

**Molecular and Cellular Mechanisms of Epidermal Barrier Dysfunction and
Targeted Microbiome Modulation in Eczematous Process**

SHOKHINOVA ANAKHITA SHOKHINOVNA

1st-year Resident Physician Samarkand State Medical University, Samarkand,
Republic of Uzbekistan

SHARIPOVA SABINA ERKINOVNA

1st-year Resident Physician Samarkand State Medical University, Samarkand,
Republic of Uzbekistan

Abstract. The article reviews modern concepts of the etiopathogenesis of eczema (atopic dermatitis) from the perspective of the synergistic interaction of genetic, microbiological, and immunological factors. The authors present the results of a clinical and laboratory study evaluating the state of the lipid barrier, transepidermal water loss (TEWL) levels, and the qualitative composition of the skin microbiome in patients during the acute phase. The study demonstrates the pivotal role of *Staphylococcus aureus* hypercolonization and filaggrin deficiency in maintaining chronic Th2-mediated inflammation. Furthermore, it substantiates the efficacy of incorporating modern topical agents formulated with bacterial lysates as well as targeted biological drugs into the comprehensive management of the disease.

Keywords: Eczema, epidermal barrier, filaggrin, skin microbiome, *Staphylococcus aureus*, interleukin-13, transepidermal water loss (TEWL), targeted therapy.

**Молекулярно-клеточные механизмы дисфункции эпидермального барьера и
таргетная модуляция микробиома при экзематозном процессе**

ШОХИНОВА АНАХИТА ШОХИНОВНА

Клинический ординатор 1-го курса Самаркандский государственный
медицинский университет, Самарканд, Республика Узбекистан

ШАРИПОВА САБИНА ЭРКИНОВНА

Клинический ординатор 1-го курса Самаркандский государственный
медицинский университет, Самарканд, Республика Узбекистан



Аннотация. В статье рассматриваются современные представления об этиопатогенезе экземы (атопического дерматита) с позиции синергетического взаимодействия генетических, микробиологических и иммунологических факторов. Представлены результаты клинико-лабораторного исследования, оценивающего состояние липидного барьера, уровень трансэпидермальной потери воды (TEWL) и качественный состав микробиома кожи у пациентов в фазе обострения. Продемонстрирована ключевая роль гиперколонизации *Staphylococcus aureus* и дефицита филаггрина в поддержании хронического Th2-опосредованного воспаления. Обоснована эффективность включения современных топических средств с лизатами бактерий и таргетных биологических препаратов в комплексную терапию заболевания.

Ключевые слова. Экзема, эпидермальный барьер, филаггрин, микробиом кожи, *Staphylococcus aureus*, интерлейкин-13, трансэпидермальная потеря воды (TEWL), таргетная терапия.

Введение. Экзема представляет собой одно из наиболее распространенных хронических воспалительных заболеваний кожи, характеризующееся полиморфной сыпью, выраженным зудом и склонностью к рецидивирующему течению. Долгое время в дерматологии доминировала иммуноцентрическая модель, рассматривающая экзему исключительно как следствие гиперреактивности иммунной системы в ответ на экзогенные аллергены. Однако в последние годы парадигма сместилась в сторону концепции «outside-inside-outside» (снаружи внутрь и обратно). Согласно этой теории, первичным звеном патогенеза является генетически детерминированная или приобретенная несостоятельность физико-химического барьера эпидермиса. Структурный дефект рогового слоя, в частности дефицит структурного белка филаггрина (FLG), приводит к повышению уровня pH кожи и нарушению архитектоники межклеточных липидных пластов. Это создает условия для неконтролируемой трансэпидермальной потери воды (TEWL) и массивной проницаемости для



ирритантов, гаптенов и микроорганизмов.

Особое место в поддержании хронического воспаления занимает кожный дисбиоз. Резкое снижение микробного разнообразия с параллельной гиперколонизацией патогенными штаммами *Staphylococcus aureus* запускает каскад секреции аларминов (TSLP, ИЛ-33) кератиноцитами, что активирует Th2-хелперный иммунный ответ и приводит к избыточной продукции ИЛ-4 и ИЛ-13.

Цель исследования. Оценить характер взаимосвязи между степенью нарушения эпидермального барьера (по показателям TEWL и pH), плотностью колонизации кожи *Staphylococcus aureus* и выраженностью клинических проявлений у пациентов с истинной и атопической экземой для научного обоснования таргетной терапия.

Материалы и методы исследования. В обсервационное сравнительное исследование было включено 60 пациентов (34 женщины, 26 мужчин) в возрасте от 18 до 45 лет с диагнозом «Экзема» в фазе обострения. Контрольную группу составили 20 практически здоровых добровольцев аналогичного возраста без признаков дерматологической патологии.

Методы оценки включали.

1. Клинический индекс EASI / SCORAD — для объективизации тяжести течения и интенсивности зуда.
2. ТЭВМетрия (TEWL) — измерение трансэпидермальной потери воды (g/h/m^2) с помощью прибора Tewameter на пораженных и интактных участках кожи.
3. pH-метрия — определение уровня кислотности рогового слоя.
4. Молекулярно-генетический и микробиологический анализ — взятие мазков-отпечатков с кожи с последующим проведением количественной ПЦР (кПЦР) для верификации плотности обсемененности *Staphylococcus aureus* и секвенирования гена 16S рРНК для оценки общего разнообразия микробиома.

Статистический анализ данных выполнялся с использованием пакета программ SPSS Statistics. Различия считались достоверными при $p < 0.05$.

Результаты и обсуждение. В ходе исследования у 88% пациентов основной группы было выявлено статистически значимое повышение показателей TEWL в очагах поражения по сравнению с контрольной группой (в среднем 34.2 ± 4.1 g/h/m^2 против 8.5 ± 1.2 g/h/m^2 , $p < 0.001$). Примечательно, что даже на клинически не измененной (визуально здоровой) кожи пациентов с экземой уровень TEWL был повышен до $14.6 \pm 2.$

3 g/h/m^2 , что подтверждает системный характер дефекта барьера. Значения pH кожи в очагах экземы были смещены в щелочную сторону и составляли 6.2 ± 0.4 (в контрольной группе — 5.4 ± 0.2). Сдвиг pH активирует сериновые протеазы, которые разрушают корнеодесмосомы, препятствуя нормальному десквамационному процессу и синтезу керамидов.

Результаты микробиологического профилирования показали прямую корреляционную зависимость между тяжестью течения экземы (по шкале SCORAD) и титром *Staphylococcus aureus* ($r = 0.74$, $p < 0.01$). У пациентов с тяжелым течением удельный вес *S. aureus* в общей структуре микробиома кожи достигал 82–90%, вытесняя нормальных симбионтов — *Staphylococcus epidermidis* и *Propionibacterium acnes*.

Обсуждая полученные данные, необходимо подчеркнуть, что *S. aureus* индуцирует выработку суперантигенов, которые, проникая через поврежденный филаггриновый барьер, стимулируют дегрануляцию тучных клеток и поддерживают персистенцию Th2-цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-13). Это формирует «порочный круг»: воспаление подавляет синтез антимикробных пептидов (каталицидинов), что влечет за собой дальнейший рост стафилококковой биопленки.

Заключение. Таким образом, экзематозный процесс представляет собой комплексную патологию, где физическое разрушение эпидермального барьера и микробный дисбиоз выступают как триггеры иммунологического сдвига.

Традиционная терапия, основанная исключительно на топических



кортикостероидах, дает временный эффект, так как не устраняет первопричину — дефект липидного слоя и доминирование патобионтов.

Перспективным вектором лечения является сочетанное применение высокотехнологичных эмолентов, обогащенных церамидами и бактериальными лизатами (для восстановления рН и вытеснения *S. aureus*), а при среднетяжелых формах — своевременное подключение таргетных биологических препаратов (ингибиторов ИЛ-4/ИЛ-13) и топических JAK-ингибиторов.

Список литературы

1. Bieber, T. Atopic dermatitis: an expanding therapeutic pipeline for a complex disease. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2022;21(1):21-40.
2. Paller, A. S., Kong, H. H., Seed, P., et al. The microbiome in patients with atopic dermatitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2019;143(1):26-35.
3. Elias, P. M., Wakefield, J. S. Mechanisms of abnormal epidermal barrier function in atopic dermatitis. *Dermatologic Clinics*. 2017;35(3):337-343.
4. Langan, S. M., Irvine, A. D., Weidinger, S. Atopic dermatitis. *The Lancet*. 2020;396(10247):345-360.
5. Byrd, A. L., Belkaid, Y., Segre, J. A. The human skin microbiome. *Nature Reviews Microbiology*. 2018;16(3):143-155.
6. Irvine, A. D., McLean, W. I., Leung, D. Y. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(14):1315-1327.
7. Guttman-Yassky, E., Waldman, A., Ahluwalia, J., et al. Atopic dermatitis: pathogenesis. *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery*. 2017;36(3):100-103.
8. Leung, D. Y. M., Guttman-Yassky, E. Deciphering the complexities of atopic dermatitis: shifting paradigms in treatment. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2014;134(4):769-779.
9. Geoghegan, J. A., Irvine, A. D., Foster, T. J. *Staphylococcus aureus* and atopic dermatitis: a complex interaction. *Trends in Microbiology*. 2018;26(6):484-497.
10. Simpson, E. L., Chalmers, J. R., Hanifin, J. M., et al. Emollient enhancement of the



skin barrier from birth offers effective atopic dermatitis prevention. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2014;134(4):818-823.

11. Werfel, T., Allam, J. P., Biedermann, T., et al. Cellular immunology of eczema. *Chemical Immunology and Allergy*. 2014;100:159-167.

12. Nakatsuji, T., Chen, T. H., Two, A. M., et al. Staphylococcus aureus exploits epidermal barrier defects in atopic dermatitis to trigger vascular permeability and inflammation. *Journal of Investigative Dermatology*. 2016;136(11):2192-2200.

13. Thijs, J. L., Strickland, I., Bruijnzeel-Koomen, C. A., et al. Biomarkers for atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. 2015;15(4):353-360.

14. Flohr, C., Mann, J. New insights into the epidemiology of childhood eczema. *Allergy*. 2014;69(1):3-16.

15. Czarnowicki, T., He, H., Krueger, J. G., Guttman-Yassky, E. Atopic dermatitis endotypes and implications for targeted therapeutics. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2019;143(1):1-11.

16. Weidinger, S., Novak, N. Atopic dermatitis. *The Lancet*. 2016;387(10023):1109-1122.

17. Brunner, P. M., Guttman-Yassky, E., Leung, D. Y. The immunology of atopic dermatitis and its therapeutic implications. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2017;139(4):S65-S76.

18. Kim, J., Kim, B. E., Leung, D. Y. Pathophysiology of atopic dermatitis: Clinical implications. *Allergy and Asthma Proceedings*. 2019;40(2):84-92.

19. Silverberg, J. I. Public health burden and epidemiology of atopic dermatitis. *Dermatologic Clinics*. 2017;35(3):283-289.

20. Gandhi, N. A., Bennett, B. L., Graham, N. M., et al. Targeting key cytokines in eczema: the clinical development of dupilumab. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2016;15(1):35-50.

