

Орлова Е.В.¹, Зыбарева А.С.², Смирнова Л.М.¹, Каюмова Л.Н.¹, Мартыненко Д.М.¹

СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О СТРУКТУРЕ МИКРОБИОТЫ КОЖИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ДЕРМАТОЗАХ

¹Кафедра кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), 119991, г. Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, 117997, г. Москва, Россия

Экосистема кожи (микробиом) – это сложная среда, представленная разнообразным сообществом микроорганизмов с различными механизмами взаимодействия друг с другом и эпидермисом. Структура колонизации видоизменяется в зависимости от локализации на кожных покровах и изменения окружающей среды. Существует сложный механизм опосредованного влияния микроорганизмов через Toll-подобные рецепторы в коже на активацию каскада реакций, приводящего к продукции антимикробных пептидов. Это является основой для развития хронического воспаления, провоцирующего механизмы канцерогенеза в клетках кожи. Мало изучены механизмы влияния комменсальной флоры на состояние кожного покрова, изменение его регенеративных возможностей. Современные представления о значении микробиоты кожи в механизмах развития часто встречающихся дерматозов освещены в данной работе.

Ключевые слова: микробиота; дисбиоз; онкологические заболевания кожи; обзор литературы.

Для цитирования: Орлова Е.В., Зыбарева А.С., Смирнова Л.М., Каюмова Л.Н., Мартыненко Д.М. Современное представление о структуре микробиоты кожи при различных дерматозах. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2019; 22(3–4): 97–103.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 12.11.2019

Принята к печати 27.11.2019

Orlova E.V.¹, Zybareva A.S.², Smirnova L.M.¹, Kayumova L.N.¹, Martynenko D.M.¹

MODERN UNDERSTANDING OF THE STRUCTURE OF SKIN MICROBIOTA IN VARIOUS DERMATOSES

¹Department of Dermatology and Venereology, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, 119991, Russian Federation;

²Pirogov Russian National Research Medical University Moscow, 117997, Russian Federation;

The skin ecosystem (microbiome) is a complex environment represented by a diverse community of microorganisms with various mechanisms of interaction with each other and the epidermis. The structure of colonization varies depending on the localization on the skin and environmental changes. There is a complex mechanism of the indirect influence of microorganisms through Toll-like receptors (TLR2) in the skin on the activation of the cascade of reactions leading to the production of antimicrobial peptides. This is the basis for the development of chronic inflammation, provoking mechanisms of carcinogenesis in skin cells. The mechanisms of influence of the commensal flora on the skin condition, the change in its regenerative capabilities have been little studied. Modern ideas about the importance of skin microbiota in the mechanisms of development of frequently occurring dermatoses are presented.

Key words: microbiome; disbiosis; skin cancer; review of literature.

For citation: Orlova E.V., Zybareva A.S., Smirnova L.M., Kayumova L.N., Martynenko D.M. Modern understanding of the structure of skin microbiota in various dermatoses. *Russian journal of skin and venereal diseases (Rossiyskii Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Boleznei)*. 2019; 22(3–4): 97–103. (in Russian)

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 12 Nov 2019

Accepted 27 Nov 2019

Для корреспонденции:

Орлова Екатерина Вадимовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры кожных и венерических болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет). 119991, г. Москва, Россия. E-mail: orlovaderm@yandex.ru

For correspondence:

Ekaterina V. Orlova, MD, PhD, docent of Department of Dermatology and Venereology of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, 119435, Russian Federation. E-mail: orlovaderm@yandex.ru

Information about authors: Orlova E.V., <https://orcid.org/0000-0002-1684-8781>;

Smirnova L.M., SPIN-код: 8355-4040, AuthorID: 1001985; Kayumova L.N. SPIN-код: 4391-9553, AuthorID: 924248

Кожа – самый большой орган человеческого тела площадью около 1,8 м², представляющий собой своеобразную систему, которая тесно связана с внутренней средой организма и его внешним окружением и является экологической нишей для множества микроорганизмов, включая бактерии, грибы, вирусы. Колонизация обусловлена экологией поверхности кожи и варьирует в зависимости от топографического положения, эндогенных и экзогенных факторов. Физические и химические свойства тех или иных участков кожи определяют присутствие на её поверхности уникального набора микроорганизмов, адаптированных к определённой физиологической нише, что обеспечивает колонизационную резистентность данного биотопа. В современных условиях, в связи с влиянием агрессивных факторов внешней и изменением внутренней среды организма, состав микробиома кожи может нарушаться, что в последующем приводит к развитию различных дерматологических заболеваний.

Цель исследования – проанализировать современные данные по вопросам патогенетических механизмов влияния дисбиоза кожи на вероятность развития онкологических заболеваний.

Современное представление о микробиоме здоровой кожи

Структура микробиоты кожи отличается наибольшим разнообразием микробных сообществ не только в связи с обширной площадью органа, но и ввиду постоянного контакта с окружающей средой, а также анатомо-физиологических особенностей кожного покрова на различных участках тела.

В настоящее время известно не менее 12 видов микроорганизмов, обитающих на коже, среди которых большинство идентифицированных бактерий являются представителями родов *Propionibacterium*, *Staphylococcus* и *Corynebacterium*. Преобладание тех или иных микроорганизмов зависит от анатомических и физиологических особенностей соответствующего участка кожи. Так, в области сальных желёз кожи лица преобладают *Propionibacterium acnes*, которые участвуют в регуляции кислотности поверхности кожи, и *Staphylococcus epidermidis*, производящие антимикробные пептиды, токсичные для патогенных микроорганизмов. На участках, подверженных гипергидрозу, преобладают представители родов *Corynebacterium* и *Staphylococcus*, на более сухих участках кожи – представители родов *Proteobacterium* и *Bacteroides*.

Большинство идентифицированных грибковых микроорганизмов кожи относятся к роду *Malassezia* и являются представителями нормальной микрофлоры кожи, численность которых значительно больше на участках, богатых сальными железами, в частности, на верхней части туловища. Представители рода

Malassezia обладают липофильными свойствами, что обеспечивает защиту от оппортунистических микроорганизмов за счёт выделения антагонистических субстанций.

Микробиота здоровой кожи оказывает непосредственное влияние на патогенные микроорганизмы и тем самым предотвращает развитие воспалительного процесса. Основу биохимических аспектов взаимодействия микроорганизмов с кератиноцитами составляет перекрёстная реакция между микрофлорой и иммунной системой с последующей регулируемой активацией Toll-подобных рецепторов (TLRs), которая вызывает высвобождение б-дефензинов, цитокинов, хемокинов для ингибирования роста патогенной микробной популяции. Таким образом, путём взаимодействия микробиоты здоровой кожи с TLRs кератиноцитов происходит активация гуморальных факторов врождённого иммунитета, что способствует местной защите от патогенных микроорганизмов. В результате взаимодействия с TLRs *S. epidermidis* способен индуцировать продукцию антимикробных пептидов – б-дефензинов, которые принимают участие в защите от патогенного *Staphylococcus aureus* [1–3]. Аналогичные способности к подавлению колонизации золотистым стафилококком отмечены и у *P. acnes* [4], которые влияют на показатели кислотности кожи путём синтеза липаз и эстераз, расщепляющих жирные кислоты и поддерживающих кислую реакцию pH, и таким образом подавляют рост *S. aureus* и *Streptococcus pyogenes* [5], осуществляя защитную функцию кожи. Показана также супрессивная активность эпидермального стафилококка в отношении воспалительной реакции во время заживления ран и стимуляция дифференцировки Т-клеток и индукции Th17 клетками Лангерганса. Следствием этого процесса является синтез антимикробных пептидов.

Важно понимать, что локальная микробиота кожи формируется под влиянием разнообразных внешних факторов, в результате взаимодействия с иммунной системой организма человека и с микроорганизмами соседних участков. При определённых условиях (повышенная физическая нагрузка, нейроэндокринные и иммунные нарушения, несбалансированное питание, стресс) комменсальная флора может трансформироваться в патогенную, что приводит к развитию воспалительных процессов и формированию разных дерматологических заболеваний.

Варианты изменения микробиома кожи при дерматологических заболеваниях

Наличие перекрёстных реакций между микрофлорой кожи и её иммунной системой имеет огромное значение для профилактики различных дерматологических заболеваний. Выявлено, что иммунные реакции также контролируют колонизацию патогенными микроорганизмами путём активации TLRs, что

вызывает высвобождение b-дефензинов для ингибирования патогенной микробной популяции. Тем не менее, нерегулируемая активация TLRs, возникающая при определённых условиях (несоблюдение гигиены кожи, нейроэндокринные нарушения, стресс) приводит к множественным воспалительным реакциям и развитию дерматологической патологии.

Например, в патогенезе угревой болезни факультативный анаэроб *P. acne*, рост которого поддерживается в области сальных желёз, будучи представителем сапрофитной и условно патогенной микрофлоры кожи, изменяет свою активность. Основная роль *P. acne* – поддержание кислого значения pH путём гидролиза триглицеридов богатого липидами секрета – кожного сала и высвобождения свободных жирных кислот. Это позволяет предотвратить рост таких патогенных микроорганизмов, как *S. aureus* и *Streptococcus pyogenes*, но при возникновении определённых условий (гиперандрогения, фолликулярный гиперкератоз, увеличение объёма кожного сала) тот же *P. acne* способен поддерживать воспалительную реакцию кожи, что в дальнейшем приводит к развитию угревой болезни. Антигены *P. acne* привлекают к сально-волосному фолликулу из периферической крови мононуклеарные фагоциты и нейтрофилы, которые продуцируют IL-1 α , β , TNF α ; эти провоспалительные цитокины активируют фермент циклооксигеназу, в итоге образуется главный медиатор воспаления – лейкотриен B₄, стимулирующий высвобождение гидролитических ферментов из нейтрофилов. Происходит разрушение стенки сальной железы с выходом её содержимого в дерму, что также обуславливает процесс воспаления.

P. acne способен поддерживать воспалительную реакцию и путём активации экспрессии TLR2 и TLR4, которые в свою очередь стимулируют выработку провоспалительных цитокинов.

В норме дрожжеподобные липофильные грибы рода *Malassezia* являются типичными представителями нормофлоры и единственными грибковыми комменсалами кожи человека, численность которых выше на участках кожи, богатых сальными железами. При себорейном дерматите и определённых условиях, формирующихся под влиянием эндогенных и экзогенных факторов, грибы рода *Malassezia* могут переходить из дрожжевой в патогенную мицелиальную форму, что приводит к развитию соответствующих воспалительных процессов в коже. Росту и переходу в патогенную форму способствуют высокая температура среды, влажность и изменение pH кожи в щелочную сторону. Дрожжеподобные грибы *Malassezia* также способны активировать TLR2 в коже, в результате чего запускается каскад реакций, приводящий к продукции антимикробных пептидов. Это является базисом для развития хронического воспаления при себорейном дерматите.

На патогенез розацеа влияют такие представители микробиоты, как *S. epidermidis*, *Helicobacter pylori* (в пищеварительном тракте) и *Demodex folliculorum*, однако основного и единственного микроорганизма, играющего решающую роль, в настоящее время не установлено. Изменение активации врождённого иммунитета, участвующего в защите от микроорганизмов, а именно гиперэкспрессия TLR2 приводит к повышенной активности антимикробных пептидов и калликреина-5, которые рассматриваются как важные звенья патогенеза этого дерматоза. Некоторые современные лекарственные препараты и средства для базового ухода направлены именно на эти звенья патогенеза. Более того, недавние исследования подтвердили ранее обсуждаемую патогенетическую роль состояния микрофлоры пищеварительного тракта. У больных розацеа выявлен повышенный рост микроорганизмов в двенадцатиперстной, тощей и подвздошной кишках (small intestinal bacterial overgrowth – SIBO), а его подавление позитивно влияет на состояние кожных покровов и течение заболевания.

Патогенетическую основу атопического дерматита (АД) составляет дефект кожного барьера, в результате чего проникающие транскутанно аллергены приводят к запуску процесса сенсибилизации и развитию аллергического воспаления с участием Т-лимфоцитов, тучных клеток и эозинофилов. Необходимо помнить о роли *S. aureus* в патогенезе АД, обусловленной его протеолитической активностью и способностью нарушать барьерную функцию кожи путём изменения метаболизма липидов рогового слоя и увеличения pH кожи, что приводит к нарушению десквамативных процессов. Также данный представитель микробиоты вызывает активацию Т-клеток, дегрануляцию базофилов, тучных клеток и продукцию IgE, что поддерживает воспалительную реакцию.

Роль микробиома кожи в патогенезе онкологических заболеваний кожи

В настоящее время частота встречаемости рака кожи в популяции (базальноклеточная и плоскоклеточная формы) превышает совокупную заболеваемость раком груди, лёгких, простаты и толстой кишки [6]. Основными факторами риска развития базальноклеточных и плоскоклеточных карцином являются возраст, наличие светлой кожи, ультрафиолетовое облучение и иммуносупрессивный статус [7]. Одним из факторов, играющих решающую роль в развитии онкологических заболеваний кожи, является местный микробиом [8]. Недавнее исследование показало, что структура микрофлоры кожи больных раком характеризуется увеличенным микробным числом с появлением атипичных микроорганизмов и меньшим разнообразием, чем у здоровых людей [9].

Представители бактериального компонента микробиоты кожи

Нормальная микрофлора	Патогенная микрофлора
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (обитает в различных областях слизистых и кожных покровов)	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Propionibacterium acne</i> (вносит вклад в регуляцию кислотности поверхности кожи)	<i>Streptococcus pyogenes, Borrelia burgdorferi</i>
Дрожжи рода <i>Malassezia</i> (защита от оппортунистических микроорганизмов за счёт выделения антагонистических субстанций) [11]	<i>Pseudomonas aeruginosa, yersinia spp.</i>

Представители бактериального компонента микробиоты – *Propionibacterium* (*P. acnes*, *P. avidum*), *Staphylococcus* (*S. epidermidis*) и *Corynebacterium* и представители грибковой составляющей – дрожжи рода *Malassezia* являются нормальной микрофлорой, которая колонизирует кожу человека, в то время как *S. aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Bacillus* являются некоторыми из переходных форм [10] (см. таблицу).

В условиях травмы и ослабления иммунной защиты резидентная микрофлора начинает проявлять признаки патогенной микробиоты. Некоторым бактериям свойственно изменять окислительно-восстановительную среду путём производства свободных радикалов кислорода, что вызывает повреждение ДНК эпителиоцитов базального слоя и приводит к их опухолевому перерождению [9].

Крайне важна роль *S. epidermidis* в профилактике канцерогенеза кожи, что возможно при здоровом балансе микробиоты. Данный микроорганизм способен ингибировать ферментативную активность ДНК-полимеразы, участвующей в репликации ДНК, и таким образом резко уменьшает риск развития ракового поражения кожи. Дело в том, что штаммы *S. epidermidis* продуцируют 6-N-гидроксиаминопурин (6-НАР) – молекулу, ингибирующую активность ДНК-полимеразы и избирательно подавляющую пролиферацию клеток опухолевых линий, не оказывая влияния на первичные кератиноциты [12].

На фоне изменений местного иммунного статуса ограничивается колонизация кожных покровов типичными видами бактерий и начинают преобладать тропные атипичные микроорганизмы [13, 14], что приводит к развитию дисбиоза в микробном сообществе. Повреждение нормальной микрофлоры может привести к большему усугублению иммунной дисфункции и в конечном итоге к развитию опухолевого процесса [15].

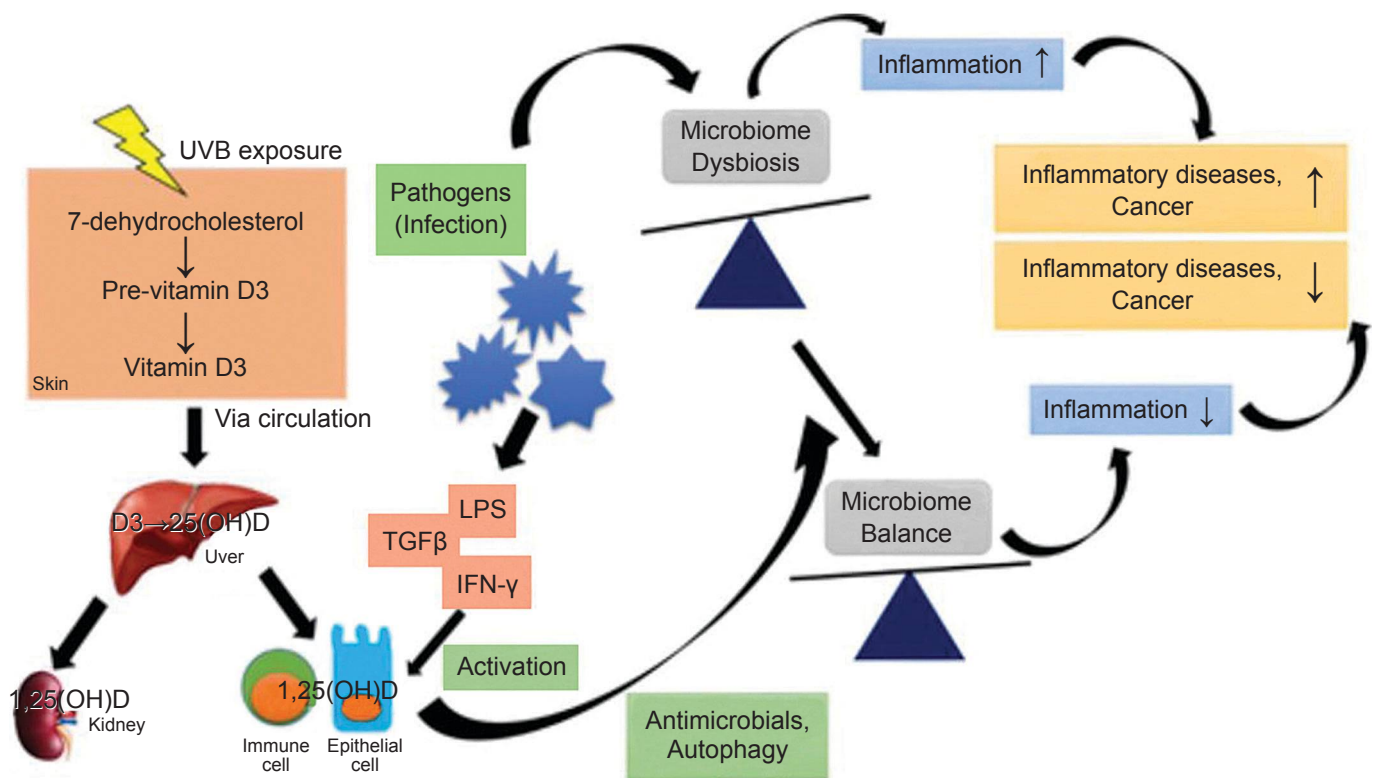
Также в развитии опухолевого поражения важную роль играют непосредственно воспалительные реакции. Иммунные клетки, инфильтрирующие поражённую область, вступают в перекрёстный контакт с раковыми клетками [16]. Выяснено, что клетки Th17 и воспалительный цитокин IL-23 играют центральную роль в развитии опухолевого процесса [17].

С другой стороны, регуляторные Т-клетки подавляют воспаление, индуцированное Th17/IL-23-комплексом [18]. Стоит отметить, что микробное воздействие укрепляет эту регуляторную связь и предотвращает возникновение хронического воспаления на ранних стадиях, подавляя возможное развитие опухолевого процесса [15].

В свою очередь, активация Т-регуляторных клеток и TLRs микробиотой кожи может снизить риск развития опухоли за счёт улучшения иммунного надзора за раковыми клетками. Эти данные подтверждают возможность микробиоты кожи способствовать канцерогенезу путём поддержания хронического воспаления, которое в конечном итоге приведёт к раку [19].

В настоящее время одной из наименее исследованных составляющих микробиома кожи человека является роль вирусного компонента микробиоты в развитии онкопатологии кожных покровов. В последние годы появляется всё больше данных о том, что микробиота содержит резидентные вирусы, такие как вирус папилломы человека (α -ВПЧ, β -ВПЧ и γ -ВПЧ), при этом у лиц с нормальной иммунной функцией штаммы ВПЧ не вызывают активного воспалительного процесса [20], но нельзя отрицать возможное участие вирусов в развитии различных пролиферативных заболеваний кожи, особенно у лиц с ослабленным иммунитетом [21]. Известно, что некоторые виды ВПЧ могут увеличить риск развития рака за счёт поддержания благоприятной клеточной среды, способствующей стойкой репликации, при совместном инфицировании онкогенными ВПЧ, обладающими различной степенью канцерогенного потенциала [22]. Например, плоскоклеточный рак кожи ассоциирован с ВПЧ-инфекцией кератиноцитов, а именно ВПЧ типов 16, 18, 31, 33, 35 и 45, что подтверждается наличием циркулирующих антител против основного белка вирусного капсида [23].

Крайне важной оказалась роль ультрафиолетового (УФ) облучения в изменении местного иммунного статуса. Согласно данным исследований, лица, инфицированные канцерогенными ВПЧ, подвержены высокому риску развития плоскоклеточного рака кожи в связи с тем, что УФ-облучение индуцирует синтез вирусного протеина Р6, таким образом



Роль витамина D в регуляции структуры микробиоты и местной иммунной функции при взаимодействии с патогенными агентами [31].

блокируя апоптоз ВПЧ [24, 25]. Также солнечное воздействие усиливает репликацию вирусных частиц путём индукции местной иммуносупрессии и инактивации генов макроорганизма, регулирующих рост кератиноцитов (один из них – *p53* – ген-супрессор опухоли, транскрипционный активатор, участвующий в контроле клеточного цикла) [26].

Предполагается, что наиболее значимыми в развитии эпителиальных опухолей являются ВПЧ рода β , активность которых определяется результатом подсчёта числа копий на 10^5 клеток кожи. С другой стороны, не доказана прямая этиологическая роль ВПЧ в развитии опухолевого процесса. По результатам ряда работ [23–27], ВПЧ можно обнаружить в образце кожи здоровых людей в 35–70% случаев. Важным показателем в данной ситуации становится вирусная нагрузка или количество вирусных частиц на одну клетку. При активном участии вируса в развитии патологии количество вирусных частиц должно быть довольно велико и сравнимо с количеством клеток, а в случае бессимптомной персистенции вирус может выявляться в единичных копиях.

По результатам исследования [28], в котором проводили оценку выявляемости ДНК ВПЧ рода β на коже пациентов с базалиомой, из 78 обследованных у 82% больных был выявлен ВПЧ, причём у 38%

зарегистрирована высокая активность репликации вируса. При подгрупповом анализе ВПЧ рода β у больных базалиомой выявлена высокая частота обнаружения β_1 (75%) и β_2 (71,9%). Данные могут косвенно свидетельствовать о роли ВПЧ β_1 и β_2 в процессе канцерогенеза [28].

Одним из факторов, регулирующих состояние микробиоты и местную иммунную функцию, является статус витамина D. Взаимодействуя с патогенами, иммунные клетки синтезируют 1,25(OH)₂D при стимуляции цитокинами [29]. Витамин D является возможным агентом против рака кожи, так как микробиота контролирует реакцию иммунных клеток на этот витамин, который уменьшает воспаление тканей, что приводит к снижению заболеваемости раком (см. рисунок).

Согласно схеме, под воздействием небольших доз УФ-облучения, а также при взаимодействии с инфекционными агентами происходит синтез конечной формы витамина D – 1,25(OH)₂D, в результате чего поддерживается нормальная иммунная реакция на патогены и оптимальный состав микробиоты, что в свою очередь уменьшает воспалительные процессы и способствует профилактике канцерогенеза.

Немаловажна роль избыточного УФ-облучения в развитии ракового поражения. Одним из известных

аспектов влияния УФ-облучения на состояние кожи является способность индуцировать синтез таких фотопродуктов, как димеры циклобутан-пиримидина, вызывающих возникновение мутаций (путём высвобождения кератиноцитами иммуносупрессивных факторов, таких как TNF α и IL-10), которые напрямую связаны с канцерогенезом [30]. Также УФ-облучение может индуцировать изменение местного иммунного статуса онкологических больных, вызывая подавление иммунной функции кожи (так называемый УФ-индуцированный канцерогенез) [31]. Ингибирование нормального иммунного ответа опосредованно связано с Т-регуляторными клетками, играющими важнейшую роль в подавлении воспаления [32]. Кроме того, УФ-облучение также индуцирует эмиграцию клеток Лангерганса из эпидермиса в лимфатические узлы и влияет на тучные клетки, которые, как известно, участвуют в иммуносупрессивных реакциях [33].

Одним из основных эффектов УФ-облучения является непосредственное повреждение ДНК микроорганизмов, входящих в состав нормальной микробиоты кожи, что может привести к изменению видового состава, тем самым нарушая структуру здоровой микробиоты [34].

Таким образом, можно сделать вывод, что нерегулируемое хроническое воспаление, спровоцированное избыточным УФ-облучением и недостаточностью витамина D, в дополнение к дисбиозу кожи может увеличить риск канцерогенеза, и поэтому важнейшая роль в предотвращении развития опухолевых образований кожи принадлежит иммунной системе, адекватно контролирующей состав микробиоты кожи и препятствующей формированию хронического воспаления.

ЛИТЕРАТУРА

- Lai Y., Cogen A.L., Radek K.A., Park H.J., Macleod D.T., Leichte 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): 2211–21.
- Wang Z., MacLeod D.T., Di Nardo A. Commensal bacteria lipoteichoic acid increases skin mast cell antimicrobial activity against vaccinia viruses. *J. Immunol.* 2012; 189(4): 1551–8.
- Li D., Lei H., Li Z., Li H., Wang Y., Lai Y. A novel lipopeptide from skin commensal activates TLR2/CD36-p38 MAPK signaling to increase antibacterial defense against bacterial infection. *PLoS One* 2013; 8(3): e58288. doi:10.1371/journal.pone.0058288
- 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.
- Elias P.M. The skin barrier as an innate immune element. *Semin. Immunopathol.* 2007; 29(1): 3–14.
- Cancer Facts and Figures 2017. American Cancer Society. <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@editorial/documents/document/acspc-048738.pdf>. Accessed May 13, 2017.
- D’Orazio J., Jarrett S., Amaro-Ortiz A., Scott T. UV radiation and the skin. *Int. J. Mol. Sci.* 2013; 14(6): 12222–48.
- 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): 346–9.
- Siegel R., Ma J., Zou Z., Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J. Clin.* 2014; 64(1): 9–29.
- Krutmann J. Pre- and probiotics for human skin. *J. Dermatol. Sci.* 2009; 54(1): 1–5.
- Gallimore A.M., Simon A.K. Positive and negative influences of regulatory T cells on tumour immunity. *Oncogene*. 2008; 27(45): 5886–93.
- Nakatsuji T., Chen T.H., Butcher A.M., Trzoss L.L., Nam S.J., Shirakawa K.T., et al. A commensal strain of *Staphylococcus epidermidis* protects against skin neoplasia. *Sci. Advances*. 2018; 4(2), eaao4502. <https://advances.sciencemag.org/content/4/2/eaao4502>
- Balter M. Taking stock of the human microbiome and disease. *Science*. 2012; 336(6086): 1246–7.
- Sanford J.A., Gallo R.L. Functions of the skin microbiota in health and disease. *Semin. Immunol.* 2013; 25(5): 370–7.
- Di Domizio J., Pagnoni A., Huber M., Hohl D., Gilliet M. The skin microbiota: a colossus steps into the spotlight. *Rev. Med. Suisse*. 2016; 12(512): 660–4.
- von Hertzen L.C., Joensuu H., Haahtela T. Microbial deprivation, inflammation and cancer. *Cancer Metastasis Rev.* 2011; 30(2): 211–23.
- Gallimore A.M., Simon A.K. Positive and negative influences of regulatory T cells on tumour immunity. *Oncogene*. 2008; 27(45): 5886–93.
- Afzali B., Lombardi G., Lechler R.I., Lord G.M. The role of T helper 17 (Th17) and regulatory T cells (Treg) in human organ transplantation and autoimmune diseases. *Clin. Exp. Immunol.* 2007; 148(1): 32–46.
- Yu Y., Chamber J., Beynet D., Kim J., Friedman A.J. The role of the cutaneous microbiome in skin cancer: lessons learned from the gut. *J. Drugs Dermatol.* 2015; 14(5): 461–5.
- Chen A.C., McMillan N.A., Antonsson A. Human papillomavirus type spectrum in normal skin of individuals with or without a history of frequent sun exposure. *J. Gen. Virol.* 2008; 89(Pt 11): 2891–7. doi: 10.1099/vir.0.2008/003665-0
- Foulongne V., Sauvage V., Hebert C., Dereure O., Cheval J., Gouilh M.A., et al. Human skin microbiota: high diversity of DNA viruses identified on the human skin by high throughput sequencing. *PLoS One*. 2012; 7(6): e38499. doi: 10.1371/journal.pone.0038499
- Ma Y., Madupu R., Karaoz U., Nossa C.W., Yang L., Yooseph S., et al. Human papillomavirus community in healthy persons, defined by metagenomics analysis of human microbiome project shotgun sequencing data sets. *J. Virol.* 2014; 88(9): 4786–97.
- Majewski S., Jablonska S. Human papillomavirus-associated tumors of the skin and mucosa. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1997; 36(5, Pt 1): 659–85.
- Hardie I.R. Skin cancer in transplant recipients. *Transplant. Rev.* 1995; 9(1):1–16.
- Jackson S., Storey A. E6 proteins from diverse cutaneous HPV types inhibit apoptosis in response to UV damage. *Oncogene*. 2000; 19(4): 592–8.
- Bouwes Bavinck J.N., Feltkamp M., Struijk L., ter Schegget J. Human papillomavirus infection and skin cancer risk in organ transplant recipients. *J. Investig. Dermatol. Symp. Proc.* 2001; 6(3): 207–11.
- Harwood C.A., Suretheran T., Sasieni P., Proby C.M., Bordeau C., Leigh I.M., et al. Increased risk of skin cancer associated with the presence of epidermodysplasia verruciformis human papillomavirus types in normal skin. *Br. J. Dermatol.* 2004; 150(5): 949–57.
- Кладова А.Ю., Куевда Д.А., Молочков В.А., Шипулина О.Ю., Киселев В.И., Хлебникова А.Н., Козлова Е.С. Встречаемость

- кожных видов вируса папилломы человека в патологиях кожи. *Альманах клинической медицины*. 2006; 9: 44–50.
29. Lucas R.M., Gorman S., Geldenhuys S., Hart P.H. Vitamin D and immunity. *F1000Prime Rep*. 2014; 6: 118. doi: 10.12703/P6-118.
 30. Lee C.H., Wu S.B., Hong C.H., Yu H.S., Wei Y.H. Molecular mechanisms of UV-induced apoptosis and its effects on skin residential cells: the implication in UV-based phototherapy. *Int. J. Mol. Sci.* 2013; 14(3): 6414–35.
 31. Phan T.A., Halliday G.M., Barnetson R.S., Damian D.L. Spectral and dose dependence of ultraviolet radiation-induced immunosuppression. *Front Biosci.* 2006; 11: 394–411.
 32. Schwarz T. 25 years of UV-induced immunosuppression mediated by T-cells from disregarded T suppressor cells to highly respected regulatory T cells. *Photochem Photobiol.* 2008; 84(1): 10–8.
 33. Hart P.H., Grimaldeston M.A., Finlay-Jones J.J. Sunlight, immunosuppression and skin cancer: role of histamine and mast cells. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2001; 28(1–2): 1–8.
 34. Rothschild L.J. The influence of UV radiation on protistan evolution. *J. Eukaryot. Microbiol.* 1999; 46(5): 548–55.
 16. von Hertzen L.C., Joensuu H., Haahtela T. Microbial deprivation, inflammation and cancer. *Cancer Metastasis Rev.* 2011; 30(2): 211–23.
 17. Gallimore A.M., Simon A.K. Positive and negative influences of regulatory T cells on tumour immunity. *Oncogene*. 2008; 27(45): 5886–93.
 18. Afzali B., Lombardi G., Lechler R.I., Lord G.M. The role of T helper 17 (Th17) and regulatory T cells (Treg) in human organ transplantation and autoimmune diseases. *Clin. Exp. Immunol.* 2007; 148(1): 32–46.
 19. Yu Y., Champer J., Beynet D., Kim J., Friedman A.J. The role of the cutaneous microbiome in skin cancer: lessons learned from the gut. *J. Drugs Dermatol.* 2015; 14(5): 461–5.
 20. Chen A.C., McMillan, N.A., Antonsson A. Human papillomavirus type spectrum in normal skin of individuals with or without a history of frequent sun exposure. *J. Gen. Virol.* 2008; 89(Pt 11): 2891–7. doi: 10.1099/vir.0.2008/003665-0
 21. Foulongne V., Sauvage V., Hebert C., Dereure O., Cheval J., Gouilh M.A., et al. Human skin microbiota: high diversity of DNA viruses identified on the human skin by high throughput sequencing. *PLoS One*. 2012; 7(6): e38499. doi: 10.1371/journal.pone.0038499
 22. Ma Y., Madupu R., Karaoz U., Nossa C.W., Yang L., Yooseph S., et al. Human papillomavirus community in healthy persons, defined by metagenomics analysis of human microbiome project shotgun sequencing data sets. *J. Virol.* 2014; 88(9): 4786–97.
 23. Majewski S., Jablonska S. Human papillomavirus-associated tumors of the skin and mucosa. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1997; 36(5, Pt 1): 659–85.
 24. Hardie I.R. Skin cancer in transplant recipients. *Transplant. Rev.* 1995; 9(1):1–16.
 25. Jackson S., Storey A. E6 proteins from diverse cutaneous HPV types inhibit apoptosis in response to UV damage. *Oncogene*. 2000; 19(4): 592–8.
 26. Bouwes Bavinck J.N., Feltkamp M., Struijk L., ter Schegget J. Human papillomavirus infection and skin cancer risk in organ transplant recipients. *J. Investig. Dermatol. Symp. Proc.* 2001; 6(3): 207–11.
 27. Harwood C.A., Suretheran T., Sasieni P., Proby C.M., Bordea C., Leigh I.M., et al. Increased risk of skin cancer associated with the presence of epidermodysplasia verruciformis human papillomavirus types in normal skin. *Br. J. Dermatol.* 2004; 150(5): 949–57.
 28. Kladova A.Yu., Kuevda D.A., Molochkov V.A., Shipulina O.Yu., Kiselev V.I., Khlebnikova A.N., Kozlova E.S. Occurrence of skin types of human papilloma virus in skin pathologies. *Almanac of clinical medicine. Russian Journal (Almanach klinicheskoi meditsiny)* 2006; 9: 44–50. (in Russian)
 29. Lucas R.M., Gorman S., Geldenhuys S., Hart P.H. Vitamin D and immunity. *F1000Prime Rep*. 2014; 6: 118. doi: 10.12703/P6-118. eCollection 2014.
 30. Lee C.H., Wu S.B., Hong C.H., Yu H.S., Wei Y.H. Molecular mechanisms of UV-induced apoptosis and its effects on skin residential cells: the implication in UV-based phototherapy. *Int. J. Mol. Sci.* 2013; 14(3): 6414–35.
 31. Phan T.A., Halliday G.M., Barnetson R.S., Damian D.L. Spectral and dose dependence of ultraviolet radiation-induced immunosuppression. *Front Biosci.* 2006; 11: 394–411.
 32. Schwarz T. 25 years of UV-induced immunosuppression mediated by T-cells from disregarded T suppressor cells to highly respected regulatory T cells. *Photochem Photobiol.* 2008; 84(1): 10–8.
 33. Hart P.H., Grimaldeston M.A., Finlay-Jones J.J. Sunlight, immunosuppression and skin cancer: role of histamine and mast cells. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2001; 28(1–2): 1–8.
 34. Rothschild L.J. The influence of UV radiation on protistan evolution. *J. Eukaryot. Microbiol.* 1999; 46(5): 548–55.

REFERENCES

1. Lai Y., Cogen A.L., Radek K.A., Park H.J., Macleod D.T., Leichte 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): 2211–21.
2. Wang Z., MacLeod D.T., Di Nardo A. Commensal bacteria lipoteichoic acid increases skin mast cell antimicrobial activity against vaccinia viruses. *J. Immunol.* 2012; 189(4): 1551–8.
3. Li D., Lei H., Li Z., Li H., Wang Y., et al. A Novel Lipopeptide from Skin Commensal Activates TLR2/CD36-p38 MAPK Signaling to Increase Antibacterial Defense against Bacterial Infection. *PLoS ONE* 2013; 8(3): e58288. doi:10.1371/journal.pone.0058288
4. 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.
5. Elias P.M. The skin barrier as an innate immune element. *Semin. Immunopathol.* 2007; 29(1): 3–14.
6. Cancer Facts and Figures 2017. American Cancer Society. <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@editorial/documents/document/acspc-048738.pdf>. Accessed May 13, 2017.
7. D’Orazio J., Jarrett S., Amaro-Ortiz A., Scott T. UV radiation and the skin. *Int. J. Mol. Sci.* 2013; 14(6): 12222–48.
8. 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): 346–9.
9. Siegel R., Ma J., Zou Z., Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J. Clin.* 2014; 64(1): 9–29.
10. Krutmann J. Pre- and probiotics for human skin. *J. Dermatol. Sci.* 2009; 54(1): 1–5.
11. Gallimore A.M., Simon A.K. Positive and negative influences of regulatory T cells on tumour immunity. *Oncogene*. 2008; 27(45): 5886–93.
12. Nakatsuji T., Chen T.H., Butcher A.M., Trzoss L.L., Nam S.J., Shirakawa K.T., et al. A commensal strain of *Staphylococcus epidermidis* protects against skin neoplasia. *Sci. Advances*. 2018; 4(iss. 2), eaao4502. <https://advances.sciencemag.org/content/4/2/eaao4502>
13. Balter M. Taking stock of the human microbiome and disease. *Science*. 2012; 336(6086): 1246–7.
14. Sanford J.A., Gallo R.L. Functions of the skin microbiota in health and disease. *Semin. Immunol.* 2013; 25(5): 370–7.
15. Di Domizio J., Pagnoni A., Huber M., Hohl D., Gilliet M. The skin microbiota: a colossus steps into the spotlight. *Rev. Med. Suisse*. 2016; 12(512): 660–4.