



Роль мікробіому шкіри в розвитку атопічного дерматиту у дітей

For citation: Zdorov'e Rebenka. 2021;16(3):251-256. doi: 10.22141/2224-0551.16.3.2021.233911

Резюме. Атопічний дерматит — хронічне шкірне свербляче захворювання з характерною локалізацією і морфологією шкірних уражень, пов'язане з порушенням бар'єрної функції шкіри й атопічним фоном. Види *Malassezia* були пов'язані з низкою шкірних захворювань, включаючи атопічний дерматит. Це найпоширеніший грибковий рід здорової шкіри, але ці дріжджі також демонструють патогенний потенціал за відповідних умов. Показаний тісний зв'язок між шкірою і алергенами *Malassezia*, що зв'язують імуноглобулін E, при атопічному дерматиті. Вони взаємодіють майже з усіма клітинними складовими нормального епідермісу, включаючи кератиноцити, клітини Лангерганса, меланоцити, а також імунну систему хазяїна. Відомо, що дріжджі *Malassezia* мають велике значення в розвитку шкірної сенсibiliзації при атопічному дерматиті. *Malassezia* колонізують шкіру людини після народження і тому, як коменсал, повинні нормально розпізнаватися імунною системою людини. Наявність поліморфізмів у генах рецепторів розпізнавання патернів може стати передумовою розвитку атопічного дерматиту у дітей. Незважаючи на сучасні знання про асоціацію видів *Malassezia* з розвитком атопічного дерматиту, механізми, що лежать в основі зміни їх стану від коменсального до патогенного, ще потребують подальшого з'ясування. Крім того, існує потреба у стандартизації методів діагностики видів і тестуванні на протигрибкову чутливість.

Ключові слова: атопічний дерматит; *Malassezia*; діти

Шкірна сенсibiliзація алергенами є одним із найважливіших початкових етапів у патогенезі атопічного дерматиту (АД). Анатомічний субстрат бар'єрної функції епідермісу, дефектний при АД, — роговий шар епідермісу, тонка біологічна мембрана, що покриває всю поверхню тіла. Він складається з кератинізованих, диференційованих епідермальних кератиноцитів, пов'язаних між собою корнеодесмосомами, наповненими природним зволожуючим фактором і вбудованими у ліпідну матрицю, що складається з керамідів, холестерину, жирних кислот та ефірів холестерину. Природний зволожуючий фактор утворюється за рахунок деградації філагрину, що включає такі речовини, як молочна кислота, піролідонкарбонова кислота, уроканова кислота та сечовина [1]. Вирішальним для належної функції рогового шару є підтримка градієнта рН між його кислими зовнішніми та основними внутрішніми поверхнями, що керує багатьма важливими

функціями шкіри. Конституційні генетичні дефекти у формуванні цього бар'єра можуть посилюватися дією коменсальних організмів, таких як дріжджі *Malassezia*, та патогенних, зокрема *S.aureus*.

Пошкоджений епідермальний бар'єр у поєднанні з порочним колом свербіння та розчухуванням при АД дозволив би проникнути цілим і роздробленим клітинам, які могли б активувати вроджений імунітет та сенсibiliзувати адаптаційний імунітет у цих пацієнтів [2].

Malassezia — це ліпідозалежні базидіоміцетозні дріжджі, які населяють ділянки шкіри та слизових оболонок людини й інших теплокровних тварин. Вони є основним компонентом шкірного мікробіому, визначені як на культурі, так і на незалежних від культури методах, оцінені за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) [3]. Різні види *Malassezia* зустрічаються на шкірі людини й тварин у вигляді коменсалів, і вони пов'язані з різними шкірними захворюваннями, та-

кими як висівкоподібний (різнокольоровий) лишай, маласезійний фолікуліт, себорейний дерматит/лупа, АД і псоріаз [4]. Використання катетерів для парентерального харчування може призвести до виникнення інфекцій крові, спричинених *Malassezia*, у пацієнтів з імуноскомпроментованим станом або недоношених дітей [5, 6].

Сучасна таксономія розміщує дріжджі *Malassezia* у тип *Basidiomycota*, підтип *Ustilaginomycotina*, клас *Exobasidiomycetes*, порядок *Malasseziales* та родину *Malasseziaceae*. Сьогодні рід *Malassezia* включає 18 ліпофільних видів, які були виділені із здорової та хворої шкіри людини та тварин. Однак дріжджі *Malassezia* вже понад 150 років визнаються членами шкірної флори людини та етіологічними агентами деяких шкірних захворювань. Ще на початку 1800-х років було відзначено, що дріжджові клітини та філаменти були присутніми в шкірних лусках пацієнтів із різнокольоровим лишаєм, тоді як дріжджові клітини, але без філаментів, спостерігались у лусочках здорової шкіри голови, себорейного дерматиту шкіри голови і лупи. Відсутність філаментів при себорейному дерматиті протягом багатьох років призводило до невизначеності щодо віднесення ізолятів дріжджів при різнокольоровому лишаї та себорейному дерматиті до одного і того ж роду [7]. Врешті-решт, R. Sabouraud [8] виділив їх в окремі роди і назвав дріжджі, що утворюють філаменти в шкірних лусках при різнокольоровому лишаї, *Malassezia furfur*, а ті, які не утворювали філаменти у лусках шкіри при себорейному дерматиті, — *Pityrosporum malassezii*. Майже через десятиліття *Pityrosporum malassezii* Castellani та Chalmers [9] виділили в біноміальну номенклатуру *Pityrosporum ovale*. Згодом була встановлена ліпідна залежність росту цих дріжджів і було підтверджено, що *Pityrosporum orbiculare* та *P.ovale* є варіантами одного виду [10, 11].

Залежно від техніки відбору проб і методів діагностики *Malassezia* виділяється на шкірі від 30 до 100 % новонароджених [12].

Види *Malassezia* залежать від екзогенних ліпідів, оскільки їм не вистачає генів синтази жирних кислот, за винятком *M.pachydermatis* [13]. Це пояснює їх розподіл на себорейних ділянках шкіри (обличчя, шкіра голови та грудної клітки), але вони були виявлені на більшості ділянок тіла, крім стоп. Існує також кореляція між видовим різноманіттям та анатомічним місцем відбору проб [3].

Розподіл видів на шкірі різниться між різними захворюваннями, пов'язаними з *Malassezia*, але їх поширення в усьому світі може також відрізнятись. Наприклад, *M.symphodialis* вважається найбільш поширеним видом в Європі, а *M.restricta* та *M.globosa* — в Азії. Різниця у розподілі видів може виявлятися не тільки через різницю в географічній специфіці, але також може бути зумовлена різницею в використовуваних діагностичних методах. Більшість європейських досліджень використовували методи, засновані на культурі, тоді як азіатські країни, як правило, застосовували молекулярні методи, і оскільки деякі види *Malassezia* повільно зростають і вибагливіші в культурі, такі як *M.restricta*,

тому у культурі превалюють більш швидкозростаючі види *Malassezia*, наприклад *M.symphodialis* [14].

Для підтвердження присутності дріжджів *Malassezia* в шкірних захворюваннях застосовуються різні методи відбору зразків, які включають липку стрічку, зскрібок шкіри, мазки та контактні пластинки [14]. Пряма мікрокопія часто використовується в клінічних умовах, оскільки вона може бути використана для виявлення грибкових елементів після нанесення гідроксиду калію та додавання барвника (метиленовий синій, лактофенольний синій, забарвлення за Грамом або флуоресцентний барвник, такий як Calcofluor white та Blancophor) [14]. *Malassezia* розпізнається за виявленням характерних однополярних брунькуючих дріжджів, а у випадку лишаю різнокольорового вони супроводжуються короткими гіфами (так звані «спагеті та фрикадельки»). Гіфи не виявляються при дерматитах голови та шиї і рідко спостерігаються при маласезійному фолікуліті або себорейному дерматиті/лупі. Незважаючи на те, що можна побачити відмінності у формі дріжджових клітин *Malassezia*, як, наприклад, кулясті клітини *M.globosa* або симподіальні бруньки *M.symphodialis*, точна ідентифікація видів неможлива за допомогою прямої мікроскопії. Для цього застосовуються різні методи *in vitro*.

У початковій ізоляції зазвичай використовується агар Діксона або Леммінга — Нотмана та ріст при 32–35 °C в аеробних умовах. Щоденна оцінка культур необхідна для того, щоб спостерігати наявність колоній змішаних видів, які необхідно відокремити за допомогою голкових проб колоній та/або багаторазових розведень перед диференціацією на субкультури. Ідентифікація до видового рівня досягається шляхом оцінки різного профілю асиміляції ліпідів видами *Malassezia* у поєднанні з мікроскопічними морфологічними ознаками. Однак варіації, виявлені цим традиційним підходом, недостатньо специфічні для ідентифікації сучасних видів *Malassezia*, оскільки між видами існує загальне перекриття ліпідного профілю [3]. Ці засновані на культурі методи трудомісткі, і важко відокремити тісно пов'язані видові характеристики кожного штаму.

З цієї причини протягом останніх п'яти десятиліть молекулярні методи, а також методи, що ідентифікують хімічний профіль різних видів, наприклад різні технології ПЛР, матрична допоміжна лазерна десорбція/іонізація — масова спектрометрія Time of Flight (MALDI-TOF) [15] та/або Раман-спектроскопія були застосовані для досягнення швидкої та точної ідентифікації грибків.

Дріжджі *Malassezia* стимулюють кератиноцити виробляти різноманітні цитокіни видозалежним чином. Коли atopічну шкіру здорового вигляду перевіряли аплікаційним тестом з *M.symphodialis* ATCC 42132, він демонстрував профіль експресії генів, подібний до такого в atopічній шкірі [16]. Цей профіль показав підвищений рівень експресії генів, пов'язаних із запаленням та імунною функцією, та зниження регуляції генів, пов'язаних із виробленням шкірних ліпідів, у зразках, взятих з обох ділянок. В цілому ці дані показують, що принаймні *M.symphodialis* має здатність викликати АД *in vivo* у сприйнятливих людей.

Вважається, що взаємодія *Malassezia* з імунною системою шкіри є як гуморальною, так і опосередкованою клітинами, і це сприяє та підсилює вже наявне запалення шкіри при АД [17]. Припускають, що підвищений рН, який є вищим у хворих на АД, може сприяти вивільненню алергену *Malassezia*. Порушений шкірний бар'єр при АД дозволяє як алергенам *Malassezia*, так і цілим клітинам проникати через епідерміс, презентуючись толподібним рецепторам 2-го типу (TLR2) на дендритних клітинах і кератиноцитах. Вивільнення прозапальних цитокінів і специфічних імуноглобулінів E (IgE) антитіл до *Malassezia* spp. відбувається шляхом активації В-клітин, опосередкованої Т-клітинами, і через дендритні клітини та тучні клітини, що сприяє запаленню шкіри. Крім того, автореактивні Т-клітини можуть перехресно реагувати та підтримувати запалення шкіри [13].

Епідеміологічні дослідження вказали на географічну різницю в поширенні окремих видів *Malassezia*, імовірно, через кліматичні фактори. Наприклад, про *M.symphodialis* як найбільш частий вид повідомлялося в дослідженнях з Канади, Росії та Швеції, тоді як в Японії *M.furfur* був найпоширенішим видом [18–22].

Здорові люди, як правило, не чутливі до *Malassezia* spp., тоді як висока частка хворих на АД сенсibiliзується до цих грибів. Це було продемонстровано позитивними патч-тестами, шкірними пробами або наявністю специфічних антитіл IgE до *Malassezia* spp. [23]. Наприклад, у 30–80 % дорослих пацієнтів з АД спостерігається позитивний шкірний тест з екстрактом *Malassezia* spp. [24–26]. На жаль, ще немає комерційно доступних стандартизованих екстрактів для шкірних тестів для *Malassezia* spp., що ускладнює порівняння результатів різних досліджень. Навпаки, специфічний сироватковий IgE може бути виміряний за допомогою комерційного та стандартизованого набору (ImmunoCAP® m70, Phadia) на основі *M.symphodialis* (штам ATCC 42132). Представлений новий комплект, що містить декілька видів *Malassezia* (ImmunoCAP® m227) з дещо підвищеною чутливістю порівняно з випробуванням для одиночних видів згідно з досвідом [17]. При використанні цих комерційних наборів IgE, специфічний для *Malassezia* spp., виявляється у 5–27 % дітей [27–29] та 29–65 % дорослих з АД [17, 30, 31], що відповідає показникам, виявленим у шкірних тестах. Коефіцієнти сенсibiliзації щодо *Malassezia* spp. особливо високі у пацієнтів із АД голови та шиї [17]. Тому деякі автори припускають, що *Malassezia* відіграє патогенетичну роль, особливо при цьому типі АД [32].

Швидка та точна ідентифікація *Malassezia* в клінічних зразках має важливе значення для правильної діагностики та лікування. Традиційно ідентифікація *Malassezia* була на основі морфологічних і біохімічних ознак культури, таких як використання Tween та кремофору EL, активність каталази та ріст при різних температурах. Ці традиційні методи були обмеженими щодо диференціації між близькоспорідненими видами, забирають багато часу та мають високий показник помилок [33]. У звичайних клінічних лабораторіях розлади, пов'язані з *Malassezia*, та інфекції, імовірно, не-

достатньо діагностуються, оскільки *Malassezia* не зростають на стандартних неліпідних носіях, і це затримує правильну ідентифікацію та лікування. Так само відсутність ідентифікації видів обмежує епідеміологічні знання щодо захворювань, пов'язаних з *Malassezia* [15].

Нарешті, кількість доступних послідовностей геномів видів *Malassezia* швидко зростає та пропонує цінний ресурс для розробки цільової діагностики на основі нуклеїнової кислоти. Оскільки послідовність цілого геному стає доступнішою, порівняння повних геномів для ідентифікації та епідеміології може бути незабаром доступним.

Види *Malassezia* переважають на всіх ділянках тіла, крім стопи. Одинадцять видів *Malassezia* були виявлені з переважаючим *M.restricta* у зовнішньому слуховому каналі, ретроаурикулярній складці та *M.globosa* на спині, потилиці та паховій складці. Решта видів спостерігалися розкиданими по інших ділянках тіла та з меншою частотою. Різноманіття грибів більше залежало від ділянки тіла, ніж від окремої людини [34]. Реаналіз цих метагеномних наборів даних з використанням більш повного набору геномів *Malassezia* виявив 12 видів, з *M.restricta* та *M.globosa*, безумовно, найбільш поширеними, за ними *M.symphodialis* [35]. Більшість досліджень обстежували біле населення західного походження. Як правило, в осіб чоловічої статі на шкірі найбільше переважали *M.restricta* і *M.globosa*, за ними йдуть *M.pachydermatis*, *M.furfur*, *M.symphodialis*. У жінок на шкірі найбільше переважали *M.globosa* та *M.symphodialis*, за ними — *M.pachydermatis*, *M.restricta* та *M.furfur* [36].

Колонізація шкіри *Malassezia* починається одразу після народження і збільшується до віку 6–12 місяців. Колонізація залишається відносно низькою лише до настання статевої зрілості, коли активація сальних залоз забезпечує краще середовище проживання, а популяції *Malassezia* виростають до стабільного рівня [4]. Останні метагеномні дані говорять про те, що колонізація шкіри змінюється залежно від віку та статевих дозрівання [37], і висувається гіпотеза про захисну дію через посилення колонізації *Malassezia* у дорослих, що запобігає колонізації більш патогенними видами, зокрема дерматофітами та іншими видами, що зустрічаються частіше у дітей.

Причина високої частоти сенсibiliзації до *Malassezia* у хворих на АД порівняно зі здоровими людьми досі не зрозуміла, але пояснюється поєднанням дисфункціонального шкірного бар'єра, генетичних факторів та факторів навколишнього середовища [38]. У кількох останніх дослідженнях було вивчено можливу кореляцію тяжкості АД та опосередкованої IgE сенсibiliзації до *Malassezia* spp. Було проаналізовано 132 дитини та 67 дорослих людей з АД та виявлено значну кореляцію між вираженістю АД та наявністю IgE-специфічних до *Malassezia* spp. у дорослих [13]. Ці результати обґрунтували попередні результати у 61 дорослого пацієнта з АД з Японії [39]. На сьогодні 13 алергенів двох видів *Malassezia*, *M.furfur* і *M.symphodialis*, занесені до офіційного списку номенклатури алергенів (<http://www.allergen.org>). Експерименти *in vitro* підтвердили, що *Malassezia* spp. вивільняють більше алергенів у менш

кислому середовищі рН 6,0, що є умовами atopічної шкіри, ніж у більш кислому середовищі рН 5,5 здорової шкіри [40]. Однак, незважаючи на часту сенсibilізацію дорослих пацієнтів з АД щодо *Malassezia* spp., залишається незрозумілим, чи відповідь IgE відіграє патогенетичну роль при АД або, скоріше, служить маркером тяжкості АД.

Вважається, що взаємодія між *Malassezia* spp. та імунною системою шкіри сприяє запаленню шкіри у пацієнтів з АД. Наприклад, алерген *Malassezia* spp. Mala s 13 — грибковий тіоредоксин, дуже схожий на людський гомолог CD4+ Т-клітини, які реагують проти грибкового тіоредоксину *Malassezia* spp., є повністю перехресно реагуючими на фермент людини. Тому, крім розпізнавання грибкового ферменту, ці Т-клітини взаємодіють з ферментом людини, що може сприяти запаленню шкіри при АД [41]. Аналогічна індукція автореактивних Т-клітин спостерігалася для різних *Malassezia* spp. алергенів; Mala s 11 — марганець-залежна супероксиддисмутаза з високим ступенем ідентичності послідовностей відповідному ферменту людини. Подібно до Mala s 13, Mala s 11 активує Т-клітини, які потім реагують на гомолог людини і підтримують шкірне запалення. Ці результати були обґрунтовані сильною кореляцією тяжкості АД та сенсibilізації до Mala s 11 [42].

Іншими механізмами сенсibilізації, які були запропоновані, є доставка алергенів *Malassezia* через позаклітинні везикули. Ці позаклітинні везикули (MalaEx) безпосередньо взаємодіють з кератиноцитами та моноцитами і поглинаються, стаючи основним джерелом алергенів, ще більше посилюючи АД [43].

Піт вважається одним з основних факторів загострення АД у всіх вікових групах. Більше того, atopічні екзематозні ушкодження, особливо у дітей, розподіляються переважно в чутливих до поту частинах тіла, таких як ліктьова ямка, підколінна ямка та шия, що означає роль поту в погіршенні atopічних уражень шкіри. Напівочищений антиген поту викликав вивільнення гістаміну з базофілів у 77 % пацієнтів з АД, залежно від специфічного IgE у сироватках пацієнтів з АД. Низька досліджень виявили рівні специфічного IgE проти антигену поту в сироватках хворих на АД на вищому рівні, ніж у контролі, і були пов'язані з тяжкістю АД. Ці спостереження свідчать про те, що пацієнти з АД мають специфічну IgE-опосередковану (тип I) гіперчутливість до вмісту в поті. У дослідженні Т. Hiragun та співавт. було визначено білок MGL_1304 *Malassezia globosa* як основний алерген у людському поту, що індукував вивільнення гістаміну базофілами, отриманими у більшості пацієнтів з АД [44].

Отже, такі чинники, як геном-індуковані варіації, умови навколишнього середовища, спосіб життя, гігієна та імунна система, можуть спричинити порушення шкірних мікробних спільнот, пов'язаних із захворюванням.

Висновки

Захворювання, коли алергія і патоген-асоційовані молекулярні патерни (РАМР) перебувають у тісній взаємодії, — це АД, найбільш поширене запальне за-

хворювання шкіри у усьому світі. Шкіра є найбільш значимим зовнішнім бар'єром і колонізується великою кількістю мікроорганізмів. Пацієнти з АД часто колонізуються та сенсibilізуються умовно-патогенними дріжджами *Malassezia*. Протигрибкове лікування призводить до поліпшення шкірних симптомів, що може бути наслідком вимирання грибкових, а також через зменшення навантаження на РАМР. Значення дріжджів *Malassezia* при АД зараз широко вивчається, і потрібні ще дослідження, щоб зрозуміти точну роль цих організмів у перебігу захворювання та загостреннях.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

References

1. Cork MJ, Danby SG, Vasilopoulos Y, et al. Epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol.* 2009 Aug;129(8):1892-1908. doi:10.1038/jid.2009.133.
2. De Benedetto A, Agnihothri R, McGirt LY, Bankova LG, Beck LA. Atopic dermatitis: a disease caused by innate immune defects? *J Invest Dermatol.* 2009 Jan;129(1):14-30. doi:10.1038/jid.2008.259.
3. Theelen B, Cafarchia C, Gaitanis G, Bassukas ID, Boekhout T, Dawson TL Jr. *Malassezia* ecology, pathophysiology, and treatment. *Med Mycol.* 2018 Apr 1;56(suppl_1):S10-S25. doi:10.1093/mmy/myx134.
4. Prohic A, Jovovic Sadikovic T, Krupalija-Fazlic M, Kusku-novic-Vlahovljak S. *Malassezia* species in healthy skin and in dermatological conditions. *Int J Dermatol.* 2016 May;55(5):494-504. doi:10.1111/ijd.13116.
5. Iatta R, Cafarchia C, Cuna T, et al. Bloodstream infections by *Malassezia* and *Candida* species in critical care patients. *Med Mycol.* 2014 Apr;52(3):264-269. doi:10.1093/mmy/myt004.
6. Velegraki A, Cafarchia C, Gaitanis G, Iatta R, Boekhout T. *Malassezia* infections in humans and animals: pathophysiology, detection, and treatment. *PLoS Pathog.* 2015 Jan 8;11(1):e1004523. doi:10.1371/journal.ppat.1004523.
7. Malassez L. Note sur le champignon du pityriasis simple. *Arch. Physiol.* 1874; (1):451-459. (in French).
8. Sabouraud RJA. *Maladies du cuir chevelu. II. Les maladies desquamatives: pityriasis et alopecies pelliculaires.* Paris: Masson; 1904. 715 p. (in French).
9. Castellani A, Chalmers AJ. *Manual of tropical medicine.* 2nd ed. London: Baillière, Tindal and Cox; 1913.
10. Faergemann J. *Pityrosporum* infections. In: Elewski BE, editor. *Cutaneous fungal infections.* New York: Igaku-Shoin Medical Publishers; 1992. 69-83 pp.
11. Gaitanis G, Magiatis P, Hantschke M, Bassukas ID, Velegraki A. The *Malassezia* genus in skin and systemic diseases. *Clin Microbiol Rev.* 2012 Jan;25(1):106-141. doi:10.1128/CMR.00021-11.
12. Nagata R, Nagano H, Ogishima D, Nakamura Y, Hiruma M, Sugita T. Transmission of the major skin microbiota, *Malassezia*, from mother to neonate. *Pediatr Int.* 2012 Jun;54(3):350-355. doi:10.1111/j.1442-200X.2012.03563.x.
13. Glatz M, Bosshard PP, Hoetzenecker W, Schmid-Grendelmeier P. The Role of *Malassezia* spp. in Atopic Dermatitis. *J Clin Med.* 2015 May 29;4(6):1217-1228. doi:10.3390/jcm4061217.
14. Saunte DML, Gaitanis G, Hay RJ. *Malassezia*-associated skin diseases, the use of diagnostics and treatment. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020 Mar 20;10:112. doi:10.3389/fcimb.2020.00112.

15. Kolecka A, Khayhan K, Arabatzis M, et al. Efficient identification of *Malassezia* yeasts by matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS). *Br J Dermatol*. 2014 Feb;170(2):332-341. doi:10.1111/bjd.12680.
16. Sääf AM, Tengvall-Linder M, Chang HY, et al. Global expression profiling in atopic eczema reveals reciprocal expression of inflammatory and lipid genes. *PLoS One*. 2008;3(12):e4017. doi:10.1371/journal.pone.0004017.
17. Brodská P, Panzner P, Pizinger K, Schmid-Grendelmeier P. IgE-mediated sensitization to *malassezia* in atopic dermatitis: more common in male patients and in head and neck type. *Dermatitis*. 2014 May-Jun;25(3):120-126. doi:10.1097/DER.000000000000040.
18. Prohic A. Distribution of *Malassezia* species in seborrhoeic dermatitis: correlation with patients' cellular immune status. *Mycoses*. 2010 Jul;53(4):344-349. doi:10.1111/j.1439-0507.2009.01713.x.
19. Gupta AK. Molecular identification of *Malassezia* species by amplified fragment length polymorphism (AFLP) and sequence analysis of the internal transcribed spacer (ITS) and large subunit (LSU) regions of the ribosomal DNA. *J Am Acad Dermatol*. 2004;50 (Suppl 3):P106. doi:10.1016/j.jaad.2003.10.351.
20. Yim SM, Kim JY, Ko JH, Lee YW, Choe YB, Ahn KJ. Molecular analysis of *malassezia* microflora on the skin of the patients with atopic dermatitis. *Ann Dermatol*. 2010 Feb;22(1):41-47. doi:10.5021/ad.2010.22.1.41.
21. Sandström Falk MH, Tengvall Linder M, Johansson C, et al. The prevalence of *Malassezia* yeasts in patients with atopic dermatitis, seborrhoeic dermatitis and healthy controls. *Acta Derm Venereol*. 2005;85(1):17-23. doi:10.1080/00015550410022276.
22. Kaga M, Sugita T, Nishikawa A, Wada Y, Hiruma M, Ikeda S. Molecular analysis of the cutaneous *Malassezia* microbiota from the skin of patients with atopic dermatitis of different severities. *Mycoses*. 2011 Jul;54(4):e24-28. doi:10.1111/j.1439-0507.2009.01821.x.
23. Johansson C, Sandström MH, Bartosik J, et al. Atopy patch test reactions to *Malassezia* allergens differentiate subgroups of atopic dermatitis patients. *Br J Dermatol*. 2003 Mar;148(3):479-488. doi:10.1046/j.1365-2133.2003.05093.x.
24. Scheynius A, Johansson C, Buentke E, Zargari A, Linder MT. Atopic eczema/dermatitis syndrome and *Malassezia*. *Int Arch Allergy Immunol*. 2002 Mar;127(3):161-169. doi:10.1159/000053860.
25. Zargari A, Eshaghi H, Bck O, Johansson S, Scheynius A. Serum IgE reactivity to *Malassezia furfur* extract and recombinant M. *furfur* allergens in patients with atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol*. 2001 Nov-Dec;81(6):418-422. doi:10.1080/000155501317208363.
26. Johansson C, Eshaghi H, Linder MT, Jakobson E, Scheynius A. Positive atopy patch test reaction to *Malassezia furfur* in atopic dermatitis correlates with a T helper 2-like peripheral blood mononuclear cells response. *J Invest Dermatol*. 2002 Jun;118(6):1044-1051. doi:10.1046/j.1523-1747.2002.01758.x.
27. Lange L, Alter N, Keller T, Rietschel E. Sensitization to *Malassezia* in infants and children with atopic dermatitis: prevalence and clinical characteristics. *Allergy*. 2008 Apr;63(4):486-487. doi:10.1111/j.1398-9995.2007.01623.x.
28. Kekki OM, Scheynius A, Poikonen S, Koskinen A, Kautiainen H, Turjanmaa K. Sensitization to *Malassezia* in children with atopic dermatitis combined with food allergy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2013 May;24(3):244-249. doi:10.1111/pai.12057.
29. Glatz M, Buchner M, von Bartenwerffer W, et al. *Malassezia* spp.-specific immunoglobulin E level is a marker for severity of atopic dermatitis in adults. *Acta Derm Venereol*. 2015 Feb;95(2):191-196. doi:10.2340/00015555-1864.
30. Sandström Falk MH, Faergemann J. Atopic dermatitis in adults: does it disappear with age? *Acta Derm Venereol*. 2006;86(2):135-139. doi:10.2340/00015555-0040.
31. Ramirez de Knott HM, McCormick TS, Kalka K, et al. Cutaneous hypersensitivity to *Malassezia sympodialis* and dust mite in adult atopic dermatitis with a textile pattern. *Contact Dermatitis*. 2006 Feb;54(2):92-99. doi:10.1111/j.0105-1873.2006.00774.x.
32. Faergemann J. Atopic dermatitis and fungi. *Clin Microbiol Rev*. 2002 Oct;15(4):545-563. doi:10.1128/cmr.15.4.545-563.2002.
33. Gupta AK, Kohli Y, Summerbell RC, Faergemann J. Quantitative culture of *Malassezia* species from different body sites of individuals with or without dermatoses. *Med Mycol*. 2001 Jun;39(3):243-251. doi:10.1080/mmy.39.3.243.251.
34. Findley K, Oh J, Yang J, et al. Topographic diversity of fungal and bacterial communities in human skin. *Nature*. 2013 Jun 20;498(7454):367-370. doi:10.1038/nature12171.
35. Wu G, Zhao H, Li C, et al. Genus-Wide Comparative Genomics of *Malassezia* Delineates Its Phylogeny, Physiology, and Niche Adaptation on Human Skin. *PLoS Genet*. 2015 Nov 5;11(11):e1005614. doi:10.1371/journal.pgen.1005614.
36. Akaza N, Akamatsu H, Sasaki Y, et al. Cutaneous *Malassezia* microbiota of healthy subjects differ by sex, body part and season. *J Dermatol*. 2010 Sep;37(9):786-792. doi:10.1111/j.1346-8138.2010.00913.x.
37. Jo JH, Deming C, Kennedy EA, et al. Diverse Human Skin Fungal Communities in Children Converge in Adulthood. *J Invest Dermatol*. 2016 Dec;136(12):2356-2363. doi:10.1016/j.jid.2016.05.130.
38. Akdis CA, Akdis M, Bieber T, et al. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report. *Allergy*. 2006 Aug;61(8):969-987. doi:10.1111/j.1398-9995.2006.01153.x.
39. Zhang E, Tanaka T, Tajima M, et al. Anti-*Malassezia*-Specific IgE Antibodies Production in Japanese Patients with Head and Neck Atopic Dermatitis: Relationship between the Level of Specific IgE Antibody and the Colonization Frequency of Cutaneous *Malassezia* Species and Clinical Severity. *J Allergy (Cairo)*. 2011;2011:645670. doi:10.1155/2011/645670.
40. Selander C, Zargari A, Möllby R, Rasool O, Scheynius A. Higher pH level, corresponding to that on the skin of patients with atopic eczema, stimulates the release of *Malassezia sympodialis* allergens. *Allergy*. 2006 Aug;61(8):1002-1008. doi:10.1111/j.1398-9995.2006.01108.x.
41. Balaji H, Heratizadeh A, Wichmann K, et al. *Malassezia sympodialis* thioredoxin-specific T cells are highly cross-reactive to human thioredoxin in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Jul;128(1):92-99.e4. doi:10.1016/j.jaci.2011.02.043.
42. Schmid-Grendelmeier P, Flückiger S, Disch R, et al. IgE-mediated and T cell-mediated autoimmunity against manganese superoxide dismutase in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2005 May;115(5):1068-1075. doi:10.1016/j.jaci.2005.01.065.
43. Yamasaki S, Matsumoto M, Takeuchi O, et al. C-type lectin Mincle is an activating receptor for pathogenic fungus, *Malassezia*. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009 Feb 10;106(6):1897-1902. doi:10.1073/pnas.0805177106.
44. Hiragun T, Ishii K, Hiragun M, et al. Fungal protein MGL_1304 in sweat is an allergen for atopic dermatitis patients. *J Allergy Clin Immunol*. 2013 Sep;132(3):608-615.e4. doi:10.1016/j.jaci.2013.03.047.

Отримано/Received 26.02.2021

Рецензовано/Revised 11.03.2021

Прийнято до друку/Accepted 20.03.2021 ■

Information about authors

O. Volosovets, MD, PhD, Professor, Head of Pediatrics department 2, O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: volosovec@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0001-7246-0768>
S. Kryvopustov, MD, PhD, Professor at Pediatrics department 2, O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: sergii.kryvopustov@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8561-0710>
O. Mozyrska, Associate Professor at Pediatrics department 2, O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: elenmoz85@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9936-8304>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and their own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript.

O.P. Volosovets, S.P. Kryvopustov, O.V. Mozyrska
Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

The role of skin microbiome in the development of atopic dermatitis in children

Abstract. Atopic dermatitis is a chronic itchy skin disease with a characteristic localization and morphology of skin lesions associated with an impairment of the skin barrier function and an atopic background. Malassezia species have been associated with a number of skin conditions, including atopic dermatitis. It is the most common fungal genus of healthy skin, but this yeast also may have a pathogenic potential under certain conditions. A close relationship has been shown between skin and Malassezia allergens that bind IgE in atopic dermatitis. They interact with almost all cellular constituents of the normal epidermis, including keratinocytes, Langerhans cells, melanocytes, and the host's immune system. It is known that Malassezia yeasts are of great importance

in the development of skin sensitization in atopic dermatitis. Malassezia colonize human skin after birth and therefore, as a commensal, should be normally recognized by the human immune system. The presence of polymorphisms in the PRR genes can cause the development of atopic dermatitis in children. Despite the current knowledge about the association of Malassezia species with the development of atopic dermatitis, the mechanisms underlying the change in their state from commensal to pathogenic still require further elucidation. In addition, there is a need for standardization of diagnostic methods and testing for antifungal susceptibility.

Keywords: atopic dermatitis; Malassezia; children