

DOI: 10.14427/jipai.2017.2.24

## Малассезия: недооцененный обитатель кожи человека

В.И. Альбанова

ИПО ПМГМУ им. И.М.Сеченова, г. Москва, Россия

## Malassezia species: the underrated resident of human skin

V.I. Albanova

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

### Аннотация

Род малассезия (МС) – липидозависимые и липофильные грибы, часть микробиоты нормальной кожи. Грибы существуют в 2 формах – мицелиальной и дрожжевой. В последние годы в изучении роли МС при кожных заболеваниях достигнуты значительные успехи. В благоприятных условиях (повышенное салоотделение и влажность, нарушение эпидермального барьера) грибы активно размножаются, дрожжевая форма гриба переходит в мицелиальную, малассезия внедряется в эпидермис, проявляя патогенные свойства. МС становится патогеном при атопическом дерматите, псориазе, акне, розацеа и других дерматозах. Обнаружение гриба и связанных с ним специфических реакций (IgE антитела и положительные кожные тесты при атопическом дерматите) позволяет назначить соответствующую противогрибковую терапию и справиться с обострением.

### Ключевые слова

Малассезия, питироспорум, патогенез, атопический дерматит, псориаз, акне, лечение.

Род малассезия (МС) *Malassezia* (M) – липидозависимые и липофильные грибы, часть микробиоты нормальной кожи. Описано 14 видов – *M. furfur*, *M. pachydermatis*, *M. sympodialis*, *M. globosa*, *M. obtusa*, *M. restricta*, *M. slooffiae*, *M. dermatis*, *M. japonica*, *M. yamatoensis*, *M. nana*, *M. caprae*, *M. equina*, *M. cuniculi*, 8 из них ассоциированы с человеческим организмом, 4 (*M. furfur*, *M. sympodialis*, *M. globosa*, *M. restricta*) – часто. Из 14 видов только один (*M. pachydermatis*) независим от липидов.

МС впервые описаны в 1846 г. [Eichstedt, E. 1846. Pilzbildung in der Pityriasis versicolor. Frorip

### Summary

*Malassezia* spp. are lipophilic and lipidodependent fungi that are part of the microbiota of the normal human skin. *Malassezia* spp. exists in two forms – micelial and yeast. Remarkable progress has been made in our knowledge of this genus in skin diseases recently. Under favorable conditions (high sebum and sweat excretion, impaired skin barrier), *Malassezia* spp. can proliferate, turn from yeast to micelial form, invade epidermis and induce or aggravate skin diseases, such as pityriasis versicolor, seborrheic dermatitis, *Malassezia* folliculitis, atopic dermatitis, psoriasis, acne, rosacea and others. Revealing of yeasts and positive related specific tests (IgE antibodies and positive skin tests in atopic dermatitis) helps to cope with exacerbation using antifungal therapy.

### Keywords

*Malassezia* spp., *Pityrosporum*, pathogenesis, atopic dermatitis, psoriasis, acne, treatment.

Neue Not. Geb. Naturkd. Heilkd. 39:270, цит. по Faergemann J.,[1]. На протяжении нескольких десятилетий отдельно рассматривали дрожжевой грибок питироспорум (*pityrosporum*) и мицелий гриба малассезия (*malassezia*). В зависимости от формы дрожжей выделяли питироспорум овальный (*Pityrosporum ovale*) и круглый (*Pityrosporum orbiculare*). Позднее было показано, что МС – диморфные грибы, способные существовать в двух формах, а форма – это стадия жизненного цикла клетки. В 1986 г. для обеих фаз роста было принято единое название «малассезия» в честь французского анатома и гистолога Луи-Шарля

Малассе (Louis-Charles Malassez, 1842-1909), обнаружившего наличие грибов в роговом слое при некоторых кожных болезнях.

#### Распространенность

Малассезии идентифицированы как у земных, так и у морских обитателей (нематоды, губки, теплокровные животные) [2,3], их находят в воздухе, домашней пыли, в водостоках раковин и ванн [4]. У домашних животных (собаки, кошки) выделяют преимущественно *M. pachidermatis*. Впервые этот грибок выявлен в 1925 г. в коже индийского носорога Фредом Вайдманом (Fred Weidman), поэтому назван *pachidermatis* ( пер. с лат. - толстокожий).

#### Малассезия в нормальной коже

Кожа представляет собой экосистему, в которой есть различные, специфичные для определенной части тела микробные сообщества, называемые микробиомом кожи. Кожа защищает человека от инвазии патогенными микроорганизмами и вместе с тем служит «родным домом» для различных комменсалов. Некоторые обитатели кожи оказываются полезными для организма, другие, как МС, могут из состояния комменсалов перейти в патогены. Из-за того, что разные участки кожи человека отличаются по pH, температуре, влажности, интенсивности пото- и салоотделения, а также по морфологической структуре (наличие и плотность расположения сально-волосяных фолликулов, эккринных и апокринных потовых желез), состав микробиома различен даже в пределах одного организма. Метагеномный анализ различных частей тела здорового человека показал, что на микробиом влияют также и индивидуальные факторы. Наиболее распространенные и многочисленные обитатели кожи – коринебактерии, стафилококки, стрептококки и МС. Самым населенным микроорганизмами участком кожи оказалась подмышечная впадина, в ней среди других микроорганизмов преобладали коринебактерии, в то время как стрептококки в наибольшей концентрации встречались на лбу и за ушами. Состав микробиоты динамичен, исследования одних и тех же участков кожи человека с интервалом 1 мес. показали, что изменения касаются главным образом стрептококков и стафилококков [5]. Почему сапрофиты не мешают друг другу? Скорее всего потому, что у каждого есть своя ниша - в нижней части воронки сально-волосяного фолликула (*infracfundibulum*) живут *Propionibacterium asnes* (анаэробные грам-положительные бак-

терии рода пропионибактерий, относящихся к коринеформным бактериям), в верхней части воронки (*acroinfundibulum*) - малассезии, а на поверхности кожи вокруг сально-волосяных фолликулов (СВФ) - эпидермальные стафилококки *Staphylococcus epidermidis*. Стафилококки и *P.asnes* выделяют липазы, расщепляющие жиры кожного сала, а образующиеся жирные кислоты служат росту МС.

Грибы – часть нормальной микробной флоры на любой части тела, они составляют 1-22% всего микробиома. [6], а среди грибов 53- 80% составляет малассезия [5]. В 11 из 14 областей тела среди грибковой флоры доминировали МС, и только в 3 участках (пятках, больших пальцах стоп и первых межпальцевых промежутках стоп) было грибковое разнообразие [7]. Среди различных видов МС у человека доминируют *M.globosa* и *M.restricta*, идентифицированные почти у всех исследованных людей и на всех участках кожи. [8,6]. В различных географических зонах распространены разные виды МС, например, *M.jaropica* – в Восточной Азии и Индии [9]. В Польше, Канаде, России и Швеции в коже здоровых людей доминировала *M.symptodialis* [10], в Боснии и Герцеговине - *M.globosa* [11]. Видовой состав МС зависит также от возраста – до 15 лет МС вообще редко выявляется, в молодом возрасте преобладает *M. globosa*, а в зрелом *M. symptodialis* [12]. В нормальной коже распределение разных видов зависит еще и от локализации, например, у жителей Кореи *M.restricta* находили преимущественно на лбу и волосистой части головы, а *M.globosa* - на груди и спине [13].

В здоровой коже МС получают все необходимые для жизни питательные вещества, не вызывая болезни. МС относится к поверхностным обитателям кожи. Секретируемые ферменты позволяют МС не только выживать на коже, но и процветать. У здоровых людей сенсibilизации к МС не выявляется. Возникает вопрос: есть ли какая-нибудь польза от этих грибов для человека, если он позволяет грибкам жить на коже? Пока окончательного ответа на этот вопрос нет, хотя есть данные, что МС синтезируют антибактериальные и противогрибковые вещества, препятствующие размножению на коже патогенных микроорганизмов. Так, продукты метаболизма *M. furfur* обладают противогрибковой активностью в отношении патогенных грибов-дерматофитов [14].

МС выделяются у 75-98% взрослого населения. Ко-колонизация (выделение 2 и более видов МС из одного и того же места) наблюдалась у

21% здоровых волонтеров и 15% [15] и 18% [16] больных себорейным дерматитом.

### Патогенез

Удивительна двойная природа МС – с одной стороны, безобидный обитатель микробиома человека, с другой – патоген, вызывающий или осложняющий множество заболеваний.

Переход в патогены может состояться при различных патологических состояниях – высокой температуре и влажности тела, длительном приеме глюкокортикостероидов (ГКС), иммуносупрессантов, химиотерапии, пересадке костного мозга, СПИДе, лейкемии, сахарном диабете. Все эти факторы вызывают избыточный рост безобидной МС.

У МС очень маленький размер генома, всего несколько тысяч генов [17], поэтому она легко адаптируется к коже теплокровных позвоночных [18].

При изменении условий в коже (химических или иммунологических) МС адаптируется путем изменения экспрессии ферментов (липазы, фосфолипазы), вырабатывает биоактивные индолы, которые действуют через арил-гидрокарбоновые рецепторы (АГР), имеющиеся почти на всех клетках в эпидермисе [19].

Факторы вирулентности МС - вызывающие раздражение побочные продукты метаболизма и высокоактивные производные индола [20]. В роговом слое под влиянием ферментов МС происходит гидролиз триглицеридов с образованием арахидоновой и олеиновой кислот, обладающих раздражающим действием, уменьшающих связь между кератиноцитами (спонгиоз) и вызывающих нарушение эпидермального барьера. Нарушенный эпидермальный барьер делает роговой слой проницаемым для МС, проникающей в ростковую зону эпидермиса. Там проферменты оболочки гриба (эстераза, липаза, кислая фосфатаза, липоксигеназа, протеаза, фосфолипазы) повреждают кератиноциты. В ответ на инвазию эпидермиса МС кератиноциты вырабатывают цитокины, хемокины и антимикробные пептиды, что ведет к спонгиозу, воспалению, зуду. Не остаются интактными и другие клетки эпидермиса. В меланоцитах возникает апоптоз, изменение УФ-индуцированного меланогенеза. Индолы малассезии снижают иммунный ответ клеток Лангерганса, продукцию ими воспалительных медиаторов, лиганды арил-гидрокарбонового рецептора стимулируют врожденный и адаптивный иммунитет [21].

Зимозан (биополимер оболочки гриба), выделяемый грибами, попадает в дерму, где активирует тучные клетки через TLR2 и связь с высокоаффинным IgE рецептором (FcεRI) на тучных клетках, что ведет к высвобождению воспалительных медиаторов (гистамина, протеаз, хемотаксических факторов, цитокинов, метаболитов арахидоновой кислоты [22].

*M. pachydermatis* синтезирует протеиназу, сульфатазу, гиалуронидазу, которые играют роль в проникновении МС в роговой слой с его разрушением, однако, проникновение самих дрожжевых клеток, по данным авторов, ограничивается лишь верхней частью эпидермиса [23]. Chowdhary A. и соавт. [24] показали кератинолитическое свойство *M. furfur* на примере онихомикоза, обусловленного МС.

МС обладает способностью стимулировать выработку как воспалительных, так и противовоспалительных цитокинов [25]. Возможно, этим объясняется разнообразие клинических проявлений малассезиозов.

Предполагается, что МС могут иметь сексуальную или парасексуальную репродуктивные фазы, которые повышают их вирулентность [22].

Другой путь воздействия на организм – внеклеточные пузырьки (нановезикулы, экзосомы), выделяемые МС наружу, содержащие аллергены, вносящие вклад в иммунный ответ [26].

По современным представлениям, в запуске патологического процесса ключевую роль играет коммуникация микроорганизмов внутри популяции, осуществляющаяся посредством сигнальных молекул. Предполагается, что когда популяция достигает определенной численности, в ней возникает «чувство кворума», что служит стартовым сигналом для активации факторов патогенности и, как следствие, ведет к развитию инфекционного процесса [27].

По данным J. Faergemann [28], патогенность грибов рода *Malassezia* также обуславливается механизмом филаментации – переходом дрожжевых клеток в мицелиальную форму. Кроме того, малассезии переходят границу рогового слоя и внедряются в ростковую зону эпидермиса, а также в среднюю и нижнюю части сально-волосяных фолликулов [29].

У животных, а также и у человека, малассезиозы возникают на фоне первичных заболеваний и нарушений, таких как:

- иммунные дисфункции (кожная гиперчувствительность, атопический дерматит, пищевые, контактные аллергии);
- пиодермия;

- эндокринные нарушения (особенно гипотирозидизм; гипердренокортицизм, сахарный диабет);
- нарушения метаболизма;
- нарушения кератинизации (эпидермальная дисплазия, себорея);
- лечение глюкокортикоидами или антибиотиками [30].

У недоношенных детей и детей с очень низким весом менее 1,5 кг с полностью парентеральным питанием через катетер, пожилых людей с нарушенным иммунитетом и введением дополнительных парентеральных липидов малассезия обнаруживается в крови (фунгемиа) и внутривенной части катетера с плохим прогнозом [31].

#### Малассезия-ассоциированные кожные заболевания

МС-ассоциированные кожные заболевания можно разделить на 2 группы: 1) вызванные МС – отрубевидный лишай (ОЛ) и малассезия-фолликулит (МФ); 2) осложненные МС – себорейный дерматит (СД), атопический дерматит (АД), псориаз (ПС), неонатальные угри и др. Наиболее часто в дерматологической практике встречаются отрубевидный лишай, себорейный и атопический дерматит, редко – малассезия-фолликулит, сливающийся и сетчатый папилломатоз (синдром Гужеро-Карто) и транзиторный акантолитический дерматоз Гровера [32]. В последние годы большое значение придают МС при акне и розацеа [33].

Спектр клинических проявлений размножения МС при малассезия-ассоциированных кожных заболеваниях:

- никаких вообще;
- гипо- и гиперпигментация без воспаления с незначительным или скрытым шелушением (ОЛ);
- локализованное воспаление с шелушением (СД)
- выраженное воспаление (АД, ПС)
- фолликулярные папулы и пустулы (МФ, акне, розацеа).

Клинические проявления малассезиозов зависят от интенсивности потоотделения и локализации. Виды МС, находимые при разных заболеваниях, неодинаковы, что зависит также от возраста и географического положения. *M. furfur*, *M. globosa* и *M. sympodialis* наиболее важны в этиологии ОЛ и СД. В Иране, например, при ОЛ доминировала *M. globosa*, что связывают с особенностями климата, т.к. сходные результаты получили в Греции, Италии, Турции и Индии

[34]. В Канаде при ОЛ преобладает *M. sympodialis* [35], в Индонезии чаще встречается *M. furfur* [36].

#### Обнаружение МС

До последнего времени для обнаружения МС применялись посевы на среды с добавлением липидов, однако, МС привередливы *in vitro*, многие микроорганизмы не выживают на используемых средах, трудны их изоляция, культивирование и идентификация [32]. Настоящий переворот совершили метагеномные исследования, пока не вошедшие в клиническую практику, но позволившие решить немало научных проблем. При обычном соскобе с поверхности пораженной кожи редко удается выявить мицелий МС, так из 189 пациентов с СД при микроскопическом исследовании соскобов с волосистой части головы мицелий МС найден только у 26 (13,8%) [37].

При атопическом дерматите используют сывороточные тесты (определение специфического IgE), а также кожные тесты.

В сложных случаях проводится гистологическое исследование, при этом проводят PAS-реакцию, выявляющую наличие грибов в сально-волосных фолликулах.

Рассмотрим значение МС при некоторых дерматозах.

#### Атопический дерматит

В настоящее время не остается сомнений, что МС играет определенную роль при АД. Грибок взаимодействует с иммунной системой, сенсибилизация к МС коррелирует с активностью АД. У некоторых пациентов лечение противогрибковыми препаратами оказывается эффективным [38]. У здоровых людей сенсибилизации к МС не выявляется, в то время как при АД, как показывают аппликационные и уколочные кожные тесты, а также определение специфических IgE антител, имеется сенсибилизация к этому грибку [39]. Вместе с тем, уровень и частота сенсибилизации у детей ниже по сравнению со взрослыми и нет корреляции с тяжестью заболевания, что может быть связано с плохими условиями для роста МС, в частности, малым выделением кожного сала [38].

Около 50% взрослых пациентов с АД имеют IgE и/или Т-клеточную реактивность к МС. Выделено 11 аллергенов МС. Клетки *M. sympodialis* продуцируют, экспрессируют и выделяют аллергены более активно, если культивируются при более высокой рН. Это предполагает, что нарушение эпидермального барьера при АД может быть средовым фактором, усиливающим

выделение аллергенов, что вносит вклад в воспаление [40]. Кроме того, МС могут активировать тучные клетки и таким образом усиливать воспаление [40].

Численность дрожжевой флоры, выделенной с пораженной кожи верхней части тела больных АД, как правило, выше на один-три порядка по сравнению с таковой в пробах, полученных от здоровых пациентов, а также с непораженных участков кожи. В среднем, численность *Malassezia* составляла 104–105 КОЕ/см<sup>2</sup> у больных и 102 КОЕ/см<sup>2</sup> у здоровых [41]. Среди МС у детей с АД доминировала *M. sympodialis*, которую выявляли у 57–71% детей. При тяжелой форме АД увеличивается количество пациентов с колонизацией кожи 2–3 видами МС. Присутствие антител IgE к МС предвещает тяжелое течение заболевания [42].

Предлагаемая схема патогенеза: увеличение рН способствует выделению аллергенов МС. Аллергены, возможно, вместе с клетками МС проникают в кожу через нарушенный эпидермальный барьер, распознаются toll-like receptor 2 (TLR2), экспрессированными на кератиноцитах и дендритических клетках, что приводит к выделению провоспалительных цитокинов. Вырабатываются IgE-специфические антитела против компонентов МС через Т-клеточную активацию В-лимфоцитов. Антитела вносят вклад в воспаление через тучные клетки. Наконец, аутореактивные Т-лимфоциты могут перекрестно реагировать с грибковой и человеческой магний-зависимой супероксид дисмутазой и поддерживать воспаление в коже. [38]. Взаимодействие между клетками может быть обусловлено иммуногенными белками МС, которые могут выделяться в нановезикулах.

Данные об эффективности лечения противогрибковыми препаратами АД противоречивы. Нельзя забывать, что азольные антимикотики (кетконазол и итраконазол) обладают противовоспалительными свойствами. [43]. Характерными чертами присутствия МС при АД являются:

- связь обострений с употреблением продуктов, способствующих брожению и содержащих дрожжи (мучные изделия, содержащие пекарские дрожжи, пиво, квас, шампанское, вино, консервированные соки, овощные консервы), а также легкоусваиваемых углеводов, в том числе сахара [41];
- поражение преимущественно себорейных зон (волосистая часть головы, лицо, верхняя часть туловища);

- низкий терапевтический эффект от антигистаминных препаратов и топических кортикостероидов;
- улучшение от терапии антимикотическими препаратами.

Более частое выявление МС у больных с поражением в/ч головы и лица, возможно, связано с более активным салоотделением в этих зонах, а также с сопутствующим себорейным дерматитом.

Лечение: системные противогрибковые средства короткими курсами во время обострения, наружные противогрибковые средства, применение для мытья волос и тела шампуней с кетоконазолом, дегтем, цинка пиритионом. Имеются данные, что ингибиторы кальциневрина (пимекролимус и такролимус) действуют также на кальциневрин малассезии, оказывая противогрибковое действие [44].

### Псориаз

Предполагается, что *M. furfur* может индуцировать повышенную продукцию молекул, принимающих участие в миграции клеток и гиперпролиферации, способствуя обострению псориаза [45]. В исследованиях японских ученых *M. restricta* была доминирующим видом в чешуйках у больных псориазом, второй по частоте (в 5 раз реже) была *M. globosa* [46]. В Иране *M. globosa* была самой частой (в контрольной группе также), но *M. furfur* и *M. restricta* выявлялись в 2 раза чаще, чем в контроле. Учитывая, что секреция липаз *M. furfur* выше, чем другими видами МС, ферментативное высвобождение арахидоновой кислоты и ее метаболитов может усиливать воспалительные и гиперпролиферативные изменения при псориазе [47].

### Малассезия-фолликулит (МФ)

Мужчины болеют значительно чаще женщин. МФ. Поражаются участки кожи с наиболее высокой активностью сальных желез – верхняя часть туловища, надплечья, реже лицо. У пациентов в 70% случаев наблюдается умеренный зуд [48]. МФ обычно встречается у лиц в состояниях иммуносупрессии, получавших лечение ГКС или иммуносупрессантами, после химиотерапии, пересадки костного мозга и с сахарным диабетом. Заболевание развивается в летнее время чаще в тропическом климате, имеет значение закрытая одежда, высокая физическая активность и повышенное потоотделение. Могут иметь значение такие факторы, как системное и местное применение ГКС, тетрациклинов и других антибиотиков, сахарный диабет, синдром Иценко-Кушинга. Наиболее часто

обнаруживают *M. restricta* и *M. globosa* [49]. МФ очень сходен с акне, т.к. основными проявлениями обоих заболеваний являются фолликулярные папулы и пустулы. МФ можно отличить по преимущественному расположению высыпаний на туловище, зуду и отсутствию комедонов. Диагностика МФ – клиническая картина, микроскопия соскоба, и ответ на противогрибковую терапию. В сложных случаях проводят гистологическое исследование (имеет значение PAS-реакция, выявляющая грибы в СВФ) [50]. Некоторые случаи МФ поддаются лечению наружными противогрибковыми средствами, однако, в большинстве могут потребоваться системные препараты.

### Угри

МС-ассоциированное акне характеризуется летними обострениями. *M. restricta* доминирует при акне, реже находят *M. globosa*. Роль МС при акне остается неясной. МФ и акне могут существовать одновременно, предположительно, при глубоко расположенных высыпаниях. МС при акне выявляют реже, чем в контроле, возможно, из-за бурного размножения *P.acnes*. Статистически достоверные отличия по наличию МС были найдены между больными акне и здоровыми в группе 20-40 лет [51]. Описаны хорошие результаты лечения системными противогрибковыми средствами подростков и взрослых с акне, у которых находили МС [52, 33].

### Общие подходы к лечению кожных заболеваний, связанных с малассезией

Цель лечения – контроль популяции МС, а не эрадикация, так как МС в здоровой коже – важный участник микробиома.

При ограниченном поражении кожи применяются местные противогрибковые средства, при диссеминированном – системные пероральные.

Ингибиторы кальциневрина (такролимус и пимекролимус) могут ингибировать кальциневрин в клетках грибов и таким образом, проявлять противогрибковую активность. Итраконазол и кетоконазол с ингибиторами кальциневрина действуют, как синергисты. К такой комбинации не обнаружено резистентности МС [44]. Активный компонент многих шампуней и наружных противогрибковых средств – цинка пиритион, повышает уровень цинка и меди в клетках, что ингибирует рост грибов через Fe-S кластер-содержащие ферменты. Уровень меди также может возрастать в фагосомах макрофагов, увеличивая их фунгицидную активность. [53].

При АД значительное улучшение достигалось уже через 1 неделю перорального приема итраконазола по 200 мг ежедневно [54], однако, для полного исчезновения симптомов в области головы и шеи при АД требовалось длительное назначение азолов (около 8 мес.) [55].

К настоящему времени описан феномен резистентности к противогрибковым средствам. Чтобы избежать их повторного назначения, разрабатываются новые лекарственные препараты.

Для профилактики и лечения кожных болезней, осложненных МС, очень важно восстановить эпидермальный барьер, поэтому необходимой частью терапии становятся средства и правила ухода за кожей.

## Литература

1. Faergemann J. The role of the *Malassezia* yeasts in skin diseases. *Mikol. Lek.* 2004; 11 (2): 129-132.
2. Renker C., Alpei J., Buscot F. Soil nematodes associated with the mammal pathogenic fungal genus *Malassezia* (Basidiomycota: Ustilaginomycetes) in Central European forests. *Biol Fertil Soils* 2003. 37: 70–72.
3. Gao Z., Li B., Zheng C., Wang G. Molecular detection of fungal communities in the Hawaiian marine sponges *Suberites zeteki* and *Mycale armata*. *Appl Environ Microbiol.* 2008. 74: 6091–6101.
4. Adams R.I., Miletto M., Taylor J.W., Bruns T.D. The diversity and distribution of fungi on residential surfaces. *PLoS One.* 2013 Nov 1;8(11):e78866.
5. Gao Z., Perez-Perez G.I., Chen Y., Blaser M.J. Quantitation of major human cutaneous bacterial and fungal populations. *J Clin Microbiol.* 2010;48:3575–3581.
6. Oh J., Byrd A.L., Deming C., Conlan S., Kong H.H., Segre J.A. Biogeography and individuality shape function in the human skin metagenome. *Nature.* 2014;514:59–64.
7. Findley K, Oh J, Yang J, Conlan S, Deming C, Meyer JA, Schoenfeld D, Nomicos E, Park M; NIH Intramural Sequencing Center Comparative Sequencing Program, Kong HH, Segre JA. Topographic diversity of fungal and bacterial communities in human skin. *Nature.* 2013;498:367–370.
8. Gaitanis G., Magiatis P., Hantschke M., Bassukas I.D., Velegaki A. The *Malassezia* genus in skin and systemic diseases. *Clin. Microbiol. Rev.* 2012;25:106–141.
9. Giusiano G., Sosa Mde L., Rojas F., Vanacore S.T., Mangiaterra M. Prevalence of *Malassezia* species in pityriasis versicolor lesions in northeast Argentina. *Rev Iberoam Micol* 2010; 27: 71–74.
10. Jagielski T., Rup E., Ziółkowska A., Roeske K., Macura A.B., Bielecki J. Distribution of *Malassezia* species on the skin of

- patients with atopic dermatitis, psoriasis, and healthy volunteers assessed by conventional and molecular identification methods. *BMC Dermatol.* 2014; 14: 3.
11. Prohic A., Simic D., Sadikovic T.J., Krupalija-Fazlic M. Distribution of Malassezia species on healthy human skin in Bosnia and Herzegovina: correlation with body part, age and gender. *Iran J Microbiol.* 2014 Aug;6(4):253-62.
  12. Gupta A.K., Kohli Y. Prevalence of Malassezia species on various body sites in clinically healthy subjects representing different age groups. *Med. Mycol.* 2004;42:35-42.
  13. Kim S.C., Kim H.U. The distribution of Malassezia species on the normal human skin according to body region. *Korean J Med Mycol.* 2000;5:120-128.
  14. Арзумян В.Г., Мокроносова М.А., Гервазиева В.Б. Дрожжеподобные грибы рода Malassezia (Pityrosporum). Вестник Российской Академии медицинских наук. 1998. Вып. 5, С. 44-47.
  15. Lee Y.W., Byun H.J., Kim B.J., Kim D.H., Lim Y.Y., Lee J.W., Kim M.N., Kim D., Chun Y.J., Mun S.K., Kim C.W., Kim S.E., Hwang J.S. Distribution of Malassezia species on the scalp in Korean seborrheic dermatitis patients. *Ann Dermatol.* 2011;23:156-161.
  16. Gaitanis G., Velegriaki A., Alexopoulos E.C., Chasapi V., Tsigonia A., Katsambas A. Distribution of Malassezia species in pityriasis versicolor and seborrheic dermatitis in Greece. Typing of the major pityriasis versicolor isolate M. globosa. *Br J Dermatol.* 2006 May; 154(5):854-9.
  17. Xu J., Saunders C.W., Hu P., Grant R.A., Boekhout T., Kuramae E.E., Kronstad J.W., Deangelis Y.M., Reeder N.L., Johnstone K.R., Leland M., Fieno A.M., Begley W.M., Sun Y., Lacey M.P., Chaudhary T., Keough T., Chu L., Sears R., Yuan B., Dawson T.L. Jr. Dandruff-associated Malassezia genomes reveal convergent and divergent virulence traits shared with plant and human fungal pathogens. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104:18730-18735.
  18. Chen T-A., Hill P.B. The biology of Malassezia organisms and their ability to induce immune responses and skin disease. *Vet Dermatol.* 2005;16:4-26.
  19. Gaitanis G., Magiatis P., Stathopoulou K., Bassukas I.D., Alexopoulos E.C., Velegriaki A., Skaltsounis A.L. AhR ligands, malassezin, and indolo [3,2-b] carbazole are selectively produced by Malassezia furfur strains isolated from seborrheic dermatitis. *J Invest Dermatol.* 2008;128: 1620-1625.
  20. Hort W., Mayser P. Malassezia virulence determinants. *Curr Opin Infect Dis.* 2011;24:100-105.
  21. Velegriaki A., Cafarchia C., Gaitanis G., Iatta R., Boekhout T. Malassezia infections in humans and animals: pathophysiology, detection, and treatment. *PLoS Pathog.* 2015 Jan 8;11(1):e1004523. doi: 10.1371/journal.ppat.1004523. eCollection 2015
  22. Velegriaki A., Cafarchia C., Gaitanis G., Iatta R., Boekhout T. Malassezia infections in humans and animals: pathophysiology, detection, and treatment. *PLoS Pathog.* 2015 January; 11(1): e1004523. Published online 2015 January 8.
  23. Bhattacharyya T., Edward M., Cordery C. Colonization of living skin equivalents by Malassezia furfur. *Medical Mycology.* 1998; 36: 15-19.
  24. Chowdhary A., Randhawa H., Sharma S., Brandt M., Kumar S. Malassezia furfur in a case of onychomycosis: colonizer or etiologic agent? *Med. Mycol.* 2005; 43(1): 87-90.
  25. Ashbee H., Evans E. Immunology of diseases associated with Malassezia species. *Clin. Microbiol. Rev.* 2002;15 (1): 21-57.
  26. Gehrman U., Qazi K.R., Johansson C., Hulthenby K., Karlsson M., Lundeberg L., Gabrielsson S., Scheynius A. Nanovesicles from Malassezia sympodialis and host exosomes induce cytokine responses – novel mechanisms for host-microbe interactions in atopic eczema. *PLoS ONE.* 2011;6:e21480.
  27. Феофилова Е. Межклеточные взаимодействия в микробных популяциях как основа современной биотехнологии. В кн.: Успехи медицинской микологии. - М.: Национальная академия микологии, 2005, т. 5, с. 231-232.
  28. Faergemann J. Atopic Dermatitis and Fungi. *J Clin Microbiol Rev.* 2002 Oct; 15(4): 545-563.
  29. Thayikkannu A.B, Kindo A.J., Veeraraghavan M. Malassezia—Can it be Ignored? *Indian J Dermatol.* 2015 Jul-Aug; 60(4): 332-339.
  30. Овчинников Р.С. Грибы рода Malassezia в заболеваниях животных: биология, экология, патогенез, предрасполагающие факторы *VetPharma* 2013.- №1, <http://vetpharma.org/articles/70/4683/>
  31. Iatta R., Cafarchia C., Cuna T., Montagna O., Laforgia N., Gentile O., Rizzo A., Boekhout T., Otranto D., Montagna M.T. Bloodstream infections by Malassezia and Candida species in critical care patients. *Med Mycol.* 2014;52: 264-269.
  32. Gupta A.K., Batra R., Bluhm R., Boekhout T., Dawson T.L., Jr. Skin diseases associated with Malassezia species. *J Am Acad Dermatol.* 2004;51:785-798.
  33. Danby F.W. Acne : causes and practical management. Ed. Wiley J& Sons, Ltd. 2015, 222 p.
  34. Zeinali E., Sadeghi G., Yazdinia F., Shams-Ghahfarokhi M., Razzaghi-Abyaneh M. Clinical and epidemiological features of the genus Malassezia in Iran. *Iran J Microbiol.* 2014 Oct; 6(5): 354-360.
  35. Gupta A.K., Kohli Y., Summerbell R.C., Faergemann J. Quantitative culture of Malassezia species from different body sites of individuals with or without dermatoses. *J Med Mycol.* 2001 Jun; 39(3):243-51.
  36. Krisanty R.I., Bramono K. Identification of Malassezia species from pityriasis versicolor in Indonesia and its relationship with clinical characteristics. *Made Wisnu I Mycoses.* 2009 May; 52(3):257-62.
  37. Калинина О.В., Евстафьев В.В., Альбанова В.И. Терапия себорейного дерматита волосистой части головы //Российский журнал кожных и венерических болезней 2014. - №2. - с.48-53.
  38. Glatz M., Bosshard P.P., Hoetzenecker W., Schmid-Grendelmeier P. The Role of Malassezia spp. in Atopic Dermatitis. *J Clin Med.* 2015 May 29;4(6):1217-28.
  39. Johansson C., Tengvall Linder M., Aalberse R.C., Scheynius A. Elevated levels of IgG and IgG4 to Malassezia allergens in atopic eczema patients with IgE reactivity to Malassezia. *Int Arch Allergy Immunol.* 2004 Oct;135(2):93-100.
  40. Selander C., Engblom C., Nilsson G., Scheynius A., Andersson C.L. TLR2/MyD88-dependent and -independent activation of mast cell IgE responses by the skin commensal yeast Malassezia sympodialis. *J Immunol.* 2009 Apr 1;182(7):4208-16.
  41. Мокроносова М.А. Аллергия на дрожжи рода Malassezia у больных атопическим дерматитом. *Лечащий врач* 2009;4:20.
  42. Мокроносова М.А., Турлапова Е.В., Глушакова А.М., Пампура А.Н., Желтикова Т.М. Клиническое значение IgE к Malassezia у детей с атопическим дерматитом. *Российский аллергологический журнал* 2015;6:34-38.
  43. Kanda N., Enomoto U., Watanabe S. Anti-mycotics suppress interleukin-4 and interleukin-5 production in anti-CD3 plus anti-CD28-stimulated T cells from patients with atopic dermatitis. *J. Investig. Dermatol.* 2001;117:1635-1646.
  44. Sugita T., Tajima M., Ito T., Saito M., Tsuboi R., Nishikawa A. Antifungal activities of tacrolimus and azole agents against the eleven currently accepted Malassezia species. *J Clin Microbiol.* 2005 Jun; 43(6):2824-2829.
  45. Baroni A., Paoletti I., Ruocco E., Agozzino M., Tufano M.A., Donnarumma G. Possible role of Malassezia furfur in psoriasis: modulation of TGF-beta1, integrin, and HSP70 expression in human keratinocytes and in the skin of psoriasis-affected patients. *J Cut Pathol.* 2004;31:35-42.

46. Takahata Y., Sugita T., Hiruma M., Muto M. Quantitative analysis of *Malassezia* in the scale of patients with psoriasis using a real-time polymerase chain reaction assay. *Br J Dermatol*. 2007;157:670–673.
47. Zomorodian K., Mirhendi H., Tarazooie B., Zeraati H., Hallaji Z., Balighi K. Distribution of *Malassezia* species in patients with psoriasis and healthy individuals in Tehran. *J Cutan Pathol*. 2008;35:1027–1031.
48. Lévy A., Feuilhade de Chauvin M., Dubertret L., Morel P., Flageul B. *Malassezia* folliculitis: characteristics and therapeutic response in 26 patients. *Ann Dermatol Venereol*. 2007 Nov;134(11):823–8.
49. Ko J.H., Lee Y.W., Choe Y.B., Ahn K.J. Epidemiologic study of *Malassezia* yeasts in patients with *Malassezia* folliculitis by 26S rDNA PCR-RFLP analysis. *Ann Dermatol*. 2011;23:177–184.
50. Song H.S., Kim S.K., Kim Y.C. Comparison between *Malassezia* Folliculitis and Non-*Malassezia* Folliculitis. *Ann Dermatol*. 2014 Oct;26(5):598–602.
51. Song Y.C., Hahn H.J., Kim J.Y., Ko J.H., Lee Y.W., Choe Y.B., Ahn K.J. Epidemiologic Study of *Malassezia* Yeasts in Acne Patients by Analysis of 26S rDNA PCR-RFLP. *Ann Dermatol*. 2011 Aug; 23(3): 321–328.
52. Ayers K., Sweeney S.M., Wiss K. *Pityrosporum* folliculitis: diagnosis and management in 6 female adolescents with acne vulgaris. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2005;159:64–67.
53. Reeder N.L., Kaplan J., Xu J., Youngquist R.S., Wallace J., Hu P., Juhlin K.D., Schwartz J.R., Grant R.A., Fieno A., Nemeth S., Reichling T., Tiesman J.P., Mills T., Steinke M., Wang S.L., Saunders C.W. Zinc pyrithione inhibits yeast growth through copper influx and inactivation of iron-sulfur proteins. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55:5753–5760.
54. Svejgaard E., Larsen P., Deleuran M., Ternowitz T., Roed-Petersen J., Nilsson J. Treatment of head and neck dermatitis comparing itraconazole 200 mg and 400 mg daily for 1 week with placebo. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2004 Jul;18(4):445–9.
55. Kaffenberger B.H., Mathis J., Zirwas M.J. A retrospective descriptive study of oral azole antifungal agents in patients with patch test-negative head and neck predominant atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2014;71: 480–483.

#### Сведения об авторе

Альбанова Вера Игоревна, профессор кафедры кожных и венерических болезней ИПО ПМГМУ им. И.М.Сеченова, доцент. Адрес для переписки: г. Москва, ул. Кастанаевская, д.60, кв. 61, e-mail: albanova@ Rambler.ru, телефон 8925-528-85-90.

Поступила 4.04.2017 г.