

DOI: 10.15690/pf.v16i5.2060

Н.Н. Мурашкин^{1, 2, 3}, А.И. Материкин¹, Л.А. Опрятин¹, Р.В. Епишев¹,
Э.Т. Амбарчян¹, Р.А. Иванов¹, Д.В. Фёдоров¹¹ Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация³ Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

Особенности микробиома кожи у детей с атопическим дерматитом и новые возможности для патогенетической терапии

Контактная информация:

Мурашкин Николай Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением дерматологии с группой лазерной хирургии; заведующий лабораторией патологии кожи у детей отдела научных исследований в педиатрии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России; профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО «ЦГМА» УДП РФ; профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (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: 17.09.2019 г., принята к печати: 31.10.2019 г.

Атопический дерматит — хроническое воспалительное заболевание, характеризующееся рецидивирующим течением, сильным зудом, эритемой, сухой кожей в результате дефектов кожного барьера и инфицированием стафилококком. Согласно действующим руководствам по лечению атопического дерматита, подготовленным дерматологическими обществами, длительное нанесение смягчающего средства непосредственно на кожу и использование его в качестве средства для купания является базисной терапией атопического дерматита. Клинические испытания доказали, что регулярное применение смягчающего средства увлажняет кожу, восстанавливает ее барьер и нормальную функцию, а также уменьшает количество глюкокортикостероидов, необходимых для лечения атопической экземы у младенцев, детей и взрослых пациентов. Результаты испытаний и многолетний клинический опыт доказали, что смягчающие средства безопасны и эффективны у пациентов с атопическим дерматитом. В данной статье представлена информация, основанная на последних знаниях, касающихся эмолентов: обзор смягчающих компонентов, их свойств, механизма действия и роли, которую они играют при атопическом дерматите, а также результаты клинических испытаний, проведенных у детей с атопическим дерматитом.

Ключевые слова: дети, атопический дерматит, микробиом, эмоленты, *Aquaphilus dolomiae*.

(Для цитирования: Мурашкин Н.Н., Материкин А.И., Опрятин Л.А., Епишев Р.В., Амбарчян Э.Т., Иванов Р.А., Фёдоров Д.В. Особенности микробиома кожи у детей с атопическим дерматитом и новые возможности для патогенетической терапии. *Педиатрическая фармакология*. 2019; 16 (5): 304–309. doi: 10.15690/pf.v16i5.2060)

Nikolay N. Murashkin^{1, 2, 3}, Alexander I. Materikin¹, Leonid A. Opryatyn¹, Roman V. Epishev¹,
Eduard T. Ambarchyan¹, Roman A. Ivanov¹, Dmitri V. Fedorov¹

¹ National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation² Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation³ Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russian Federation

Features of Cutaneous Microbiome in Children With Atopic Dermatitis and New Pathogenetic Therapy Options

Atopic dermatitis is a chronic inflammatory disease characterized by relapsing course, severe itching, erythema and dry skin due to skin barrier defects and staphylococcus infection. According to current guidelines for the treatment of atopic dermatitis (prepared by dermatological societies) the background therapy is prolonged application of emollients directly on the skin and its use during bathing. Clinical studies have shown that repeated administration of emollients moisturizes the skin, restores its barrier and normal functioning, and reduces the amount of glucocorticosteroids needed for atopic eczema therapy in infants, children and adults. The results of trials and long-term clinical practice have proven that emollients are safe and effective in patients with atopic dermatitis. This article presents the information based on the recent data concerning emollients: their characteristics, mode of action, role in atopic dermatitis treatment, and results of clinical trials conducted in such patients.

Key words: children, atopic dermatitis, microbiome, emollients, *Aquaphilus dolomiae*.

(For citation: Murashkin Nikolay N., Materikin Alexander I., Opryatyn Leonid A., Epishev Roman V., Ambarchyan Eduard T., Ivanov Roman A., Fedorov Dmitri V. Features of Cutaneous Microbiome in Children With Atopic Dermatitis and New Pathogenetic Therapy Options. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2019; 16 (5): 304–309. doi: 10.15690/pf.v16i5.2060)

ВВЕДЕНИЕ

Атопический дерматит (АтД) является одной из самых частых причин (от 5 до 30 % всех случаев) обращений детского населения к дерматологу [1, 2]. Развитию АтД способствуют неполноценность барьерной функции эпидермиса, особенности врожденного и адаптивного иммунитета (иммуноопосредованное воспаление) и неспецифические триггерные факторы (антигены, инфекция) [3]. В настоящее время обсуждается, вызвано ли повреждение кожного барьера системным воспалением (гипотеза «inside-out»), либо неполноценность эпидермального барьера приводит к иммунологическому дисбалансу (гипотеза «outside-in») [3].

Кожа — один из самых крупных органов нашего тела. Одной из наиболее важных ее функций является защита организма от факторов внешней среды, в том числе от патогенных микроорганизмов [4]. Реализуется эта функция совокупностью факторов: кератиноцитами эпидермиса, липидами кожи, антимикробными пептидами, кислотностью кожи, а также микробиомом. Микробиомом кожи человека называется совокупность микроорганизмов, заселяющих различные ареалы кожного покрова.

МИКРОБИОМ КОЖИ

Считается, что кожа у внутриутробного ребенка стерильна, и сразу после рождения происходит ее колонизация, но с низким разнообразием микроорганизмов. Кожа детей, рожденных через естественные родовые пути, заселяется бактериями, принадлежащими к материнской желудочно-кишечной и влажной микробиоте (виды *Lactobacillus*, *Prevotella*, *Sneathia*), у рожденных в результате кесарева сечения — бактериями, присутствующими на коже (стафилококки, коринебактерии,

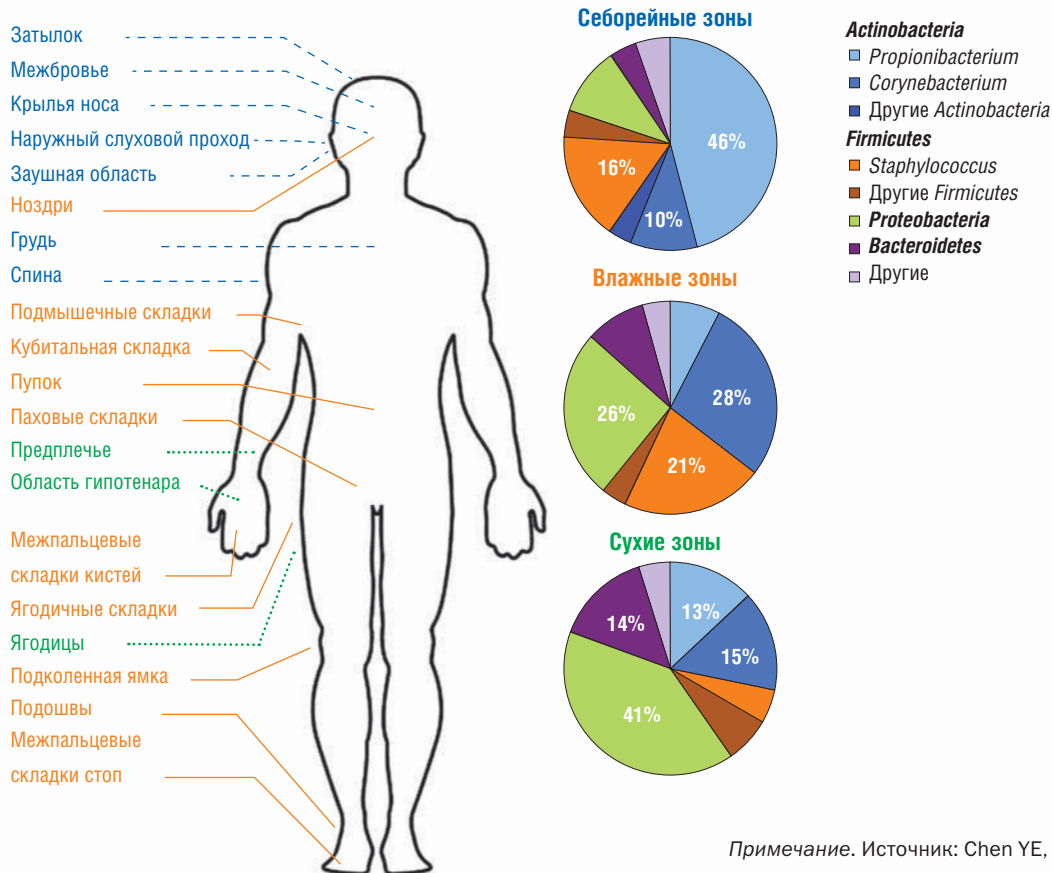
пропионибактерии) [5, 6]. Эти данные подтверждаются результатами недавно (2018) опубликованного исследования, согласно которым при родоразрешении путем кесарева сечения чаще встречается бронхиальная астма, пищевая аллергия и атопический дерматит в детском возрасте, а также сенсibilизация к различным аллергенам — в более старшем [7].

Микробиота кожи младенца в зависимости от локализации становится более разнообразной по причине разности температур, влажности, железистой активности кожи [8]. В последующем, с наступлением пубертатного периода, процесса старения, а также влияния окружающей среды происходит видовая трансформация состава микробиоты. Исследования микробиома на более чем 20 различных участках кожи показывают, что схожие среды обитания (например, подколенные и кубитальные области) имеют схожий видовой состав микробиоты [8]. *Propionibacterium* преобладают в себорейных зонах кожного покрова, таких как лоб, складка за ушной раковиной и спина; *Staphylococcus* и *Corynebacterium* преобладают на участках кожи с высокой влажностью (подмышечные впадины). На сухих областях кожного покрова (кожа предплечий, голени) были обнаружены многочисленные грамотрицательные организмы (*Proteobacteria* и др.), которые, как считалось ранее, редко колонизируют кожу (рис. 1).

Факторы окружающей среды, в том числе pH, температура, сухость, генотип, использование антибиотиков и гигиена, играют важную роль в поддержании и стабильности микробиома [9]. Нарушение регуляции указанных выше факторов может нарушить структуру микробного сообщества, привести к развитию состояния, известного как «дисбиоз», характеризуемого доминированием

Рис. 1. Состав микробиома человека [8]

Fig. 1. Human microbiome [8]



Примечание. Источник: Chen YE, Tsao H, 2013.
Note. Source: Chen YE, Tsao H, 2013.

одного представителя из всего разнообразия микроорганизмов [9].

Потеря функциональности или даже исчезновение древних видов бактерий микробиома человека с постоянным изменением образа жизни поднимает важные вопросы о взаимосвязи между состоянием окружающей среды и воспалительными заболеваниями [9], которые включают в себя не только аллергию и иммунные болезни, но и многие другие состояния, включая психическое здоровье, на которые влияют как иммунная система, так и микробиом [10]. Оригинальные постулаты «гигиенической гипотезы» получили развитие в теории биоразнообразия, согласно которой среда, богатая различной макро- и микробиотой, оказывает значимое влияние на микробную экосистему человека. Таким образом, здоровье человека зависит от биоразнообразия на макро- и микроуровнях [11].

Дисбиоз может вызывать нарушение гомеостаза кожи и развитие патологического процесса не только из-за воздействия доминирующего патогена, но также из-за потери симбиотических взаимодействий нормальной микробиоты [12]. Нарушения кожного барьера могут привести также и к потере липидов, таких как сфингозины и церамиды, которые действуют в качестве субстратов для роста одних видов бактерий и ингибиторов роста других. Например, сфингозины действуют в качестве мощных противомикробных агентов в отношении патогенных стафилококков, и их потеря в острую фазу АТД может способствовать росту *Staphylococcus aureus* [12].

В развитии АТД участвуют не только бактерии микробиома. Как описано в обзоре N. Lunjani и соавт. [13], вклад в патогенез воспаления при АТД вносит и грибковая ДНК *Malassezia*, выявленная в 90 % случаев. Грибки секретируют иммуногенные белки, которые в свою очередь вызывают выработку провоспалительных цитокинов (IL1, IL4, IL5, IL6, IL13 и IL18) кератиноцитами.

Сравнительная характеристика микробиома нормальной кожи и кожи при АТД представлена в табл. [14]. Кожа пациентов с АТД колонизирована в большей

степени *S. aureus* (от 30 до 100 % случаев), отмечается снижение бактериального разнообразия, что является одним из наиболее значимых факторов патогенеза заболеваний. При этом *S. aureus* усиливает воспалительные процессы в коже и аллергические реакции, блокируя адаптивные и врожденные иммунные реакции [14].

Ранее предполагалось, что микроорганизмы, находящиеся на поверхности кожи, полностью отграничены эпидермальным барьером. Последние исследования показали, что микробные сообщества существуют в равновесии по разные стороны от базальной мембраны эпидермиса [14]. Поверхностный микробиом может пенетрировать через эпидермис в дерму, что влияет на стимуляцию врожденного и адаптивного иммунитета без участия антигенпрезентирующих клеток [14]. Наблюдения показывают, что данное состояние не является инфекционным процессом [14]. *S. aureus* обнаруживается в большом количестве в дерме пораженной кожи пациентов с АТД, но менее распространен в дерме непораженной кожи [14]. По этой причине регуляция колонизации *S. aureus* на поверхности эпидермиса влияет на степень проникновения микроорганизма в дерму и, следовательно, на активность воспалительного процесса [14]. Состояние кожного барьера, а именно его проницаемость, которая у детей с АТД значительно нарушена, играет в патогенезе данного заболевания ключевую роль.

В здоровой коже взаимодействие между кожной микробиотой и резидентными клетками, включая кератиноциты, дендритные клетки и CD4+ Т-лимфоциты, способствует поддержанию гомеостаза кожи [15]. Ключевую роль в этом процессе играют бактерии, которые подавляют воспалительные реакции и вызывают развитие толерантности, в том числе посредством секреции IL10 дендритными клетками и регуляторными Т-клетками (Treg) [15]. Дисбактериоз кожи и появление *S. aureus* в пораженной коже, а также снижение колонизации *Staphylococcus epidermidis* способствуют развитию АТД [15].

Таблица. Сравнительная характеристика микробиома нормальной кожи и кожи при атопическом дерматите [14]

Table. Comparative analysis of microbiome of normal skin and at atopic dermatitis [14]

Характеристики	Нормальная кожа	Кожа при атопическом дерматите
Кожный микробиом	<ul style="list-style-type: none"> Колонизация коагулазонегативными штаммами стафилококка Высокое разнообразие Большое количество противомикробных и противовоспалительных факторов 	<ul style="list-style-type: none"> Слабовыраженная колонизация коагулазонегативными штаммами стафилококка Низкое разнообразие, высокая распространенность <i>S. aureus</i> Большое количество вирулентных факторов <i>S. aureus</i> (δ-токсин, PSMα)
Противомикробные факторы	<ul style="list-style-type: none"> Выработка при повреждении или бактериальном стимуле 	<ul style="list-style-type: none"> Ингибируются под действием Th2-цитокинов Недостаточно для супрессии <i>S. aureus</i> Деградация под воздействием <i>S. aureus</i>
Иммунная система	<ul style="list-style-type: none"> Отсутствие воспаления Оптимальный уровень врожденного иммунитета 	<ul style="list-style-type: none"> Воспалительная реактивность Превалирование Th2-клеток Подавление врожденного иммунитета
Кислотность	<ul style="list-style-type: none"> Кислая среда 	<ul style="list-style-type: none"> Нейтральная или щелочная среда
Барьерная функция	<ul style="list-style-type: none"> Развита Регуляция микроорганизмами-комменсалами Трансэпидермальная потеря воды минимальная 	<ul style="list-style-type: none"> Генетически обусловленный дефект барьерной функции Увеличенная бактериальная заселенность и количество аллергенов Трансэпидермальная потеря воды повышена <i>S. aureus</i> приводит к повреждению барьера кожи Механическое повреждение эпидермиса при расчесах

Примечание. PSMα — фенолорастворимый модулин α.

Note. PSMα — phenol-soluble modulin α.

Действительно, колонизация кожи *S. aureus* может способствовать пролиферации Th2-лимфоцитов, ингибирующих продукцию антимикробных пептидов кератиноцитами, и подавлению супрессивной активности Treg [16]. Антигены *S. aureus*, выделенные из кожи детей с атопией, способствуют пролиферации CD4+ Т лимфоцитов и снижению активности Treg [17]. Противодествовать этим процессам и уравновесить указанное влияние способен IL10, секретируемый дендритными клетками моноцитарного происхождения в результате воздействия на них продуктов секреции в межклеточное пространство *S. epidermidis* у детей при АтД [17]. Следовательно, индукция толерантности к аллергену при АтД должна основываться как на супрессии клеток Th2, так и на активации/индукции Treg. Для достижения этой цели важную роль могут играть как дендритные клетки, продуцирующие IL10, так и сам IL10 с толерогенными и регуляторными свойствами, а терапевтические подходы к лечению АтД могут состоять в стимулировании и/или индукции таких популяций дендритных клеток. Этого можно добиться местно, используя препараты с толерогенными свойствами и/или составы, способные положительно воздействовать на качественные и количественные показатели микробиоты, чтобы стимулировать противовоспалительные свойства комменсальных обитателей кожи, таких как *S. epidermidis*. Такая стратегия, заключающаяся в воздействии бактериальными лизатами на кожу больного АтД, оказалась эффективной, особенно у пациентов со склонностью к присоединению вторичной инфекции [18, 19].

ЭМОЛЕНТЫ

Согласно рекомендациям Союза педиатров России, использование эмоленов является базисной терапией у детей с АтД [20]. В соответствии с Европейским консенсусом по АтД, в 2018 г. был введен термин «эмоленты плюс»: это немедикаментозные препараты для наружного лечения больных АтД, которые содержат сапонины, флавоноиды и рибофлавины из экстрактов ростков овса или бактериальные лизаты *Aquaphilus dolomiae* или *Vitreoscilla filiformis* [21].

В настоящее время эмоленты применяются при различных фенотипических типах АтД, в том числе у пациентов, склонных ко вторичному инфицированию, с целью компенсации микробиома кожи и иммунологической недостаточности. В частности, средства на основе продуктов метаболизма *V. filiformis* позволили добиться у взрослых пациентов с АтД снижения индекса SCORAD и зуда, улучшить качество сна, снизить колонизацию кожи *S. aureus*, индуцируя продукцию IL10 дендритными клетками, и активацию Treg [22]. М. Aries и соавт. [23] показали, что *in vitro* экстракт *A. dolomiae* проявляет заметную регуляторную активность в отношении механизмов патогенеза АтД, включая воспаление в коже, в частности PAR-2-зависимого воспаления, связанного с зудом и нарушениями кожного барьера, а также механизмов врожденных и адаптивных иммунных реакций. Эти эффекты указывают на потенциальную ценность использования этого экстракта для местного применения у больных АтД. Более того, недавно завершившееся исследование показало, что экстракт *A. dolomiae* препятствует активации CD4+ Т-лимфоцитов у детей с атопией в результате воздействия *S. aureus* [23]. Кроме того, крем на основе *A. dolomiae* защищает кожу от колонизации *S. aureus* и сохраняет биоразнообразие ее микробиоты [24].

На основании полученных знаний был разработан крем Xeracalm A.D, имеющий в своем составе I-modulia — инновационный активный компонент природного происхождения *A. dolomiae*, полученный в процессе биотехнологического синтеза. С фармакологической точки зрения, I-modulia модулирует активность Toll-подобных рецепторов (TLR2, TLR4, TLR5), стимулирует выработку противомикробных пептидов, ингибирует выработку цитокинов Th1, Th2, Th17, агонистически воздействует на протеазоактивируемый рецептор PAR2 и тимический стромальный лимфопоэтин [25], которые, как известно, усиливают зуд. Кроме того, *in vitro* I-modulia индуцировал синтез IL10, который в свою очередь приводил к снижению чувствительности дендритных клеток к воздействию провоспалительных цитокинов [25]. Экстракт I-modulia в составе увлажняющих средств проявляет противозудное действие, способствует восстановлению иммунологического гомеостаза, что снижает тяжесть течения АтД у детей [25]. Под действием I-modulia происходит подавление экспрессии IL18 — маркера степени тяжести АтД (на 65 %) [25], что обуславливает специфическое ингибирование воспалительного ответа при АтД. Наблюдается инактивация активированного трипсина рецептора PAR-2 на 84 % [25], что также подавляет механизмы возникновения зуда. Фиксируется стимуляция экспрессии антимикробного пептида — дефензина (на 226 %) [25], что выражается активацией факторов врожденного иммунитета.

I-modulia — компонент, способный компенсировать дефицит комменсальных микроорганизмов, благоприятно влияя на состояние кожного микробиома, что помогает снизить тяжесть АтД [25, 26]. За счет стерильной формулы крема, а также уникальной многодозовой упаковки, фиксированной капсулы и индикатора вскрытия сохраняется гарантия стерильности, и состав остается в неизменном виде в течение всего срока годности продукта. Кроме того, крем не является источником дополнительного инфицирования кожного покрова.

Инновационный липидовосполняющий крем имеет в своем составе, помимо микробных лизатов I-modulia, ингредиент Cer-omega, который обеспечивает кожу молекулами-миметиками. Этот компонент позволяет воссоздать межклеточный «цемент»: церамидоподобные вещества; омега-6 жирную кислоту (линолевую), усиливающую когезию между слоями *stratum corneum*, синтез церамидов кожей, увлажненность кожи, что восстанавливает гидролипидный баланс, а также термальную pH нейтральную воду с уникальным составом минералов и олигоэлементов. В исследовании P. Bianchi и соавт. [27] было показано, что применение крема в течение 28 сут у детей с АтД сопровождалось снижением индекса SCORAD, выраженности зуда и ксероза, а также снижением трансэпидермальной потери воды на 34 %, экспрессии инволюкрина на 37 %. В исследовании A. Fostini и соавт. [28] было установлено, что крем обладает ингибирующим действием в отношении негистаминэргического патологического механизма возникновения зуда, обусловленного, в частности, активацией PAR-2 рецепторов.

При АтД с присоединенной вторичной инфекцией рекомендовано применение эмоленов, содержащих лизаты различных бактерий [20, 21]. Ниже представлены фото пациентки А. в возрасте 5 лет, страдающей АтД, осложненной вторичной инфекцией с непрерывно рецидивирующим течением (рис. 2). Кожный патологический процесс носил распространенный симметричный характер, был представлен эритемой, папулами,

Рис. 2. Пациентка А., 5 лет: atopический дерматит, осложненный вторичной инфекцией с непрерывно рецидивирующим течением
Fig. 2. Patient A., 5 y.o.: atopic dermatitis complicated by secondary infection with continuously relapsing course



Примечание. А — вид пациентки до лечения, Б — после 14 сут лечения с использованием эмолента с лизатом *A. dolomiae*
Note. А — patient before treatment; Б — after 14 days of treatment with *A. dolomiae* lysate.

чешуйками, эрозиями, корками, лихенификацией и располагался на лице, туловище и конечностях (см. рис. 2, А). На лице (в области лба, периорбитальных областей, щек, подбородка) на эритематозном фоне розового цвета имелись фолликулярные папулы, точечные эрозии и эксфолиации, покрытые серозно-гнойными корками. В области сгибательных поверхностей локтевых и лучезапястных суставов, подколенных ямок на инфильтрированном фоне красного цвета отмечалось наличие очагов лихенификации с полигональными папулами округлой формы диаметром до 3–4 мм, а также точечные эрозии и эксфолиации, покрытые серозно-гнойными корками. В области туловища — множество пятен красного цвета без склонности к слиянию, множественные точечные и линейные эксфолиации, покрытые серозно-гнойными корками. Кожа сухая, выраженное мелкопластинчатое шелушение, при пальпации — характерная местная гипертермия.

Ранее пациентка использовала в составе комплексной терапии средства симптоматической терапии (системные антибиотики, топические глюкокортикостероиды и топические ингибиторы кальциневрина). С учетом рецидивирующего инфекционного процесса на коже и непрерывного течения АД в качестве средств базисной патогенетической наружной терапии были использованы средства, влияющие на восстановление микробиома, содержащие лизат *A. dolomiae*. В комплексе с использованием топических ингибиторов кальциневрина в качестве проактивного метода терапии это позволило добиться стойкой клинической ремиссии в течение 6 мес (см. рис. 2, Б). Следует отметить, что ранее у пациентки А. использование аналогичного лечения без применения эмолентов, влияющих на микробиом,

не позволяло добиться стойкого положительного терапевтического эффекта, что необходимо учитывать при выборе эмолента в клинической практике.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

АД является мультифакторным дерматозом, в патогенезе которого, согласно современным представлениям, ключевую роль играет состояние кожного барьера, обуславливающего системные и местные воспалительные изменения. Одним из важных аспектов формирования структурно-функциональной целостности кожного покрова является состояние микробиома, обеспечивающего гомеостаз иммунных реакций в коже. В отдельных клинических случаях, характеризующихся рецидивирующими инфекционными процессами вследствие дисбиотических нарушений, восстановление микробиома является основополагающим фактором патогенетического терапевтического воздействия. Этим задачам в полной мере соответствует использование в лечении АД современных средств лечебной косметики, влияющих на микробиом.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья подготовлена при поддержке компании Pierre Fabre.

FINANCING SOURCE

The article has been funded by Pierre Fabre LLC.

КОНФЛИКТ 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, Leofarma, Pfizer, AbbVie, Amryt Pharma, ООО «Зелдис-Фарма».

А.И. Материкин, А.А. Опрятин, Р.В. Епишев, Э.Т. Амбарчян, Р.А. Иванов, Д.В. Фёдоров подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS

Nikolay N. Murashkin — receiving research grants from pharmaceutical companies Jansen, Eli Lilly, Novartis. Scientific consultant of Galderna, Pierre Fabre, Bayer, Leofarma, Pfizer, AbbVie, Amryt Pharma, Zeldis Pharma LLC companies.

The other contributors confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kamińska E. [The role of emollients in atopic dermatitis in children. (In Polish)]. *Dev Period Med*. 2018;22(4):396–403.
2. Hay RJ, Johns NE, Williams HC, et al. The global burden of skin disease in 2010: an analysis of the prevalence and impact of skin conditions. *J Invest Dermatol*. 2014;134(6):1527–1534. doi: 10.1038/jid.2013.446.
3. Silverberg NB, Silverberg JL. Inside out or outside in: does atopic dermatitis disrupt barrier function or does disruption of barrier function trigger atopic dermatitis? *Cutis*. 2015;96(6):359–361.
4. Yamazaki Y, Nakamura Y, Núñez G. Role of the microbiota in skin immunity and atopic dermatitis. *Allerg Int*. 2017;66(4):539–544. doi: 10.1016/j.allit.2017.08.004.
5. Di Cicco ME, Licari A, Leone M, et al. Impatto del microbioma (polmonare e intestinale) sull'asma [Internet]. *Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica*. 2018;2:26–32. Available from: <https://www.riaponline.it/article/impatto-del-microbioma-polmonare-e-intestinale-sullasma/>.
6. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(26):11971–11975. doi: 10.1073/pnas.1002601107.
7. Gerlich J, Benecke N, Peters-Weist AS, et al. Pregnancy and perinatal conditions and atopic disease prevalence in childhood and adulthood. *Allergy*. 2018;73(5):1064–1074. doi: 10.1111/all.13372.
8. Chen YE, Tsao H. The skin microbiome: current perspectives and future challenges. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69(1):143–155.e3. doi: 10.1016/j.jaad.2013.01.016.
9. Prescott SL, Logan AC. Transforming life: a broad view of the developmental origins of health and disease concept from an ecological justice perspective. *Int J Environ Res Public Health*. 2016;13(11). pii: E1075. doi: 10.3390/ijerph13111075.
10. Logan AC, Jacka FN, Craig JM, Prescott SL. The Microbiome and mental health: looking back, moving forward with lessons from allergic diseases. *Clin Psychopharm Neurosci*. 2016;14(2):131–147. doi: 10.9758/cpn.2016.14.2.131.
11. Von Hertzen L, Beutler B, Bienenstock J, et al. Helsinki alert of biodiversity and health. *Ann Med*. 2015;47(3):218–225. doi: 10.3109/07853890.2015.1010226.
12. Galli E, Maiello N, Ricci G, et al. Il “perché” dello skin care nella dermatite atopica [Internet]. *Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica*. 2018;3:22–30. Available from: <https://www.riaponline.it/article/il-perche-dello-skin-care-nella-dermatite-atopica>.
13. Lunjani N, Satitsuksano P, Lukasik Z, et al. Recent developments and highlights in mechanisms of allergic diseases: Microbiome. *Allergy*. 2018;73(12):2314–2327. doi: 10.1111/all.13634.
14. Nakatsuji T, Gallo RL. The role of the skin microbiome in atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019;122(3):263–269. doi: 10.1016/j.ana.2018.12.003.
15. Naik S, Bouladoux N, Linehan JL, et al. Commensal-dendritic-cell interaction specifies a unique protective skin immune signature. *Nature*. 2015;520(7545):104–108. doi: 10.1038/nature14052.
16. Gittler JK, Shemer A, Suárez-Fariñas M, et al. Progressive activation of T(H)2/T(H)22 cytokines and selective epidermal proteins characterizes acute and chronic atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(6):1344–1354. doi: 10.1016/j.jaci.2012.07.012.

ORCID

Н.Н. Мурашкин

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

А.И. Материкин

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

Л.А. Опрятин

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

Р.В. Епишев

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

Э.Т. Амбарчян

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

Р.А. Иванов

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

Д.В. Фёдоров

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

17. Laborel-Préneron E, Bianchi P, Boralevi F, et al. Correction: effects of the *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis* secretomes isolated from the skin microbiota of atopic children on CD4+ T cell activation. *PLoS One*. 2015;10(11):e0144323. doi: 10.1371/journal.pone.0144323.
18. 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: 10.1038/jid.2013.291.
19. Martin H, Laborel-Préneron E, Fraysse F, et al. Aquaphilus dolomiae extract counteracts the effects of cutaneous *S. aureus* secretome isolated from atopic children on CD4+ T cell activation. *Pharm Biol*. 2016;54(11):2782–2785. doi: 10.3109/13880209.2016.1173069.
20. Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А., Кубанова А.А., и др. Атопический дерматит у детей: современные клинические рекомендации по диагностике и терапии // Вопросы современной педиатрии. — 2016. — Т.15. — №3. — С. 279–294. [Namazova-Baranova LS, Baranov AA, Kubanova AA, et al. Atopic Dermatitis in Children: Current Clinical Guidelines for Diagnosis and Therapy. *Current pediatrics*. 2016;15(3):279–294. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v15i3.1566.
21. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(5):657–682. doi: 10.1111/jdv.14891.
22. Nakatsuji T, Gallo RL. Dermatological therapy by topical application of non-pathogenic bacteria. *J Invest Dermatol*. 2014;134(1):11–14. doi: 10.1038/jid.2013.379.
23. Aries MF, Hernandez-Pigeon H, Vaissière C, et al. Anti-inflammatory and immunomodulatory effects of *Aquaphilus dolomiae* extract on in vitro models. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2016;9:421–434. doi: 10.2147/CCID.S113180.
24. Martin H, Laborel-Préneron E, Fraysse F, et al. *Aquaphilus dolomiae* extract counteracts the effects of cutaneous *S. aureus* secretome isolated from atopic children on CD4+ T cell activation. *Pharm Biol*. 2016;54(11):2782–2785. doi: 10.3109/13880209.2016.1173069.
25. Nguyen T, Castex-Rizzi N, Redouls D. Activités immunomodulatrice, anti-inflammatoire, antiprurigineuse et tolérologique induites par I-modulia®, un extrait issu de culture d' *Aquaphilus dolomiae*, dans les modèles pharmacologiques de dermatite atopique. *Ann Derm Ven*. 2017;144 Suppl 1:S42–S49. doi: 10.1016/s0151-9638(17)31042-6.
26. Castex-Rizzi N, Galliano MF, Aries MF, et al. In vitro approaches to pharmacological screening in the field of atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2014;170 Suppl 1:12–18. doi: 10.1111/bjd.13106.
27. 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: 10.1111/pde.12786.
28. Fostini AC, Georgescu V, Decoster CJ, Girolomoni G. A cream based on *Aquaphilus dolomiae* extracts alleviates non-histaminergic pruritus in humans. *Eur J Dermatol*. 2017;27(3):317–318. doi: 10.1684/ejd.2017.2994.