnitzii subspecies-level dysbiosis in the human gut microbiome underlying atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(36):852–860. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.08.021>
62. O'Neill CA, Monteleone G, McLaughlin JT, Paus R. The gut-skin axis in health and disease: A paradigm with therapeutic implications. *Bioessays*. 2016;38(11):1167–1176. doi: <https://doi.org/10.1002/bies.201600008>
63. Salem I, Ramser A, Isham N, Ghannoum MA. The Gut Microbiome as a Major Regulator of the Gut-Skin Axis. *Front Microbiol*. 2018;9:1459. doi: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.01459>
64. Kirjavainen PV, Arvola T, Salminen SJ, Isolauri E. Aberrant composition of gut microbiota of allergic infants: A target of bifidobacterial therapy at weaning? *Gut*. 2002;51(1):51–55. doi: <https://doi.org/10.1136/gut.51.1.51>
65. Abrahamsson TR, Jakobsson HE, Andersson AF, et al. Low diversity of the gut microbiota in infants with atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(2):434–440. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.10.025>
66. Nylund L, Nermes M, Isolauri E, et al. Severity of atopic disease inversely correlates with intestinal microbiota diversity and butyrate-producing bacteria. *Allergy*. 2015;70(2):241–244. doi: <https://doi.org/10.1111/all.12549>
67. Lone AG, Atci E, Renslow R, et al. Staphylococcus aureus induces hypoxia and cellular damage in porcine dermal explants. *Infect Immun*. 2015;83:2531–2541. doi: <https://doi.org/10.1128/IAI.03075-14>
68. McAleer MA, Irvine AD. The multifunctional role of filaggrin in allergic skin disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(2):280–291. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.12.668>
69. Egawa G, Kabashima K. Multifactorial skin barrier deficiency and atopic dermatitis: Essential topics to prevent the atopic march. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(2):350–358.e1. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.06.002>
70. Kezic S, Kemperman PM, Koster ES, et al. Loss-of-function mutations in the filaggrin gene lead to reduced level of natural moisturizing factor in the stratum corneum. *J Invest Dermatol*. 2008;128(8):2117–2119. doi: <https://doi.org/10.1038/jid.2008.29>
71. Rippke F, Schreiner V, Doering T, Maibach HI. Stratum corneum pH in atopic dermatitis: Impact on skin barrier function and colonization with Staphylococcus aureus. *Am J Clin Dermatol*. 2004;5(4):217–223. doi: <https://doi.org/10.2165/00128071-200405040-00002>
72. Weinrick B, Dunman PM, McAleese F, et al. Effect of mild acid on gene expression in Staphylococcus aureus. *J Bacteriol*. 2004;186(24):8407–8423. doi: <https://doi.org/10.1128/JB.186.24.8407-8423.2004>
73. Huang B, Liu FF, Dong XY, Sun Y. Molecular mechanism of the effects of salt and pH on the affinity between protein A and human immunoglobulin G1 revealed by molecular simulations. *J Phys Chem B*. 2012;116(1):424–433. doi: <https://doi.org/10.1021/jp205770p>
74. Messina JA, Thaden JT, Sharma-Kuinkel BK, Fowler VG. Impact of Bacterial and Human Genetic Variation on Staphylococcus aureus Infections. *PLoS Pathog*. 2016;12(1):e1005330. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1005330>
75. Tasse J, Trouillet-Assant S, Josse J, et al. Association between biofilm formation phenotype and clonal lineage in Staphylococcus aureus strains from bone and joint infections. *PLoS One*. 2018;13(8):e0200064. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0200064>
76. Croes S, Deurenberg RH, Boumans ML, et al. Staphylococcus aureus biofilm formation at the physiologic glucose concentration depends on the S. aureus lineage. *BMC Microbiol*. 2009;9:229. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2180-9-229>
77. Akiyama H, Hamada T, Huh WK, et al. Confocal laser scanning microscopic observation of glycocalyx production by Staphylococcus aureus in skin lesions of bullous impetigo, atopic dermatitis and

- pemphigus foliaceus. *Br J Dermatol*. 2003;148(3):526–532. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.2003.05162.x>
78. Pascolini C, Sinagra J, Pecetta S, et al. Molecular and immunological characterization of *Staphylococcus aureus* in pediatric atopic dermatitis: Implications for prophylaxis and clinical management. *Clin Dev Immunol*. 2011;2011:718708. doi: <https://doi.org/10.1155/2011/718708>
79. Eriksson S, van der Plas MJA, Mörgelin M, Sonesson A. Antibacterial and antibiofilm effects of sodium hypochlorite against *Staphylococcus aureus* isolates derived from patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2017;177(2):513–521. doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.15410>
80. Huang JT, Abrams M, Tlougan B, et al. Treatment of *Staphylococcus aureus* colonization in atopic dermatitis decreases disease severity. *Pediatrics*. 2009;123(5):e808–e814. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2008-2217>
81. Wong SM, Ng TG, Baba R, Efficacy and safety of sodium hypochlorite (bleach) baths in patients with moderate to severe atopic dermatitis in Malaysia. *J Dermatol*. 2013;40(11):874–880. doi: <https://doi.org/10.1111/1346-8138.12265>
82. Gilani SJ, Gonzalez M, Hussain I, et al. *Staphylococcus aureus* re-colonization in atopic dermatitis: Beyond the skin. *Clin Exp Dermatol*. 2005;30(1):10–13. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.2004.01679.x>
83. Friedman BC, Goldman RD. Anti-staphylococcal treatment in dermatitis. *Can Fam Physician*. 2011;57(6):669–671.
84. Fux C, Wilson S, Stoodley P. Detachment characteristics and oxacillin resistance of *Staphylococcus aureus* biofilm emboli in an in vitro catheter infection model. *J Bacteriol*. 2004;186(14):4486–4491. doi: <https://doi.org/10.1128/JB.186.14.4486-4491.2004>
85. Girard LP, Ceri H, Gibb AP, et al. MIC Versus MBEC to determine the antibiotic sensitivity of *Staphylococcus aureus* in peritoneal dialysis peritonitis. *Perit Dial Int*. 2010;30(6):652–656. doi: <https://doi.org/10.3747/pdi.2010.00010>
86. Castaneda P, McLaren A, Tavaziva G, Overstreet D. Biofilm Antimicrobial Susceptibility Increases with Antimicrobial Exposure Time. *Clin Orthop Relat Res*. 2016;474(7):1659–1664. doi: <https://doi.org/10.1007/s11999-016-4700-z>
87. Dawgul M, Baranska-Rybak W, Piechowicz L, et al. The Antistaphylococcal Activity of Citropin 1.1 and Temporin A against Planktonic Cells and Biofilms Formed by Isolates from Patients with Atopic Dermatitis: An Assessment of Their Potential to Induce Microbial Resistance Compared to Conventional Antimicrobials. *Pharmaceuticals*. 2016;9(2):30. doi: <https://doi.org/10.3390/ph9020030>
88. Matlow A, Forgie S, Pelude L, et al. Canadian Nosocomial Infection Surveillance Program. Canadian Nosocomial Infection Surveillance Program. National surveillance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among hospitalized pediatric patients in Canadian acute care facilities, 1995–2007. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31(8):814–820. doi: <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e31825c48a0>
89. Howlin RP, Brayford MJ, Webb JS, et al. Antibiotic-loaded synthetic calcium sulfate beads for prevention of bacterial colonization and biofilm formation in periprosthetic infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015, 59, 111–120.
90. Bhattacharya M, Wozniak DJ, Stoodley P, Hall-Stoodley L. Prevention and treatment of *Staphylococcus aureus* biofilms. *Expert Rev Anti-Infect Ther*. 2015;13(12):1499–1516. doi: <https://doi.org/10.1586/14787210.2015.1100533>
91. Lai Y, Cogen AL, Radek KA, et al. Activation of TLR2 by a small molecule produced by *Staphylococcus epidermidis* increases antimicrobial defense against bacterial skin infections. *J Invest Dermatol*. 2010;130(9):2211–2221. doi: <https://doi.org/10.1038/jid.2010.123>
92. Pfalzgra A, Brandenburg K, Weindl G. Antimicrobial Peptides and Their Therapeutic Potential for Bacterial Skin Infections and Wounds. *Front Pharmacol*. 2018;9:281. doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00281>
93. Sørensen OE, Follin P, Johnsen AH, et al. Human cathelicidin, hCAP-18, is processed to the antimicrobial peptide LL-37 by extracellular cleavage with proteinase 3. *Blood*. 2001;97(12):3951–3959. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.v97.12.3951>
94. Murakami M, Ohtake T, Dorschner RA, et al. Cathelicidin antimicrobial peptide expression in sweat, an innate defense system for the skin. *J Invest Dermatol*. 2002;119(5):1090–1095. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1523-1747.2002.19507.x>
95. Yamasaki K, Di Nardo A, Bardan A, et al. Increased serine protease activity and cathelicidin promotes skin inflammation in rosacea. *Nat Med*. 2007;13(8):975–980. doi: <https://doi.org/10.1038/nm1616>
96. Boguniewicz M, Leung DY. Atopic dermatitis: A disease of altered skin barrier and immune dysregulation. *Immunol Rev*. 2011;242(1):233–246. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2011.01027.x>
97. Haisma EM, de Breij A, Chan H, et al. LL-37-derived peptides eradicate multidrug-resistant *Staphylococcus aureus* from thermally wounded human skin equivalents. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(8):4411–4419. doi: <https://doi.org/10.1128/AAC.02554-14>
98. Mishra B, Golla RM, Lau K, et al. Anti-Staphylococcal Biofilm Effects of Human Cathelicidin Peptides. *ACS Med Chem Lett*. 2016;7(1):117–121. doi: <https://doi.org/10.1021/acsmchemlett.5b00433>
99. Biedermann T, Skabytska Y, Kaesler S, Volz T. Regulation of T Cell Immunity in Atopic Dermatitis by Microbes: The Yin and Yang of Cutaneous Inflammation. *Front Immunol*. 2015;6:353. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00353>
100. McLaughlin RA, Hoogewerf AJ. Interleukin-1b-induced growth enhancement of *Staphylococcus aureus* occurs in biofilm but not planktonic cultures. *Microb Pathog*. 2006;41(2-3):67–79. doi: <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2006.04.005>
101. Lee JH, Del Sorbo L, Khine AA, et al. Modulation of bacterial growth by tumor necrosis factor- α in vitro and in vivo. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168(12):1462–1470. doi: <https://doi.org/10.1164/rccm.200302-3030C>
102. Hazelbauer GL, Falke JJ, Parkinson JS. Bacterial chemoreceptors: High-performance signaling in networked arrays. *Trends Biochem Sci*. 2008;33(1):9–19. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2007.09.014>
103. Han B, Li M, Xu Y, et al. Tsr Chemoreceptor Interacts With IL-8 Provoking E. coli Transmigration Across Human Lung Epithelial Cells. *Sci Rep*. 2016;6:31087. doi: <https://doi.org/10.1038/srep31087>
104. Jun SH, Lee JH, Kim SI, et al. *Staphylococcus aureus*-derived membrane vesicles exacerbate skin inflammation in atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy*. 2017;47:85–96. doi: <https://doi.org/10.1111/cea.12851>
105. Matsuo K, Nagakubo D, Komori Y, et al. CCR4 Is Critically Involved in Skin Allergic Inflammation of BALB/c Mice. *J Invest Dermatol*. 2018;138(8):1764–1773. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jid.2018.02.027>
106. Yamazaki Y, Nakamura Y, Núñez G. Role of the microbiota in skin immunity and atopic dermatitis. *Allergol Int*. 2017;66(4):539–544. doi: <https://doi.org/10.1016/j.alit.2017.08.004>
107. Finlay BB, McFadden G. Anti-immunology: Evasion of the host immune system by bacterial and viral pathogens. *Cell*. 2006;124(4):767–782. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.01.034>
108. Gries CM, Kielian T. Staphylococcal Biofilms and Immune Polarization during Prosthetic Joint Infection. *J Am Acad Orthop Surg*. 2017;25(Suppl 1):20–24. doi: <https://doi.org/10.5435/JAAOS-D-16-00636>
109. Thurlow LR, Hanke ML, Fritz T, et al. *Staphylococcus aureus* biofilms prevent macrophage phagocytosis and attenuate inflammation in vivo. *J Immunol*. 2011;186(11):6585–6596. doi: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1002794>
110. Secor PR, James GA, Fleckman P, et al. *Staphylococcus aureus* Biofilm and Planktonic cultures differentially impact gene expression, mapk phosphorylation, and cytokine production in human keratinocytes. *BMC Microbiol*. 2011;11:143. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2180-11-143>
111. Hanke ML, Kielian T. Deciphering mechanisms of staphylococcal biofilm evasion of host immunity. *Front Cell Infect Microbiol*. 2012;2:62. doi: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2012.00062>
112. Alboslemy T, Yu B, Rogers T, Kim MH. *Staphylococcus aureus* Biofilm-Conditioned Medium Impairs Macrophage-Mediated Antibiofilm Immune Response by Upregulating KLF2 Expression. *Infect Immun*. 2019;87(4):e00643-18. doi: <https://doi.org/10.1128/IAI.00643-18>
113. Hon KL, Tsang YC, Pong NH, et al. Clinical features and *Staphylococcus aureus* colonization/infection in childhood

- atopic dermatitis. *J Dermatol Treat.* 2016;27(3):235–240. doi: <https://doi.org/10.3109/09546634.2015.1093586>
114. Gonzalez ME, Schaffer JV, Orlow SJ, et al. Cutaneous microbiome effects of fluticasone propionate cream and adjunctive bleach baths in childhood atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2016;75(3):481–493. doi: <https://doi.org/10.3109/09546634.2015.1093586>
115. Fukaya M, Sato K, Yamada T, et al. A prospective study of atopic dermatitis managed without topical corticosteroids for a 6-month period. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2016;9:151–158. doi: <https://doi.org/10.3109/09546634.2015.1093586>
116. Gong JQ, Lin L, Lin T, et al. Skin colonization by *Staphylococcus aureus* in patients with eczema and atopic dermatitis and relevant combined topical therapy: A double-blind multicenter randomized controlled trial. *Br J Dermatol.* 2006;155(4):680–687. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2006.07410.x>
117. Siegfried EC, Jaworski JC, Kaiser JD, Hebert AA. Systematic review of published trials: Long-term safety of topical corticosteroids and topical calcineurin inhibitors in pediatric patients with atopic dermatitis. *BMC Pediatr.* 2016;16:75. doi: <https://doi.org/10.1186/s12887-016-0607-9>
118. Yu SH, Drucker AM, Lebwohl M, Silverberg JI. A systematic review of the safety and efficacy of systemic corticosteroids in atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78(4):733–740.e1. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.09.074>
119. Chandra J, Retuerto M, Seité S, et al. Effect of an Emollient on the Mycobiome of Atopic Dermatitis Patients. *J Drugs Dermatol.* 2018;17(10):1039–1048.
120. Seite S, Bieber T. Barrier function and microbiotic dysbiosis in atopic dermatitis. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2015;8:479–483. doi: <https://doi.org/10.2147/CCID.S91521>
121. Bianchi P, Theunis J, Casas C, et al. Effects of a New Emollient-Based Treatment on Skin Microflora Balance and Barrier Function in Children with Mild Atopic Dermatitis. *Pediatr Dermatol.* 2016;33(2):165–171. doi: <https://doi.org/10.1111/pde.12786>
122. Kim JE, Kim HS. Microbiome of the Skin and Gut in Atopic Dermatitis (AD): Understanding the Pathophysiology and Finding Novel Management Strategies. *J Clin Med.* 2019;8(4):444. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm8040444>
123. Chen MH, Chen XJ, Wang M, et al. *Ophiopogon japonicus* — A phytochemical, ethnomedicinal and pharmacological review. *J Ethnopharmacol.* 2016;181:193–213. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2016.01.037>
124. Lau D, Plotkin BJ. Antimicrobial and Biofilm effects of herbs used in the Traditional Chinese Medicine. *Nat Prod Commun.* 2013;8(11):1617–1620.
125. Gueniche A, Dahel K, Bastien P, et al. *Vitreoscilla filiformis* bacterial extract to improve the efficacy of emollient used in atopic dermatitis symptoms. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008;22(6):746–747. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2007.02428.x>
126. 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;159(6):1357–1363. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2008.08836.x>
127. Nakatsui T, Gallo R. Dermatological therapy by topical application of non-pathogenic bacteria. *J Invest Dermatol.* 2014;134(1):11–14. doi: <https://doi.org/10.1038/jid.2013.379>
128. Mahe YF, Perez MJ, Tacheau C, et al. New *Vitreoscilla filiformis* extract grown on spa water-enriched medium activates endogenous cutaneous antioxidant and antimicrobial defenses through a potential Toll-like receptor 2/protein kinase C, zeta transduction pathway. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2013;6:191–196. doi: <https://doi.org/10.2147/CCID.S47324>
129. Seite S, Zelenkova H, Martin R. Clinical efficacy of emollients in atopic dermatitis patients — relationship with the skin microbiota modification. *Clin Cosmet Invest Dermatol.* 2017;10:25–33. doi: <https://doi.org/10.2147/CCID.S121910>
130. Using a specific emollient to manage skin microbiome dysbiosis. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74(5 Suppl 1):AB89. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.02.348>
131. Paufigue J. *Active ingredient obtained from ophiopogon japonicus for the treatment of atopic dermatitis.* U.S. Patent Application No. 16/069,265.
132. Mainzer C, Le Guillou M, Vyumvuhore R, et al. Clinical Efficacy of Oligofructans from *Ophiopogon japonicus* in Reducing Atopic Dermatitis Flare-ups in Caucasian Patients. *Acta Derm Venereol.* 2019;99(10):858–864. doi: <https://doi.org/10.2340/00015555-3224>
133. Li Xiong S, Li A, Huang N, et al. Antioxidant and immunoregulatory activity of different polysaccharide fractions from tuber of *Ophiopogon japonicus*. *Carbohydrate Polymers.* 2011;86(3):1273–1280. doi: <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2011.06.025>
134. Response of skin microbiome to emollient treatment in patients with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74(5 Suppl 1):AB88. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.02.346>