



Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России

**Учредители:**

Синопальников А.И.; Пискунов Г.Г.; Козлов Р.С.; Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ)

**Главный редактор:**  
Синопальников А.И.

**Адрес редакции:**

214019, Смоленская обл., г. Смоленск, ул. Кирова, д. 46А

**Эл. почта:** info@cmac-journal.ru

**Адрес для корреспонденции:**

214019, г. Смоленск, а/я 5.

Тел./факс: +7(4812)45-06-02

**Издатель МАКМАХ:**

214019, г. Смоленск,

ул. Кирова 46А. www.iacsmac.ru

**Адрес типографии:**

214020, Россия, г. Смоленск,

ул. Смольянинова, д. 1

**Электронная версия журнала:**

https://cmac-journal.ru

**Подписка на сайте издателя:**

https://service.iacsmac.ru

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).

Запись в реестре зарегистрированных СМИ: ПИ № ФС 77 – 86269 от 27.11.2023

Не распространяется через предпринятия связи Тираж 3000 экз.

Свободная цена

Дата выхода – 19.05.2025

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук

Присланные в редакцию статьи проходят рецензирование

Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несут рекламодатели

При перепечатке ссылка на журнал обязательна

Журнал является научным изданием для врачей, в связи с чем на него не распространяются требования Федерального закона от 29.12.2010 №436-ФЗ «О защите детей от информации, причиняющей вред их здоровью и развитию»

Иллюстрация для обложки предоставлена: Ольга Николаевна Пинегина (ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России)

© Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2024.

## Содержание

### Болезни и возбудители

Миронов К.О., Гапонова И.И., Корчагин В.И., Михайлова Ю.В., Шеленков А.А., Чагарян А.Н., Иванчик Н.В., Платонов А.Е., Козлов Р.С., Акимкин В.Г.

**396** Определение серотипов *Streptococcus pneumoniae*, вызывающих инвазивные и неинвазивные формы инфекций, с использованием высокопроизводительного секвенирования

Бубман Л.И., Тополянская С.В., Рачина С.А., Гладких М.А., Усова Т.В., Карпов В.В., Молочников А.Ю., Нечаев А.И., Хан С.О., Эмомадов А.М., Захаров Н.С., Харченко Е.И., Лыткина К.А., Марченко И.П., Буриев И.М., Мелконян Г.Г.

**401** Микробный пейзаж при исследовании ран у пациентов с боевыми травмами конечностей

Васильева И.А., Панова А.Е., Грачева А.Н., Байракова А.Л., Казюлина А.А., Елисеев П.И., Самойлова А.Г.

**411** Видовое разнообразие нетуберкулезных микобактерий, выделенных у пациентов ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России в «доковидный» период и во время пандемии COVID-19

Максимова Е.А., Кузьменков А.Ю., Лямин А.В., Козлов А.В., Кондратьева Е.И., Кондратенко О.В.

**417** Возможности использования онлайн-регистратора AMRcf у пациентов с муковисцидозом

Арсеньева А.А., Лямин А.В., Мигачёва Н.Б., Орлов Е.В., Алексеев Д.В.

**426** Микробиологические аспекты взаимосвязи кожной микробиоты и псориаза

### Антимикробные препараты

Эйдельштейн М.В., Иванчик Н.В., Козлов Р.С.

**439** Разработка критериев интерпретации и оценки качества результатов определения чувствительности представителей порядка Enterobacterales и *Pseudomonas aeruginosa* к цефепиму-сульбактаму

Гамаюнов Д.Ю., Калягин А.Н., Орлова Г.М., Балабина Н.М., Синькова Г.М., Синьков А.В.

**452** Применение фторхинолонов в лечении внебольничной пневмонии и их кардиотоксические эффекты

### Антибиотикорезистентность

Васильева И.А., Панова А.Е., Тинькова В.В., Грачева А.Н., Казюлина А.А., Елисеев П.И., Байракова А.Л., Самойлова А.Г.

**462** Антибиотикорезистентность *Mycobacterium avium* в период пандемии COVID-19

### Опыт работы

Косилова И.С., Домотенко Л.В., Храмов М.В.

**470** Организация производства отечественного бульона Мюллера-Хинтон

Комягина Т.М., Тряпочкина А.С., Алябьева Н.М., Лазарева А.В., Горинова Ю.В., Симонова О.И.

**480** Популяционная структура и молекулярно-генетическая характеристика штаммов

*Streptococcus pneumoniae*, выделенных от детей с хронической бронхолегочной патологией

Козлов Р.С., Тапальский Д.В., Карпова Е.В., Петровская Т.А., Куркова А.А.

**487** Микробиологическая активность бовгиалуронидазы азоксимера в отношении микробных биопленок

Новикова И.Е., Садеева З.З., Самойлова Е.А., Карасева О.В., Янюшкина О.Г., Лазарева А.В.

**496** Характеристика парных штаммов *Klebsiella pneumoniae*, полученных от детей

Белова И.В., Широкова И.Ю., Точилина А.Г., Ковалишена О.В., Белянина Н.А., Тулупов А.А., Молодцова С.Б., Селиверстов А.Н., Кропотов В.С., Соловьева И.В.

**505** Исследование антимикробного действия супернатанта *Lactiplantibacillus plantarum* 8P-A3 на госпитальные штаммы *Klebsiella pneumoniae* и *Acinetobacter baumannii*

Видманова М.В., Жестков А.В., Лямин А.В., Исмагуллин Д.Д., Шеститко Е.Ю., Решетникова В.П.

**514** Микробиологическое исследование при коклюше и влияние состава питательной среды на белковое профилирование *Bordetella* spp.

Немченко У.М., Ситникова К.О., Григорова Е.В., Сухорева М.В., Белькова Н.Л., Чемезова Н.Н., Савилов Е.Д.

**522** Формирование биопленок клиническими изолятами условно-патогенных микроорганизмов под влиянием дезинфицирующих средств

### Описание клинических случаев

Хостелиди С.Н.

**529** Опыт применения изавуконазола для лечения мукормикоза: описание клинического случая и анализ данных регистра

## Микроэкологические аспекты взаимосвязи кожной микробиоты и псориаза

Арсеньева А.А.<sup>1</sup>, Лямин А.В.<sup>2</sup>, Мигачёва Н.Б.<sup>1</sup>, Орлов Е.В.<sup>1</sup>, Алексеев Д.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия

<sup>2</sup> Научно-образовательный профессиональный центр генетических и лабораторных технологий ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия

**Контактный адрес:**

Дмитрий Владимирович Алексеев  
Эл. почта: d.v.alekseev@samsmu.ru

**Ключевые слова:** кожная микробиота, псориаз, дисбиоз кожи.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

В последнее время популярной темой для исследований становится влияние человеческого микробиома на развитие неинфекционных хронических болезней, в том числе псориаза. Важной задачей является получение ответа на вопрос: являются ли изменения в составе кожной микробиоты причиной или следствием воспалительных процессов при псориазе? В данном обзоре представлен комплексный подход к изучению рассматриваемой проблемы и установлению связи изменений микробиологического пейзажа с микроэкологическими особенностями кожи. В ходе анализа научной литературы изучаются условия обитания кожных микроорганизмов в норме, участие микробиоты в поддержании микроэкологического гомеостаза кожи, нарушения функций кожной микробиоты при развитии псориаза. Рассматриваются различные паттерны отклонений состава микробиологических сообществ при данном заболевании, такие как увеличение доли отдельных патогенов (*Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pyogenes*) и снижение численности микроорганизмов, ограничивающих рост патогенной флоры (*Staphylococcus epidermidis* и *Cutibacterium acnes*). В данном обзоре также уделяется внимание определенным противоречиям различных исследований кожной микробиоты при псориазе, что, скорее всего, может быть связано с переменными методологическими подходами. Важно развивать способы изучения состава кожной микробиоты, в том числе на уровне штаммов, с целью установления микробиологических предикторов ремиссии и обострений, а также оценки эффективности проводимой терапии.

Review

## Microecological aspects of relationship between skin microbiota and psoriasis

Arsenyeva A.A.<sup>1</sup>, Lyamin A.V.<sup>2</sup>, Migacheva N.B.<sup>1</sup>, Orlov E.V.<sup>1</sup>, Alekseev D.V.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Samara State Medical University, Samara, Russia

<sup>2</sup> Professional Center for Education and Research in Genetic and Laboratory Technologies, Samara State Medical University, Samara, Russia

**Contacts:**

Dmitriy V. Alekseev  
E-mail: d.v.alekseev@samsmu.ru

**Key words:** skin microbiota, psoriasis, skin dysbiosis.

**Conflicts of interest:** all authors report no conflicts of interest relevant to this article.

Over the last years, influence of the human microbiome on the emergence of non-infectious chronic diseases including psoriasis has become a popular research field. A significant goal is to get an answer to the following question: are changes in the skin microbiota a cause or consequence of inflammatory process in psoriasis? This review provides an integrated approach to the problem and study of relationships between changes in microbiological landscape and microecological features of the skin. During the analysis of scientific literature, such aspects were studied as the living conditions of skin microorganisms, the participation of microbiota in maintaining microecological homeostasis of the skin, impairments of the skin microbiota functions during psoriasis. In particular, various patterns of deviations in the composition of microbiological communities are considered, such as an increase in the ratio of individual pathogens (*Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pyogenes*) and a decrease in the number of microorganisms that limit the growth of pathogenic flora (*Staphylococcus epidermidis* and *Cutibacterium acnes*). This review also focuses on certain contradictions in various studies of the skin microbiota in psoriasis, which are most likely to be caused by variable methodological approaches. It is crucial to develop ways of studying human skin microbiota structure, particularly at the strain level, in order to define microbiological predictors of remission and exacerbations, as well as to evaluate treatment efficacy.

## Введение

Псориаз – хроническое воспалительное заболевание кожи мультифакториальной природы, характеризующееся дисбалансом провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, а также ускоренной пролиферацией кератиноцитов и нарушением их дифференцировки. В развитии данного заболевания роль играют как наследственная предрасположенность, так и определенные эндогенные и внешние триггерные факторы. На данный момент можно найти информацию приблизительно про 60 генетических локусов, вероятно формирующих предрасположенность к псориазу. Из провоцирующих факторов наиболее значимыми являются стресс, травмы, инфекции (особенно стрептококковые), метаболические и гормональные нарушения [1–3].

В настоящее время в разных странах заболеваемость псориазом варьирует от 30 до 320 на 100 тыс. населения. Чаще всего заболевание манифестирует в двух возрастных группах – 16–22 года и 55–60 лет. Псориаз значительно сказывается на качестве жизни пациентов и является серьезной экономической проблемой [4].

В основе псориаза лежит аутоиммунное воспаление, опосредованное Т-лимфоцитами и ассоциированное с повышенной выработкой таких провоспалительных цитокинов, как фактор некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), ИЛ-17, ИЛ-23, а также различных хемокинов (CCL19, CCL21). Существуют различные клинические варианты псориаза, такие как вульгарный, каплевидный (наиболее часто ассоциирован со стрептококковой инфекцией), пустулезный (преимущественно нейтрофильная инфильтрация поражений), себорейный, генерализованный. Самой распространенной является вульгарная форма, при которой можно наблюдать появление папулезных элементов с образованием бляшек, покрытых чешуйками. Данные образования встречаются на локтях, коленях, волосистой части головы и нижней части спины [5, 6].

Псориаз может приводить к ряду осложнений, самым частым из которых является псориазический артрит. Кроме того, заболевание может быть ассоциировано и с другими патологическими состояниями, включая заболевания сердечно-сосудистой, пищеварительной и гепатобилиарной систем, сахарный диабет, метаболический синдром [7].

В последнее время популярной темой для научных работ становится влияние человеческого микробиома на развитие неинфекционных хронических заболеваний, в том числе дерматологических [8, 9]. Учитывая, что патогенез псориаза связан с дисфункцией иммунной системы, все чаще появляются исследования взаимосвязи данного заболевания с микроорганизмами, выступающими важными регуляторами иммунологического и воспалительного ответа. Были неоднократно продемонстрированы определенные корреляции между микробиотой разных локусов и клинической тяжестью псориаза [10–12].

Хотя в большинстве опубликованных статей, посвященных связи микроорганизмов с различными храни-

ческими патологиями, внимание в основном уделяется кишечной микробиоте, встречаются и работы, описывающие определенные закономерности изменений в составе кожных микробиологических сообществ у пациентов с псориазом. В том числе, некоторые авторы связывают представительство отдельных микроорганизмов с развитием обострений данного заболевания [13, 14]. В ходе одного подобного исследования было установлено, что у мышей-гнотобионтов, страдающих от псориаза, слабо выражены воспалительные процессы в коже и образуется малое количество псориазических бляшек [15].

Один из наиболее актуальных вопросов в изучении кожной микробиоты и псориаза – являются ли изменения в микробиологическом профиле причиной или следствием воспалительных процессов? Решение данного вопроса может сыграть принципиальную роль для разработки новых терапевтических и профилактических стратегий. Однако для однозначного ответа необходимо понимать не только паттерны изменений разнообразия кожных микроорганизмов, но и их связь с микроразнообразием кожных условий как колонизируемого локуса, особенностями иммунопатогенеза псориаза, функциями кожной микробиоты в норме и в патологии. В данной статье предпринимается попытка комплексного подхода к рассматриваемой проблеме.

## Микробиота кожи в норме

Главной отличительной особенностью кожи как локуса является обильное содержание различных липидов [16]. Также к чертам, формирующим физико-химическое своеобразие кожи, можно отнести контакт с атмосферным воздухом (высокое содержание кислорода в локусе) и высокое содержание солей, а также низкие уровни pH и влажности. Если говорить про микробиологический пейзаж кожных покровов, то с одной стороны, все перечисленные факторы обуславливают относительно низкую общую численность микроорганизмов в данном локусе, так как подобные условия формируют довольно неблагоприятную среду для их обитания. В то же время, логичным представляется преобладание аэробов в составе кожной микробиоты, вследствие высокой аэрации. Однако существуют и анаэробные микробные сообщества, в основном колонизирующие область волосяных фолликулов. Это связано с тем, что выделение сального секрета формирует среду с более низким содержанием кислорода [17, 18].

Состав кожной микробиоты довольно разнообразен, и что более примечательно – сильно отличается у отдельных индивидуумов. Таким образом, кожа является локусом, обладающим одним из самых высоких уровней бета-разнообразия (то есть, разнообразия при сравнении идентичных локусов у разных испытуемых) в контексте микробиологических сообществ. С помощью современных молекулярно-генетических методов исследования

было установлено, что в общей сложности на кожных покровах человека обитают около 20 типов и 200 родов микроорганизмов. При этом, большая часть приходится на типы *Actinobacteria*, *Firmicutes*, *Proteobacteria* и *Bacteroidetes*, которые на разных участках тела составляют от 80% до 94% всей кожной микробиоты. К наиболее распространенным родам относят *Staphylococcus*, *Corynebacterium*, *Propionibacterium* (*Cutibacterium*), *Micrococcus*, *Streptococcus*, *Brevibacterium*, *Acinetobacter* и *Pseudomonas* [19–21].

Микробные сообщества кожи динамично развиваются с самого рождения человека. Изначально микробиота новорожденного по составу может быть схожа либо с влагалищной материнской микробиотой в случае естественных родов, либо же с кожной флорой матери, в случае родоразрешения путем кесарева сечения [22]. С возрастом, по мере того как кожа младенца колонизируется микроорганизмами из окружающей среды, постепенно увеличивается представительство таких родов, как *Staphylococcus* и *Streptococcus*. Наиболее заметные изменения в кожной микробиоте характерны для периода полового созревания, когда возрастает количество микроорганизмов из родов *Corynebacterium* и *Cutibacterium*. У взрослых состав сформированных сообществ кожи остается довольно стабильным в течение всей жизни [23, 24].

Несмотря на сложные условия обитания, количество питательного субстрата в каждом локусе является удовлетворительным для большинства микроорганизмов. Основным источником питания выступают различные липиды сального секрета. С одной стороны, данные вещества могут метаболизироваться различными симбионтами и комменсалами непосредственно, а с другой стороны, их распад приводит к образованию свободных жирных кислот, которые в свою очередь также могут выступать нутриентами для микробиологических сообществ. Другими источниками энергии являются соли, выделяемые потовыми железами, и десквамированный кожный эпителий, богатый белками [25, 26].

Стоит отметить, что в зависимости от физико-химических особенностей отдельных участков кожи, на них может варьировать состав микробиоты. Например, *Cutibacterium*, для которых жизненно важным субстратом являются липиды, в основном населяют области сальных желез. Прихотливые и медленно растущие коринебактерии преимущественно занимают участки с повышенной влажностью (локтевые и коленные складки). Стафилококки, колонизирующие кожу, как правило, распространены равномерно [27].

Отдельно стоит отметить грибы, населяющие кожу. Хотя в целом их разнообразие гораздо ниже по сравнению с бактериями (за исключением стоп, обильно колонизированных различными комменсальными и условно-патогенными грибами), как будет показано в дальнейших разделах статьи, данные микроорганизмы также значительно влияют на микробиологический гомеостаз кожи. Самыми распространенными грибами, входящими в состав кожной микробиоты, являются пред-

ставители рода *Malassezia*, в частности виды *Malassezia globosa*, *Malassezia restricta* и *Malassezia sympodialis* [28]. Считается, что данные таксоны в различной степени ассоциированы с участками, богатыми кожным салом, что связано с их высокой потребностью в липидах [29].

Несмотря на то что кожная микробиота отличается стабильностью состава вне зависимости от действующих на нее факторов, отличия между разными людьми в данном контексте бывают значительны, что уже было отмечено выше. Более того, разные участки тела у отдельных индивидуумов могут содержать высокое разнообразие штаммов одного и того же вида микроорганизмов, что характерно, например, для *Staphylococcus epidermidis*. Учитывая, что большая часть метагеномных каталогов сосредоточены на видовом уровне, и что разные штаммы могут заметно отличаться по своему воздействию на макроорганизм, этот вопрос представляется перспективным для дальнейших исследований [18, 30].

### Функции кожной микробиоты в норме

Хотя долгое время кожная микробиота рассматривалась в основном в контексте возникновения инфекционных процессов, ее комменсальные и симбиотические представители крайне важны для обеспечения микробиологического гомеостаза кожи. Функции микроорганизмов, колонизирующих этот локус, можно свести к таким пунктам, как конкуренция с патогенами (путем прямого ингибирования или формирования колонизационной резистентности), поддержание нормальных физико-химических условий, стимулирование продукции факторов иммунитета макроорганизма посредством модулирования работы иммунных клеток и кератиноцитов, а также влияние на сохранение целостности кожного барьера (заживление ран). В ходе метаболизма белков и липидов макроорганизма микробиота производит различные биологически активные молекулы. К ним можно отнести жирные кислоты, ди- и моноглицериды, антимикробные пептиды (АМП) и фенолрастворимые модулины (ФРМ). Посредством выработки данных веществ осуществляется воздействие микроорганизмов как друг на друга, так и на клетки макроорганизма [26, 31].

Один из возможных механизмов конкурентного ингибирования патогенной флоры – поддержание низких значений pH. Данное явление характерно для *Cutibacterium acnes*. Несмотря на участие в возникновении такого заболевания как акне посредством индукции избыточной продукции провоспалительных цитокинов, данный микроорганизм также вырабатывает пропионовую кислоту, подкисляющую его среду обитания. С другой стороны, метаболиты липидов, образующиеся в ходе жизнедеятельности бактерии, могут быть использованы как источники питания другими микроорганизмами [32–34].

Достаточно много сведений накоплено о конкурентных взаимоотношениях нормальной микробиоты с таким патогеном, как *Staphylococcus aureus*. Наиболее заметную роль в этом плане играют коагулазонегативные

стафилококки – *S. epidermidis*, *Staphylococcus capitis*, *Staphylococcus hominis* и *Staphylococcus lugdunensis*. Прямое подавление роста золотистого стафилококка может осуществляться через выработку таких веществ, как антибиотики, лугдунин, ФРМ и протеаза Esp, способная разрушать биопленки указанного патогена [35–38]. Непрямое ингибирование *S. aureus* связано с нарушением межмикробной коммуникации возбудителя посредством воздействия на его ген *agr*, что в свою очередь приводит к снижению выработки факторов вирулентности золотистым стафилококком [39].

Антагонизм по отношению к *S. aureus* также характерен для коринебактерий. *Corynebacterium striatum* и *Corynebacterium pseudodiphtheriticum* способны негативно влиять на различные факторы патогенности золотистого стафилококка, например на гемолитическую активность [40, 41]. Кроме того, *Corynebacterium* spp. посредством выделения специфической липазы вызывают распад триглицеридов, что ведет к образованию олеиновой кислоты. Данный метаболит способен ингибировать рост другого патогена – *Streptococcus pneumoniae* [42].

Крайне важна роль кожной микробиоты в формировании иммунной системы человека. Кроме того, стоит отметить, что зачастую микроорганизмы оказывают воздействие не только на защитные факторы макроорганизма, но и на морфогенетическое развитие кожи и ее придатков. Например, наиболее заметное влияние в этом плане оказывает *S. epidermidis*, способный модулировать работу Т-лимфоцитов у новорожденных через стимуляцию высвобождения хемокина CCL20, происхождение которого связано с развивающимися волосяными фолликулами. Это отображает тесную взаимосвязь онтогенетического развития с формированием иммунной толерантности к представителям нормальной микробиоты [43].

*S. epidermidis* способен стимулировать кератиноциты к повышенной экспрессии АМП (например, кателицидинов и β-дефензинов) через воздействие на Toll-подобные рецепторы (TLR) [44]. Иммунные реакции макроорганизма также могут усиливаться антимикробными веществами, продуцируемыми другими микроорганизмами. Например, ФРМ и антибиотики *S. hominis* способны выступать синергистами человеческого антимикробного пептида LL-37 в элиминации *S. aureus* [45].

Коринебактерии, в частности *Corynebacterium acrocolens*, также воздействуют на иммунитет через связывание с TLR [46, 47]. *Malassezia* spp. влияет на адаптационные процессы в макроорганизме опосредованно, стимулируя продукцию различных сигнальных молекул кератиноцитами [48].

Нормальная кожная микробиота, особенно *S. epidermidis*, способствует более быстрому заживлению ран и предотвращает хронизацию воспалительного процесса. Механизм такого воздействия в основном связывают также с влиянием на иммунологические процессы, в том числе на модуляцию выработки воспалительного цитокина ИЛ-1β [49–51]. Примечательно, что плохое зажив-

ление ран некоторые авторы связывают со стабильным составом кожной микробиоты, объясняя это тем, что нестабильная структура микробных сообществ в области ран отражает активную работу иммунной системы по элиминации патогенов [52].

Обобщая данный раздел, стоит сказать, что роль как патогенных, так и симбиотических микроорганизмов очень часто бывает неоднозначной. Chen Y. и соавт. [18] в своей работе предлагают понятие «контекстуальная патогенность». Согласно этой концепции, антагонистический или мутуалистический характер взаимоотношений между микроорганизмом и человеком зависит от множества микрoэкологических факторов, таких как целостность кожных покровов, состояние иммунной системы, межмикробные взаимодействия. В зависимости от тех или иных условий, золотистый стафилококк может вести себя не как патоген, а как комменсальный микроорганизм. Напротив, *S. epidermidis* в зависимости от экологического контекста может вызывать инфекционные процессы. В дальнейших разделах статьи мы будем рассматривать особенности кожной микробиоты при псориазе в связке с изменениями заселяемого ей локуса, характерными для данного заболевания.

### Изменения в составе кожной микробиоты при псориазе

Для кожной микробиоты пациентов с псориазом характерны определенные изменения в контексте как отдельных видов, так и общего биологического разнообразия.

Согласно многим опубликованным работам, стафилококки чаще встречаются в области пораженной кожи при псориазе, по сравнению с неповрежденной кожей. В основном это характерно для *S. aureus*, хотя в отдельных исследованиях сообщается и о превалировании эпидермального стафилококка в псориазных поражениях. В то же время, некоторые авторы сообщают об обратной корреляции, когда представители *Staphylococcus* spp. значительно чаще выделяются из интактных образцов кожи. Такие случаи могут быть объяснены разными уровнями экспрессии АМП у отдельных пациентов [53–55].

Также согласно отдельным исследованиям, *Staphylococcus sciuri* относительно распространен на неповрежденной коже у пациентов с псориазом, а *Staphylococcus pettenkoferi* – в области специфических поражений [14].

Наиболее выраженные корреляции с псориазом характерны для рода *Streptococcus*, и в особенности для *S. pyogenes*. Считается, что данный таксон является преобладающим в составе кожной микробиоты как на пораженных участках кожи, так и на интактных. Доля стрептококков может составлять более 30%. Количество представителей *Cutibacterium* spp., напротив, обычно снижается у пациентов с псориазом. В том числе некоторые авторы отдельно описывают увеличенное соотношение *Streptococcus/Cutibacterium* у данной группы пациентов [56–58].

При псориазе можно наблюдать повышение численности отдельных представителей *Corynebacterium* spp., в частности *C. simulans* и *C. kroppenstedii*. В то же время для всего рода в целом характерно сниженное разнообразие у пациентов с псориазом [59].

Если говорить про особенности видовой структуры кожных грибов у пациентов с псориазом, то большого числа корреляций не выявлено. Некоторые авторы связывают *C. albicans* с более тяжелым течением псориаза. Более противоречивые данные характерны для рода *Malassezia*. С одной стороны, строгая ассоциация этих микроорганизмов с наличием псориаза, а также с его клинической тяжестью и распространенностью поражений отсутствует. Однако в единичных исследованиях сообщается о снижении доли *Malassezia* spp. в составе микробиоты и улучшении клинического состояния при приеме противогрибковых препаратов пациентами с псориазом. Также существуют доказательства, что в отдельных случаях при псориазе численность *Malassezia* spp. повышена в области волосяной части головы [60–62].

Takemoto A. и соавт. [63] сообщают, что у пациентов с псориазом относительно реже выделяется *Malassezia globosa*, и чаще – *Malassezia restricta*.

В некоторых случаях у пациентов с псориазом отмечается повышенное содержание таких условно-патогенных микроорганизмов, как представители порядка Enterobacteriales, *Acinetobacter* spp., *Pseudomonas* spp., *Moraxella* spp. [64]. Отдельные более редкие для кожи роды микроорганизмов чаще встречаются на интактной коже при псориазе, например *Paracoccus* spp., *Lactococcus* spp., *Prevotella* spp., *Anaerococcus* spp., *Azospirillum* spp. [58, 65]. *Paracoccus* spp. часто ассоциирован с пустулезной формой псориаза [66].

В то же время такие таксоны, как *Brachybacterium* spp., *Kocuria* spp., *Neisseria* spp. и *Rothia* spp. реже встречаются на псориазической коже в сравнении со здоровыми людьми [64].

Согласно некоторым источникам, при псориазе разнообразие кожных микроорганизмов увеличивается, что подтвердилось в исследовании Kayiran M. и соавт. [58]. Также авторы отдельно отмечают возросшую численность представителей типа *Firmicutes* и сниженное разнообразие типа *Actinobacteria*. Другая интересная тенденция заключалась в том, что неповрежденная кожа по составу микробиоты занимала промежуточное место между областью поражений и кожей контрольной здоровой группы.

В других подобных статьях сообщается о нарушенном балансе *Cutibacterium* и *Corynebacterium* при псориазе [67].

В то же время в ходе некоторых аналогичных исследований было установлено, что как альфа-разнообразие (разнообразие в контексте одного локуса у одного пациента), так и бета-разнообразие кожной микробиоты снижено при псориазе [68, 69].

Таким образом, данные по биологическому разнообразию кожных микроорганизмов в целом противоре-

чивы. Отдельно стоит отметить, что в научной литературе можно также найти данные о повышенном представительстве всех наиболее распространенных в составе кожной микробиоты родов у пациентов с псориазом (*Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Cutibacterium* spp., *Corynebacterium* spp.). Также имеются расхождения в оценке численности микроорганизмов на уровне более крупных таксонов при псориазе. Некоторые авторы заявляют о снижении числа *Firmicutes* и повышении числа представителей типа *Proteobacteria*, другие авторы пишут про обратные корреляции [15, 70].

Lewis D. и соавт. [62] указывают на высокую вариативность в методологии проводимых исследований кожной микробиоты у пациентов с псориазом. Согласно авторам, данные работы отличаются как по сбору материала (сбор тампоном, биопсия или кюретаж), так и по подходам к идентификации микроорганизмов (16S-секвенирование и секвенирование по методике «shotgun»). Возможно, этим можно объяснить небольшое количество статистически значимых корреляций между псориазом и отдельными микроорганизмами.

### Роль кожной микробиоты в развитии воспалительных поражений при псориазе

Важное место в развитии псориаза в целом и его обострений в частности отводят срыву иммунной толерантности к комменсальным микроорганизмам. В пользу этого говорит высокая коморбидность пациентов с псориазом в отношении таких заболеваний как болезнь Крона и хронический пародонтит, основная роль в развитии которых также отводится микробиоте. Значение имеет и нарушение симбиотических и антагонистических отношений между самими микроорганизмами [71, 72].

Нарушения в иммунных механизмах приводят к дисбиотическим состояниям – разновидности нарушений гомеостаза, заключающихся в отклонении состава микробиоты того или иного локуса в сторону более патогенных микроорганизмов. Хотя последствия дисбиоза наиболее подробно изучены в контексте кишечной микробиоты, вполне рационально предположить, что в случае изменений состава кожной микробиоты также будет развиваться окислительный стресс, ведущий к появлению и прогрессированию различных воспалительных заболеваний [73, 74].

Воздействие отдельных микроорганизмов на кератиноциты и повреждение кератиноцитов вследствие окислительного стресса ведет к повышенному высвобождению кателицидинов, а также ДНК эпителиальных клеток. Комплексы кателицидинов с ДНК вызывают активацию дендритных клеток и тем самым инициируют характерную для псориаза патологическую цепь иммунных реакций [75].

Роль стрептококков в развитии воспалительных процессов связывают с суперантиген-индуцированной активацией Т-лимфоцитов и миграцией данных клеток в кожные покровы, что опосредуется так называемым экзотоксином С. В этом случае цитотоксический эффект

распространяется не только на патогенных микроорганизмов, но и на кератиноциты, обладающие различными специфическими антигенами. Это приводит к появлению типичных псориазических поражений. Другой причиной может быть явление антигенной мимикрии: М-белок *S. ruogelens* обладает сходной молекулярной структурой с кератином I типа. Примечательно, что в ранних статьях, посвященных псориазу, статистически значимые корреляции обострений заболевания находили только со штаммами стрептококков, продуцирующими М-белок [62, 76].

Аналогичный механизм иммунологических нарушений характерен для *Staphylococcus* spp. Считается, что обострения псориаза могут быть связаны с продукцией токсина синдрома токсического шока (TSST-1) золотистым стафилококком. Активация иммунных клеток происходит через предварительное связывание токсина с антигеном HLA-DR кератиноцитов. У пациентов, у которых в состав кожной микробиоты входят токсин-продуцирующие стафилококки, отмечается большая суммарная площадь псориазических поражений и заболевание в целом носит более неблагоприятный характер [77, 78].

Золотистый стафилококк способен вызывать дифференцировку и последующий воспалительный ответ клеток Th17, что ведет к повышенной пролиферации кератиноцитов. Выработка таких медиаторов воспаления как ИЛ-17 и ИЛ-23 также повышается при воздействии *S. aureus* на эпидермальные клетки при псориазе [14].

Кроме того, Zhao H. и соавт. [79] выявили специфические метаболические особенности кожного локуса при псориазе. В ходе экспериментальных исследований у мышей с данным заболеванием было установлено, что для них характерен повышенный метаболизм различных аминокислот на фоне повышенной колонизации кожи *S. aureus*. Авторы предполагают, что воздействие патогена на данные метаболические пути также вносит вклад в развитие псориаза.

Важно учитывать способность *Cutibacterium* spp. ингибировать рост других микроорганизмов и сниженное представительство этого таксона у пациентов с псориазом. Наиболее распространенные представители этого рода – *C. acnes* и *C. granulosum*, – отрицательно коррелируют с *S. sciuri* и *S. pettenkoferi*, что может свидетельствовать об их антагонистических взаимоотношениях. Кроме того, *C. acnes* и *S. epidermidis* в комбинации связаны с более легким клиническим течением псориаза [14]. Данные тенденции напрямую связаны со снижением выработки жирных кислот *Cutibacterium* spp., их вкладом в поддержание окислительно-восстановительного гомеостаза и в модулирование работы клеток Th17 [80, 81].

Корреляция отдельных коринебактерий с развитием псориаза связана с их возможным влиянием на выработку интерферонов, что приводит к дисбиотическим отклонениям в кожной микробиоте [68]. Напротив, коринебактерии, отличные от *C. simulans* и *C. kroppenstedii*, ограничивают выработку интерферона, тем самым регулируя выраженность воспалительных процессов [59]. Кроме того, в отдельных исследованиях было доказано,

что *Corynebacterium* spp. способны объединяться в функциональные кластеры с *Fingoldia* spp. и *Aspergillus* spp. в области псориазических поражений [82].

Определенную роль в развитии воспалительных поражений при псориазе играют грибы. Наиболее изучено влияние *C. albicans* и *Malassezia* spp. Считается, что вклад *C. albicans* в обострения псориаза обусловлен механизмами, схожими с воздействием стафилококков и стрептококков, то есть опосредован суперантигенами. Один из компонентов грибковых клеток,  $\beta$ -глюкан, взаимодействует с дендритными клетками и стимулирует выработку ИЛ-36 [83–85].

Несмотря на то, что для *Malassezia* spp. не установлено большое количество корреляций с псориазом и его обострениями, отдельные авторы раскрывают возможные механизмы влияния представителей этого рода на воспаление кожных покровов. В том числе данные грибы способны усиливать продукцию ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 и ИЛ-6, что помимо инициации воспаления также увеличивает пролиферацию кератиноцитов. Также к этим механизмам относят привлечение нейтрофилов и активацию системы комплемента [76, 86, 87]. Кроме того, *Malassezia* spp. способны индуцировать пролиферацию эпителиальных клеток через стимуляцию выработки трансформирующего фактора роста (TGF)- $\beta$ 1, интегрин и белка теплового шока 70 (HSP70) [88].

Кожные микроорганизмы косвенно могут усиливать воздействие ИЛ-26 на иммунологические процессы при пустулезном псориазе. Это обусловлено тем, что данный цитокин приобретает активность при связывании с бактериальной ДНК и образовании комплексов ИЛ-26-ДНК. В состав таких комплексов входит генетический материал представителей типов *Firmicutes* и *Actinobacteria*. При своей избыточной активности нейтрофилы уничтожают большое количество бактериальных клеток, что делает возможным образование описанных комплексов [89, 90].

Ухудшение состояния при псориазе может быть связано не только с увеличением количества отдельных патогенов, но и со снижением доли симбиотических микроорганизмов в составе кожной микробиоты. Например, *Rhodobacter* spp. продуцируют противовоспалительные вещества и поддерживают барьерную функцию кожи. Сообщается, что количество представителей этого таксона снижено у пациентов с псориазом [91].

Также стоит упомянуть, что дисбиотические изменения в коже и повреждения кожных покровов могут приводить к попаданию условно-патогенной флоры в кровотоки и последующему возникновению системного воспаления. Данный феномен в свою очередь обуславливает возникновение большинства хронических состояний, ассоциированных с псориазом [59].

### Современные методы лечения псориаза и их влияние на микробиоту кожи

В настоящее время для лечения псориаза используется довольно широкий спектр лекарственных средств.

Выбор препарата зависит от множества факторов и прежде всего от степени тяжести заболевания. При легкой форме псориаза используются местные препараты, такие как глюкокортикостероиды и препараты витамина D, а также фототерапия [92].

В научной литературе можно найти определенные сведения о влиянии местной терапии на кожную микробиоту. В частности, с помощью кальципотриола возможно ингибировать рост представителей *Malassezia* spp., что опосредовано усилением секреции кателицидина [93]. Также исследователи сообщают о благоприятном влиянии узкополосной средневолновой терапии (методика с использованием ультрафиолетового излучения) на уровень окислительного стресса, что связано со сниженной выработкой таких веществ, как малондиальдегид. В том числе этот механизм может быть опосредован влиянием на метаболизм витамина D и кишечную микробиоту (через ось «кишечник - кожа») [73, 94].

В случае более тяжелого клинического течения рекомендуется применять системные препараты. В зависимости от точек приложения, среди этой группы можно выделить антиметаболические и цитостатические средства; ингибиторы различных цитокинов, вовлеченных в патогенез псориаза; пробиотики [95].

Антиметаболический препарат метотрексат очень часто признается препаратом выбора при псориазе среднего и тяжелого клинического течения. Нарушая метаболизм фолиевой кислоты и, тем самым, ингибируя синтез ДНК, метотрексат регулирует гиперпролиферацию кератиноцитов, а также обладает определенным противовоспалительным эффектом. Данное средство остается эффективным и экономичным вариантом для терапии псориаза, несмотря на растущую популярность биологических препаратов. В научной литературе относительно редко сообщается о побочных эффектах метотрексата, к наиболее серьезным из которых относятся повреждение печени и почек [96, 97].

Несмотря на широкое применение метотрексата при лечении псориаза, данные о возможности его влияния на кожную микробиоту отсутствуют. Известна способность препарата восстанавливать соотношение типов *Firmicutes* и *Bacteroidetes* в составе кишечной микробиоты при псориазе [98].

К таргетным биологическим препаратам, применяемым при псориазе, относятся с одной стороны средства первого поколения (такие как ингибиторы ФНО- $\alpha$  - цертолизумаб и этанерцепт, обладающие большим количеством возможных побочных эффектов), с другой – средства второго поколения (например, ингибиторы ИЛ-17, такие как секукинумаб и бродалумаб, обладающие более избирательным действием). Наиболее перспективной группой лекарственных средств в данном контексте являются ингибиторы ИЛ-23, обладающие наибольшим долгосрочным эффектом и наименьшим количеством побочных эффектов [99, 100].

Согласно отдельным исследованиям, биологические препараты обладают определенным влиянием на кожную микробиоту. Например, ингибиторы ФНО- $\alpha$  и ин-

гибиторы ИЛ-12/23 восстанавливают соотношение представителей типов *Actinobacteria* и *Firmicutes*, характерное для здоровой кожи. При этом таргетные препараты обладают более выраженным эффектом на микроорганизмы, чем более традиционные методы лечения (фототерапия или метотрексат) [101].

Также ингибиторы ИЛ-17 способны ограничивать негативное влияние *S. aureus* на состояние кожи. Рост этого патогена стимулирует повышенную секрецию упомянутого цитокина. Уменьшение же выработки ИЛ-17 ведет к более эффективному заживлению ран у пациентов [102].

Основной проблемой в понимании роли биологических препаратов в лечении псориаза и в восстановлении кожной микробиоты является тот факт, что большинство исследований сосредоточены на влиянии лекарственных средств на кишечные микробиологические сообщества. К тому же, эффективность средств очень часто отличается у отдельных пациентов [79].

Другой перспективной группой препаратов являются пробиотики. Актуальность их использования обусловлена тем, что дисбиотические процессы в кишечнике могут приводить к повреждению кишечного эпителия и повышенной выработке различных вредоносных агентов, прежде всего производных ароматических аминокислот, которые негативно влияют на состояние кожных покровов [103]. Тесное иммунологическое и метаболическое взаимодействие двух локусов в рамках оси «кишечник-кожа», возможность ограничения колонизации кишечника патогенными микроорганизмами и восстановления нормальной микроэкологии с помощью пробиотиков делают их многообещающими средствами для опосредованного воздействия на микробиоту кожи. На данный момент известно множество пробиотиков, включающих такие микроорганизмы, как представители родов *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Bacillus*, *Enterococcus* [104].

Проведено значительное количество исследований, демонстрирующих благоприятное влияние пробиотиков на течение псориаза. Примерами могут выступить штаммы *Lactobacillus pentosus* и *Bifidobacterium infantis*, прием которых связан с более легким течением заболевания [105, 106]. Действие пробиотиков может быть опосредовано их иммуномодулирующим действием, позитивным влиянием на барьерную функцию кожных покровов, супрессией дендритных клеток и меньшей выработкой провоспалительных цитокинов, что в свою очередь ограничивает деятельность Т-лимфоцитов [76]. В частности, прием *B. infantis* связан со сниженной выработкой таких веществ, как ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, С-реактивный белок [107].

Представители рода *Lactobacillus*, такие как *L. johnsonii* и *L. reuteri*, обладают наиболее выраженным влиянием на барьерную функцию кожи, способствуя заживлению повреждений и фолликулогенезу [108].

В одном из исследований также подтвержден долгосрочный эффект пробиотиков, заключающийся в снижении риска обострений псориаза при приеме препаратов на протяжении нескольких месяцев [109].



Buhas M. и соавт. [12] в своем исследовании доказывают преимущества пробиотических препаратов на основе представителей рода *Bacillus*. Данные пробиотики являются более устойчивыми к действию пищеварительных соков вследствие способности к спорообразованию. Прием подобных средств ведет к повышению разнообразия кишечной микробиоты, противовоспалительному эффекту, более благоприятному метаболическому статусу, повышенной продукции различных витаминов. В свою очередь все это предрасполагает к более легкому клиническому течению псориаза и меньшей распространенности кожных поражений.

Кроме того, возможно применение не только пероральных, но и топических пробиотиков. В частности, для местного применения используют препараты, содержащие *Bifidobacterium longum* и *Streptococcus thermophilus*. Данные микроорганизмы благоприятно влияют на колонизационную резистентность, на выработку керамидов кератиноцитами и на последующее поддержание целостности кожных покровов, а также на устойчивость кожи к различным внешним раздражающим факторам [110]. Другие кожные пробиотики, такие как *Bifidobacterium lactis* и *Lactobacillus acidophilus*, увеличивают выработку белков zonula occludens-1 и окклюдина, которые отвечают за прочность контактов между эпителиальными клетками [111].

Несмотря на перспективы применения местных пробиотиков для терапии псориаза, Rigon R. и соавт. [112] отмечают ряд трудностей в их использовании, которые, прежде всего, заключаются в дерматологической специфике их производства. Считается, что некоторые микроорганизмы могут терять пробиотические свойства при предварительной обработке препаратов вследствие перепадов pH, температуры и влажности. В связи с этим на данный момент на практике используется незначительное число пробиотиков, непосредственно модулирующих микробиоту кожи. Yang Y. и соавт. [113] также связывают этот факт с недостаточной изученностью кожных микроорганизмов по сравнению, например, с кишечной микробиотой.

## Заключение

Подводя итог, следует подчеркнуть крайне неоднозначную роль кожных микроорганизмов в патогенезе псориаза и в развитии воспалительных поражений при данном заболевании. С одной стороны, микробиота мо-

жет выступать одним из инициирующих факторов псориазических повреждений, и в этом случае связующим звеном между микроорганизмами и иммунологическими отклонениями выступают различные АМП. С другой стороны, воспалительные процессы и срыв иммунологической толерантности изменяют нормальную микроразнообразие кожных покровов, так и в снижении численности отдельных представителей микробиоты, ограничивающих рост патогенной флоры, что в свою очередь усугубляет изменения состава микробиоты.

Основная проблема лечения псориаза, на наш взгляд, заключается в односторонних подходах к этому вопросу. Как показывают различные исследования, патологические компоненты данного заболевания многогранны. Для стабильного купирования обострений псориаза и достижения длительной ремиссии необходимо учитывать как микробиологические, так и иммунологические аспекты болезни. Перспективное воздействие на течение заболевания с помощью биологических препаратов должно продолжать совершенствоваться, так как воспаление является его ключевым патогенетическим звеном. Однако необходимо осознавать, что без восстановления микробиологического гомеостаза в кожном локусе исключить влияние изначальных триггерных факторов, инициирующих иммунные нарушения, будет крайне сложно. Тот факт, что экологические аспекты кожной микробиоты часто остаются без внимания, скорее всего, является одной из причин противоречивых сведений о корреляции отдельных микроорганизмов с наличием псориаза. Например, как уже говорилось в статье, *Malassezia* spp. часто выделяются из материала с благоприятного для них участка кожных покровов – волосистой части головы, в то время как для представителей этого рода, колонизирующих другие участки, характерна менее очевидная связь с заболеванием. Вполне вероятно, что подобные нюансы могут иметь значение и для остальных представителей микробиоты кожи.

Таким образом, необходимо стандартизировать и совершенствовать комплексные подходы к лечению псориаза, включающие наружную терапию и системные препараты. Кроме того, важно развивать способы изучения кожной микробиоты, в том числе на уровне штаммов, с целью установления микробиологических предикторов ремиссии и обострений, а также оценки эффективности проводимой терапии.

## Литература

- Capon F. The genetic basis of psoriasis. *Int J Mol Sci.* 2017;18(12):2526. DOI: 10.3390/ijms18122526
- Perry M. Psoriasis: an overview. *Br J Nurs.* 2024;33(15):686-692. DOI: 10.12968/bjon.2024.0112
- Liu S., He M., Jiang J., Duan X., Chai B., Zhang J., et al. Triggers for the onset and recurrence of psoriasis: a review and update. *Cell Commun Signal.* 2024;22(1):108. DOI: 10.1186/s12964-023-01381-0
- Guo J., Zhang H., Lin W., Lu L., Su J., Chen X. Signaling pathways and targeted therapies for psoriasis. *Signal Transduct Target Ther.* 2023;8(1):437. DOI: 10.1038/s41392-023-01655-6
- Bakhlykova E.A., Filimonkova N.N., Matusевич S.L., Kovkova G.Y. To the question of the pathogenesis vulgaris and pustular psoriasis. *Medical science and education of Ural.* 2015;16(3):173-176. Russian. (Бахлыкова Е.А., Филимонкова Н.Н., Матусевич С.Л., Ковкова Г.Ю. К вопросу о патогенезе вульгарного и пустулезного псориаза. *Медицинская наука и образование Урала.* 2015;16(3):173-176.)
- Griffiths C.E.M., Armstrong A.W., Gudjonsson J.E., Barker J.N.W.N. Psoriasis. *Lancet.* 2021;397(10281):1301-1315. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32549-6
- Kamiya K., Kishimoto M., Sugai J., Komine M., Ohtsuki M. Risk factors for the development of psoriasis. *Int J Mol Sci.* 2019;20(18):4347. DOI: 10.3390/ijms20184347
- Polak K., Bergler-Czop B., Szczepanek M., Wojciechowska K., Frątczak A., Kiss N. Psoriasis and gut microbiome-current state of art. *Int J Mol Sci.* 2021;22(9):4529. DOI: 10.3390/ijms22094529
- Carmona-Cruz S., Orozco-Covarrubias L., Sáez-de-Oca-riz M. The human skin microbiome in selected cutaneous diseases. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022;12:834135. DOI: 10.3389/fcimb.2022.834135
- Xiao S., Zhang G., Jiang C., Liu X., Wang X., Li Y., et al. Deciphering gut microbiota dysbiosis and corresponding genetic and metabolic dysregulation in psoriasis patients using metagenomics sequencing. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021;11:605825. DOI: 10.3389/fcimb.2021.605825
- Zhang X., Shi L., Sun T., Guo K., Geng S. Dysbiosis of gut microbiota and its correlation with dysregulation of cytokines in psoriasis patients. *BMC Microbiol.* 2021;21(1):78. DOI: 10.1186/s12866-021-02125-1
- Buhaş M.C., Gavrilaş L.I., Candrea R., Căţinean A., Mocan A., Miere, D., et al. Gut microbiota in psoriasis. *Nutrients.* 2022;14(14):2970. DOI: 10.3390/nu14142970
- Tett A., Pasolli E., Farina S., Truong D.T., Asnicar F., Zolfo M., et al. Unexplored diversity and strain-level structure of the skin microbiome associated with psoriasis. *NPJ Biofilms Microbiomes.* 2017;3:14. DOI: 10.1038/s41522-017-0022-5
- Gupta M., Weinberg J.M., Yamauchi P.S., Patil A., Grabbe S., Goldust M. Psoriasis: embarking a dynamic shift in the skin microbiota. *J Cosmet Dermatol.* 2022;21(4):1402-1406. DOI: 10.1111/jocd.14273
- Zákostelská Z., Málková J., Klimešová K., Rossmann P., Hornová M., Novosádová I., et al. Intestinal microbiota promotes psoriasis-like skin inflammation by enhancing Th17 response. *PLoS One.* 2016;11(7):e0159539. DOI: 10.1371/journal.pone.0159539
- Nithya S., Radhika T., Jeddy N. Loricrin – an overview. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2015;19(1):64-68. DOI: 10.4103/0973-029X.157204
- Matard B., Meylheuc T., Briandet R., Casin I., Assouly P., Cavellier-balloy B., Reygagne P. First evidence of bacterial biofilms in the anaerobe part of scalp hair follicles: a pilot comparative study in folliculitis decalvans. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27(7):853-60. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2012.04591
- Chen Y.E., Fischbach M.A., Belkaid Y. Skin microbiota-host interactions. *Nature.* 2018;553(7689):427-436. DOI: 10.1038/nature25177
- Grice E.A., Kong H.H., Conlan S., Deming C.B., Davis J., Young A.C., et al. Topographical and temporal diversity of the human skin microbiome. *Science.* 2009;324(5931):1190-1192. DOI: 10.1126/science.1171700
- Rosenthal M., Goldberg D., Aiello A., Larson E., Foxman B. Skin microbiota: microbial community structure and its potential association with health and disease. *Infect Genet Evol.* 2011;11(5):839-848. DOI: 10.1016/j.meegid.2011.03.022.
- Schommer N.N., Gallo R.L. Structure and function of the human skin microbiome. *Trends Microbiol.* 2013;21(12):660-668. DOI: 10.1016/j.tim.2013.10.001
- Chu D.M., Ma J., Prince A.L., Antony K.M., Seferovic M.D., Aagaard K.M. Maturation of the infant microbiome community structure and function across multiple body sites and in relation to mode of delivery. *Nat Med.* 2017;23(3):314-326. DOI: 10.1038/nm.4272
- Oh J., Conlan S., Polley E.C., Segre J.A., Kong H.H. Shifts in human skin and nares microbiota of healthy children and adults. *Genome Med.* 2012;4(10):77. DOI: 10.1186/gm378
- Oh J., Byrd A.L., Park M., NISC Comparative Sequencing Program, Kong H.H., Segre J.A. Temporal stability of the human skin microbiome. *Cell.* 2016;165(4):854-866. DOI: 10.1016/j.cell.2016.04.008
- Sanford J.A., Zhang L.J., Williams M.R., Gangoiti J.A., Huang C.M., Gallo R.L. Inhibition of HDAC8 and HDAC9 by microbial short-chain fatty acids breaks immune tolerance of the epidermis to TLR ligands. *Sci Immunol.* 2016;1(4):eaah4609. DOI: 10.1126/sciimmunol.aah4609
- Flowers L., Grice E.A. The skin microbiota: balancing risk and reward. *Cell Host Microbe.* 2020;28(2):190-200. DOI: 10.1016/j.chom.2020.06.017
- Scholz C.F.P., Kilian M. The natural history of cutaneous propionibacteria, and reclassification of selected species within the genus *Propionibacterium* to the proposed novel genera *Acidipropionibacterium* gen. nov., *Cutibacterium* gen. nov. and *Pseudopropionibacterium* gen. nov. *Int*

- J Syst Evol Microbiol. 2016;66(11):4422-4432. DOI: 10.1099/ijsem.0.001367
28. Findley K., Oh J., Yang J., Conlan S., Deming C., Meyer J.A., et al. Topographic diversity of fungal and bacterial communities in human skin. *Nature*. 2013;498(7454):367-370. DOI: 10.1038/nature12171
  29. Saunders C.W., Scheynius A., Heitman J. *Malassezia* fungi are specialized to live on skin and associated with dandruff, eczema, and other skin diseases. *PLoS Pathog*. 2012;8(6):e1002701. DOI: 10.1371/journal.ppat.1002701
  30. Byrd A.L., Deming C., Cassidy S.K.B., Harrison O.J., Ng W.I., Conlan S., et al. *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis* strain diversity underlying pediatric atopic dermatitis. *Sci Transl Med*. 2017;9(397):eaal4651. DOI: 10.1126/scitranslmed.aal4651
  31. Belkaid Y., Segre J.A. Dialogue between skin microbiota and immunity. *Science*. 2014;346(6212):954-959. DOI: 10.1126/science.1260144
  32. Shu M., Wang Y., Yu J., Kuo S., Coda A., Jiang Y., et al. Fermentation of *Propionibacterium acnes*, a commensal bacterium in the human skin microbiome, as skin probiotics against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *PLoS One*. 2013;8(2):e55380. DOI: 10.1371/journal.pone.0055380
  33. Youn S.H., Choi C.W., Choi J.W., Youn S.W. The skin surface pH and its different influence on the development of acne lesion according to gender and age. *Skin Res Technol*. 2013;19(2):131-136. DOI: 10.1111/srt.12023
  34. Yu Y., Champer J., Agak G.W., Kao S., Modlin R.L., Kim J. Different *Propionibacterium acnes* phylotypes induce distinct immune responses and express unique surface and secreted proteomes. *J Invest Dermatol*. 2016;136(11):2221-2228. DOI: 10.1016/j.jid.2016.06.615
  35. Iwase T., Uehara Y., Shinji H., Tajima A., Seo H., Takada K., et al. *Staphylococcus epidermidis* Esp inhibits *Staphylococcus aureus* biofilm formation and nasal colonization. *Nature*. 2010;465(7296):346-349. DOI: 10.1038/nature09074
  36. Zipperer A., Konnerth M.C., Laux C., Berscheid A., Janek D., Weidenmaier C., et al. Human commensals producing a novel antibiotic impair pathogen colonization. *Nature*. 2016;535(7613):511-516. DOI: 10.1038/nature18634
  37. O'Sullivan J.N., Rea M.C., O'Connor P.M., Hill C., Ross R.P. Human skin microbiota is a rich source of bacteriocin-producing staphylococci that kill human pathogens. *FEMS Microbiol Ecol*. 2019;95(2):fy241. DOI: 10.1093/femsec/fiy241
  38. O'Neill A.M., Nakatsuji T., Hayachi A., Williams M.R., Mills R.H., Gonzalez D.J., et al. Identification of a human skin commensal bacterium that selectively kills *Cutibacterium acnes*. *J Invest Dermatol*. 2020;140(8):1619-1628. DOI: 10.1016/j.jid.2019.12.026
  39. Williams M.R., Costa S.K., Zaramela L.S., Khalil S., Todd D.A., Winter H.L., et al. Quorum sensing between bacterial species on the skin protects against epidermal injury in atopic dermatitis. *Sci Transl Med*. 2019;11(490):eaat8329. DOI: 10.1126/scitranslmed.aat8329
  40. Ramsey M.M., Freire M.O., Gabriliska R.A., Rumbaugh K.P., Lemon K.P. *Staphylococcus aureus* shifts toward commensalism in response to *Corynebacterium* species. *Front Microbiol*. 2016;7:1230. DOI: 10.3389/fmicb.2016.01230
  41. Hardy B.L., Dickey S.W., Plaut R.D., Riggins D.P., Stibitz S., Otto M., et al. *Corynebacterium pseudodiphtheriticum* exploits *Staphylococcus aureus* virulence components in a novel polymicrobial defense strategy. *mBio*. 2019;10(1):e02491-18. DOI: 10.1128/mBio.02491-18
  42. Bomar L., Brugger S.D., Yost B.H., Davies S.S., Lemon K.P. *Corynebacterium accolens* releases antipneumococcal free fatty acids from human nostril and skin surface triacylglycerols. *mBio*. 2016;7(1):e01725-15. DOI: 10.1128/mBio.01725-15
  43. Scharschmidt T.C., Vasquez K.S., Pauli M.L., Leitner E.G., Chu K., Truong H.A., et al. Commensal microbes and hair follicle morphogenesis coordinately drive treg migration into neonatal skin. *Cell Host Microbe*. 2017;21(4):467-477. DOI: 10.1016/j.chom.2017.03.001
  44. Lai Y., Cogen A.L., Radek K.A., Park H.J., Macleod D.T., Leichtle A., et al. Activation of TLR2 by a small molecule produced by *Staphylococcus epidermidis* increases antimicrobial defense against bacterial skin infections. *J Invest Dermatol*. 2010;130(9):2211-2221. DOI: 10.1038/jid.2010.123
  45. Nakatsuji T., Chen T.H., Narala S., Chun K.A., Two A.M., Yun T., 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: 10.1126/scitranslmed.aah4680
  46. Naik S., Bouladoux N., Linehan J.L., Han S.J., Harrison O.J., Wilhelm C., et al. Commensal-dendritic-cell interaction specifies a unique protective skin immune signature. *Nature*. 2015;520(7545):104-108. DOI: 10.1038/nature14052
  47. Cheng B.L., Nielsen T.B., Pantapalangkoor P., Zhao F., Lee J.C., Montgomery C.P., et al. Evaluation of serotypes 5 and 8 capsular polysaccharides in protection against *Staphylococcus aureus* in murine models of infection. *Hum Vaccin Immunother*. 2017;13(7):1609-1614. DOI: 10.1080/21645515.2017.1304334
  48. Vallhov H., Johansson C., Veerman R.E., Scheynius A. Extracellular vesicles released from the skin commensal yeast *Malassezia sympodialis* activate human primary keratinocytes. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:6. DOI: 10.3389/fcimb.2020.00006
  49. Xia X., Li Z., Liu K., Wu Y., Jiang D., Lai Y. Staphylococcal LTA-induced miR-143 inhibits *Propionibacterium acnes*-mediated inflammatory response in skin. *J Invest Dermatol*. 2016;136(3):621-630. DOI: 10.1016/j.jid.2015.12.024
  50. Tomic-Canic M., Burgess J.L., O'Neill K.E., Strbo N.,

- Pastar I. Skin microbiota and its interplay with wound healing. *Am J Clin Dermatol.* 2020;21(Suppl. 1):36-43. DOI: 10.1007/s40257-020-00536-w
51. Wang G., Sweren E., Liu H., Wier E., Alphonse M.P., Chen R., et al. Bacteria induce skin regeneration via IL-1 $\beta$  signaling. *Cell Host Microbe.* 2021;29(5):777-791. DOI: 10.1016/j.chom.2021.03.003
52. Loesche M., Gardner S.E., Kalan L., Horwinski J., Zheng Q., Hodkinson B.P., et al. Temporal stability in chronic wound microbiota is associated with poor healing. *J Invest Dermatol.* 2017;137(1):237-244. DOI: 10.1016/j.jid.2016.08.009
53. Bakhlykova E.A., Filimonkova N.N., Timokhina T.Kh., Kurlovich N.A. Skin microbiota in patients with psoriasis vulgaris and pustular psoriasis. *Vestnik dermatologii i venerologii.* 2016;2:47-54. Russian. (Бахлыкова Е.А., Филимонкова Н.Н., Тимохина Т.Х., Курлович Н.А. Микробиота кожи у больных вульгарным и пустулезным псориазом. Вестник дерматологии и венерологии. 2016;2:47-54.) DOI: 10.25208/0042-4609-2016-92-2-47-54
54. Elfatoiki F.Z., El Azhari M., El Kettani A., Serhier Z., Othmani M.B., Timinouni M., et al. Psoriasis and *Staphylococcus aureus* skin colonization in Moroccan patients. *Pan Afr Med J.* 2016;23:33. DOI: 10.11604/pamj.2016.23.33.7198
55. Ng C.Y., Huang Y.H., Chu C.F., Wu T.C., Liu S.H. Risks for *Staphylococcus aureus* colonization in patients with psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol.* 2017;177(4):967-977. DOI: 10.1111/bjd.15366
56. Fahlén A., Engstrand L., Baker B.S., Powles A., Fry L. Comparison of bacterial microbiota in skin biopsies from normal and psoriatic skin. *Arch Dermatol Res.* 2012;304(1):15-22. DOI: 10.1007/s00403-011-1189-x
57. McLaughlin J., Watterson S., Layton A.M., Bjourson A.J., Barnard E., McDowell A. *Propionibacterium acnes* and acne vulgaris: new insights from the integration of population genetic, multi-omic, biochemical and host-microbe studies. *Microorganisms.* 2019;7(5):128. DOI: 10.3390/microorganisms7050128
58. Kayiran M.A., Sahin E., Koçoğlu E., Sezerman O.U., Gürel M.S., Karadağ A.S. Is cutaneous microbiota a player in disease pathogenesis? Comparison of cutaneous microbiota in psoriasis and seborrheic dermatitis with scalp involvement. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2022;88(6):738-748. DOI: 10.25259/IJDVL\_323\_21
59. Fyhrquist N., Muirhead G., Prast-Nielsen S., Jeanmougin M., Olah P., Skoog T., et al. Microbe-host interplay in atopic dermatitis and psoriasis. *Nat Commun.* 2019;10(1):4703. DOI: 10.1038/s41467-019-12253-y
60. Fry L., Baker B.S., Powles A.V., Fahlen A., Engstrand L. Is chronic plaque psoriasis triggered by microbiota in the skin? *Br J Dermatol.* 2013;169(1):47-52. DOI: 10.1111/bjd.12322
61. Gomez-Moyano E., Crespo-Erchiga V., Martínez-Pilar L., Godoy Diaz D., Martínez-García S., Lova Navarro M., et al. Do *Malassezia* species play a role in exacerbation of scalp psoriasis? *J Mycol Med.* 2014;24(2):87-92. DOI: 10.1016/j.mycmed.2013.10.007
62. Lewis D.J., Chan W.H., Hinojosa T., Hsu S., Feldman S.R. Mechanisms of microbial pathogenesis and the role of the skin microbiome in psoriasis: a review. *Clin Dermatol.* 2019;37(2):160-166. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2019.01.011
63. Takemoto A., Cho O., Morohoshi Y., Sugita T., Muto M. Molecular characterization of the skin fungal microbiome in patients with psoriasis. *J Dermatol.* 2015;42(2):166-170. DOI: 10.1111/1346-8138.12739
64. Sennikova S.V., Toptygina A.P., Voropaeva E.A. Differences in the spectrum of skin microbiota and parameters of local immunity in the focus of inflammation in dermatological patients from healthy people. *Russian immunological journal.* 2023;26(4):477-474. Russian. (Сенникова С.В., Топтыгина А.П., Воропаева Е.А. Отличия в спектре микробиоты кожи и параметрах локального иммунитета в очаге воспаления у дерматологических больных от здоровых людей. Российский иммунологический журнал. 2023;26(4):477-474.) DOI: 10.46235/1028-7221-13086-DIT
65. Loesche M.A., Farahi K., Capone K., Fakhrazadeh S., Blauvelt A., Duffin K.C., et al. Longitudinal study of the psoriasis-associated skin microbiome during therapy with ustekinumab in a randomized phase 3b clinical trial. *J Invest Dermatol.* 2018;138(9):1973-1981. DOI: 10.1016/j.jid.2018.03.1501
66. van Rensburg J.J., Lin H., Gao X., Toh E., Fortney K.R., Ellinger S., et al. The human skin microbiome associates with the outcome of and is influenced by bacterial infection. *mBio.* 2015;6(5):e01315-15. DOI: 10.1128/mBio.01315-15
67. Quan C., Chen X.Y., Li X., Xue F., Chen L.H., Liu N., et al. Psoriatic lesions are characterized by higher bacterial load and imbalance between *Cutibacterium* and *Corynebacterium*. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82(4):955-961. DOI: 10.1016/j.jaad.2019.06.024
68. Yan D., Issa N., Afifi L., Jeon C., Chang H.W., Liao W. The role of the skin and gut microbiome in psoriatic disease. *Curr Dermatol Rep.* 2017;6(2):94-103. DOI: 10.1007/s13671-017-0178-5
69. Olejniczak-Staruch I., Ciążyńska M., Sobolewska-Sztychny D., Narbutt J., Skibińska M., Lesiak A. Alterations of the skin and gut microbiome in psoriasis and psoriatic arthritis. *Int J Mol Sci.* 2021;22(8):3998. DOI: 10.3390/ijms22083998
70. Alekseyenko A.V., Perez-Perez G.I., De Souza A., Strober B., Gao Z., Bihan M., et al. Community differentiation of the cutaneous microbiota in psoriasis. *Microbiome.* 2013;1(1):31. DOI: 10.1186/2049-2618-1-31
71. Boehncke W.H., Schön M.P. Psoriasis. *Lancet.* 2015;386(9997):983-994. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61909-7
72. Egert M., Simmering R., Riedel C.U. The association of the skin microbiota with health, immunity, and disease. *Clin*

- Pharmacol Ther. 2017;102(1):62-69. DOI: 10.1002/cpt.698
73. Darlenski R., Hristakieva E., Aydin U., Gancheva D., Gancheva T., Zheleva A., et al. Epidermal barrier and oxidative stress parameters improve during in 311 nm narrow band UVB phototherapy of plaque type psoriasis. *J Dermatol Sci.* 2018;91(1):28-34. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2018.03.011
  74. Tian T., Wang Z., Zhang J. Pathomechanisms of oxidative stress in inflammatory bowel disease and potential antioxidant therapies. *Oxid Med Cell Longev.* 2017;2017:4535194. DOI: 10.1155/2017/4535194
  75. Fry L., Baker B.S., Powles A.V., Engstrand L. Psoriasis is not an autoimmune disease? *Exp Dermatol.* 2015;24(4):241-244. DOI: 10.1111/exd.12572
  76. Benhadou F., Mintoff D., Schnebert B., Thio H.B. Psoriasis and microbiota: a systematic review. *Diseases.* 2018;6(2):47. DOI: 10.3390/diseases6020047
  77. Balci D.D., Duran N., Ozer B., Gunesacar R., Onlen Y., Yenin J.Z. High prevalence of *Staphylococcus aureus* cultivation and superantigen production in patients with psoriasis. *Eur J Dermatol.* 2009;19(3):238-242. DOI: 10.1684/ejd.2009.0663
  78. Chu H., Mazmanian S.K. Innate immune recognition of the microbiota promotes host-microbial symbiosis. *Nat Immunol.* 2013;14(7):668-675. DOI: 10.1038/ni.2635
  79. Zhao H., Shang L., Zhang Y., Liang Z., Wang N., Zhang Q., et al. IL-17A inhibitors alleviate Psoriasis with concomitant restoration of intestinal/skin microbiota homeostasis and altered microbiota function. *Front Immunol.* 2024;15:1344963. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1344963
  80. Allhorn M., Arve S., Brüggemann H., Lood R. A novel enzyme with antioxidant capacity produced by the ubiquitous skin colonizer *Propionibacterium acnes*. *Sci Rep.* 2016;6:36412. DOI: 10.1038/srep36412
  81. Agak G.W., Kao S., Ouyang K., Qin M., Moon D., Butt A., et al. Phenotype and antimicrobial activity of Th17 cells induced by *Propionibacterium acnes* strains associated with healthy and acne skin. *J Invest Dermatol.* 2018;138(2):316-324. DOI: 10.1016/j.jid.2017.07.842
  82. Stehlikova Z., Kostovcik M., Kostovcikova K., Kverka M., Juzlova K., Rob F., et al. Dysbiosis of skin microbiota in psoriatic patients: co-occurrence of fungal and bacterial communities. *Front Microbiol.* 2019;10:438. DOI: 10.3389/fmicb.2019.00438
  83. Thye A.Y., Bah Y.R., Law J.W., Tan L.T., He Y.W., Wong S.H., et al. Gut-skin axis: unravelling the connection between the gut microbiome and psoriasis. *Biomedicines.* 2022;10(5):1037. DOI: 10.3390/biomedicines10051037
  84. Nakajima S., Harrison O., Merrill E., Linehan J., Belkaid Y. *Candida albicans* colonization exacerbates skin inflammation in a murine model of psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2017;137(5):S112. DOI: 10.1016/j.jid.2017.02.670
  85. Hashiguchi Y., Yabe R., Chung S.H., Murayama M.A., Yoshida K., Matsuo K., et al. IL-36 $\alpha$  from skin-resident cells plays an important role in the pathogenesis of imiquimod-induced psoriasiform dermatitis by forming a local autoamplification loop. *J Immunol.* 2018;201(1):167-182. DOI: 10.4049/jimmunol.1701157
  86. Rudramurthy S.M., Honnavar P., Chakrabarti A., Dogra S., Singh P., Handa S. Association of *Malassezia* species with psoriatic lesions. *Mycoses.* 2014;57(8):483-488. DOI: 10.1111/myc.12186
  87. Mazur M., Tomczak H., Lodyga M., Czajkowski R., Zaba R., Adamski Z. The microbiome of the human skin and its variability in psoriasis and atopic dermatitis. *Postepy Dermatol Alergol.* 2021;38(2):205-209. DOI: 10.5114/ada.2021.106197
  88. Kashem S.W., Igyarto B.Z., Gerami-Nejad M., Kumamoto Y., Mohammed J.A., Jarrett E., et al. *Candida albicans* morphology and dendritic cell subsets determine T helper cell differentiation. *Immunity.* 2015;42(2):356-366. DOI: 10.1016/j.immuni.2015.01.008
  89. Meller S., Di Domizio J., Voo K.S., Friedrich H.C., Chamilos G., Ganguly D., et al. T(H)17 cells promote microbial killing and innate immune sensing of DNA via interleukin 26. *Nat Immunol.* 2015;16(9):970-979. DOI: 10.1038/ni.3211
  90. Masuda-Kuroki K., Murakami M., Tokunaga N., Kishibe M., Mori H., Utsunomiya R., et al. The microbiome of the "sterile" pustules in palmoplantar pustulosis. *Exp Dermatol.* 2018;27(12):1372-1377. DOI: 10.1111/exd.13791
  91. Drago L., De Grandi R., Altomare G., Pigatto P., Rossi O., Toscano M. Skin microbiota of first cousins affected by psoriasis and atopic dermatitis. *Clin Mol Allergy.* 2016;14:2. DOI: 10.1186/s12948-016-0038-z
  92. Seifarth F.G., Lax J.E., Harvey J., DiCorleto P.E., Husni M.E., Chandrasekharan U.M., et al. Topical heat shock protein 70 prevents imiquimod-induced psoriasis-like inflammation in mice. *Cell Stress Chaperones.* 2018;23(5):1129-1135. DOI: 10.1007/s12192-018-0895-0
  93. Peric M., Koglin S., Dombrowski Y., Gross K., Bradac E., Büchau A., et al. Vitamin D analogs differentially control antimicrobial peptide/"alarmin" expression in psoriasis. *PLoS One.* 2009;4(7):e6340. DOI: 10.1371/journal.pone.0006340
  94. Bosman E.S., Albert A.Y., Lui H., Dutz J.P., Vallance B.A. Skin exposure to narrow band ultraviolet (UVB) light modulates the human intestinal microbiome. *Front Microbiol.* 2019;10:2410. DOI: 10.3389/fmicb.2019.02410
  95. Jiraskova Zakostelska Z., Reiss Z., Tlaskalova-Hogonova H., Rob F. Paradoxical reactions to anti-TNF $\alpha$  and anti-IL-17 treatment in psoriasis patients: are skin and/or gut microbiota involved? *Dermatol Ther (Heidelb).* 2023;13(4):911-933. DOI: 10.1007/s13555-023-00904-4
  96. Tournier A., Khemis A., Maccari F., Reguiat Z., Bégon E., Fougousse A.C., et al. Methotrexate efficacy and tolerance in plaque psoriasis. A prospective real-life multicentre study in France. *Ann Dermatol Venereol.* 2019;146(2):106-114. DOI: 10.1016/j.annder.2018.11.011
  97. van Huizen A.M., Sikkil R., Caron A.G.M., Menting S.P., Spuls P.I. Methotrexate dosing regimen for plaque-

- type psoriasis: an update of a systematic review. *J Dermatolog Treat.* 2022;33(8):3104-3118. DOI: 10.1080/09546634.2022.2117539
98. Letertre M.P.M., Munjoma N., Wolfer K., Pechlivanis A., McDonald J.A.K., Hardwick R.N., et al. A two-way interaction between methotrexate and the gut microbiota of male Sprague Dawley rats. *J Proteome Res.* 2020;19(8):3326-3339. DOI: 10.1021/acs.jproteome.0c00230
99. Dai C., Jiang M., Sun M.J. Letter: increased risk of developing Crohn's disease or ulcerative colitis in 17 018 patients while under treatment with anti-TNF $\alpha$  agents, particularly etanercept, for autoimmune diseases other than IBD. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;50(7):834-835. DOI: 10.1111/apt.15460
100. Ten Bergen L.L., Petrovic A., Krogh Aarebrot A., Appel S. The TNF/IL-23/IL-17 axis-Head-to-head trials comparing different biologics in psoriasis treatment. *Scand J Immunol.* 2020;92(4):e12946. DOI: 10.1111/sji.12946
101. Langan E.A., Künstner A., Miodovnik M., Zillikens D., Thaçi D., Baines J.F., et al. Combined culture and metagenomic analyses reveal significant shifts in the composition of the cutaneous microbiome in psoriasis. *Br J Dermatol.* 2019;181(6):1254-1264. DOI: 10.1111/bjd.17989
102. Lecron J.C., Charreau S., Jégou J.F., Salhi N., Petit-Paris I., Guignouard E., et al. IL-17 and IL-22 are pivotal cytokines to delay wound healing of *S. aureus* and *P. aeruginosa* infected skin. *Front Immunol.* 2022;13:984016. DOI: 10.3389/fimmu.2022.984016
103. O'Neill C.A., Monteleone G., McLaughlin J.T., Paus R. The gut-skin axis in health and disease: a paradigm with therapeutic implications. *Bioessays.* 2016;38(11):1167-1176. DOI: 10.1002/bies.201600008
104. Mahmud M.R., Akter S., Tamanna S.K., Mazumder L., Estil Z., Banerjee S., et al. Impact of gut microbiome on skin health: gut-skin axis observed through the lenses of therapeutics and skin diseases. *Gut Microbes.* 2022;14(1):2096995. DOI: 10.1080/19490976.2022.2096995
105. Alesa D.I., Alshamrani H.M., Alzahrani Y.A., Alamsi D.N., Alzahrani N.S., Almohammadi M.E. The role of gut microbiome in the pathogenesis of psoriasis and the therapeutic effects of probiotics. *J Family Med Prim Care.* 2019;8(11):3496-3503. DOI: 10.4103/jfmpc.jfmpc\_709\_19
106. Chen Y.H., Wu C.S., Chao Y.H., Lin C.C., Tsai H.Y., Li Y.R., et al. *Lactobacillus pentosus* GMNL-77 inhibits skin lesions in imiquimod-induced psoriasis-like mice. *J Food Drug Anal.* 2017;25(3):559-566. DOI: 10.1016/j.jfda.2016.06.003
107. Groeger D., O'Mahony L., Murphy E.F., Bourke J.F., Dinan T.G., Kiely B., et al. *Bifidobacterium infantis* 35624 modulates host inflammatory processes beyond the gut. *Gut Microbes.* 2013;4(4):325-339. DOI: 10.4161/gmic.25487
108. Polkowska-Pruszyńska B., Gerkowicz A., Krasowska D. The gut microbiome alterations in allergic and inflammatory skin diseases – an update. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(3):455-464. DOI: 10.1111/jdv.15951
109. Navarro-López V., Martínez-Andrés A., Ramírez-Boscá A., Ruzafa-Costas B., Núñez-Delegido E., Carrión-Gutiérrez M.A., et al. Efficacy and safety of oral administration of a mixture of probiotic strains in patients with psoriasis: a randomized controlled clinical trial. *Acta Derm Venereol.* 2019;99(12):1078-1084. DOI: 10.2340/00015555-3305
110. Borodzicz S., Rudnicka L., Mirowska-Guzel D., Cudnoch-Jedrzejewska A. The role of epidermal sphingolipids in dermatologic diseases. *Lipids Health Dis.* 2016;15:13. DOI: 10.1186/s12944-016-0178-7
111. Putaala H., Ouwehand A., Tiihonen K., Rautonen N. Probiotic bacteria for the topical treatment of skin disorders. Patent for invention WO2012150269A1. Available at: <https://patents.google.com/patent/WO2012150269A1/en>. Accessed November 08, 2012.
112. Rigon R.B., de Freitas A.C.P., Bicas J.L., Cogo-Müller K., Kurebayashi A.K., Magalhães R.F., et al. Skin microbiota as a therapeutic target for psoriasis treatment: trends and perspectives. *J Cosmet Dermatol.* 2021;20(4):1066-1072. DOI: 10.1111/jocd.13752
113. Yang Y., Qu L., Mijakovic I., Wei Y. Advances in the human skin microbiota and its roles in cutaneous diseases. *Microb Cell Fact.* 2022;21(1):176. DOI: 10.1186/s12934-022-01901-6