

Н.Н. Мурашкин^{1, 2, 3}, Е.С. Павлова¹, Р.В. Епишев¹, А.И. Материкин¹, Р.А. Иванов¹, А.А. Савелова¹, Д.В. Федоров¹, М.А. Леонова¹

¹ НМИЦ здоровья детей, Москва, Российская Федерация

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

³ ЦГМА, Москва, Российская Федерация

Состав микробиома кожи и ключевые аспекты его барьерной функции

Контактная информация:

Мурашкин Николай Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, руководитель НИИ детской дерматологии, заведующий отделением дерматологии и аллергологии, заведующий лабораторией патологии кожи у детей отдела научных исследований в педиатрии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УДП РФ, профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет)

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (495) 967-14-20, e-mail: m_nn2001@mail.ru

Статья поступила: 28.06.2023, принята к печати: 10.10.2023

Кожа является крупнейшим органом организма человека, который образует защитный барьер между внутренней и внешней средой. Повреждение кожного барьера несет потенциальный риск развития дисбаланса гомеостаза кожного покрова, воспаления и бактериальной инфекции. Микробиом играет решающую роль в поддержании нормального функционирования кожи: контроль патогенного разнообразия микроорганизмов, стимуляция иммунных клеток и модулирование развития хронических дерматозов. Существуют различные механизмы восстановления барьерной функции кожи, которые связаны с активностью микроорганизмов, что является важнейшей задачей, входящей в общую концепцию лечения атопического дерматита. Одним из таких механизмов является колонизация поверхности кожи комменсалами, где существенную роль отводят новым средствам дерматологической косметики. Нормализация микробиома пораженных участков кожи с помощью косметических средств ухода может значимо влиять на результат восстановления кожного барьера.

Ключевые слова: микробиом, кожный барьер, атопический дерматит, пребиотики, пробиотики

Для цитирования: Мурашкин Н.Н., Павлова Е.С., Епишев Р.В., Материкин А.И., Иванов Р.А., Савелова А.А., Федоров Д.В., Леонова М.А. Состав микробиома кожи и ключевые аспекты его барьерной функции. Вопросы современной педиатрии. 2023;22(5):0–00. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i5.2624>

ВВЕДЕНИЕ

Кожа является самым большим органом в организме человека и колонизирована более чем 100 микробными флотипами и более чем 1000 различных видов бактерий, большинство из которых не наносят вреда или даже приносят пользу [1, 2]. Разнообразие

и специфичность микробных сообществ кожного покрова неоднократно изучались многими исследователями [3–5], и было выделено множество факторов, влияющих на это, а именно: топографическое расположение, эндогенные и экзогенные факторы окружающей среды [2]. Основной состав микробиоты кожи состоит из

Nikolay N. Murashkin^{1, 2, 3}, Ekaterina S. Pavlova¹, Roman V. Epishev¹, Alexander I. Materikin¹, Roman A. Ivanov¹, Alena A. Savelova¹, Dmitriy V. Fedorov¹, Maria A. Leonova¹

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

Skin Microbiome Composition and Key Factors of its Barrier Function

The skin is the largest organ of the human body, it creates protective barrier between the internal and external environment. Skin barrier damage may result in homeostasis imbalance, inflammation, or bacterial infection. The microbiome plays a crucial role in maintaining normal skin functioning: control of pathogenic diversity of microorganisms, stimulate immune cells, and modulate chronic dermatoses development. There are various mechanisms for restoring skin barrier function. They are associated with the microorganisms' activity. Thus, skin restoration is an important task included in the general concept of atopic dermatitis management. One of such methods is the skin surface colonization with commensals, so significant role is assigned to the new dermatological drugs. The normalization of the microbiome in affected skin areas with cosmetic care products can significantly affect the result of skin barrier restoration.

Keywords: microbiome, skin barrier, atopic dermatitis, prebiotics, probiotics

For citation: Murashkin Nikolay N., Pavlova Ekaterina S., Epishev Roman V., Materikin Alexander I., Ivanov Roman A., Savelova Alena A., Fedorov Dmitriy V., Leonova Maria A. Skin Microbiome Composition and Key Factors of its Barrier Function. Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics. 2023;22(5):0–00. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i5.2624>

четырёх типов: *Actinobacteria*, *Firmicutes*, *Proteobacteria* и *Bacteroidetes* [6]. Особое место в ней занимают представители рода *Cutibacterium* (ранее — *Propionibacterium*), *Corynebacterium* и *Staphylococcus* [7].

Формирование, постоянство и функционирование микробного сообщества кожи контролируются взаимодействиями между микроорганизмами. Существуют три категории взаимосвязи: позитивная (мутуализм), негативная (паразитизм) и не влияющая на один из участвующих видов, при этом приносящая пользу другому (комменсализм) [8].

РОЛЬ БАКТЕРИЙ-КОММЕНСАЛОВ

Доминирующими видами кожных бактерий, которые постоянно присутствуют на поверхности кожи, являются комменсалы. Вместе с иммунными клетками и кератиноцитами они отвечают за поддержание гомеостаза и правильное функционирование кожного иммунного барьера (рис. 1) [9, 10].

Staphylococcus epidermidis — один из основных микроорганизмов, колонизирующих эпителий, являющийся жизненно важным комменсалом микробиоты кожи [12]. Некоторые штаммы *S. epidermidis* синтезируют фенолорастворимые модулины (phenol soluble modulins; PSMs), которые благодаря своей альфа-спиральной структуре разрушают клеточную мембрану патогенных микроорганизмов. Другие штаммы этого вида могут продуцировать

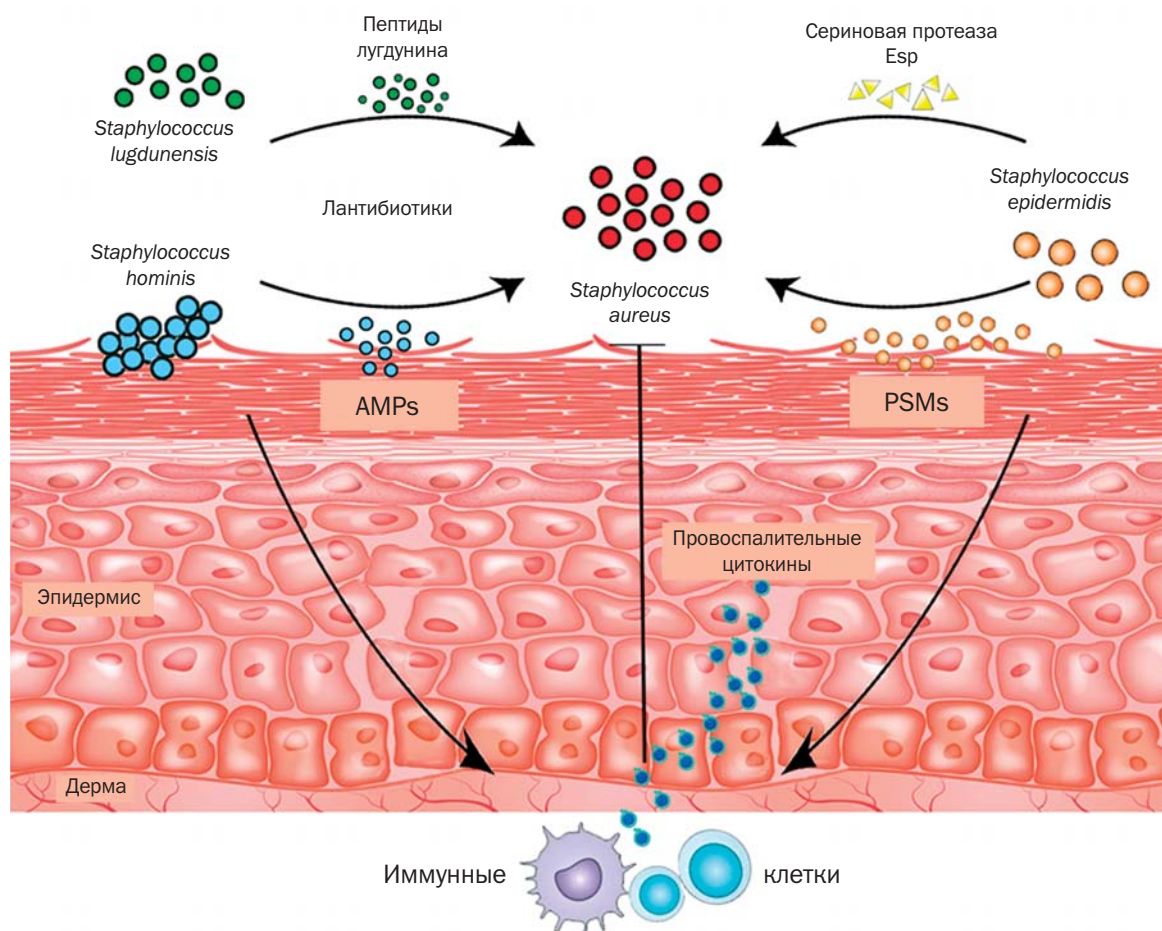
липепептид 78 (lipopeptide 78; LP78), поддерживающий противомикробную защиту организма человека путем ингибирования TLR3-опосредованного воспаления кожи, способствуя заживлению ран [13], и липотейхоевую кислоту (lipoteichoic acid; LTA), которая ингибирует высвобождение провоспалительных цитокинов из кератиноцитов и воспаление, связанное с повреждением эпидермиса, посредством блокады сигнального пути TLR2 [14].

Кроме того, бактерии-комменсалы *S. epidermidis* и *Staphylococcus hominis* способны усиливать врожденный иммунный ответ кератиноцитов путем стимуляции экспрессии антимикробных пептидов (antimicrobial peptides; AMPs). В коже человека было обнаружено несколько типов AMPs, включая кателицидин LL-37, рибонуклеазную РНКазу-7, псориазин (S100A7), человеческие β -дефензины (hBD) 1-3, а также анионный AMP-дермидин [15, 16].

Множество исследований подтверждают гипотезу, что AMPs способствуют заживлению ран на коже и уменьшению выраженности воспалительного процесса [17].

Непосредственный вклад в поддержание микробиома кожи вносит *Staphylococcus lugdunensis*, который ингибирует рост патогенного микроорганизма золотистого стафилококка за счет выработки молекул лугдунина — недавно открытого тиазолидинсодержащего циклического пептида [18]. Доказано, что *S. epidermidis* и *S. hominis* — коагулазонегативные виды *Staphylococcus* — также продуциру-

Рис. 1. Симбионтные взаимодействия кожи (адаптировано из [11])
Fig. 1. Symbiotic skin interactions (adapted from [11])



Примечание. AMPs — антимикробные пептиды; PSMs — фенолорастворимые модулины; Esp — сериновая протеаза глутамилэндопептидаза.

Note. AMPs — antimicrobial peptides; PSMs — phenol-soluble modulins; Esp — serine protease glutamyl endopeptidase.

ют лантибиотики, которые способны взаимодействовать с антимикробным пептидом кателицидином LL-37 и ингибировать рост золотистого стафилококка [19].

Важным аспектом является влияние этих бактерий на ингибирование процесса образования биопленки *S. aureus* за счет продукции сериновой протеазы глутамилэндонпептидазы (serine protease; Esp) [20, 21].

Таким образом, благодаря взаимодействию между врожденными защитными механизмами организма человека и бактериями-комменсалами кожа обладает функцией защиты против патогенных микроорганизмов и поддержания целостности кожного барьера.

РОЛЬ ЗОЛОТИСТОГО СТАФИЛОКОККА ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ

В то время как правильно функционирующий микробиом здоровой кожи поддерживает иммунный барьер организма, его переход в состояние дисбактериоза может привести к многочисленным хроническим заболеваниям, одним из которых является атопический дерматит (АтД) [22].

АтД — одно из наиболее распространенных кожных заболеваний (от 15 до 25% у детей и от 7 до 10% у взрослых) [23, 24].

Хотя патогенез АтД сложен и до конца не изучен, в его развитии выделяют три ключевые особенности: нарушение барьерной функции эпидермиса, чрезмерный иммунный клеточный ответ и микробный дисбиоз кожного покрова с чрезмерным ростом золотистого стафилококка.

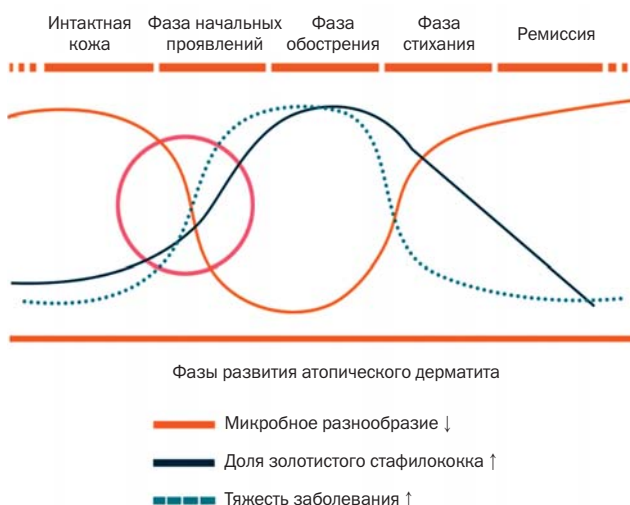
Более чем у 90% пациентов с АтД наблюдается высокая колонизация кожи патогенными бактериями *S. aureus*, при этом было обнаружено, что увеличение тяжести заболевания коррелирует со снижением микробного разнообразия кожной микробиоты (рис. 2) [25].

В связи с ассоциацией золотистого стафилококка с АтД многие исследования сосредоточены на изучении взаимодействия между *S. aureus*, его токсинами и иммунной системой.

Золотистый стафилококк выделяет несколько метаболитов, также известных как факторы вирулентности, которые частично ответственны за воспалительную активность и повреждение кожного барьера при АтД.

Рис. 2. Взаимосвязь между микробиомом кожи и атопическим дерматитом (адаптировано из [26])

Fig. 2. Correlation between skin microbiome and atopic dermatitis (adapted from [26])



Фермент керамидаза, секретируемый *S. aureus*, снижает уровень липидов и жирных кислот, что делает кожу проницаемой для аллергенов [27]. Снижение уровня жирных кислот также приводит к уменьшению образования продуктов гидролиза фосфолипидов в липидном слое кожи, которые повышают pH поверхности кожи и дополнительно способствуют росту золотистого стафилококка.

Альфа-токсин и лейкоцидины А и В, секретируемые *S. aureus*, цитотоксичны для кератиноцитов и изменяют целостность Е-кадгерина, препятствуя заживлению ран и вызывая разрушение эпителиального барьера [28]. Дельта-токсин, индуцирующий дегрануляцию тучных клеток, способствует активации иммунного ответа, опосредуемого клетками 2-го типа, включая Th2, и врожденными лимфоидными клетками [29]. Стафилококковые энтеротоксины А, В и С, фенолорастворимые модулины и липопротеины воздействуют на ключевые иммунные пути и создают провоспалительную среду, характерную для пациентов с АтД [30].

Напротив, при воздействии LTA, которая также является компонентом клеточной стенки *S. aureus*, Т-клетки не склонны к пролиферации и не способны вырабатывать противовоспалительные цитокины [31].

Приведенные выше данные описывают способы, с помощью которых золотистый стафилококк может инициировать или усугублять течение кожных заболеваний. В контексте барьерных дефектов этот патоген способен проникать через эпидермис в дерму, где он взаимодействует с иммунными клетками, запускает экспрессию воспалительных цитокинов интерлейкинов IL-4, IL-13, IL-22, IL-31, тимического стромального лимфопоэтина и способствует Th2-опосредованному воспалению [19, 32]. Это указывает на то, что продукты, вырабатываемые *S. aureus*, могут активировать иммунную систему, а также временно способствовать подавлению воспалительного процесса.

МИКРОБИОТА КОЖИ И ЗУД: ЕСТЬ ЛИ СВЯЗЬ?

Недавно внимание ученых привлекла растущая роль изменения микробиоты кожного покрова в возникновении зуда [33]. Крупномасштабные исследования по изменению микробиоты кожи были отмечены при зудящих кожных заболеваниях, в частности при АтД [25, 34, 35].

При остро протекающем (Th2-зависимом) течении АтД наблюдается гистамин-обусловленный зуд [36]. Как было указано ранее, дельта-токсин, вырабатываемый золотистым стафилококком, индуцирует дегрануляцию тучных клеток и выброс этими клетками гистамина [29]. Он оказывает прямое воздействие на свободные окончания немиелинизированных нервных волокон, которые имеют специализированные рецепторы гистамина, тем самым вызывая зуд [37]. Антигены *S. aureus* индуцируют синтез IL-31, который является первым цитокином, вызывающим зуд, непосредственно воздействуя на сенсорные нейроны *in vivo* и *in vitro* у лиц с АтД, что демонстрирует роль *S. aureus* в усугублении не только обострения самого заболевания, но и интенсивности зуда [38].

Как известно, ощущение зуда выражается в острой необходимости потереть или почесать раздраженный участок кожного покрова [39], что приводит к появлению экскориаций, разрушению эпителиального барьера и развитию порочного круга хронического зуда и повторяющихся расчесываний [40, 41].

Результатом нарушения кожного барьера является увеличение трансэпидермальной потери воды и снижение гидратации кожи, уменьшение содержания церамидов, филагрина и антимикробных пептидов [42].

Таким образом, микробный дисбаланс (дисбиоз) усугубляет состояние кожи при АтД и препятствует своевременному заживлению.

ПРО- И ПРЕБИОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ

В наружной терапии АтД обязательным этапом является восстановление целостности рогового и водно-липидного слоев кожи с помощью смягчающих средств — эмолентов, топических иммуносупрессивных препаратов — глюкокортикостероидов (тГКС), а также препаратов — ингибиторов кальциневрина [43]. Важно помнить, что, хотя тГКС эффективны в снижении воспаления, связанного с обострениями АтД, они неэффективно восстанавливают кожный барьер, нарушение которого является одним из основных факторов патогенеза заболевания.

Согласно лабораторным и клиническим исследованиям, наружные средства, содержащие инактивированные пробиотические штаммы, способствуют заживлению ран и улучшают течение ряда распространенных дерматозов [44, 45].

Ecoskin — это синбиотический комплекс пре- и пробиотиков, который высушивается распылением на мальтодекстрине. Комплекс состоит из α -глюкоолигосахаридов, которые получают путем ферментативного синтеза из растительных субстратов, β -фруктоолигосахаридов, которые получают путем холодного прессования клубней ячменя, и пробиотических бактерий *Lactobacillus* (*L. casei*, *L. acidophilus*), лиофилизированных и инактивированных нагреванием. Ecoskin рекомендуется для стимулирования полезной экологической флоры и подавления роста патогенных бактерий. Он может помочь усилить биологическую защиту и улучшить состояние кожи благодаря реструктурирующему и разглаживающему эффектам.

На российском рынке препаратом с запатентованным инновационным комплексом TRIBIOMA с ключевым компонентом Ecoskin является CICAPLAST BAUME B5+, разработанный дерматологической лабораторией La Roche-Posay.

Входящие в состав комплекса TRIBIOMA олигосахариды представляют собой биоселективную питательную среду для формирования полезного микробиома кожи (табл. 1).

В их присутствии увеличивается численность бактерий-комменсалов и происходит конкурентное подавление патогенной флоры (табл. 2).

Еще один пребиотический компонент бальзама данного запатентованного средства — *Aqua posae filiformis*, представляющий собой лизат бактерий *Vitreoscilla filiformis* (VF), выращенных на среде, обогащенной термальной родниковой водой La Roche-Posay (LRP-TSW).

В некоторых исследованиях оценивалось применение пребиотиков для «питания» бактерий, которые являются частью здорового эпидермиса. По доклиническим результатам, лечебная формула, содержащая лизаты грамотрицательной бактерии VF, обладает способностью

Таблица 1. Ecoskin — биоселективная среда для здорового микробиома

Table 1. Ecoskin — bio-selective environment for a healthy microbiome

Микроорганизм	Ecoskin	Глюкоза
Комменсалы		
<i>Lactobacillus pentosus</i>	+++	+++
<i>Micrococcus kristinae</i>	+++	+++
<i>Corynebacterium xerosis</i>	++	+++
<i>Staphylococcus capitis</i>	+	+++
Патогенная флора		
<i>Gardenella vaginalis</i>	–	+
<i>Corynebacterium minutissimum</i>	–	+++
<i>Staphylococcus aureus</i>	–	+++

стимулировать врожденные биомаркеры защиты кожи, что особенно важно при хронических воспалительных заболеваниях кожи, таких как АтД [46, 47].

LRP-TSW проявляет как пре-, так и пробиотические свойства, которые повышают разнообразие микробиома кожи путем стимуляции роста грамотрицательных бактерий. Концентрация минералов (таких как селен) и непатогенных микробов объясняет его терапевтический эффект при воспалительных заболеваниях. Это приводит к улучшению состояния сухой кожи, не подверженной заболеваниям и воспалительным состояниям кожного покрова [48]. Важно добавить, что действие *Aqua posae filiformis* направлено на стимуляцию пролиферации кератиноцитов, увеличивает количество плотных контактов, способствуя прочной когезии клеток, ускоряет обновление рогового слоя и активирует синтез коллагена I и IV типа [49].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Кожа человека функционирует как физический, химический и иммунный барьер против внешней среды, одновременно обеспечивая защитную нишу для своей резидентной микробиоты, известной как микробиом кожи. Модуляция микробиоты является одной из лучших стратегий, используемых для лечения кожных заболеваний: поддержание оптимального количества комменсалов, уменьшение колонизации кожи патогенными микроорганизмами и сохранение тем самым целостности эпидермального барьера в случае хронического повреждения кожного покрова.

Бальзам CICAPLAST BAUME B5+, содержащий ряд пребиотических компонентов, создает благоприятные условия для функционирования комменсальной флоры. Увеличение богатства и разнообразия микробиома кожи с помощью комбинации *Vitreoscilla filiformis* и *Aqua posae filiformis* в смягчающей основе может сыграть существенную роль в лечении и профилактике АтД.

Таблица 2. Результаты культивирования комменсальной (*M. kristinae*) и патогенной (*S. aureus*) флоры в среде с α -глюкоолигосахаридами (0,5%) на протяжении 24 ч

Table 2. Results of commensal (*M. kristinae*) and pathogenic (*S. aureus*) flora cultivation in medium with α -glucosaccharides (0.5%) for 24 Hours

	Общее количество	<i>S. aureus</i>	<i>M. kristinae</i>
Тест 1	10^8	$< 3,7 \times 10^4$	$> 10^7$
Тест 2	$3,7 \times 10^8$	$< 5 \times 10^5$	$> 5 \times 10^7$
Тест 3	10^8	$< 5 \times 10^4$	$> 10^7$

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Н.Н. Мурашкин — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Jansen, Eli Lilly, Novartis, Abbvi, Pfizer, Amryt Pharma plc. Получение гонораров за научное консультирование от компаний Galderna, Pierre Fabre, Bayer, Leofarma, Pfizer, AbbVie, ООО «Зелдис-Фарма».

А.И. Материкин, Р.В. Епишев — получение исследовательских грантов от компаний Eli Lilly, Novartis, Abbvi, Pfizer, Amryt Pharma plc, Celgene.

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, Abbvi, Pfizer, Amryt Pharma plc. Receiving fees for scientific counseling from companies Galderna, Pierre Fabre, Bayer, Leopharma, Pfizer, AbbVie, Zeldis Pharma.

Alexander I. Materikin, Roman V. Epishev — receiving research grants from pharmaceutical companies Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Pfizer, Amryt Pharma plc, Celgene.

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

ORCID

Н.Н. Мурашкин

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

Е.С. Павлова

<https://orcid.org/0009-0003-5367-3268>

Р.В. Епишев

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

А.И. Материкин

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

Р.А. Иванов

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

А.А. Савелова

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

М.А. Леонова

<https://orcid.org/0000-0001-5739-0941>

Д.В. Федоров

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. 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>
2. Belizario JE, Napolitano M. Human microbiomes and their roles in dysbiosis, common diseases, and novel therapeutic approaches. *Front Microbiol*. 2015;6:1050. doi: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.01050>
3. 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>
4. Costello EK, Lauber CL, Hamady M, et al. Bacterial community variation in human body habitats across space and time. *Science*. 2009;326(5960):1694–1697. doi: <https://doi.org/10.1126/science.1177486>
5. 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: <https://doi.org/10.1038/nature12171>
6. Schommer NN, Gallo RL. Structure and function of the human skin microbiome. *Trends Microbiol*. 2013;21(12):660–668. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tim.2013.10.001>
7. Zheng Y, Liang H, Zhou M, et al. Skin bacterial structure of young females in China: The relationship between skin bacterial structure and facial skin types. *Exp Dermatol*. 2021;30(10):1366–1374. doi: <https://doi.org/10.1111/exd.14105>
8. Cogen AL, Nizet V, Gallo RL. Skin microbiota: a source of disease or defence? *Br J Dermatol*. 2008;158(3):442–455. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2008.08437.x>
9. Cundell AM. Microbial Ecology of the Human Skin. *Microb Ecol*. 2018;76(1):113–120. doi: <https://doi.org/10.1007/s00248-016-0789-6>
10. Sherwani MA, Tufail S, Muzaffar AF, Yusuf N. The skin microbiome and immune system: Potential target for chemoprevention? *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2018;34(1):25–34. doi: <https://doi.org/10.1111/phpp.12334>
11. Byrd A, Belkaid Y, Segre J. The human skin microbiome. *Nat Rev Microbiol*. 2018;16(397):143–155. doi: <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2017.157>
12. Otto M. Staphylococcus epidermidis — The ‘accidental’ pathogen. *Nat Rev Microbiol*. 2009;7(8):555–567. doi: <https://doi.org/10.1038/nrmicro2182>
13. Li D, Wang W, Wu Y, et al. Lipopeptide 78 from Staphylococcus epidermidis Activates β -Catenin To Inhibit Skin Inflammation. *J Immunol*. 2019;202(4):1219–1228. doi: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1800813>
14. Lai Y, Di Nardo A, Nakatsuji T, et al. Commensal bacteria regulate Toll-like receptor 3-dependent inflammation after skin injury. *Nat Med*. 2009;15(12):1377–1382. doi: <https://doi.org/10.1038/nm.2062>
15. Bardan A, Nizet V, Gallo RL. Antimicrobial peptides and the skin. *Exp Opin Biol Ther*. 2004;4(4):543–549. doi: <https://doi.org/10.1517/14712598.4.4.543>
16. Kiatsurayanon C, Ogawa H, Niyonsaba F. The Role of Host Defense Peptide Human β -defensins in the Maintenance of Skin Barriers. *Curr Pharm Des*. 2018;24(10):1092–1099. doi: <https://doi.org/10.2174/1381612824666180327164445>
17. Mookherjee N, Anderson MA, Haagsman HP, Davidson DJ. Antimicrobial host defence peptides: functions and clinical potential. *Nature reviews*. *Nat Rev Drug Discov*. 2020;19(5):311–332. doi: <https://doi.org/10.1038/s41573-019-0058-8>
18. Zipperer A, Konnerth MC, Laux C, et al. Human commensals producing a novel antibiotic impair pathogen colonization. *Nature*. 2016;535(7613):511–516. doi: <https://doi.org/10.1038/nature18634>
19. 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>
20. Cheng J, Hata T. Dysbiosis of the Skin Microbiome in Atopic Dermatitis. In: *Skin Microbiome Handbook: From Basic Research to Product Development*. Dayan N, ed. 1st ed. Beverly, MA, USA: Scrivener Publishing LLC; 2020.
21. Prescott SL, Larcombe DL, Logan AC, et al. The skin microbiome: Impact of modern environments on skin ecology, barrier integrity, and systemic immune programming. *World Allergy Organ J*. 2017;10(1):29. doi: <https://doi.org/10.1186/s40413-017-0160-5>
22. Farahmand S. Microbiome of Compromised Skin. In: *Skin Microbiome Handbook: From Basic Research to Product Development*. Dayan N, ed. 1st ed. Beverly, MA, USA: Scrivener Publishing LLC; 2020. pp. 145–170.
23. Langan SM, Irvine AD, Weidinger S. Atopic dermatitis. *Lancet*. 2020;396(10247):345–360. doi: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)31286-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)31286-1)
24. 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>
25. 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>

26. Baldwin H, Aguh C, Andriessen A, et al. Atopic Dermatitis and the Role of the Skin Microbiome in Choosing Prevention, Treatment, and Maintenance Options. *J Drugs Dermatol*. 2020;19(10): 935–940. doi: <https://doi.org/10.36849/JDD.2020.10.36849/JDD.2020.5393>
27. Ohnishi Y, Okino N, Ito M, Imayama S. Ceramidase activity in bacterial skin flora as a possible cause of ceramide deficiency in atopic dermatitis. *Clin Diagn Lab Immunol*. 1999;6(1):101–104. doi: [10.1128/cdli.6.1.101-104.1999](https://doi.org/10.1128/cdli.6.1.101-104.1999)
28. 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>
29. 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: <https://doi.org/10.1038/nature12655>
30. Seiti Yamada Yoshikawa F, Feitosa de Lima J, Notomi Sato M, et al. Exploring the role of staphylococcus aureus toxins in atopic dermatitis. *Toxins (Basel)*. 2019;11(6):321. doi: <https://doi.org/10.3390/toxins11060321>
31. Kaesler S, Skabytska Y, Chen KM, et al. Staphylococcus aureus-derived lipoteichoic acid induces temporary T-cell paralysis independent of Toll-like receptor 2. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(3):780–790.e6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.11.043>
32. Indra AK. Epidermal TSLP: A trigger factor for pathogenesis of atopic dermatitis. *Expert Rev Proteom*. 2013;10(4):309–311. doi: <https://doi.org/10.1586/14789450.2013.814881>
33. Chiu IM. Infection, pain, and itch. *Neurosci Bull*. 2018;34(1): 109–119. doi: <https://doi.org/10.1007/s12264-017-0098-1>
34. Blicharz L, Usarek P, Mlynarczyk G, et al. Is itch intensity in atopic dermatitis associated with skin colonization by Staphylococcus aureus? *Indian J Dermatol*. 2020;65(1):17–21. doi: https://doi.org/10.4103/ijd.IJD_136_19
35. 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>
36. Мурашкин Н.Н., Опрятин Л.А., Епишев Р.В. и др. Зуд при atopическом дерматите: от этиологических особенностей к терапевтической тактике // *Вопросы современной педиатрии*. — 2020. — Т. 19. — № 6. — С. 468–476. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v19i6.2151> [Murashkin NN, Opryatin LA, Epishev RV, et al. Pruritus and Atopic Dermatitis: from Etiological Features to Management. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2020;19(6):468–476. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v19i6.2151>]
37. Адашкевич В.П. *Кожный зуд. Дерматологический и междисциплинарный феномен*. — М.: БИНОМ; 2014. — 260 с. [Adaskevich VP. *Kozhnyi зуд. Dermatologicheskii i mezhdistsiplinarnyi fenomen*. Moscow: BINOM; 2014. 260 p.]
38. Sonkoly E, Muller A, Lauerma AI, et al. IL-31: A new link between T cells and pruritus in atopic skin inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(2):411–417. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2005.10.033>
39. Andrew D, Craig AD. Spinothalamic lamina I neurons selectively sensitive to histamine: a central neural pathway for itch. *Nat Neurosci*. 2001;4(1):9–10. doi: <https://doi.org/10.1038/82924>
40. Mack MR, Kim BS. The itch-scratch cycle: A neuroimmune perspective. *Trends Immunol*. 2018;39(12):980–991. doi: <https://doi.org/10.1016/j.it.2018.10.001>
41. Potenzieri C, Udem BJ. Basic mechanisms of itch. *Clin Exp Allergy*. 2012;42(1):8–19. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2011.03791.x>
42. Proksch E, Fölster-Holst R, Jensen JM. Skin barrier function, epidermal proliferation and differentiation in eczema. *J Dermatol Sci*. 2006; 43(3):159–169. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2006.06.003>
43. 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>
44. Habeebuddin M, Karnati RK, Shiroorkar PN, et al. Topical Probiotics: More Than a Skin Deep. *Pharmaceutics*. 2022;14(3):557. doi: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14030557>
45. Petrov A, Čorović M, Milivojević A, et al. Prebiotic effect of galacto-oligosaccharides on the skin microbiota and determination of their diffusion properties. *Int J Cosmet Sci*. 2022;44(3):309–319. doi: <https://doi.org/10.1111/ics.12778>
46. Volz T, Skabytska Y, Guenova E, et al. Nonpathogenic bacteria alleviating atopic dermatitis inflammation induce IL-10-producing dendritic cells and regulatory Tr1 cells. *J Invest Dermatol*. 2014;134(1):96–104. doi: <https://doi.org/10.1038/jid.2013.291>
47. Mahe YF, Perez M-J, Tacheau C, et al. A 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>
48. van Tubergen A, van der Linden S. A brief history of spa therapy. *Ann Rheum Dis*. 2002;61(3):273–275. doi: <https://doi.org/10.1136/ard.61.3.273>
49. Gorski J, Proksch E, Baron JM, et al. Dexpanthenol in Wound Healing after Medical and Cosmetic Interventions (Postprocedure Wound Healing). *Pharmaceutics*. 2020;13(7):138. doi: <https://doi.org/10.3390/ph13070138>