DOI: 10.26693/jmbs07.02.018
УДК 616.64:616.9-002.828:582.282.23-085
Височанська В. В., Коваль Г. М.

УНИКНУТИ НЕ МОЖНА ХВОРІТИ? РОЛЬ ГЕНІВ ТА МІКРОБІОМУ ШКІРИ У ВИНИКНЕННІ СЕБОРЕЙНОГО ДЕРМАТИТУ

ДВНЗ «Ужгородський Національний університет», Ужгород, Україна

Мета. Виявити специфічні зв'язки між генотиповими та фенотиповими змінами організму, які можуть призводити до запальних захворювань шкіри і дисбіозу.

Методи. Пошук у базах даних Medline/PubMed, Embase, Web of Science і аналіз досліджень пов'язаних з запальними захворюваннями шкіри: імунітет, генетика, епігенетика, епідермальний бар'єр, мікробіом шкіри тощо. Результати досліджень мікробіома, що базуються на методах культивування виключали з дослідження.

Результати. Запальні захворювання шкіри часто призводять до фізичних або психологічних розладів, проте причина виникнення цих захворювань досі чітко не з'ясована. У патогенезі запальних захворювань шкіри беруть участь багато факторів, зокрема спадковість, навколишнє середовище, імунітет, епідермальний бар'єр, психічні розлади, інфекції тощо. Мікробіом людини безпосередньо чи опосередковано бере участь у становленні імунітету хазяїна. Зокрема резиденти шкіри підтримують сталість шкірного бар'єру, регулюють запалення і імунну відповідь. Гомеостаз стосунків людини-хазяїна і мікробіому забезпечують мутуалістичні симбіози. Однак, під впливом зовнішнього середовища, генетичних та фізіологічних змін баланс мікробного співтовариства і людини порушується, що може негативно регулювати стан хазяїна і викликати захворювання. Більшість симбіотичної мікробіоти шкіри мирно співіснує з господарем і є патогенним лише за певних умов. Перехід від симбіозу до патогенності є складним процесом, шкіра добре протистоїть факторам агресивності. Потенційні нападники повинні індукувати експресію генів, щоб зробити можливими адгезію, інвазію та уникання імунної відповіді.

Краще розуміння ролі мікробіому і функціонування мікробіому, генетичних аномалій та фенотипових змін допоможе прогнозувати виникнення себорейного дерматиту (СД) у людей. Мікробіом шкіри може індукувати запалення і загоєння шкіри, а також змінює свій якісний і кількісний склад для адаптації у вже існуючих умовах запалення.

Висновок: Мікроорганізми, які виросли в умовах гомеостазу довершено взаємодіють з людиною-господарем у здорових симбіотичних відносинах. Якщо порушується імунна функція шкіри хазяїна, експресія генів чи шкірний бар'єр резиденти мікробіому застосовують різноманітні захисні механізми аби вижити, що і відіграє важливу роль у патогенезі запальних захворювань шкіри. Власне мікробіом здатен індукувати запалення шкіри. Розуміння видового складу мікробіому, його динамічних змін і впливу на шкіру людини дає можливість прогнозувати можливе виникнення СД, контролювати рівень запалення і попереджати загострення.

Ключові слова: себорейний дерматит, мікробіом, *Malassezia,* імунітет, метагеном.

Вступ. Мікробіом людини безпосередньо чи опосередковано бере участь у становленні імунітету хазяїна. Зокрема резиденти шкіри підтримують сталість шкірного бар'єру, регулюють запалення і імунну відповідь. Гомеостаз стосунків людини-хазяїна і мікробіому забезпечують мутуалістичні симбіози. Однак, під впливом зовнішнього середовища, генетичних та фізіологічних змін баланс мікробного співтовариства і людини порушується, що може негативно регулювати стан хазяїна і викликати захворювання. Більшість симбіотичної мікробіоти шкіри мирно співіснує з господарем і є патогенним лише за певних умов. Перехід від симбіозу до патогенності є складним процесом, шкіра добре протистоїть факторам агресивності. Потенційні нападники повинні індукувати експресію генів, щоб зробити можливими адгезію, інвазію та уникання імунної відповіді.

На даний момент більшість досліджень мікробіоти зосереджені на домінантних бактеріях і грибках на поверхні шкіри, таких як *Malassezia, Cutibacterium, Staphylococcus* і *Corynebacterium*. Технологія секвенування генів, що характеризується високою точністю і специфічністю, є найбільш широко використовуваним методом дослідження сьогодення. Існують різні методи секвенування для різних типів мікробних спільнот, наприклад секвенування генів 16S рРНК для бактерій і секвенування генів 18 Sr РНК або ITS (внутрішній транскрибований спейсер) для грибів. Такі методи мають і багато недоліків, оскільки зразки шкіри, як правило, мають низьке біологічне навантаження і надзвичайно сприйнятливі до забруднення реагентами навколишнього середовища, що дає хибнопозитивні результати. Також неможливо

відрізнити живі бактерії від убитих і достеменно стверджувати про видове різноманіття взірців.

Дана стаття висвітлює останні дослідження мікробіому шкіри людини методом секвенування та специфічні гени- маркери, пов'язані з СД.

Метою даного **огляду** було виявлення специфічних зв'язків між генотиповими та фенотиповими змінами організму, які можуть призводити до запальних захворювань шкіри і дисбіозу.

Методи. Пошук у базах даних Medline/ PubMed, Embase, Web of Science і аналіз досліджень пов'язаних з запальними захворюваннями шкіри: імунітет, генетика, епігенетика, епідермальний бар'єр, мікробіом шкіри тощо. Результати досліджень мікробіома, основані на методах культивування виключали з дослідження.

Основна частина

1. Мікробіом і запалення шкіри

1.1. Дисбіоз шкіри

Секвенування метагеному дало нове уявлення про склад біорізноманіття шкіри. У дослідженні себорейного дерматиту виявлено, що кількість *Malassezia restricta* значно збільшується на шкірі голови пацієнтів з лупою [1]. Також описано, що гриби *Malassezia* та *Filobasidium floriform* більш поширені у пацієнтів з лупою, але їх видовий склад відрізняється від того, що був описаний за допомогою методів культивування. Натомість кількість *Didymella spp.* і *Cryptococcus spp*. суттєво нижча у порівнянні з здоровою шкірою [2]. Вважають, що лупа значною мірою пов'язана з двома домінантами, взаємно інгібуючими бактеріями *Cutibacterium і Staphylococcus* на шкірі голови, і локалізація лупи значно більше корелює наявністю бактерій, ніж грибів [3].

Описано, що *Bacteroides, Chryseobacterium, Acinetobacter, Staphylococcus* і *Streptococcus* значно збільшуються на уражених ділянках, а *Cutibacterium* переважає на здорових ділянках пацієнтів з СД [4]. Інше дослідження вказує на перевагу *Cutibacterium* і *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*), кількість яких збільшується на шкірі голови індійських жінок з лупою, та суттєве зменшення *Pseudomonas spp* [5]. Доведено, що наявність *Malassezia spp.* і *Aspergillus spp.* є стійкими біомаркерами серед грибів, тоді як *Staphylococcus spp.* і *Pseudomonas spp.* були визнані бактеріальними біомаркерами на шкірі у пацієнтів з СД [6].

1.2. Дисбіоз руйнує шкірний бар'єр

Золотистий стафілокок є умовно-патогенним мікроорганізмом. У звичайних умовах невелика кількість колонізації на поверхні шкіри не впливає на господаря. Однак при запальних захворюваннях шкіри *S. aureus* проліферує у великій кількості і продукує різноманітні фактори патогенності та посилює запальні реакції [7]. Деякі *S aureus* можуть утворювати біоплівки, що не тільки послаблює дію антибіотиків, але і захищає патогенні бактерії від вторгнення імунних клітин хазяїна (наприклад, нейтрофілів і макрофагів) і перешкоджає їх знищенню. Біоплівки стафілококів на поверхні шкіри викликають апоптоз кератиноцитів, і сповільнюють регенерацію, оскільки підвищується рівень тимус стромального ліпопротеїна (Thymic stromal lymphopoietin) та IL-4, IL-13 у крові. Синтезована золотистим стафілококом серинова протеаза порушує цілісність шкіри, стимулює кератиноцити збільшувати експресію ендогенних протеаз, котрі пошкоджують шкіру і посилюють експресію IL-31, який напряму пов'язують із свербежем. Розчісування призводить до замкнутого кола патогенезу запалення [8].

Мікробіота поверхні шкіри виділяє багато метаболітів, таких як жирні кислоти, що опосередковано взаємодіють зі шкірою та порушують епідермальний бар'єр, викликаючи транслокацію останньої, посилюючи запальну реакцію. Через відсутність генів, що кодують синтез жирних кислот, *Malassezia spp.* залежить від жирних кислот шкіри хазяїна. При цьому виділяються ферменти жирних кислот і фосфоліпази, ненасичені вільні жирні кислоти, які і викликають запалення шкіри. Олеїнова кислота призводить до пошкодження кератиноцитів, до лущення шкіри і запальних процесів [9].

1.3. Мікробіом-асоційована толерантність шкіри до патогенних збудників

Розвиток імунітету плода починається вже на дев'ятому-п'ятнадцятому тижні з утворенням і дозріванням кількох типів клітин, включаючи B- і T-лімфоцити. Плід підтримує імунну систему з високим рівнем Th2, щоб запобігти прозапальній Th1-типу алоімунних реакцій на материнські тканини, але набуває здатності продукувати антитіла IgG та IgM на 10 тижні вагітності з підвищенням рівня IgG до 22 тижнів. Новонароджені зазнають значних фізичних і фізіологічних змін при народженні, при цьому поверхня шкіри різко змінюється від водної та стерильної до сухої з високим вмістом мікробних антигенів. Високий рівень Th2-залежного IL6 цитокінів, що формується на пренатальному етапі, захищає від мікробних інфекцій [10]. Динамічні сигнали від коменсалів під час раннього розвитку використовуються імунною системою для забезпечення гетерологічних захисних механізмів [11]. Наприкалад, у новонароджених стерильних мишок, яких інфікували *S. epidermidis*, хвиля інфільтрації T-регуляторними клітинами Foxp3 + у шкірі виникала на другому тижні. Ця інфільтрація супроводжувалася більш високим рівнем цитотоксичного антигену T-лімфоцитів 4 (CTLA-4) і індукційного ко-стимулятора (ICOS), які є критичними

медіаторами імунної толерантності. У дорослих мишей, які співіснують з *S. epidermidis*, клітини Foxp3 + Treg продовжують співіснувати з мікробіотою навколо волосяних фолікулів шкіри, що пригнічує аномальні запальні реакції. *Vitreoscilla fliformis*, грамнегативна бактерія, також індукує дендритні клітини до дорослішання з наївних Т-клітин до клітин Treg типу 1 без експресії Foxp3, що корисно для встановлення імунної толерантності [12]. Шкіра виробляє антимікробні пептиди (АМП), стимульовані мікробіотою, які взаємодіють безпосередньо з toll-like рецепторами, що також обмежує надмірну запальну реакцію [13].

Malassezia spp. є одним з основних коменсалів новонароджених. Тому можна зробити припущення, що вона теж індукує специфічну імунну толерантність за до допомогою Т-регуляторних клітин. У здоровій шкірі *Malassezia spp* взаємодіє з кератиноцитами і устям волосяних фолікулів [14]. Компоненти клітинної стінки *Malassezia spp.* b-(1,6)-глюкани, гліколіпіди, глікопротеїни можуть діяти на поверхневі білка з проліном (proline rich region (PRR), на поверхні макрофагів, на Dectin-2 і Ca2+ залежних лектинових рецепторах багатьох імунних клітин [15]. Експресований PRR лангерін у епідермальних клітинах Лангерганса теж розпізнає бета-глюкани з клітинної стінки *Malassezia spp* .[16].

Вроджена імунна активність хазяїна до *Malassezia* була описана дослідженнями in vitro з кератиноцитах людини шляхом секреції прозапальних цитокінів, хемокінів та АМФ. *M. furfur, M. globosa ma M. stricta* індукували збільшення експресії Toll-подібного рецептора 2 (TLR-2), IL-8, бета-дефензину 2 людини (HBD-2) і HBD-3 [17]. Ці цитокіни залучають імунні клітини до ділянок із скомпрометованим бар'єром. *Malassezia spp.* може пригнічувати реакцію фагоцитів після стимуляції Toll-подібних рецепторів (TLR) і сприяти шкірному інваріантному гомеостазу клітин gdT за допомогою специфічних метаболітів індолу та передачі сигналів арильного рецептора AhR у шкірі [18]. Модель інфекції шкіри мишей вказує, що *Malassezia spp.* може викликати Th17 відповідь (вісь IL-23/17). Відомо також, що в здоровій шкірі *Malassezia spp.* модулює запальну цитокінову відповідь Т-клітин пам'яті CCR6+ Th17 [19].

Незрозуміло, як *Malassezia spp.* змінює імунну відповідь з коменсального на запальний стан шкіри. Активація вродженого імунітету в шкірі посилює адаптивну імунну відповідь. Як правило, адаптивні імунні реакції сильніші при захворюваннях, асоційованих з *Malassezia spp*. Вроджені лімфоїдні клітини (ILC) реагують безпосередньо на популяції грибків шкіри, виробляючи цитокін IL-17 [20]. Специфічні для *Malassezia spp.* імуноглобуліни IgG, IgM, IgE та IgA виявляють у поті здорової людини [21].

Створення імунної толерантності є основою для протистояння вторгненню зовнішніх патогенів. Використання пробіотиків може бути ефективним методом попередження та лікування захворювань шкіри.

1.4. Вплив дизбіозу шкіри на вроджений імунітет

Антимікробні пептиди (АМП), синтезовані кератиноцитами, здатні пригнічувати мікробіоту [22]. Основними АМП шкіри людини є β-дефензини людини (hBD-1, hBD-2, hBD-3 і hBD-4) і кателіцидини (LL-37). HBD-2, hBD-3 і LL-37 можуть вироблятися після стимуляції *S epidermidis і Cutibacterium spp.* і вони залучають дендритні клітини, нейтрофіли, моноцити і Т-клітини як фактори хемотаксису. Інтерлейкін-1(IL-1), інтерлейкін-17(IL-17) та інтерферон-g (IFN-g) можуть індукуватися Т-клітинами після контакту мікроорганізмів із мієлоідним типом дендритних клітин (conventional dendritic cell). Це індукує міграцію Т-клітин до епідермісу, активацію натуральних кілерів і секрецію АМП кератиноцитами [23]. Ферменти, що виробляються кератиноцитами, є важливим компонентом первинної вродженої системи захисту, включаючи лізоцим, РНКази та білки сімейства S100 [13].

Ліпотейхоєва кислота у стінці *S. epidermidis* зменшує посттравматичне запалення шкіри через пряму дію на тол-подібні рецептори 2 типу [24]. Після дії цистеїнового ферменту стафопаїну і металопротеазного ауреолізину, синтезованих *S. aureus,* може залишатися антимікробний пептид LL-37, який послаблює вроджений імунітет шкіри. Інші метаболіти *S. aureus*, ентеротоксини та токсин синдрому септичного шоку 1 змушують імунну систему активно продукувати цитокіни Т-хелперами 2, включаючи IL-4 та IL-13, які інгібують експресію генів β-дефензинів. Ці зміни, ймовірно, сприяють дисбактеріозу мікробіоти [25].

Мікробіота впливає на експресію компонентів системи комплементу. Рецептор C5a комплементу (C5aR) регулює експресію шкірних АМП, рецепторів розпізнавання прозапальних медіаторів, що означає, що мікроорганізми можуть регулювати вроджений імунітет через систему комплементу опосередковано. Можна зробити висновок, що *S. epidermidis* та *Propionibacterium spp.* колонізуються в шкірі пацієнтів із запальними захворюваннями шкіри. Бактерії стимулюють вроджений імунітет виробляти велику кількість АМП проти патогенів. Якщо мікробіомна стимуляція недостатня, розвивається запалення, викликане патогеном [26].

Malassezia spp. взаємодіють з кератиноцитами, дендритними клітинами і макрофагами. Клітинна стінка мікроскопічних грибів багата

вуглеводами та глікопротеїнами, які розпізнають патогени. Зв'язування з цими рецепторами призводить до інтерналізації ліганд та активації багатьох сигнальних шляхів, включаючи мітоген-активовану протеїнкіназу (MAPK), ядерний фактор-kappaB (NF-κB) і ядерний фактор активованих Т-клітин (NFAT), які знижують запалення. Було показано, що кілька лектинових рецепторів С-типу (Syk-coupled C-type lectin receptors) реагують на *Malassezia spp*. *in vitro*, включаючи Mincle, Dectin-1, Dectin-2 і лангерін [27]. Маласезії також можуть зв'язуватися з Toll- рецептором 2 типу і активувати класичний шлях запалення TLR-MyD88-NF-κB [28]. В ряді досліджень показано, що *Malassezia spp*. може виробляти метаболіти індолу. Ці метаболіти активують арилвуглеводневий рецептор, який є фактором транскрипції спіраль-петля-спіраль (basic helix-loop-helix) PAS (Per-ARNT-Sim). Арильний рецептор присутній у кератиноцитах шкіри, кератиноцитах HaCaT (immortalized keratinocytes HaCaT cells), моноцитах периферійної крові, бере участь у проліферації і диференціації клітин, модуляції імунної відповіді і розвитку пухлин. Крім того, через нестачу поживних речовин і активність індолів поверхневий антиген і ліганди цих збудників можуть бути недостатньо замасковані, що призводить до активації імунної системи [29].

1.5. Дисбіоз мікробіоти посилює запальні захворювання шкіри

Серед антиген презентуючих клітин існує специфічний імуносупресивний фенотип клітин Лангерганса, який врівноважує надмірну Т-клітинну відповідь, спричинену звичайними популяціями дендритних клітин дерми [30]. Більше того, різні дермальні підгрупи дендритних клітин поєднуються з і CD8+ Т-клітинами, що продукують IL-17, у відповідь на *S. epidermidis*. Ці CD8 + Т-клітини потім мігрують до епідермісу і стимулюють експресію АМП кератиноцитів. Клітини Лангерганса мають імуносупресивний фенотип, який протидіє надмірній Т-клітинній відповіді, спричинений дендритними клітинами. Мікробіота може стимулювати кератиноцити до вироблення тимусного стромального лімфопоетину, регулювати розвиток Т-клітин і В-клітин і регулювати адаптивний імунітет. Резиденти діють як перший бар'єр людського організму на фактори навколишнього середовища і сповіщують імунну систему про загрозу [31].

Умовно-патогенні *S. aureus* експресують суперантигени, включаючи серотипи стафілококового ентеротоксину (SEA/SEB) та токсин синдрому токсичного шоку-1 (TSST-1), які зв'язуються з антиген презентуючими клітинами через головний комплекс гістосумісності 2 [32]. Цитокіни Т-хелперів 2 (Th2) надмірно вивільняються, і це викликає хаотичну запальну відповідь наївними Т-лімфоцитами. Цитокіни Th2 IL-4 і IL-13 можуть знижувати експресію гена філагріну (в нормі відповідає за кислу pH) і зміщувати pH шкіри в лужну сторону. В-клітини запускаються для вироблення IgE, який реагує на алергени. Стафілококовий ентеротоксин також асоціюється з підвищеною експресією IgE і підвищує експресію TNF-α, який індукує апоптоз мононуклеарних клітин [33].

1.6. Надмірна мікробна колонізація впливає на епігенетичну експресію генів

Основний молекулярний механізм залишається невідомим, але деякі нещодавні дослідження показали, що численні метаболіти, які виробляються мікробіотою, можуть змінити епігенетичне програмування хазяїна [34]. Мікробіота може впливати на два аспекти стабільності шкіри на транскрипційному рівні: імунні реакції шкіри і диференціацію епідермісу. Гени, пов'язані з вродженою імунною відповіддю та активністю цитокінів у лабораторних мишей, порівняно з гнотобіонтними мишами, як правило, були більш експресованими. Фактори транскрипції включають фактор Крюппеля 4 (klf-4), ap-1 (ap-1) і білок специфічності-1 (sp-1).7 Результати наукових досліджень показують, що порушення або відсутність мікробіоти може призвести до недорозвинення епідермісу, порушення шкірного бар'єру [35].

В експерименті аналізом експресії цитокінів у мишей підтверджено реакцію епідермісу, де нанесення коротколанцюгових жирних кислот (КЖК) синтезованих *Propionibacterium acnes* на поверхню шкіри сприяло експресії цитокінів, тоді як підшкірне введення пригнічувало. Ці результати доводять, що продукти життєдіяльності коменсальних мікроорганізмів, синтезованих за певних умов, пригнічують активність гістондеацетилази (HDAC), порушують толерантність епідермісу до запальних подразників [36].

КЖК *P. acnes* стимулюють експресію запальних генів в себоцитах через пригнічення активності гістондеацетилази (HDAC) і активації рецепторів жирних кислот. Виснаження HDAC8 і HDAC9 в себоцитах людини призводить до посиленої реакції цитокінів на активацію TLR-2. Ці дані дають нове розуміння регуляції експресії запальних генів у шкірі, додатково характеризують внесок себоцитів в епідермальний імунітет [37].

Епідерміс має вроджену імунну толерантність до подразників, які розпізнаються Toll-подібними рецепторами (TLR). Втрата толерантності до ліганд TLR стається після приглушення гістонових деацетилаз (HDAC) HDAC8 і HDAC9 в кератиноцитах. Транскрипційний аналіз визначив, що MAP2K3 пригнічений активністю HDAC8/9 і є потенційним ключовим посередником для встановлення цієї толерантності. *S. aureus* впливає на кератиноцит-

специфічну делецію HDAC8/9, що посилює запалення у мишей і описує один із механізмів регуляції запалення епідермісом [38].

2.1. Мутації генів, пов'язані з СД

Наразі відомо 11 генних мутацій або дефіцитів білків, які викликають СД. Більшість кодованих білків відіграють роль або в імунній відповіді (ACT1, C5, IKBKG/NEMO, STK4, 2C TCR), або в епідермальній диференціації (ZNF750, MPZL3)

Одне з досліджень описує, що у всіх братів і сестер від одної пари розвинувся СД та рецидивуючий оральний кандидоз. Гомозиготна міссенс-мутація була виявлена на С-кінці домену SEFIR ACT1, який зазвичай зв'язується з рецепторами інтерлейкіну 17 (IL-17) і активує NF-jB, MAPK і C/EBP шляхи при передачі сигналів IL-17. Мутація порушує взаємодію ACT1 з рецепторами IL-17, що призводить до дефектів шкірно-слизового імунітету [39].

Хвороба Лейнера має 4 основні ознаки: генералізований СД; важка діарея; рецидивуючі місцеві та системні інфекції, як правило, грамнегативної етіології; і виражене виснаження та дистрофія. Білок C5 системи комплементу, що є відсутнім при даній патології, зазвичай розщеплюється з утворенням C5a і C5b; тоді як C5a бере участь у запальній відповіді, C5b ініціює опсонізацію [40].

В літературі описано фенотиповий прояв СД у п'яти поколіннях єврейської ізраїльської сім'ї марокканського походження [41]. Шляхом секвенування показано, що у постраждалих людей була мутація в ZNF750 (56_57dupCC) і це може бути ключовим регулятором кінцевої диференціації кератиноцитів [42].

На заключення Роттердамське дослідження (Rotterdam Study) – це поточне проспективне когортне дослідження хронічних захворювань, у тому числі шкірних. Обстеживши 4454 пацієнтів з СД, псоріазом та атопічним дерматитом авторами не було виявлено жодних генів, які би поєднували ці хвороби. Але науковці вказують, що у пілотному дослідженні було виявлено 2 значущі асоціації геному та СД. [43]. Інші автори теж відзначають певні зміни у геномі. MAST4 належить до групи протеїнкіназ, які відіграють важливу роль у каскадах внутрішньоклітинної передачі сигналу [44]. Точна функція MAST4 невідома, але ген експресується в кератиноцитах волосяного фолікула. Подальший біоінформаційний аналіз показав, що два сайти зв'язування факторів транскрипції перекривають хромосомну позицію r58331610 [45]. Іншим цікавим локусом є PIRT. Цей ген знаходиться на 285 МБ нижче по ходу другого значного геному SNP (rs16944244), і, як відомо, він є модулятором TRPV1 і TRPM8. TRPV1 відіграє важливу роль у свербінні, а TRPM8 вважають регулятором епідермального гомеостазу [46].

Для переважної більшості пацієнтів із СД, ймовірно, поєднання індивідуальних (активність сальних залоз, нейрогенні фактори та емоційний стрес, фактори харчування тощо) та фактори навколишнього середовища (сезонні зміни, колонізація *Malassezia* тощо), поряд із цілісністю епідермісу та імунітетом господаря, спричиняють СД або викликають загострення.

2.2 Вплив мікробіома на метагеном людини

Рядом авторів описано дослідження секвенування метагеному, функціональні шляхи СД і їх зв'язок з мікробіомом шкіри. Бактеріальний мікробіом представляв низку знижених метаболічних шляхів KEGG: Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, включаючи ті, що пов'язані з метаболізмом і біосинтезом вітамінів, кофакторів та амінокислот та стійкістю до антибіотиків. Було виявлено, що ці шляхи негативно корелюють з площею враження шкіри та свербежем. Крім того, коменсальні мікроорганізми, такі як *Cutibacterium spp.* несуть гени синтезу біотину та інших вітамінів, що важливо для гомеостазу шкіри. Надмірна кількість *M. restricta* позитивно корелювала з метаболізмом амінокислот та біосинтезом N-глікану, який є важливим для біосинтезу глікопротеїнів і адгезії до клітин господаря. *S. epidermidis* і *Staphylococcus spp.* теж безпосередньо пов'язані з наявністю лупи, свербінням та трансепідермальною втратою води, що вказує на їх потенційну роль у пошкодженні шкірного бар'єру та загостренні СД [47].

Обговорення. В останні роки секвенування ампліконів генів стало найбільш широко використовуваною технікою для відображення складу та характеристик мікробіому. Секвенування ампліконy може відобразити відносну кількість усіх бактерій і грибів у зразку. Однак методи, які використовують відносну чисельність, обмежені тим фактом, що вони не можуть визначити величину зміни окремого таксона між групами. Іншим обмеженням секвенування є те, що короткі довжини зчитування областей 16S рРНК можуть призвести до того, що зчитування стане неможливим щоб забезпечити таксономічну роздільну здатність на рівнях видів і штамів [48]. Навпаки, секвенування метагеномних локусів здатне виявляти організми на видовому рівні. Хоча більшість досліджень продемонстрували постійну тенденцію зміни мікробіому шкіри пацієнтів із СД, деякі дослідження були суперечливими. Розбіжності між результатами дослідження можна пояснити неоднорідністю між окремими особами та відмінностями в досліджуваній популяції, методах підбору вибірки та техніках секвенування.

Крім того, тенденція зміни *S. epidermidis, Cutibacterium spp.* та деяких видів *Malassezia spp.*

при СД показала суперечливі результати між дослідженнями, які можуть бути результатом різних методів секвенування. Чисельність *M. globosa* була знижена в дослідженнях, заснованих на секвенуванні ампліконів або в кількісній ПЛР, але протилежна тенденція щодо його чисельності була виявлена в дослідженні з використанням поліморфізму довжин рестрикційних фрагментів і секвенування Сенгера [47]. Самі ділянки секвенування цільового гена також можуть суттєво вплинути на рекапітуляцію складу мікробного співтовариства. Було виявлено різну тенденцію зміни *Cutibacterium spp*ю між дослідженнями з використанням секвенування міток V4–V5 та дослідженнями з використанням інших міток [49]. У більшості досліджень є дисбаланс у пропорції чи взагалі присутності специфічних видів *Malassezia spp.* Звичайні дослідження, засновані на культивуванні, показали, що *M. globosa* та *M. restrictica* є переважаючими видами у пацієнтів із СД [50]. Хоча дослідження на основі секвенування доводять, що *Staphylococcus spp*. відіграють навіть більшу роль у розвитку СД [51].

Таким чином, щоб використовувати мікробіом шкіри як терапевтичну стратегію для впливу на СД необхідно дослідити динамічні зміни у складі мікробного співтовариства та співвідносити їх з важкістю проявів і супутніми захворюваннями. Дослідження, які розглядаються в цьому огляді, мають кілька обмежень. Хоча різні методології можуть вплинути на результати дослідження, більшість даних показали подібні висновки щодо змін мікробного складу, і це є свідченням надійних аналітичних результатів з використанням будь-якого з інструментів секвенування. Дефекти самої технології також можуть вплинути на точність результатів, і секвенування ампліконів часткових генів-маркерів 16S рРНК вважається непридатним для профілювання видів [52]. Крім того, існують суперечки щодо точності секвенування, спрямованого на різні гіпервaріабельні області 16S рРНК. Наприклад, показано, що область V1–V3 гена 16S рРНК дає більш надійні результати, ніж область V4 [53].

Заключення та перспективи подальших досліджень. Мікроорганізми в умовах гомеостазу довершено взаємодіють з людиною-господарем у здорових симбіотичних відносинах. Якщо порушується імунна функція шкіри хазяїна, експресія генів чи шкірний бар'єр, резиденти мікробіому застосовують різноманітні захисні механізми аби вижити, що і відіграє важливу роль у патогенезі запальних захворювань шкіри. Відкритим залишається питання про розуміння видового складу мікробіому, його динамічних змін і впливу на шкіру людини. Чи можливо спонукати власний мікробіом приймати активну участь у загоєнні запального процесу чи, навіть, елімінації причини його виникнення?

References

1. Wang L, Clavaud C, Bar-Hen A, Cui M, Gao J, Liu Y, et al. Characterization of the major bacterial-fungal populations colonizing dandruff scalps in Shanghai, China, shows microbial disequilibrium. *Exp Dermatol.* 2015 May;24(5):398-400. PMID: 25739873. doi: 10.1111/exd.12684
2. Park HK, Ha MH, Park SG, Kim MN, Kim BJ, Kim W. Characterization of the fungal microbiota (mycobiome) in healthy and dandruff-afflicted human scalps. *PLoS One.* 2012;7(2):e32847. PMID: 22393454. PMCID: PMC3290624. doi: 10.1371/journal.pone.0032847
3. Xu Z, Wang Z, Yuan C, Liu X, Yang F, Wang T, et al. Dandruff is associated with the conjoined interactions between host and microorganisms. *Sci Rep.* 2016 May 12;6:24877. PMID: 27172459. PMCID: PMC4864613. doi: 10.1038/srep24877
4. Park T, Kim HJ, Myeong NR, Lee HG, Kwack I, Lee J, et al. Collapse of human scalp microbiome network in dandruff and seborrhoeic dermatitis. *Exp Dermatol*. 2017 Sep;26(9):835-838. PMID: 28094891. doi: 10.1111/exd.13293
5. Saxena R, Mittal P, Clavaud C, Dhakan DB, Hegde P, Veeranagaiah MM, et al. Comparison of Healthy and Dandruff Scalp Microbiome Reveals the Role of Commensals in Scalp Health. *Front Cell Infect Microbiol*. 2018 Oct 4;8:346. PMID: 30338244. PMCID: PMC6180232. doi: 10.3389/fcimb.2018.00346
6. Lin Q, Panchamukhi A, Li P, Shan W, Zhou H, Hou L, et al. Malassezia and Staphylococcus dominate scalp microbiome for seborrheic dermatitis. *Bioprocess Biosyst Eng*. 2021 May;44(5):965-975. PMID: 32219537. doi: 10.1007/s00449-020-02333-5
7. Geoghegan JA, Irvine AD, Foster TJ. Staphylococcus aureus and Atopic Dermatitis: A Complex and Evolving Relationship. *Trends Microbiol.* 2018 Jun;26(6):484-497. PMID: 29233606. doi: 10.1016/j.tim.2017.11.008
8. Williams MR, Nakatsuji T, Sanford JA, Vrbanac AF, Gallo RL. Staphylococcus aureus Induces Increased Serine Protease Activity in Keratinocytes. *J Invest Dermatol*. 2017 Feb;137(2):377-384. PMID: 27765722. PMCID: PMC5258850. doi: 10.1016/j.jid.2016.10.008
9. Katsuta Y, Iida T, Hasegawa K, Inomata S, Denda M. Function of oleic acid on epidermal barrier and calcium influx into keratinocytes is associated with N-methyl D-aspartate-type glutamate receptors. *Br J Dermatol*. 2009 Jan;160(1):69-74. PMID: 18808414. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08860.x

10. Georgountzou A, Papadopoulos NG. Postnatal Innate Immune Development: From Birth to Adulthood. *Front Immunol*. 2017 Aug 11;8:957. PMID: 28848557. PMCID: PMC5554489. doi: 10.3389/fimmu.2017.00957
11. Quaresma JAS. Organization of the Skin Immune System and Compartmentalized Immune Responses in Infectious Diseases. *Clin Microbiol Rev.* 2019 Jul 31;32(4):e00034-18. PMID: 31366611. PMCID: PMC6750136. doi: 10.1128/CMR.00034-18
12. Sanchez Rodriguez R, Pauli ML, Neuhaus IM, Yu SS, Arron ST, Harris HW, et al. Memory regulatory T cells reside in human skin. *J Clin Invest.* 2014 Mar;124(3):1027-36. PMID: 24509084. PMCID: PMC3934172. doi: 10.1172/JCI72932
13. Gallo RL, Hooper LV. Epithelial antimicrobial defence of the skin and intestine. *Nat Rev Immunol*. 2012 Jun 25;12(7):503-16. PMID: 22728527. PMCID: PMC3563335. doi: 10.1038/nri3228
14. Mittermann I, Wikberg G, Johansson C, Lupinek C, Lundeberg L, Crameri R, et al. IgE Sensitization Profiles Differ between Adult Patients with Severe and Moderate Atopic Dermatitis. *PLoS One*. 2016 May 26;11(5):e0156077. PMID: 27228091. PMCID: PMC4881900. doi: 10.1371/journal.pone.0156077
15. Sparber F, LeibundGut-Landmann S. Assessment of Immune Responses to Fungal Infections: Identification and Characterization of Immune Cells in the Infected Tissue. *Methods Mol Biol.* 2017;1508:167-182. PMID: 27837503. doi: 10.1007/978-1-4939-6515-1_8
16. Tateno H, Ohnishi K, Yabe R, Hayatsu N, Sato T, Takeya M, et al. Dual specificity of Langerin to sulfated and mannosylated glycans via a single C-type carbohydrate recognition domain. *J Biol Chem*. 2010 Feb 26;285(9):6390-400. PMID: 20026605. PMCID: PMC2825434. doi: 10.1074/jbc.M109.041863
17. Georgountzou A, Papadopoulos NG. Postnatal Innate Immune Development: From Birth to Adulthood. *Front Immunol*. 2017 Aug 11;8:957. PMID: 28848557. PMCID: PMC5554489. doi: 10.3389/fimmu.2017.00957
18. Vlachos C, Schulte BM, Magiatis P, Adema GJ, Gaitanis G. Malassezia-derived indoles activate the aryl hydrocarbon receptor and inhibit Toll-like receptor-induced maturation in monocyte-derived dendritic cells. *Br J Dermatol.* 2012 Sep;167(3):496-505. PMID: 22533375. doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.11014.x
19. Sparber F, LeibundGut-Landmann S. Interleukin-17 in Antifungal Immunity. *Pathogens.* 2019 Apr 22;8(2):54. PMID: 31013616. PMCID: PMC6630750. doi: 10.3390/pathogens8020054
20. Gladiator A, LeibundGut-Landmann S. Innate lymphoid cells: new players in IL-17-mediated antifungal immunity. *PLoS Pathog*. 2013;9(12):e1003763. PMID: 24348243. PMCID: PMC3861514. doi: 10.1371/journal.ppat.1003763
21. Metze D, Kersten A, Jurecka W, Gebhart W. Immunoglobulins coat microorganisms of skin surface: a comparative immunohistochemical and ultrastructural study of cutaneous and oral microbial symbionts. *J Invest Dermatol.* 1991 Apr;96(4):439-45. PMID: 2007782. doi: 10.1111/1523-1747.ep12469908
22. Schauber J, Gallo RL. Antimicrobial peptides and the skin immune defense system. *J Allergy Clin Immunol*. 2009 Sep;124(3 Suppl 2):R13-8. PMID: 19720207. doi: 10.1016/j.jaci.2009.07.014
23. Naik S, Bouladoux N, Linehan JL, Han SJ, Harrison OJ, Wilhelm C, et al. Commensal-dendritic-cell interaction specifies a unique protective skin immune signature. *Nature.* 2015 Apr 2;520(7545):104-8. PMID: 25539086. PMCID: PMC4667810. doi: 10.1038/nature14052
24. Lai Y, Di Nardo A, Nakatsuji T, Leichtle A, Yang Y, Cogen AL, et al. Commensal bacteria regulate Toll-like receptor 3-dependent inflammation after skin injury. *Nat Med*. 2009 Dec;15(12):1377-82. PMID: 19966777. PMCID: PMC2880863. doi: 10.1038/nm.2062
25. Chieosilapatham P, Ogawa H, Niyonsaba F. Current insights into the role of human β-defensins in atopic dermatitis. *Clin Exp Immunol*. 2017 Nov;190(2):155-166. PMID: 28708318. PMCID: PMC5629447. doi: 10.1111/cei.13013
26. Chehoud C, Rafail S, Tyldsley AS, Seykora JT, Lambris JD, Grice EA. Complement Modulates the cutaneous microbiome and inflammatory milieu. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110:15061-15066. PMID: 23980152. PMCID: PMC3773768. doi: 10.1073/pnas.1307855110
27. de Jong MA, Vriend LE, Theelen B, Taylor ME, Fluitsma D, Boekhout T, et al. C-type lectin Langerin is a beta-glucan receptor on human Langerhans cells that recognizes opportunistic and pathogenic fungi. *Mol Immunol*. 2010 Mar;47(6):1216-25. PMID: 20097424. PMCID: PMC2837148. doi: 10.1016/j.molimm.2009.12.016
28. Baroni A, Orlando M, Donnarumma G, Farro P, Iovene MR, Tufano MA, et al. Toll-like receptor 2 (TLR2) mediates intracellular signalling in human keratinocytes in response to Malassezia furfur. *Arch Dermatol Res*. 2006 Jan;297(7):280-8. PMID: 16283346. doi: 10.1007/s00403-005-0594-4
29. Esser C, Bargen I, Weighardt H, Haarmann-Stemmann T, Krutmann J. Functions of the aryl hydrocarbon receptor in the skin. *Semin Immunopathol*. 2013 Nov;35(6):677-91. PMID: 23949496. doi: 10.1007/s00281-013-0394-4
30. Eyerich S, Eyerich K, Traidl-Hoffmann C, Biedermann T. Cutaneous Barriers and Skin Immunity: Differentiating A Connected Network. *Trends Immunol.* 2018 Apr;39(4):315-327. PMID: 29551468. doi: 10.1016/j.it.2018.02.004
31. Sanford JA, Gallo RL. Functions of the skin microbiota in health and disease. Semin Immunol. 2013 Nov 30;25(5):370-7. PMID: 24268438. PMCID: PMC4219649. doi: 10.1016/j.smim.2013.09.005

32. Spaulding AR, Salgado-Pabón W, Kohler PL, Horswill AR, Leung DY, Schlievert PM. Staphylococcal and streptococcal superantigen exotoxins. *Clin Microbiol Rev*. 2013 Jul;26(3):422-47. PMID: 23824366. PMCID: PMC3719495. doi: 10.1128/CMR.00104-12
33. Furue M, Chiba T, Tsuji G, Ulzii D, Kido-Nakahara M, Nakahara T, et al. Atopic dermatitis: immune deviation, barrier dysfunction, IgE autoreactivity and new therapies. *Allergol Int.* 2017 Jul;66(3):398-403. PMID: 28057434. doi: 10.1016/j.alit.2016.12.002
34. Cuevas-Sierra A, Ramos-Lopez O, Riezu-Boj JI, Milagro FI, Martinez JA. Diet, Gut Microbiota, and Obesity: Links with Host Genetics and Epigenetics and Potential Applications. *Adv Nutr*. 2019 Jan 1;10(suppl_1):S17-S30. PMID: 30721960. PMCID: PMC6363528. doi: 10.1093/advances/nmy078
35. Cuevas-Sierra A, Ramos-Lopez O, Riezu-Boj JI, Milagro FI, Martinez JA. Diet, Gut Microbiota, and Obesity: Links with Host Genetics and Epigenetics and Potential Applications. *Adv Nutr*. 2019 Jan 1;10(suppl_1):S17-S30. PMID: 30721960. PMCID: PMC6363528. doi: 10.1093/advances/nmy078
36. Sanford JA, Zhang LJ, Williams MR, Gangoiti JA, Huang CM, Gallo RL. Inhibition of HDAC8 and HDAC9 by microbial short-chain fatty acids breaks immune tolerance of the epidermis to TLR ligands. *Sci Immunol*. 2016 Oct 28;1(4):eaah4609. PMID: 28783689. doi: 10.1126/sciimmunol.aah4609
37. Sanford JA, O'Neill AM, Zouboulis CC, Gallo RL. Short-Chain Fatty Acids from Cutibacterium acnes Activate Both a Canonical and Epigenetic Inflammatory Response in Human Sebocytes. *J Immunol*. 2019 Mar 15;202(6):1767-1776. PMID: 30737272. PMCID: PMC7251550. doi: 10.4049/jimmunol.1800893
38. Sawada Y, Nakatsuji T, Dokoshi T, Kulkarni NN, Liggins MC, Sen G, Gallo RL. Cutaneous innate immune tolerance is mediated by epigenetic control of MAP2K3 by HDAC8/9. *Sci Immunol*. 2021 May 21;6(59):eabe1935. PMID: 34021025. PMCID: PMC8363943. doi: 10.1126/sciimmunol.abe1935
39. Boisson B, Wang C, Pedergnana V, Wu L, Cypowyj S, Rybojad M, et al. An ACT1 mutation selectively abolishes interleukin-17 responses in humans with chronic mucocutaneous candidiasis. *Immunity*. 2013 Oct 17;39(4):676-86. PMID: 24120361. PMCID: PMC3873857. doi: 10.1016/j.immuni.2013.09.002
40. Evans DI, Holzel A, MacFarlane H. Yeast opsonization defect and immunoglobulin deficiency in severe infantile dermatitis (Leiner's disease). *Arch Dis Child*. 1977 Sep;52(9):691-5. PMID: 144462. PMCID: PMC1544726. doi: 10.1136/adc.52.9.691
41. Birnbaum RY, Zvulunov A, Hallel-Halevy D, Cagnano E, Finer G, Ofir R, et al. Seborrhea-like dermatitis with psoriasiform elements caused by a mutation in ZNF750, encoding a putative C2H2 zinc finger protein. *Nat Genet.* 2006 Jul;38(7):749-51. PMID: 16751772. doi: 10.1038/ng1813
42. Boxer LD, Barajas B, Tao S, Zhang J, Khavari PA. ZNF750 interacts with KLF4 and RCOR1, KDM1A, and CTBP1/2 chromatin regulators to repress epidermal progenitor genes and induce differentiation genes. *Genes Dev.* 2014 Sep 15;28(18):2013-26. PMID: 25228645. PMCID: PMC4173152. doi: 10.1101/gad.246579.114
43. Sanders MGH, Pardo LM, Uitterlinden AG, Smith AM, Ginger RS, Nijsten T. The Genetics of Seborrheic Dermatitis: A Candidate Gene Approach and Pilot Genome-Wide Association Study. *J Invest Dermatol*. 2018 Apr;138(4):991-993. PMID: 29203360. doi: 10.1016/j.jid.2017.11.020
44. Sun L, Gu S, Li X, Sun Y, Zheng D, Yu K, et al. [Identification of a novel human MAST4 gene, a new member of the microtubule associated serine-threonine kinase family]. *Mol Biol*. 2006 Sep-Oct;40(5):808-15. PMID: 17086981. doi: 10.1134/S0026893306050062
45. Garza LA, Yang CC, Zhao T, Blatt HB, Lee M, He H, et al. Bald scalp in men with androgenetic alopecia retains hair follicle stem cells but lacks CD200-rich and CD34-positive hair follicle progenitor cells. *J Clin Invest*. 2011 Feb;121(2):613-22. PMID: 21206086. PMCID: PMC3026732. doi: 10.1172/JCI44478
46. Bidaux G, Borowiec AS, Gordienko D, Beck B, Shapovalov GG, Lemonnier L, et al. Epidermal TRPM8 channel isoform controls the balance between keratinocyte proliferation and differentiation in a cold-dependent manner. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015 Jun 30;112(26):E3345-54. PMID: 26080404. PMCID: PMC4491737. doi: 10.1073/pnas.1423357112
47. Saxena R, Mittal P, Clavaud C, Dhakan DB, Hegde P, Veeranagaiah MM, et al. Comparison of Healthy and Dandruff Scalp Microbiome Reveals the Role of Commensals in Scalp Health. *Front Cell Infect Microbiol*. 2018 Oct 4;8:346. PMID: 30338244. PMCID: PMC6180232. doi: 10.3389/fcimb.2018.00346
48. Calus ST, Ijaz UZ, Pinto AJ. NanoAmpli-Seq: a workflow for amplicon sequencing for mixed microbial communities on the nanopore sequencing platform. *Gigascience.* 2018 Dec 1;7(12):giy140. PMID: 30476081. PMCID: PMC6298384. doi: 10.1093/gigascience/giy140
49. Park T, Kim HJ, Myeong NR, Lee HG, Kwack I, Lee J, et al. Collapse of human scalp microbiome network in dandruff and seborrhoeic dermatitis. *Exp Dermatol*. 2017 Sep;26(9):835-838. PMID: 28094891. doi: 10.1111/exd.13293
50. Ianiri G, Heitman J. Approaches for Genetic Discoveries in the Skin Commensal and Pathogenic Malassezia Yeasts. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020 Aug 7;10:393. PMID: 32850491. PMCID: PMC7426719. doi: 10.3389/fcimb.2020.00393

51. Lin Q, Panchamukhi A, Li P, Shan W, Zhou H, Hou L, et al. Malassezia and Staphylococcus dominate scalp microbiome for seborrheic dermatitis. *Bioprocess Biosyst Eng*. 2021 May;44(5):965-975. PMID: 32219537. doi: 10.1007/s00449-020-02333-5
52. Zeeuwen PLJM, Boekhorst J, Ederveen THA, Kleerebezem M, Schalkwijk J, van Hijum SAFT, et al. Reply to Meisel et al. *J Invest Dermatol*. 2017 Apr;137(4):961-962. PMID: 27887953. doi: 10.1016/j.jid.2016.11.013
53. Meisel JS, Hannigan GD, Tyldsley AS, SanMiguel AJ, Hodkinson BP, Zheng Q, et al. Skin Microbiome Surveys Are Strongly Influenced by Experimental Design. *J Invest Dermatol*. 2016 May;136(5):947-956. PMID: 26829039. PMCID: PMC4842136. doi: 10.1016/j.jid.2016.01.016

UDC 616.64:616.9-002.828:582.282.23-085

The Role of Genes and Skin Microbiome in the Development of Seborrheic Dermatitis

Vysochanska V. V., Koval G. M.

Abstract. *The purpose of the study* was to identify specific links between genotypic and phenotypic changes in the body that can lead to inflammatory skin diseases and dysbiosis.

Materials and methods. Medline / PubMed, Embase, Web of Science databases were searched and research studies related to inflammatory skin diseases: immunity, genetics, epigenetics, epidermal barrier, skin microbiome, etc. were analyzed. The results of microbiome studies based on cultivation methods were excluded from the study.

Results and discussion. Inflammatory skin diseases often lead to physical or psychological disorders, but the cause of these diseases is still unclear. Pathogenesis of inflammatory skin diseases includes heredity, environmental impact, immunity changes, epidermal barrier dysfunction, mental disorders, infections, and more. A better understanding of the role of microbiome, genetic abnormalities and phenotypic changes may help to predict the occurrence of seborrheic dermatitis in humans. The human microbiome is directly involved in the formation of host immunity. In particular, skin residents maintain the stability of the skin barrier, regulate inflammation and the immune response. Mutualistic symbioses provide homeostasis of the human-host relationship and the microbiome. However, under the influence of the external environment, genetic and physiological changes, the balance of the microbial community and man is disturbed, which can negatively regulate the condition of the host and cause disease. Most symbiotic skin microbiota coexists peacefully with the host and become pathogenic only under certain conditions. The transition from symbiosis to pathogenicity is a complex process, because the skin is well resistant to aggressive factors. Potential attackers must induce gene expression to enable adhesion, invasion, and avoidance of the immune response. The skin microbiome induces inflammation and skin healing. Also it may change its qualitative and quantitative composition to adapt to existing inflammatory conditions.

Conclusion. Microorganisms grown under conditions of homeostasis perfectly interact with the human-host in a healthy symbiotic relationship. Under conditions of impaired immune system response, abnormal gene expression or dysfunction of the skin barrier microbiome residents use a variety of defense mechanisms to survive, that plays an important role in the pathogenesis of inflammatory skin diseases. Understanding the species composition of the microbiome, its dynamic changes and effects on human skin makes it possible to predict the possible occurrence of seborrheic dermatitis, control inflammation and prevent exacerbations.

Keywords: seborrheic dermatitis, microbiome, Malassezia, immunity, metagenome.

ORCID and contributionship:
Vlasta V. Vysochanska : 0000-0003-0998-554X [A, B, C, D, E]
Galina M. Koval: 0000-0002-0623-2326 [F]

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,
C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,
E – Critical review, F – Final approval of the article

CORRESPONDING AUTHOR
Vlasta V. Vysochanska
Uzhgorod National University,
Microbiology, Virology, Epidemiology, and Infectious Disease Department
1, Narodna Sq., Uzhgorod 88000, Transcarpathia region, Ukraine
tel: +380992646706, e-mail: lachupakabramail@gmail.com

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 03.02.2022 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування