

ВНУТРІШНІ ХВОРОБИ

© В.В. Височанська, Г.М. Коваль, 2021

УДК 616.64:616.9-002.828:582.282.23-085

Коменсал, патоген чи мутуаліст? Ким для нас є гриби *Malassezia spp*?

В.В. Височанська, Г.М. Коваль

Ужгородський національний університет, медичний факультет, кафедра мікробіології, вірусології, епідеміології з курсом інфекційних хвороб, Ужгород

Реферат

Вступ. Високий відсоток грибів роду *Malassezia spp.* у мікробіомі шкіри дає розуміння їх ролі на здоровій і хворій шкірі і є вирішальним для розвитку знань про гомеостаз шкіри. За останнє десятиліття нові методи культивування, ідентифікації та різних генетичних маніпуляцій з грибами роду *Malassezia* виявили не лише їх високу поширеність в навколишньому середовищі, але й було отримано нові дані щодо ролі в патогенезі себореїного дерматиту.

Метою дослідження було проаналізувати дані літератури щодо взаємодії грибів роду *Malassezia spp* з імунітетом людини та виявити закономірності для кращого розуміння патогенезу себореїного дерматиту.

Матеріали та методи. Було проаналізовано статті з Wiley online library, Cochrane library, Medline.

Результати досліджень та їх обговорення. Описано імунну відповідь у здорових осіб та пацієнтів з себореїним дерматитом на *Malassezia spp.*, а також висвітлено імуномодельючі властивості цих грибів.

Висновки. Застосування цих знань повинно допомогти у розумінні принципів взаємодії *Malassezia* з шкірою, включаючи яскраві приклади патогенності, коменсальності та потенційної захисної або корисної діяльності. Поглиблене розуміння специфічних взаємодій хазяїна та грибів має привести до визначення ключових факторів, які підтримують шкіру в стані гармонійного взаєморозуміння або, у свою чергу, ініціюють патогенні зміни. Ці підходи ведуть до розробки нових терапевтичних цілей і варіантів лікування. У даному огляді розглядаються здорові, маніпулятивні та хворобливі «стосунки» нашого організму з грибами роду *Malassezia*.

Ключові слова: себореїний дерматит, IL, коменсал, мікробіом, імунна система шкіри.

Abstract

Commensal, pathogen or mutualist? Who for us are the mushrooms *Malassezia spp.*

V. Vysochanska, G. Koval

Uzhhorod National University, Medical Faculty, Microbiology, virology, epidemiology department with the course of infectious disease, Uzhhorod

Introduction. High content of fungi of the genus *Malassezia spp.* in the composition of the microbiome of the skin gives an understanding of their role on healthy and diseased skin and is crucial for the development of knowledge about skin homeostasis. Over the last decade, new methods of cultivation, identification and various genetic manipulations with *Malassezia spp.* have revealed not only their high prevalence in the environment, but also new data on the role in the pathogenesis of seborrheic dermatitis.

The aim of the study was to analyze the literature on the interaction of fungi of the genus *Malassezia spp* with human immunity and to identify patterns for a better understanding of the pathogenesis of seborrheic dermatitis.

Materials and methods. Articles from Wiley online library, Cochrane library, Medline were analyzed.

Results. The immune response to *Malassezia spp.* of the healthy individuals and patients with seborrheic dermatitis were described. The immunomodulatory properties of these fungi were highlighted.

Conclusions. The application of this knowledge should help in understanding of the principles of interaction of *Malassezia spp.* with the skin, including vivid examples of pathogenicity, commensalism and potential protective or mutualistic role. An in-depth understanding of the host-fungi interactions leads to the identification of key factors that maintain the skin in a state of harmonious understanding or, in turn, that initiate pathogenic changes. These approaches lead to the development of new therapeutic goals and treatment options. This review examines the healthy, manipulative and painful "relationship" between our body and fungi of the genus *Malassezia spp.*

Key words: seborrheic dermatitis, IL, commensal, microbiome, skin immune system.

Вступ. Мікробіом шкіри залишається стабільним незалежно від макро- і мікроекологічних змін у житті людини [1]. Вмивання звичайними (не антимікробними) засобами гігієни, не порушує мікробного різноманіття шкіри, але допомагає витіснити умовно-патогенних колонізаторів [2].

Серед еукаріотів шкіри домінують *Malassezia spp.*, [3], які найбільше колонізують сальні ділянки, включаючи волосисту частину голови, обличчя, груди і верхню частину спини. Цікаво, що різноманітність коменсальних грибів шкіри також може змінюватися залежно від геог-

рафії та, можливо, етнічної належності у здорових людей [4].

Коменсалізм – це активні стосунки між особинами двох видів, при яких один вид отримує вигоду від іншого, не приносячи вигоди останньому. У коменсальній парадигмі маласезії отримують переваги від джерела живлення, не завдаючи ніякого впливу на організм людини. Патогенність – це генетична ознака, коли один член зазнає шкоди, у цій ситуації з активністю *Malassezia*, що призводить до прямого ураження хазяїна через специфічні фактори вірулентності або токсини, які негативно або опосередковано через індукцію запальної реакції впливають на останнього. В понятті «система реагування на пошкодження» патогеном розуміють антигени, які змінюються з коменсала на патоген [5]. Мутуалізм класифікується як активні стосунки, коли обидва види отримують користь. *Malassezia spp.*, наприклад, руйнує біоплівки *S. aureus* [6].

До теперішнього часу немає остаточної відповіді, як *Malassezia* пов'язана із себорейним дерматитом. Чи є вона тригерним патогеном, опортуністом, мутуалістичним меценатом чи випадковою знахідкою?

Метою дослідження було проаналізувати дані літератури щодо взаємодії грибів роду *Malassezia spp.* з імунітетом людини та виявити закономірності для кращого розуміння патогенезу себорейного дерматиту.

Імунна система шкіри. Еволюційна взаємодія між шкірною коменсальною мікробіотою та імунною системою шкіри включає зміну сигналів антигену для калібрування імунітету проти патогенів [7]. З моменту народження дитини мікробіота шкіри розвивається як надзвичайно різноманітна і динамічна екологія та зазнає ремодельовання під впливом факторів хазяїна та навколишнього середовища, сприяє імунній освіті [8]. У здоровій шкірі *Malassezia* існує як коменсал та доброякісно взаємодіє з кератиноцитами та імунною системою, оскільки вони знаходяться переважно на зовнішній поверхні шкіри та фолікулярному шарі [9].

Неспецифічна імунна відповідь шкіри. Фізична стійкість, відшарування епідермісу та конкурентна колонізація мікробіому шкіри запобігають розвитку запальних захворювань шкіри. Особливої уваги заслуговує пробіотична функція деяких бактерій. Наприклад, *Staphylococcus lugdunensis* (*S. lugdunensis*), синтезує фунгіцидні коротколанцюгові жирні кислоти (SCFAs) [10].

Зменшення частоти загострень СД пов'язане з зниженням кількості грибів, але абсолютні рівні *Malassezia* не корелюють із тяжкістю захворювання [11].

Натомість зменшення різноманітності бактерій є кращим провісником тяжкості захворювання [12, 13, 14], тому новим вектором лікування розглядають пробіотики. Місцеве застосування *V. filiformis* зменшує еритему, лущення та свербіж у подвійно-

му сліпому дослідженні 60 пацієнтів [15]. Лізат *V. filiformis* збільшує продукцію IL-10 дендритними клітинами та підвищував активність Т-регуляторних клітин [16]. Пацієнти, які отримували пероральний *L. paracasei*, відчували значне полегшення симптомів, що супроводжувалося покращенням лупи шкіри голови, еритеми та себореї [17]. Подібно до *Vitreoscilla*, *L. paracasei* індуктував перехід до нормального імунного стану, продукуючи IL-10 і TGF- β [18], підтримуючи корисність як місцевих, так і пероральних пробіотиків при СД.

У запаленій шкірі з'являються нейтрофіли, які викликають накопичення мононуклеарів у дермі. Фагоцити атакують патогени, використовуючи окисні або неокислювальні механізми [19].

Гриби роду *Candida spp.* та *Propionibacteria spp.*, активують альтернативний шлях системи комплементу викликаючи синтез хемотаксичних речовин нейтрофілами [20]. Іншими факторами захисту шкіри можуть бути компоненти жиру скальпу людини [21] та фунгіцидні білки, присутні у епідермісі [22] і трансферин [23].

Представники роду *Malassezia* не змінюють експресію генів людського бета-дефензину 1, але за допомогою протеїнкінази С посилюють експресію людського бета-дефензину 2, трансформуючого фактору росту TGF-beta1 та IL-10. Ці механізми є невід'ємною частиною захисту шкіри від мікроскопічних грибів та мікробних інвазій [24].

Є дані літератури, які свідчать про те, що імунні клітини можуть відчувати мікроорганізми через неушкоджений шкірний бар'єр. Було виявлено просторову компартменталізацію вроджених лімфоїдних клітин (ILC) шкіри, та модуляцію сальних залоз підгрупи ROR γ t+ ILC, що знаходилися у волосяних фолікулах у безпосередній близькості від сальних залоз. Для їх персистенції на шкірі потрібний IL-7 і тимусний стромальний лімфопостин, а локалізація залежить від рецептора хемокінів CCR6. Втрата ILC призводить до гіперплазії сальних залоз із збільшенням продукції протимікробних ліпідів та обмеженим коменсалізмом грам-позитивних бактерій. Таким чином, сигнали, отримані від епітелію, підтримують ILC і регулюють мікробний коменсалізм через зміни у роботі сальних залоз [25].

Специфічна імунна відповідь. Незрілі клітини Лангерганса експресують низькі рівні головного комплексу гістосумісності класу II (MHC II) і здатні лише презентувати антиген праймованим Т-лімфоцитам. Під впливом TNF- α і гранулоцитарно-макрофагального колонієстимулюючого фактору, що виділяється кератиноцитами, ті клітини Лангерганса, які переробили антиген, дозрівають і мігрують до дренажних лімфатичних вузлів. Тут вони стають потужними імуностимулюючими клітинами та первинними антиген-специфічними Т-лімфоцитами. Ендотеліальні клітини судин, які вистилають кровоносні судини, починають ек-

пресувати молекулу міжклітинної адгезії 1 через вивільнення кератиноцитами IL-1 і TNF-а. Праймовані Т-лімфоцити потім здатні прилипати до ендотеліальних клітин і мігрувати з вен за допомогою діapedезу в навколишню шкірну тканину. Потрапляючи в дерму, Т-лімфоцити виділяють гамма-інтерферон, який викликає подальшу експресію молекули міжклітинної адгезії 1 на ендотеліальних клітинах і посилює експресію МНС II на кератиноцитах і клітинах Лангерганса. Макрофаги втягуються в шкіру і функціонують як антиген-презентуючі клітини до праймованих Т-лімфоцитів, таким чином посилюючи запальну імунну відповідь,

Незважаючи на те, що В-лімфоцити відсутні на шкірі, доведено, що імуноглобуліни IgG, IgM, IgE та секреторний IgA, специфічні для коменсальної флори, присутні в поті людини [26]. Також описано, що представники роду *Malassezia* і *Corynebacterium*, присутні на поверхні шкіри здорових людей, вкриті імуноглобулінами [27]. Таким чином доведено, що проти коменсальної мікрофлори синтезуються певні антитіла, які здатні знаходити мікроорганізми і адсорбуватися на них.

Гуморальна імунна відповідь на *Malassezia* у здорових осіб. В огляді літератури гриби роду *Malassezia* (*Malassezia*) використовується як загальна назва, оскільки в багатьох випадках важко визначити, які види були використані в цитованих дослідженнях.

У 1983 р. сироваткові титри антитіл до *Malassezia*, *C. albicans* і *Trichophyton rubrum* були визначені у 21 молодого пацієнта (віком від 23 до 44 років) і 20 осіб похилого віку (віком від 70 до 88 років), жоден з яких не мав грибкових захворювань в анамнезі. Для визначення титрів IgG, IgA і IgM було використано метод ІФА та виявлено, що усі три класи імуноглобулінів для всіх трьох мікроорганізмів присутні як у молодих, так і в літніх групах. Порівняння даних для молодих і літніх суб'єктів показало, що імунні відповіді були дуже подібними, за винятком *Malassezia*, де рівні IgM були значно нижчими у пацієнтів літнього віку ($P < 0,01$) [28].

Рівні *Malassezia*-специфічних IgG визначалися за допомогою методики непрямой імунофлюоресценції в сироватці здорових суб'єктів у віці від 29 до 81 року. Титри знижувалися зі збільшенням віку ($P = 0,002$), причому найвищий титр був виявлений у пацієнтів віком від 29 до 31 року, а нижчі – у людей старшого віку. Це відбувалося паралельно зі зменшенням щільності популяції *Malassezia* на шкірі, і тому автори припустили, що титри антитіл відображають рівень колонізації шкіри [29].

Каннінгем та ін. також використовували ІФА для визначення титрів антитіл до сероварів *Malassezia* А, В і С у нормальних осіб різного віку. Обстежували жінок без atopії та грибкових захворювань в анамнезі. Було включено п'ять вікових

груп: від 2 до 3 років, від 7 до 10 років, від 20 до 24 років, від 33 до 40 років та від 60 до 64 років, по 10 осіб у кожній. Титри IgG та IgM були визначені для всіх обстежених, а титри IgA – для 36 осіб. IgM був присутній у сироватці 2-3-річних дітей у рівнях, порівняних з такими у дорослих. Титри IgM були подібними для всіх вікових груп, за винятком групи від 60 до 64 років, де вони були значно нижчими ($P < 0,05$). Титри IgG істотно не відрізнялися між віковими групами. IgA не було виявлено в 18 сироватках, його рівні були низькими у всіх групах, без відмінностей між віковими групами або сероварами [30].

Антиген презентується імунній системі протягом достатнього періоду часу, щоб ініціювати як наївну (IgM), так і анамнестичну (IgG) реакції. Рівні IgA, як правило, низькі, що свідчить про те, що сенсibilізація слизової оболонки *Malassezia* не є важливою.

У коменсальному стані *Malassezia* зазвичай трапляється у вигляді дріжджових клітин, міцелій утворюється рідко. Саадатзаде із співавт. використовував цілі міцеліальні антигени і ІФА для визначення підкласів IgM, IgG, IgG та IgA у сироватках 12 здорових дорослих. Були виявлені всі класи імуноглобулінів із значним переважанням IgG [31].

Клітинна імунна відповідь на *Malassezia* у здорових осіб. Відомо, що клітинний імунітет має важливе значення в захисті хазяїна від грибкової інфекції. Вища частота дерматозів, асоційованих з *Malassezia*, у пацієнтів із клітинними імунодефіцитами свідчить про те, що клітинний імунітет також важливий для підтримки організму. Відомо, що частота СД дуже висока у пацієнтів зі СНІДом [32]. Незважаючи на це, лише одне невелике дослідження охарактеризувало відповідь клітинного імунітету на *Malassezia* в різному віці.

Каннінгем з групою співавт. [33] досліджував дев'ять осіб віком від 8 до 57 років, вимірюючи клітинний імунітет на цілі дріжджові клітини сероварів *Malassezia* А, В і С за допомогою аналізів інгібування міграції (LMI) і трансформації лейкоцитів (LT). У кожній віковій групі були позитивні реакції гальмування міграції і вони не відрізнялися суттєво між віковими групами. Проте відповіді на серовари В і С були, як правило, вищими, ніж на серовари А. Подібність відповідей у різних досліджуваних вікових групах свідчить про те, що рівні клітинного імунітету залишаються досить постійними протягом усього життя, хоча його стійкість у осіб старше 61 року не вивчена.

Також було досліджено клітинну імунну відповідь на міцеліальну форму *Malassezia* у здорових людей [34]. Жоден із суб'єктів не дав позитивної лейкоцитарної трансформації, тоді як частина показала позитивний тест інгібування міграції лейкоцитів. Рівень реакції автори описали як «мінімальний» результат, і це може бути відображенням обмеженої кількості міцеліальних елементів на нормальній шкірі людини.

Імуномодуляція, яку спричинює *Malassezia*. *Malassezia* керує імунною системою хазяїна через кератиноцити та різні популяції імунних клітин. Компоненти клітинної стінки *Malassezia* β -(1,6)-глюкани, гліколіпіди та глікопротеїни діють на багатими на пролін ділянками імунних клітин. Прямі взаємодії розпізнають складові клітинної стінки грибка і чітко виражені на поверхні негематопоетичних (тобто кератиноцитів) і гемопоетичних клітин (тобто клітин Лангерганса, тучних клітин) шкіри. Непрямі взаємодії *Malassezia* з шкірою включають метаболіти грибкового походження, такі як подразнюючі жирні кислоти, з одного боку, та індоли, які є потужними антагоністами Ah-рецепторів (Aryl Hydrocarbon receptor) клітин шкіри [35].

Активация системи комплементу може відбуватися двома шляхами: класичним (опосередкованим імунними комплексами) та альтернативним (опосередкованим дріжджовими або бактеріальними клітинами) шляхами, і може призвести до лізису певних бактерій і вірусів, опсонізації та запалення. Було продемонстровано важливість комплементу в опсонізації та фагоцитозі багатьох грибів, включаючи *C. albicans* [36], *Aspergillus spp.* та *Cryptococcus spp* [37].

Кілька дослідників описали, що гриби *Malassezia* активують систему комплементу за допомогою альтернативного або класичного шляху [38]. Здатність активувати комплемент за допомогою р-глюкану у стінці гриба була запропонована як патогенетичний механізм запалення при СД. Відомо, що білки, які беруть участь на початкових етапах альтернативного шляху комплементу, присутні на шкірі, а опосередковане комплементом запалення пов'язане з багатьма дерматозами, включаючи бульозний пемфігоїд, вульгарні вугри, псоріаз. Імуногістохімічне дослідження СД виявило, що відкладення С3 присутне у шкірі виключно навколо скупчень грибів *Malassezia*, і відсутнє на неуразеній шкірі [39].

Іншим прикладом дефекту опсонізації грибів на шкірі є хвороба Лейнера [40]. Характерними ознаками є генералізована еритродерма себорея шкіри, діарея, дистрофія, генералізовані інфекції. Описано, що такі немовлята окрім важкого імунодефіциту мають дисфункцію комплементу С3, С4 та С5. Але головну роль у патогенезі хвороби все ж виокремлюють для С5.

Фагоцитоз *Malassezia*. Важливість фагоцитарного захисту підкреслюється підвищеною сприйнятливістю пацієнтів з нейтропенією до багатьох грибкових інфекцій. *In vitro* нейтрофіли поглинають *Malassezia* за допомогою комплементозалежного процесу, який розривається через 40 хв. Через 2 години інтерналізації гине лише 5% клітин, але якщо гриби обробити кетоконазолом, відсоток поглинання збільшиться до 23. Існує механізм уникання фагоцитарної активної у грибів *Malassezia*, оскільки переважна більшість інших

грибів (до 80%; *C. albicans* – до 50%) гине від дії нейтрофілів [42].

У моноцитах людини описані рецептори манози, Р-глюкану та С3 специфічні рецептори, які беруть участь у зв'язуванні фагоцитів і дріжджових клітин через альтернативний шлях комплементу. *Malassezia* стимулює вивільнення інтерлейкіну 8 (IL-8) у культурах людських моноцитів ТНР1 та IL-8 and IL-1a в гранулоцитах HL-60 і кератиноцитах [43]. І власне, опсонізовані та живі гриби *Malassezia* є набагато більш стимулюючими, ніж неопсонізовані або вбиті теплом. Ефекти IL-1a включають активацію лімфоцитів, хемотаксис та активацію нейтрофілів та індукцію запалення. IL-8 також індукує хемотаксис і активацію нейтрофілів і Т-клітин. Таким чином, взаємодія між грибами *Malassezia* та фагоцитами посилює запальну відповідь і стимулює подальше залучення нових пулів фагоцитарних клітин.

Клітини Лангерганса шляхом антигенпрезентації створюють зв'язок між неспецифічним та специфічним імунітетом. На культурі тканин шкіри низкою авторів показано, що найбільш активне поглинання відбувається при температурі 37°C цілих клітин грибів саме незрілими дендритними клітинами. Це також виключає IgE-опосередковане поглинання. Поглинання цілих клітин гриба і мананових олігосахаридів інгібується метил-а-D-маннопіранозидом, що вказує на залучення рецептора манози, тоді як поглинання неглікозильованого r Mal f5 відбувалося шляхом піноцитозу [44].

Імуномодулюючі властивості *Malassezia*. Дослідження Таканаші із співавторами одним з перших показало імуномодулюючі властивості *Malassezia*. Мишам вводили різні кількості живої або вбитої суспензії малазезій, а потім внутрішньоочеревинно їх заражали *Salmonella enterica serovar typhimurium*. В усіх випадках попередня обробка навіть невеликими кількостями *Malassezia* призвела до певної стійкості до інфекції, але максимальну користь спостерігали, якщо миші отримували *Malassezia* за 4 дні до зараження. Ін'єкція *Malassezia* призвела до збільшення кількості та бактерицидної активності внутрішньоочеревинних макрофагів, що вказувало на те, що регуляція макрофагів була захисним механізмом проти подальшої бактеріальної інфекції [45]. Захист був набагато сильнішим у порівнянні з дією *Propionibacterium acnes*, відомих стимуляторів ретикулоендотеліальної системи. Через два роки та ж група науковців вивчала протипухлинний захист. Попереднє введення *Malassezia* значно підвищило виживання мишей. Захист був зумовлений стимуляцією макрофагів виробляти проміжні продукти кистню [46].

За даними низки досліджень нами виявлено, що *Malassezia* активно пригнічує імунну систему. Культуральний супернатант та клітинні фракції грибів *Malassezia* інкубували з кератиноци-

тами або мононуклеарами периферичної крові. Рівні вивільнених IL-1a, IL-1p, IL-6 і TNF-a [47, 48] були значно нижчими, ніж у негативного контролю. Тому авторами зроблено припущення, що таке зниження інтерлейкінів зменшує запалення і допомагає маласезіям уникати імунної відповіді. Видалення ліпиду з клітинної стінки і капсулоподібного шару *Malassezia* зменшує його здатність пригнічувати продукцію цитокінів. Тому можна вважати, що саме ліпиди у стінці відповідальні за відсутність чи мінорні прояви запалення [48].

Хоча гриби *Malassezia* на здоровій шкірі наряд чи вступають в контакт з фагоцитами, нейтрофіли та макрофаги все ж присутні у запальних інфільтратах шкіри СД [39]. Таким чином розуміння здатності керувати імунною відповіддю різними серотипами *Malassezia* буде ключовим для розподілу грибів на коменсалів і патогенів.

Malassezia є продуцентом метаболітів, таких як індірубін та індоло 3,2-b карбазол, які стимулюють арилглюковедневий рецептор і, таким чином, можуть модулювати антиген презентуючу функцію, принаймні *in vitro* [49]. Враховуючи, що передача сигналів, опосередкована Ah-рецептором все більше цінується як основний гравець у фізіології та патології шкіри людини, тому що модулює, наприклад, реакції шкіри на токсини навколишнього середовища та бактеріальні подразники [50].

Імунна відповідь на *Malassezia* у пацієнтів з себорейним дерматитом (СД). Гістологічний аналіз ураженої СД ділянки шкіри демонстрував наявність лімфоцитів, а саме: Th CD4+. Кількість клітин Лангерганса не відрізнялася від кількості на здоровій шкірі, а експресія HLA-DR на кератиноцитах себорейних ділянок відзначається рідко. Сам інфільтрат складається з лімфоцитів, макрофагів, моноцитів і клітин Лангерганса з кількома гранулоцитами [51]. В осередках ураження підвищується експресія NK1 і CD16, що свідчить про неімуногенну подразливу реакцію.

Гуморальна відповідь на *Malassezia* у пацієнтів із СД. Багато досліджень не виявили відмінностей у титрах IgG до *Malassezia* між пацієнтами з СД та контрольною групою. Сільва та ін. продемонстрували вищі титри антитіл IgG у пацієнтів із СД, ніж у контролю, але титри IgA не відрізнялися між групами [52].

Нубер та ін. [53] досліджували продукцію імуноглобулінів лімфоцитами у пацієнтів та контрольної групи, *de novo* або *in vitro*, у відповідь на *Malassezia*. Рівні спонтанно вироблених IgA та IgG не відрізнялися між хворими пацієнтами та контрольною групою, але рівні IgM були значно вищими у пацієнтів ($P < 0,05$). Продукція IgA та IgM була значно вищою у пацієнтів після стимуляції *Malassezia*, але лише при одній із чотирьох використаних концентрацій антигену; в інших концентраціях відмінностей не спостерігалось.

Клітинна імунна відповідь на *Malassezia* у пацієнтів із СД. Одним із механізмів, що бере участь у патогенезі себорейного дерматиту, є контактна сенсibiliзація до антигенів *Malassezia*. Введення вбитих маласезій призводило до вражень, подібних до СД. Тестування 11 осіб із СД з використанням різних концентрацій антигенів клітинної стінки та цитоплазматичних антигенів *Malassezia* показало, що лише в одного пацієнта була подразлива реакція на антигени [54]. Патч-тестування 19 пацієнтів із СД в іншому дослідженні також не дало позитивного результату, що свідчить про те, що контактна сенсibiliзація до *Malassezia* не важлива при СД [55].

Негайний механізм гіперчутливості до *Malassezia* (I типу), також вивчався низкою науковців із застосуванням комерційно доступного білкового екстракту *Malassezia* [55]. Вивільнення гістаміну у відповідь на той самий антиген вимірювали у 15 пацієнтів із СД. Однак жоден із пацієнтів не дав позитивної відповіді в жодному тесті. Були визначені субпопуляції лімфоцитів і низьке співвідношення Th/Ts у 13 пацієнтів із СД через збільшення популяції супресорних Т-клітин. Однак подальші дослідження, проведені тими ж дослідниками, знову показали нормальне або високе співвідношення Th/Ts у 30 пацієнтів із СД [51]. Стимуляція лімфоцитів мітогенами фітогемаглютиніном і конконаваліном А була низькою у 13 пацієнтів, але дослідники не перевіряли жодних антигенів *Malassezia* в аналізі. Опубліковано лише декілька досліджень, в яких визначили реакції клітинного імунітету, специфічними для *Malassezia* у пацієнтів із СД. Ешбі та ін. виявили, що значно більше пацієнтів, ніж контрольна група, відповіла на серовари В і С в аналізі LT і більше пацієнтів, ніж контрольна група, відповіла на серовар С в аналізі LMI [56]. Таким чином, пацієнти з себорейним дерматитом, як правило, були в незначній мірі, але більш чутливими до *Malassezia*, ніж контрольна група.

Виявлено MGL_1304, який секретується *Malassezia globosa*, як основний антиген, що вивільняє гістамін у поті людини. MGL_1304 проявляє майже найвищу здатність до вивільнення гістаміну з базофілів пацієнтів з atopічним дерматитом і холінергічною кропив'яркою серед антигенів, отриманих від видів *Malassezia* [57].

На противагу цьому, Нубер із співавт. [53] використовували оброблений ультразвуком екстракт *Malassezia* і довели, що стимуляція мононуклеарів периферичної крові за допомогою *Malassezia* призводила до значно вищих рівнів IL-2 та гамма-інтерферону (IFN-7) у контрольній групі, ніж у пацієнтів. Проте рівні IL-10 були вищими у пацієнтів, ніж у контрольної групи, як до, так і після стимуляції *Malassezia*. Тому вони припустили, що оскільки IL-10 інгібує залежну від моноцитів/макрофагів проліферацію Т-клітин і виробництво цитокінів, це може пояснити зафіксовану ними

знижену відповідь на *Malassezia*. Проте всі індекси стимуляції були меншими за 3, що значно нижче, ніж показники інших досліджень. Не було включено жодних даних щодо відповідей на мітоген для порівняння, і можливо, що інгібуюча речовина була присутня в аналізі та викликала низькі індекси стимуляції.

Паррі і Шарп [58] провели аналізи проліферації лімфоцитів, де було відзначено широкий спектр відповідей, але не було суттєвих відмінностей у відповідях між пацієнтами та контрольною групою.

Дослідження клітинного імунітету при себорейному дерматиті також не показало жодної різниці у відповіді між пацієнтами та контрольною групою на *Malassezia* або мітогени [59].

Зрештою, дані наукових досліджень клітинного імунітету при СД продемонстрували або підвищену реактивність на *Malassezia* у пацієнтів, або відсутність відмінностей між пацієнтами та контрольною групою.

Висновки. Щоб досягти цієї кінцевої мети – визначити роль *Malassezia* як комменсала, патогена або мутуаліста, нам все ще потрібно раціоналізувати відмінності між методологіями ідентифікації. Незважаючи на те, що технології секвенування та метагеномний аналіз постійно розвиваються, поки не зрозуміло, чому існує така велика розбіжність

між результатами, отриманими за допомогою культивування, серології та метагеноміки. Крім того, *Malassezia* зазнала численних змін у номенклатурі з 1998 року і розширення видового різноманіття ускладнює синтез старої та новітньої літератури [60].

Відносини між *Malassezia* та їх людиною-хазяїном є складними, змінюються залежно від ділянки тіла, віку та сприйнятливості хазяїна, і за будь-яких обставин можуть бути комменсальними, патогенними або мутуалістичними. Для майбутніх клінічних досліджень важливо враховувати внутрішньо особистісні анатомічні варіації мікробіоти шкіри, індивідуальну сприйнятливість, стать, вік, сезонність та етнічну належність. Необхідно також включити стрес або захворювання шкіри, які можуть сприяти ендокринним та метаболічним змінам хазяїна в мікросередовищі шкіри. Повний аналіз цих варіацій допоможе окреслити прямий вплив мікробних змін на гомеостаз здорової шкіри та розширити розуміння причинно-наслідкових зв'язків.

Досконале розуміння «стосунків» хазяїна та *Malassezia* відкривають можливості для персоналізованого лікування з використанням пребіотичних або постбіотичних метаболітів із перспективою відновлення здорового мікробіому шкіри та її функціональних властивостей.

Інформація про конфлікт інтересів. Конфлікту інтересів немає.

Інформація про фінансування. Немає жодних джерел фінансування. Дана тема не належить до грантових програм.

Особистий внесок авторів:

Височанська В.В. – ідея, пошук джерел, переклад, написання статті;

Коваль Г.М. – корекція статті.

Список використаної літератури

- Oh J, Byrd AL, Park M; NISC Comparative Sequencing Program, Kong HH, Segre JA. Temporal Stability of the Human Skin Microbiome. *Cell*. 2016 May 5;165(4):854-66. doi: 10.1016/j.cell.2016.04.008.
- Two A. M., Nakatsuji T., Kotol P. F., Arvanitidou E., Du-Thumm L., Hata T. R., et al. (2016). The Cutaneous Microbiome and Aspects of Skin Antimicrobial Defense System Resist Acute Treatment with Topical Skin Cleansers. *J. Invest. Dermatol.* 136, 1950–1954. 10.1016/j.jid.2016.06.612.
- Byrd A. L., Belkaid Y., Segre J. A. (2018). The human skin microbiome. *Nat. Rev. Microbiol.* 16, 143–155. 10.1038/nrmicro.2017.157.
- Leong C., Schmid B., Toi M. J., Wang J., Irudayaswamy A. S., Goh J. P. Z., et al. (2019). Geographical and Ethnic Differences Influence Culturable Commensal Yeast Diversity on Healthy Skin. *Front. Microbiol.* 10, 1891. 10.3389/fmicb.2019.01891.
- Casadevall A., Pirofski L. A. (2018). What Is a Host? Attributes of Individual Susceptibility. *Infect. Immun.* 86, 1–12. 10.1128/IAI.00636-17.
- Li H., Goh B. N., Teh W. K., Jiang Z., Goh J. P. Z., Goh A., et al. (2018). Skin Commensal *Malassezia globosa* Secreted Protease Attenuates *Staphylococcus aureus* Biofilm Formation. *J. Invest. Dermatol.* 138, 1137–1145. 10.1016/j.jid.2017.11.034.
- Quaresma J. A. S. (2019). Organization of the Skin Immune System and Compartmentalized Immune Responses in Infectious Diseases. *Clin. Microbiol. Rev.* 32, 1–35. 10.1128/CMR.00034-18.
- Kong HH, Segre JA. Skin microbiome: looking back to move forward. *J Invest Dermatol.* 2012 Mar;132(3 Pt 2):933-9. doi: 10.1038/jid.2011.417.
- Sanmiguél and Grice, 2015; Mittermann et al., 2016). (Sanmiguél A., Grice E. A. (2015). Interactions between host factors and the skin microbiome. *Cell Mol. Life Sci.* 72, 1499–1515. 10.1007/s00018-014-1812-z
- Kao MS, Wang Y, Marito S, Huang S, Lin WZ, Gangoiti JA, Barshop BA, Hyun C, Lee WR, Sanford JA, Gallo RL, Ran Y, Chen WT, Huang CJ, Hsieh MF, Huang CM. The mPEG-PCL Copolymer for Selective

- Fermentation of *Staphylococcus lugdunensis* Against *Candida parapsilosis* in the Human Microbiome. *J Microb Biochem Technol.* 2016 Aug;8(4):259-265. doi: 10.4172/1948-5948.1000295.
11. Gupta AK, Batra R, Bluhm R et al. Skin diseases associated with *Malassezia* species. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2004; 51: 785-98.
 12. Xu Z, Wang Z, Yuan C et al. Dandruff is associated with the conjoined interactions between host and microorganisms. *Scientific reports* 2016; 6: 24877. 73.
 13. Park T, Kim HJ, Myeong NR et al. Collapse of human scalp microbiome network in dandruff and seborrheic dermatitis. *Exp Dermatol* 2017. 74.
 14. Tanaka A, Cho O, Saito C et al. Comprehensive pyrosequencing analysis of the bacterial microbiota of the skin of patients with seborrheic dermatitis. *Microbiology and immunology* 2016; 60: 521-6.
 15. Gueniche A, Cathelineau AC, Bastien P et al. *Vitreoscilla filiformis* biomass improves seborrheic dermatitis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV* 2008; 22: 1014-5.
 16. Volz T, Skabytska Y, Guenova E et al. Nonpathogenic bacteria alleviating atopic dermatitis inflammation induce IL-10-producing dendritic cells and regulatory Tr1 cells. *J Invest Dermatol* 2014; 134: 96-104.
 17. Reygagne P, Bastien P, Couavoux MP et al. The positive benefit of *Lactobacillus paracasei* NCC2461 ST11 in healthy volunteers with moderate to severe dandruff. *Beneficial microbes* 2017; 8: 671-80.
 18. Von der Weid T, Bulliard C, Schiffrin EJ. Induction by a lactic acid bacterium of a population of CD4(+) T cells with low proliferative capacity that produce transforming growth factor beta and interleukin-10. *Clinical and diagnostic laboratory immunology* 2001; 8: 695-701.
 19. Wagner DK, Sohnle PG. Cutaneous defenses against dermatophytes and yeasts. *Clin Microbiol Rev.* 1995 Jul;8(3):317-35. doi: 10.1128/CMR.8.3.317.
 20. Webster, G. F., and W. P. McArthur. 1982. Activation of components of the alternative pathway of complement by *Propionibacterium acnes* cell wall carbohydrate. *J. Investig. Dermatol.* **79**:137-140.
 21. Rezaee MA, Motaharinia Y, Hosseini W, Jalili A, Rashidi A, Mosavi B, Zamini G, Rahmani MR. Natural oils enhance IL-10 and IFN- γ production by human PBMCs cultured with *Malassezia furfur*. *Iran J Immunol.* 2012 Jun;9(2):109-19.
 22. Kashima, M., H. Takahashi, M. Shimosuma, W. L. Epstein, and K. Fukuyama. 1989. Candidacidal activities of proteins partially purified from rat epidermis. *Infect. Immun.* 57:186-190.
 23. King, R. D., H. A. Khan, J. C. Foye, J. H. Greenberg, and J. E. Jones. 1975. Transferin, iron and dermatophytes. I. Serum dermatophyte inhibitory component definitely identified as unsaturated transferin. *J. Lab. Clin. Med.* 86:204-212.
 24. Donnarumma G, Paoletti I, Buommino E, Orlando M, Tufano MA, Baroni A. *Malassezia furfur* induces the expression of beta-defensin-2 in human keratinocytes in a protein kinase C-dependent manner. *Arch Dermatol Res.* 2004 Apr;295(11):474-81. doi: 10.1007/s00403-003-0445-0.
 25. Kobayashi T, Voisin B, Kim DY, Kennedy EA, Jo JH, Shih HY, Truong A, Doebel T, Sakamoto K, Cui CY, Schlessinger D, Moro K, Nakae S, Horiuchi K, Zhu J, Leonard WJ, Kong HH, Nagao K. Homeostatic Control of Sebaceous Glands by Innate Lymphoid Cells Regulates Commensal Bacteria Equilibrium. *Cell.* 2019 Feb 21;176(5):982-997.e16. doi: 10.1016/j.cell.2018.12.031.
 26. Ingham, E., G. Gowland, R. M. Ward, K. T. Holland, and W. J. Cunliffe. 1987. Antibodies to *Propionibacterium acnes* and *P. acnes* exocellular enzymes in the normal population at various ages and in patients with acne vulgaris. *Br. J. Dermatol.* 116:805-812.
 27. Metzger, D., A. Kersten, W. Jurecka, and W. Gebhart. 1991. Immunoglobulins coat microorganisms of skin surface: a comparative immunohistochemical and ultrastructural study of cutaneous and oral microbial symbionts. *J. Investig. Dermatol.* 96:439-445.
 28. Sohnle, P. G., C. Collins-Lech, and K. E. Huhta. 1983. Class specific antibodies in young and aged humans against organisms producing superficial fungal infections. *Br. J. Dermatol.* 108:69-76
 29. Bergbrant, I. M., and J. Faergemann. 1988. Variations of *Pityrosporum orbiculare* in middle-aged and elderly individuals. *Acta Dermato-Venereol.* 68:537-540.
 30. Cunningham, A. C., E. Ingham, and G. Gowland. 1992. Humoral responses to *Malassezia furfur* serovars A, B and C in normal individuals of various ages. *Br. J. Dermatol.* 127:476-481.
 31. Saadatzadeh, M. R. 1998. The immunology of the mycelial phase of *Malassezia*. Ph.D. thesis. University of Leeds, Leeds, United Kingdom.
 32. Moreno-Coutiño G, Sánchez-Cárdenas CD, Bello-Hernández Y, Fernández-Martínez R, Arroyo-Escalante S, Arenas R. Isolation of *Malassezia* spp. in HIV-positive patients with and without seborrheic dermatitis. *An Bras Dermatol.* 2019 Sep-Oct;94(5):527-531. doi: 10.1016/j.abd.2019.09.012.
 33. Cunningham, A. C. 1991. An investigation of the immune status of man to *Malassezia* spp. Ph.D. thesis. University of Leeds, Leeds, United Kingdom.
 34. Saadatzadeh, M. R., H. R. Ashbee, W. J. Cunliffe, and E. Ingham. 2001. Cell mediated immunity to the mycelial phase of *Malassezia* spp in patients with pityriasis versicolor and controls. *Br. J. Dermatol.* 144:77-84.

35. Sparber F., Leibundgut-Landmann S. (2017). Host Responses to *Malassezia* spp. in the Mammalian Skin. *Front. Immunol.* 8, 1614. 10.3389/fimmu.2017.01614
36. Solomkin, J. S., E. L. Mills, G. S. Giebink, R. D. Nelson, R. L. Simmons, and P. G. Quie. 1978. Phagocytosis of *Candida albicans* by human leukocytes—opsonic requirements. *J. Infect. Dis.* 137:30-37.
37. Davies, S. F., D. P. Clifford, J. R. Hoidal, and J. E. Repine. 1982. Opsonic requirements for the uptake of *Cryptococcus neoformans* by human polymorphonuclear leukocytes and monocytes. *J. Infect. Dis.* 145:870-874.
38. Suzuki, T., N. Ohno, and Y. Ohshima. 1998. Activation of complement system, alternative and classical pathways, by *Malassezia furfur*. *Pharm. Pharmacol. Lett.* 3:133-136.
39. Pierard-Franchimont, C., J. E. Arrese, and G. E. Pierard. 1995. Immunohistochemical aspects of the link between *Malassezia ovalis* and seborrheic dermatitis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 4:14-19.
40. Sanghvi SY, Schwartz RA. Leiner's disease (erythroderma desquamatum): A review and approach to therapy. *Dermatol Ther.* 2021 Jan;34(1):e14510. doi: 10.1111/dth.14510.
41. Aboud KA, Aboud AA. Karl Leiner (1871-1930) and his syndrome. *Asian J Dermatol.* 2012;4:14-15.
42. Murphy, J. W. 1991. Mechanisms of natural resistance to pathogenic fungi. *Annu. Rev. Microbiol.* 45:509-538.
43. Kim SY, Kim SH, Kim SN, Kim AR, Kim YR, Kim MJ, Park WS, Lee JH, Jung WH, Lee YW, Choe YB, Ahn KJ. Isolation and identification of *Malassezia* species from Chinese and Korean patients with seborrheic dermatitis and in vitro studies on their bioactivity on sebaceous lipids and IL-8 production. *Mycoses.* 2016 May;59(5):274-80. doi: 10.1111/myc.12456.
44. Buentke, E., A. Zargari, C. Heffler, J. Avila-Carino, J. Savolainen, and A. Scheynius. 2000. Uptake of the yeast *Malassezia furfur* and its allergenic components by human immature CD1a+ dendritic cells. *Clin. Exp. Allergy* 30:1759-1770
45. Takahashi, M., T. Ushijima, and Y. Ozaki. 1984. Biological activity of *Pityrosporum*. I. Enhancement of resistance in mice stimulated by *Pityrosporum* against *S. typhimurium*. *Immunology* 51:697-702.
46. Takahashi, M., T. Ushijima, and Y. Ozaki. 1986. Biological activity of *Pityrosporum*. II. Antitumor and immune stimulating effect of *Pityrosporum* in mice. *JNCI* 77:1093-1097.
47. Kesavan, S., C. E. Walters, K. T. Holland, and E. Ingham. 1998. The effects of *Malassezia* on pro-inflammatory cytokine production by human peripheral blood mononuclear cells *in vitro*. *Med. Mycol.* 36:97-106.
48. Kesavan, S., K. T. Holland, and E. Ingham. 2000. The effect of lipid extraction on the immunomodulatory activity of *Malassezia* species *in vitro*. *Med. Mycol.* 38:239-247.
49. C. Vlachos, B. M. Schulte, P. Magiatis, G. J. Adema, G. Gaitanis, *Br. J. Dermatol.* 2012, 167, 496.
50. C. Esser, B. P. Lawrence, D. H. Sherr, G. H. Perdew, A. Puga, R. Barouki, X. Coumoul, *Int. J. Mol. Sci.* 2018, 19, 3603. F. Rademacher, M. Simanski, B. Hesse, G. Dombrowsky, N. Vent, R. Gläser, J. Harder, *J. Innate. Immun.* 2019, 11, 125.
51. Bergbrant, I. M., S. Johansson, D. Robbins, A. Scheynius, J. Faergemann, and T. Soderstrom. 1991. An immunological study in patients with seborrheic dermatitis. *Clin. Exp. Dermatol.* 16:331-338.
52. Kieffer, M., I. M. Bergbrant, J. Faergemann, G. B. E. Jemec, V. Ottevanger, P. S. Skov, and E. Svejgaard. 1990. Immune responses to *Pityrosporum ovale* in adult patients with atopic and seborrheic dermatitis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 22:739-742.
53. Neuber, K., S. Kroger, E. Gruseck, D. Abeck, and J. Ring. 1996. Effects of *Pityrosporum ovale* on proliferation, immunoglobulin (IgA, G, M) synthesis and cytokine (IL2, IL10, IFN γ) production of peripheral blood mononuclear cells from patients with seborrheic dermatitis. *Arch. Dermatol. Res.* 288:532-536.
54. Moore, M., R. L. Kile, and M. F. Engman. 1936. *Pityrosporum ovale* (Bottle Bacillus of Unna, Spore of Malassez): cultivation and possible role in seborrheic dermatitis. *Arch. Dermatol. Syphilol.* 33:457-472.
55. Nissen, D., L. J. Petersen, R. Esch, E. Svejgaard, P. S. Skov, L. K. Poulsen, and H. Nolte. 1998. IgE sensitization to cellular and culture filtrates of fungal extracts in patients with atopic dermatitis. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 81:247-255.
56. Ashbee, H. R., E. Ingham, K. T. Holland, and W. J. Cunliffe. 1994. Cell-mediated immune responses to *Malassezia furfur* serovars A, B and C in patients with pityriasis versicolor, seborrheic dermatitis and controls. *Exp. Dermatol.* 3:106-112.
57. Hiragun T, Hide M. Sweat Allergy. *Curr Probl Dermatol.* 2016;51:101-8. doi: 10.1159/000446788.
58. Parry, M. E., and G. R. Sharpe. 1998. Seborrheic dermatitis is not caused by an altered immune response to *Malassezia* yeast. *Br. J. Dermatol.* 139: 254-263.
59. Bergbrant, I. M., B. Andersson, and J. Faergemann. 1999. Cell-mediated immunity *Malassezia furfur* in patients with seborrheic dermatitis and pityriasis versicolor. *Clin. Exp. Dermatol.* 24:402-406.
60. Theelen B., Cafarchia C., Gaitanis G., Bassukas I. D., Boekhout T., Dawson T. L., Jr. (2018). *Malassezia* ecology, pathophysiology, and treatment. *Med. Mycol.* 56, S10–S25. 10.1093/mmy/myx134

Стаття надійшла до редакції: 20.02.2021 р.