

Патогенез себорейного дерматита: современное представление

М.А. Сергеева^{1,2}, Е.В. Сорокина¹, В.Г. Арзуманян¹

¹ НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва

² Научно-исследовательский центр «Клиника дерматологии», Москва

The pathogenesis of seborrheic dermatitis: a modern outlook

M.A. Sergeeva^{1,2}, E.V. Sorokina¹, V.G. Arzumanian¹

¹ Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera, Moscow, Russia

² Central Research Dermatology Clinic, Moscow, Russia

Аннотация

Современные данные указывают на то, что в основе патологических изменений при себорейном дерматите различные механизмы и факторы: генетические, иммунные, экзогенные, связанные с нарушениями микробиома и течением коморбидных заболеваний.

В настоящей статье представлены и обобщены новые сведения и результаты исследований, позволяющие сформировать актуальное представление о себорейном дерматите как сложном и многофакторном заболевании. Дана современная классификация клинических форм себорейного дерматита, охарактеризованы патоморфология, эпидемиология, этиология и патогенез этого заболевания, дана попытка определить роль грибов рода *Malassezia* в развитии патологических изменений кожи при себорейном дерматите.

Описаны различные пути и механизмы развития иммунного ответа на *Malassezia* spp. и их метаболиты.

Перечислены генетические мутации, ассоциированные с риском развития себорейного дерматита.

Приведены сведения о связи себорейного дерматита с заболеваниями других органов и систем, в частности болезнью Паркинсона и прочими неврологическими патологиями, а также иммунодефицитами.

Ключевые слова

Себорейный дерматит, *Malassezia*, микробиом кожи, иммунитет, ВИЧ-инфекция, болезнь Паркинсона.

Введение

Себорейный дерматит – хроническое воспалительное заболевание кожи, характеризующееся рецидивирующим течением, локализацией очагов на участках, богатых сальными железами (волосистой части головы, лице, спине) [1].

Summary

Modern data reflect the complexity of cutaneous pathology in seborrheic dermatitis, a mosaic of various mechanisms and factors including gene expression, immune dysregulation, changes in environment and host microbiome, as well as comorbidities. We discuss current classification of seborrheic dermatitis and variety of its pathomorphologic changes. The data on epidemiology and etiopathogenesis of this skin disease are presented relative to the role of *Malassezia* spp. Various pathways of innate and adaptive immunity, induced by metabolites and pathogen-associated molecular patterns mediate the inflammation process and alteration of epidermal barrier observed in seborrheic dermatitis. There are certain gene mutations associated with seborrheic dermatitis. We explore the links between seborrheic dermatitis and pathology of other organs and systems, e.g. Parkinson's disease and other neurological disorders, as well as immune deficiency. Recent studies enhance our understanding of seborrheic dermatitis as a complex multifactorial disease.

Keywords

Seborrheic dermatitis, *Malassezia*, skin microbiota, host immunity, HIV, Parkinson's disease.

Широкая распространенность дерматоза [1,2], значимое негативное влияние на качество жизни пациентов разных возрастных групп [1,3], массовое использование топических глюкокортикоидов, антимикотиков и антисептиков населением определяют актуальность дальнейших

исследований этиологии и патогенеза себорейного дерматита с целью совершенствования или разработки новых подходов к лечению [2,3,4].

Ряд аспектов этиопатогенеза себорейного дерматита, в частности причины его развития и особенности течения на фоне других заболеваний, изучены недостаточно [2,4,5], в связи с чем ведение пациентов с коморбидностями представляет проблему для врачей разных специальностей [9,10]. Особенную настороженность вызывают ассоциации этого дерматоза с другими системными заболеваниями воспалительной и невоспалительной природы [5,11-15].

В этиопатогенетической концепции себорейного дерматита представляет интерес изучение взаимодействия изменений микробиоты кожи и иммунореактивности макроорганизма [7]. В фокусе исследователей оказываются, главным образом, особенности колонизации кожи микроскопическими грибами рода *Malassezia*, которых принято считать ключевым фактором развития этого заболевания [1,2,5,17].

Клинические формы СД

В клинической практике принято выделять следующие формы СД у взрослых [1]:

- СД волосистой части головы;
- СД лица;
- СД туловища;
- генерализованный СД.

Последняя форма СД, по-видимому, чаще наблюдается у иммунокомпрометированных лиц [2,3].

Патоморфология

Дерматопатологическая картина при СД неспецифична и характеризуется увеличением толщины базального и рогового слоёв эпидермиса [4].

В фазу обострения заболевания в эпидермисе обнаруживается перифолликулярный и периваскулярный лимфогистиоцитарный инфильтрат, часто – спонгиоз и псориазиформная гиперплазия, фолликулярный кератоз, скопление нейтрофилов в устьях фолликулов.

При хронизации СД наблюдается более выраженная псориазиформная гиперплазия эпидермиса, менее выраженный спонгиоз [5].

Эпидемиология

Распространённость СД среди взрослого населения варьируется по данным различных источников. Отечественные авторы оценивают её от 3 до 20% [6,7]. По оценке западных эпидемиологов, СД поражает до 50% взрослого населения [8], другие авторские коллективы указывают, что СД в лёгкой

форме («перхоть») страдает до 20% взрослых [9], однако лёгкое течение, слабая выраженность симптомов не приводят таких больных в кабинет врача.

На конец 2022 года прогнозируется рост заболеваемости СД [10], что некоторые авторы связывают со старением населения.

Согласно действующим клиническим рекомендациям, отмечается несколько возрастных пиков заболеваемости – первый из них в периоде от 3 недель до 3 месяцев, второй – в пубертатном периоде, третий приходится на период с 30 до 60 лет [1]. Некоторые западные авторы выделяют два пика заболеваемости – в младенчестве и в зрелом возрасте [2].

Число больных СД выше среди пациентов с ВИЧ-инфекцией [11] и гепатитом С [12], психическими и неврологическими заболеваниями, в особенности – депрессией, болезнями Паркинсона и Альцгеймера [13,14,15]. Причины подобной статистической зависимости обсуждаются подробнее в настоящей статье.

Некоторыми авторами обсуждается возможность и значимость связи повышенной заболеваемости СД в регионах с холодным или, наоборот, жарким климатом [16].

Этиология

Этиология СД до сих пор неокончательно ясна. Если ранее СД рассматривался как разновидность микоза кожи, вызываемая микроскопическими грибами рода *Malassezia* [17], то сейчас всё больше исследований посвящается генетическим факторам, предрасполагающим к развитию симптомов СД [2,18] – так, Karakadze et al. (2018) сообщают о значимой роли генов ACT1, C5, IKBKG/NEMO, STK4, 2C TCR в развитии иммунного ответа, которым опосредованы изменения кожи при СД, а также о нарушении дифференцировки эпидермиса, его барьерной функции при мутациях в генах ZNF750 и MPZL3 [5].

Обсуждается также возможное влияние аллелей HLA A*32, DQB1*05 и DRB1*01 на способность иммунной системы ограничивать рост и колонизацию кожи грибами *Malassezia* spp. [2].

Роль половых гормонов в этиопатогенезе СД оценивала в экспериментальной работе Z.G.K. Islamoglu: определялся пальцевый индекс (отношение длины указательного и безымянного пальцев руки) у мужчин, больных СД. Пальцевый индекс больных СД в исследовании оказался значимо ниже такового в группе контроля, что может свидетельствовать о более высоком уровне половых гормонов у больных СД, что в свою оче-

редь может обуславливать большую активность сальных желёз и продукцию кожного сала [19].

Патогенез

В современном понимании патогенез СД можно широко охарактеризовать как обусловленный совокупностью генетической предрасположенности к развитию заболевания и повышенной колонизацией кожи участков, богатых сальными фолликулами, микроскопическими грибами рода *Malassezia* [5].

В целом патогенез СД, с учётом всех вышеупомянутых факторов, можно представить в виде схемы (рис. 1), включающей 5 основных фаз:

1. Колонизация кожи, богатой сальными железами, грибами *Malassezia* [20].

По некоторым данным, повышение колонизации кожи «себорейных участков» *Malassezia* spp. обусловлено нарушением состава кожного сала у пациентов с генетической предрасположенностью к СД – так, G. Shamloul et al. [21] сообщают о повышенном и качественно изменённом (с преобладанием триглицеридов,

холестерина) содержании липидов у таких пациентов. Подобные изменения в составе кожного сала приводят к подавлению роста *Cutibacterium acnes* и усилению обсеменённости липофильными *Malassezia* spp. [21].

2. Синтез *Malassezia* липаз и распад липидов кожи с высвобождением свободных жирных кислот и окисленных липидов [20].

При этом *Malassezia* spp. также поглощают некоторые насыщенные жирные кислоты. Оставшиеся модифицированные ненасыщенные жирные кислоты (НЖК), такие как олеиновая, линолевая, арахидоновая кислота, способны раздражать кожу и нарушать кожный барьер, провоцировать развитие каскада воспалительных реакций с повышением уровня натуральных киллеров, CD16+, провоспалительных цитокинов и активации комплемента (см. пункт 3) [5,21,22].

3. Запуск воспалительной реакции, высвобождение провоспалительных цитокинов [23,24].

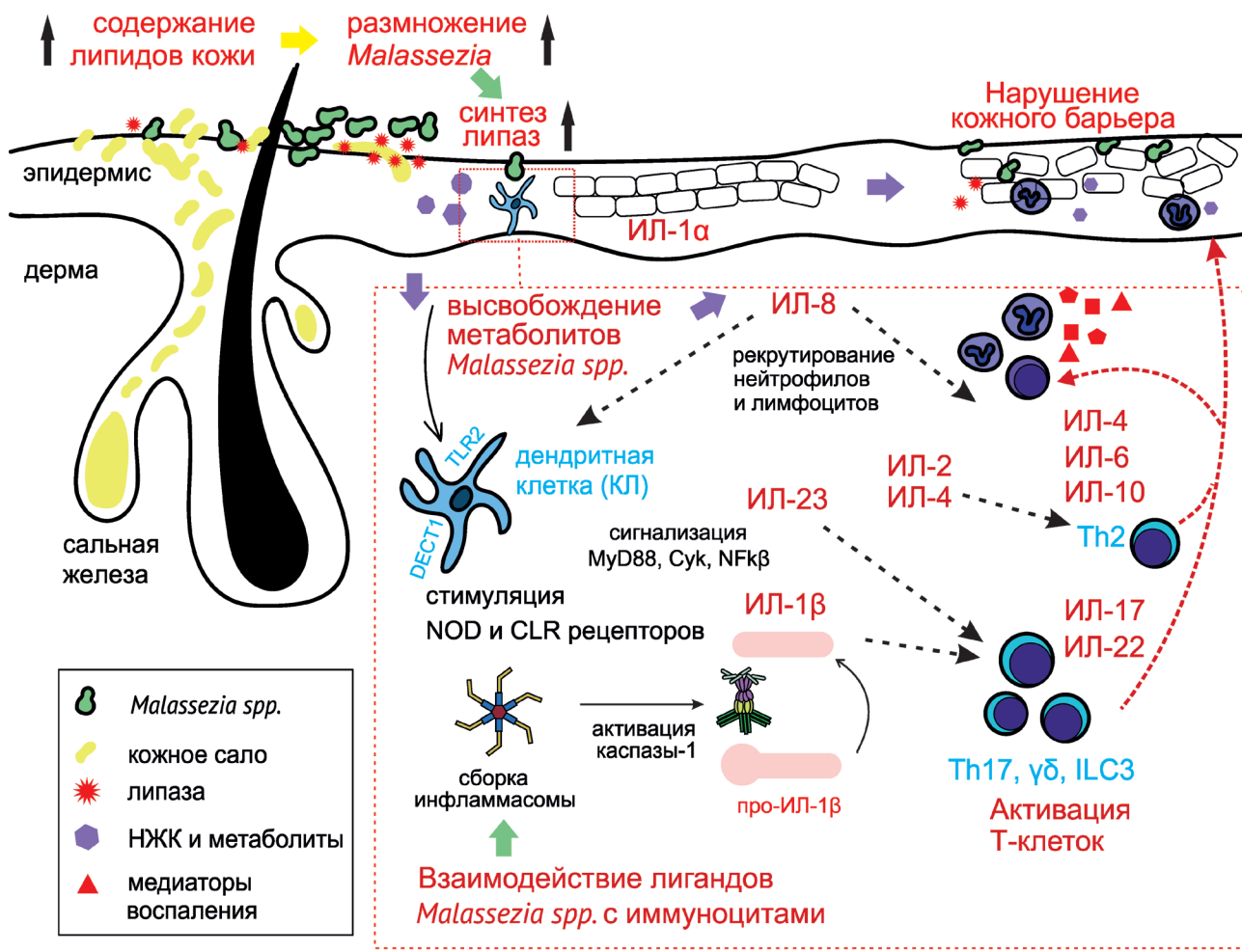


Рис. 1. Патогенез себорейного дерматита

Маркеры воспаления, выявленные в коже больных СД с помощью методов иммуноцитохимического анализа, – IL-1α и IL-1β, IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-12, IFN-γ, TNF-α [2,23,24].

4. Нарушение кожного барьера [23].

Воздействие цитокинов и реакций воспаления на кератиноциты, нарушение целостности эпидермиса на фоне роста *Malassezia* spp. приводит к взаимодействию микробных лигандов с рецепторами дендритных клеток (клетки Лангерганса в эпидермисе), презентации антигена и дифференцировке Th17 с высвобождением IL-17 и IL-22, и запуском нового воспалительного каскада и ещё большему нарушению барьерной функции кожи.

5. Хронизация воспалительного процесса.

Нарушение кожного барьера, запуск воспалительных каскадов приводят к развитию шелушения, эритемы, сопровождающихся зудом – клинических симптомов СД, а продолжение этих циклов – к хронизации процесса.

Также обсуждается роль алиментарных факторов в патогенезе воспалительных заболеваний кожи и сально-волосяных фолликулов. Возможность контроля течения СД с помощью биотина, пробиотиков и коррекции диеты обсуждается в работе М. Маагоуф, однако главное внимание авторы уделяют акне, розацеа и гнойному гидрадениту, а выводы, касающиеся потенциала диетологического лечения СД, представляются сделанными по аналогии, вторичными [7].

Роль колонизации *Malassezia*

Malassezia spp. – условно-патогенные липофильные дрожжеподобные грибы и единственные грибы-комменсалы кожи человека.

Из рода *Malassezia* наиболее значимыми в патогенезе СД являются *M. globosa* и *M. restricta* [25,26,27].

Более века насчитывает история ассоциации проявлений СД с повышенной колонизацией кожи микроскопическими грибами *Malassezia*, споры которых первым обнаружил в соскобах кожи больных L.-C. Malassez [28].

Ранее принято было считать грибки рода *Malassezia* непосредственной этиологической причиной развития СД, который рассматривался как инфекционное, а не мультифакториальное заболевание.

На данный момент мировое научное сообщество отошло от подобной доктрины [5], и комменсалам кожи человека *Malassezia* отводится более скромная роль триггер-фактора для развития воспаления при СД [29] на фоне первичных генетически обусловленных нарушений кожного барьера и иммунной реактивности организма [5].

В пользу значимости *Malassezia* spp. в формировании клинической картины СД свидетельствуют следующие факты:

- доказана связь между повышенной колонизацией кожи *Malassezia* spp. и выраженностью симптомов/тяжестью течения СД [28,30,31,32];
- изучены различные клеточные механизмы, благодаря которым грибки *Malassezia* модулируют иммунный ответ, провоцируют усиление секреции провоспалительных цитокинов, приводя к развёртыванию клинической картины СД (см. раздел «*Malassezia* и иммунитет»);
- доказана эффективность противогрибковых препаратов группы азолов, аллиламинов, препаратов селена и цинка перитиона при СД [8,33,34];
- утилизация грибами рода *Malassezia* кожного сала приводит к высвобождению метаболитов: олеиновой и арахидоновой кислот, приводящих к нарушению дифференцировки эпителия и барьерной функции кожи, а также запуску каскада воспалительных реакций [23,24];
- *Malassezia*-ассоциированные дерматозы, характеризующиеся себореей и воспалительными изменениями кожи, описаны не только у людей [35,36], но и у домашних животных [37] и скота [38], обезьян [39], что свидетельствует о схожем механизме развития подобной СД у человека клинической картины малассезиозов животных.

Malassezia spp. существуют в двух формах – в комменсальной дрожжевой и патогенной мицелиальной, способны к диморфной трансформации в патогенную мицелиальную форму. Тем не менее, от больных с СД наиболее часто выделяют именно комменсальную дрожжевую форму грибка [40].

В 2022 году Li J. и соавт. опубликовали результаты исследования, свидетельствующие о том, что *Malassezia* spp. при СД может обнаруживаться на коже больных и в мицелиальной форме – выделение гиф *Malassezia* spp. коррелировало с тяжестью заболевания [41].

Malassezia и иммунитет

В развитии симптомов СД важная роль отводится иммунным механизмам взаимодействия клеток макроорганизма и *Malassezia* spp.

Иммуногистохимический анализ образцов кожи пациентов с СД показал, что поражённые участки кожи «переключаются» на профиль повышенной иммунореактивности, патоморфологическая картина при СД характеризуется воспалительными изменениями, лимфогистиоцитарной инфильтрацией, паракератозом [5,18].

Под воздействием метаболитов *Malassezia* spp. и ненасыщенных жирных кислот происходит нарушение дифференцировки кератиноцитов и рогового слоя эпидермиса, изменение барьерной функции кожи; одновременно с этим стимуляция кератиноцитов к выработке провоспалительных цитокинов IL-1α, IL-6, IL-8, TNF-α, что поддерживает воспалительный процесс [6].

Предполагается, что НЖК, высвобождаемые в результате жизнедеятельности *Malassezia* spp., индуцируют созревание дендритных клеток с дальнейшей стимуляцией паттерн-распознающего Toll-подобного рецептора-2 и увеличением выделения IL-8 кератиноцитами [18]. IL-8 приводит к миграции нейтрофилов и лимфоцитов, активации NFκB, последующей стимуляции выработки Th2 провоспалительных цитокинов.

Взаимодействие *Malassezia* spp. с клетками эпидермиса предрасположенной к СД кожи также приводит к активации и других паттерн-распознающих – NOD-подобных – рецепторов, в результате чего происходит сборка инфламмосомы NLRP3 – протеинового комплекса, в свою очередь активирующего протеазу каспазу-1 и приводящего к высвобождению мощного провоспалительного цитокина IL-1β [42,43,44,45].

Активация *Malassezia* лектиновых рецепторов С-типа также запускает сборку NLRP3-инфламмосомы с задействованием сигнальных каскадов dectin-1 и Syk и приводит к повышению секреции IL-1β [5,46].

Эти воспалительные каскады приводят к нарушению структурных биомаркеров, определяющих барьерную функцию эпидермиса – кератинов 1, 10 и 11, керамидов и сфинголипидов [23,47].

Известно, что наиболее часто выделяемые от больных СД виды *M. globosa* и *M. restricta* провоцируют более активный иммунный ответ, опосредованный IL-8, чем другие *Malassezia* [42], а вызываемое этими видами подавление секреции IL-1 in vitro, по-видимому, ограничивает выраженность воспалительной реакции при СД, схоже с другими *Malassezia*-ассоциированными дерматозами.

Нарушение дифференцировки и пролиферации кератиноцитов приводит к нарушению целостности эпидермиса на фоне усиления колонизации *Malassezia* spp. Выделяемые *Malassezia* spp. метаболиты – индирубин и индоло[3,2-b] карбазол, стимулируют арил-гидрокарбонный рецептор (AhR), приводят к взаимодействию лигандов *Malassezia* с рецепторами дендритных клеток и дифференцировке Th17 αβ и γδ с дальнейшим выделением IL-17 [48].

В статье Sparber et al. описано повышение уровня секреции провоспалительного цитокина IL-17 в коже, подвергнутой экспозиции *Malassezia* spp., независимо от целостности кожного барьера.

F. Sparber et al. также указывают на роль нейтрофилов и клеток Лангерганса в запуске воспалительных реакций по Th17 пути. Эти клетки в ответ на взаимодействие с лигандами *Malassezia* spp. секретуют IL-23, который в свою очередь запускает дифференцировку Th17 и выработку высоких уровней IL-17.

Wikramanayake et al. впервые описали увеличение количества Т-клеток γδ, экспрессирующих IL-17 у мышей с СД-подобным фенотипом (нока-

ут-линия с «выбитым» геном Mpz13) в первые 5 дней после инокуляции *Malassezia* spp.

Количество дендритных клеток дермы в ответ на *M. pachydermatis* не увеличивалось, и, по-видимому, эти клетки не отвечают за синтез IL-17 [48].

Существуют данные об избыточной продукции гистамина, который накапливается в роговом слое эпидермиса пациентов с СД – подобные изменения могут свидетельствовать о повышенной активности дегрануляции тучных клеток [5].

После лечения СД показатели уровней интерлейкинов, гистамина, кератинов у участников исследования возвращались к нормальным значениям.

Анализ ДНК-микрочипов кожи пациентов с СД выявил аналогичные воспалительные изменения в непораженной коже, а также нарушение регуляции генов, ответственных за метаболизм липидов [49].

Себорейный дерматит и генетика

На данный момент известно 11 генов, мутация в которых приводит или к нарушению иммунного ответа, или к нарушению функции кожного барьера, и, как следствие, развитию СД или СД-подобного фенотипа кожи [18].

В таблице 1 перечислены и описаны основные мутации, играющие роль в нарушении иммунного реагирования на *Malassezia* spp. у взрослых пациентов.

Malassezia, себорейный дерматит и коморбидные заболевания

Доказана связь СД с различными заболеваниями, в том числе болезнью Альцгеймера [15], остеопорозом [50], центральной центробежной рубцовой алопецией [51], гепатитом [12].

Обсуждается возможная связь повышенной колонизации кожи *Malassezia* spp. как таковой с воспалительными заболеваниями кишечника (неспецифический язвенный колит, болезнь Крона) [52] и другими кожными заболеваниями [53,54].

Однако наибольшую накопленную доказательную базу имеет под собой ассоциация СД с ВИЧ и болезнью Паркинсона.

Себорейный дерматит и ВИЧ-инфекция

Заболеваемость СД в популяции ВИЧ-инфицированных лиц варьируется от 20 до 83% [2,3]. Предполагается, что иммунодефицитное состояние приводит к нарушению состава микробиома кожи, повышению колонизации *Malassezia* и развитию воспалительной реакции, приводящей к клиническим проявлениям СД, который протекает более тяжело, с более выраженным шелушением, генерализованным воспалением, в том числе в нетипичных для СД областях; часто СД у ВИЧ-положительных пациентов также

Таблица 1. Генные мутации и дефициты ферментов, приводящие к развитию себорейного дерматита или СД-подобной сыпи

Мутация или дефицит фермента	Эффект мутации
ACT1	Нарушение связывания молекулы-адаптора с рецептором IL-17. Нарушение активации NF-κB. Аномальный иммунный ответ на <i>Malassezia</i> spp.
Биотинидаза IKBKG	Дефицит фермента, снижение уровня биотина для клеточного потребления Нарушение сигналов NF-κB вследствие нарушения регуляторной субъединицы NEMO комплекса IKK
STK4	Нарушение синтеза киназы, необходимой для нормального функционирования лимфоцитов
ZNF750	Нарушение транскрипции и окончательной дифференцировки кератиноцитов

характеризуется резистентностью к препаратам, применяемым в стандартных терапевтических схемах при СД.

Некоторыми авторами ставится под сомнение главенствующая роль колонизации *Malassezia* в патогенезе СД у ВИЧ-инфицированных лиц, поскольку в одном из предшествующих исследований у ВИЧ-положительных пациентов наблюдали ограниченный или отрицательный рост *Malassezia* spp. [55,56,57,58], в то время как у ВИЧ-отрицательных больных СД уровень колонизации кожи себорейных зон *Malassezia* был повышен. Результаты данной работы могут свидетельствовать о большей значимости в патогенезе СД у иммунокомпromетированных лиц иных механизмов, чем у иммунокомпетентных пациентов.

Себорейный дерматит и болезнь Паркинсона

Связь СД с болезнью Паркинсона в последние годы по-прежнему остаётся в фокусе внимания исследователей [59,60].

Заболеваемость СД у пациентов с болезнью Паркинсона составляет 60% [61], причём у больных с паркинсонизмом колонизация *Malassezia* в два раза выше, чем у «здоровых» пациентов с СД. Различные авторы связывают подобные изменения микробиоты кожи себорейных зон у больных паркинсонизмом с избыточной активностью парасимпатической системы и повышенной выработкой кожного сала, неподвижностью мышц лица, приводящей к накоплению кожного сала с последующим увеличением «патогенного потенциала» *Malassezia* spp. [60] в связи с активацией липазы и высвобождением олеиновой кислоты. У пациентов с СД и болезнью Паркинсона с поверхности кожи наиболее часто высевали *M. globosa* – вид *Malassezia*, способный к наиболее активному гидролизу кожного сала [62].

К другим причинам, обуславливающим патогенетическую связь между болезнью Паркинсона и СД, относят повышенный уровень меланоцит-стимулирующего гормона у больных паркинсо-

низмом (терапия леводопой приводит к снижению выработки кожного сала, улучшению течения СД [62,63]), сниженную способность к поддержанию личной гигиены и уходу за кожей.

Некоторыми исследователями обсуждается возможность терапии и СД, и болезни Паркинсона пероральным приёмом каннабиноидов [64]. Подобный подход объясняют тем фактом, что выраженность моторных симптомов болезни Паркинсона прямо коррелирует с колонизацией *Malassezia* [60] – каннабиноиды в свою очередь не только снижают выраженность пролиферации сальных желёз и выработку кожного сала, но и снижают активность и уровень высвобождения провоспалительных цитокинов за счёт активации γ-рецептора, активируемого пролифератором пероксисом, а также за счёт модулирования эндоканнабиноидной системы приводят к уменьшению выраженности моторных нарушений при болезни Паркинсона.

Заключение

На сегодняшний день вектор изучения патогенеза СД сместился в сторону восприятия этого заболевания как мультифакториального.

Современные данные свидетельствуют о том, что воспалительные изменения при СД обусловлены как генетической предрасположенностью пациента, так и колонизацией микроскопическими грибами *Malassezia* spp., нарушениями экспрессии генов и иммунной регуляции, внешними (алиментарными, бытовыми) факторами, течением коморбидных заболеваний.

Несмотря на растущий объём данных о конкретных молекулярных механизмах, лежащих в основе патогенеза СД, на текущий момент по-прежнему не сформировано окончательное понимание полной картины взаимосвязей между различными этиологическими факторами.

Патогенез СД во многих аспектах остаётся «загадкой», оставляющей исследователям поле для дальнейших изысканий.

Литература

1. Клинические рекомендации. Дерматит себорейный. Общероссийская общественная организация «Российское общество дерматовенерологов и косметологов». 2020.
2. Adalsteinsson J.A., Kaushik S., Muzumdar S., Guttman-Yassky E., Ungar J. An update on the microbiology, immunology and genetics of seborrheic dermatitis. *Exp Dermatol.* 2020; 29: 481–489. DOI: 10.1111/exd.14091
3. Полонская А.С., Шагохина Е.А., Круглова Л.С. Себорейный дерматит: современные представления об этиологии, патогенезе и подходах к лечению. *Клиническая дерматология и венерология.* – 2020. – Т. 19, № 4. – С. 451-458. DOI: 10.17116/klinderma202019041451
4. Wikramanayake T.C., Borda L.J., Miteva M., Paus R. Seborrheic dermatitis-Looking beyond Malassezia. *Exp Dermatol.* 2019; 28(9):991-1001. DOI: 10.1111/exd.14006
5. Kaushik S.B., Cerci F.B., Miracle J., Pokharel A., Chen S.C., Chan Y.H., Wilkin A., Yosipovitch G., Chronic pruritus in HIV-positive patients in the southeastern United States: its prevalence and effect on quality of life. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2014, 70, 659. DOI: 10.1016/j.jaad.2013.12.015
6. Теддер Е.И., Кашутин С.Л., Шагров Л.Л., Шутский Н.А., Калмин О.В., Ключарева С.В., Пирятинская В.А. Структурные и морфометрические параметры эпидермиса и дермы при себорейном дерматите и себорейной алопеции. *Морфологические ведомости.* 2018;26(3):23-26. DOI: 10.20340/mv-mn.18(26).03.23-26
7. Maarouf M., Platto J.F., Shi V.Y. The role of nutrition in inflammatory pilosebaceous disorders: Implication of the skin-gut axis. *Australas J Dermatol.* 2019; 60(2):e90-e98. doi:10.1111/ajd.12909
8. Borda L.J., Wikramanayake T.C. Seborrheic Dermatitis and Dandruff: A Comprehensive Review. *Journal of clinical and investigative dermatology.* 2015; vol. 3: 2. doi:10.13188/2373-1044.1000019
9. Choeng W.K., Yeung C.K., Torsekar R.G., et al. Treatment of seborrheic dermatitis in Asia: a consensus guide. *Skin Appendage Disord.* 2015; 1:187–96. doi:10.1159/000444682
10. Sowell J., Pena S.M., Elewski B.E. Seborrheic Dermatitis in Older Adults: Pathogenesis and Treatment Options. *Drugs Aging.* 2022; 39(5):315-321. doi:10.1007/s40266-022-00930-5
11. Chatzikokkinou P., Sotiropoulos K., Katoulis A., et al. Seborrheic dermatitis – an early and common skin manifestation in HIV patients. *ActaDermatovenerolCroat ADC.* 2008;16(4):226–230. PMID: 19111149
12. Cribier B., Samain F., Vetter D., et al. Systematic cutaneous examination in hepatitis C virus infected patients. *Acta Derm Venereol.* 1998;78(5):355–357. doi:10.1080/000155598443051
13. Tomic S., Kuric I., Kuric T.G., et al. Seborrheic Dermatitis Is Related to Motor Symptoms in Parkinson's Disease. *J Clin Neurol.* 2022; 18(6):628-634. doi:10.3988/jcn.2022.18.6.628
14. Fernández-Espejo E. Microorganisms associated with increased risk of Parkinson's disease. *Neurologia (Engl Ed).* 2023 Sep;38(7):495-503. doi:10.1016/j.nrleng.2020.08.023
15. Phuna Z.X., Madhavan P. A closer look at the microbiome in Alzheimer's disease: Fungal species, pathogenesis and transmission. *Eur J Neurosci.* 2022; 55(5):1291-1321. doi:10.1111/ejn.15599
16. Akbulut T.O., Suslu H., Atci T. Is the Frequency of Seborrheic Dermatitis Related to Climate Parameters? *Med Bull Sisli Etfal Hosp.* 2022; 56(1): 91-95. doi:10.14744/SEMB.2021.67503
17. Hay R.J. *Malassezia*, dandruff and seborrheic dermatitis: an overview. *Br J Dermatol.* 2011;165(2):2-8. doi:10.1111/j.1365-2133.2011.10570.x
18. Karakadze M.A., Hirt P.A., Wikramanayake T.C. The genetic basis of seborrheic dermatitis: a review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018; 32: 529-536. doi:10.1111/jdv.14704
19. Islamoglu Z.G.K. Second-to-fourth digit ratio and seborrheic dermatitis in males: a cross-sectional study. 2019;94(3):327-30. doi:10.1590/abd1806-4841.20198578
20. Ro B.I., Dawson T.L. The role of sebaceous gland activity and scalp microfloral metabolism in the etiology of seborrheic dermatitis and dandruff. *J Investig Dermatol Symp Proc.* 2005; 10(3):194-197. doi:10.1111/j.1087-0024.2005.10104.x
21. Shamloul G., Khachemoune A. An updated review of the sebaceous gland and its role in health and diseases Part 2: Pathophysiological clinical disorders of sebaceous glands. *Dermatologic Therapy.* 2021; 34(2). doi:10.1111/dth.14862
22. Bakardzhiev I., Argirov A. New Insights into the Etiopathogenesis of Seborrheic Dermatitis. *Clin Res Dermatol.* 2017; 4(6):1-5. doi:10.15226/2378-1726/4/1/00152
23. Schwartz J.R., Messenger A.G., Tosti A., et al. A comprehensive pathophysiology of dandruff and seborrheic dermatitis - towards a more precise definition of scalp health. *Acta Derm Venereol.* 2013; 27, 93(2):131-7. doi:10.2340/00015555-1382
24. Naldi L., Rebora A. Clinical practice. Seborrheic dermatitis. *N Engl J Med.* 2009; 22,360(4):387-396. doi:10.1056/NEJMcpr0806464
25. Арзуманян В.Г. Дрожжи рода *Malassezia*: таксономия, идентификация, значение в экологии и патологии человека. В кн.: Дьяков Ю.Т., Сергеев Ю.В., ред. Новое в систематике и номенклатуре грибов. М.: Медицина для всех, 2003: 458-492.
26. Арзуманян В.Г., Шмелева О.А. Клинически значимые дрожжевые грибы – классификация, антигены и современные методы диагностики. Дьяков Ю.Т., Сергеев А.Ю., ред. Микология сегодня. 2016; 3: 116-139.
27. Арзуманян В.Г., Сергеев А.Ю., Шелемех О.В. и др. Антагонистическая активность *Malassezia* spp. к другим клинически значимым родам дрожжей. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2009; Т. 148, №9: 298-303.
28. Dessinioti C., Katsambas A. Seborrheic dermatitis: etiology, risk factors, and treatments: facts and controversies. *Clin Dermatol.* 2013;31(4):343-351. doi:10.1016/j.clindermatol.2013.01.001
29. Vijaya Chandra S.H., Srinivas R., Dawson T.L., et al. Cutaneous *Malassezia*: Commensal, Pathogen, or Protector? *Front Cell Infect Microbiol.* 2021; 26,10:614446. doi:10.3389/fcimb.2020.614446
30. Saunte D.M. L., Gaitanis G., Hay R.J. *Malassezia*-Associated Skin Diseases, the Use of Diagnostics and Treatment. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020; 20,10:112. doi:10.3389/fcimb.2020.00112
31. Del Rosso J.Q. Adult seborrheic dermatitis: a status report on practical topical management. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2011;4(5):32-38. PMID: 21607192
32. Rudramurthy S.M., Honnavar P., Dogra S., et al. Association of *Malassezia* species with dandruff. *Indian J Med Res.* 2014; 139(3):431-437. PMID: 24820838
33. Ковалева Ю.С., Кокина О.А., Ведлер А.А., и др. Двойное слепое рандомизированное сравнительное исследование 2% наружных лекарственных форм кетоконазола и сертаконазола в лечении себорейного дерматита волосистой части головы. *Иммунопатология, аллергология, инфектология.* 2022; №4: 69-81. doi:10.14427/jipai.2022.4.69

34. Маркелова Е.М. Тактика ведения пациентов с себорейным дерматитом. Медицинский алфавит. 2021; №27: 56-60. doi:10.33667/2078-5631-2021-27-56-60
35. Henning M.A.S, Hay R., Rodriguez-Cerdeira C., et al. Position statement: Recommendations on the diagnosis and treatment of *Malassezia* folliculitis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2023;37(7):1268-1275. doi:10.1111/jdv.18982. Epub 2023 Mar 13. PMID: 36912427.
36. Faergemann J, Bergbrant I.M., Dohse M., et al. Seborrheic dermatitis and *Pityrosporum* (*Malassezia*) folliculitis: characterization of inflammatory cells and mediators in the skin by immunohistochemistry. Br J Dermatol. 2001; 144(3):549-56. doi:10.1046/j.1365-2133.2001.04082.x
37. Breen P.T. Canine seborrheic dermatitis. Vet Med Small Anim Clin. 1971;66(7):655-6. PMID: 4254885
38. Uzal F.A., Paulson D., Eigenheer A.L., et al. *Malassezia* slooffiae-associated dermatitis in a goat. Vet Dermatol. 2007; 18(5):348-352. doi:10.1111/j.1365-3164.2007.00606.x
39. Newcomer C.E., Fox J.G., Taylor R.M., et al. Seborrheic dermatitis in a rhesus monkey (*Macaca mulatta*). Lab Anim Sci. 1984; 34(2):185-187. PMID: 6233453.
40. Gupta A.K., Bluhm R. Seborrheic dermatitis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2004;18(1):13-20. doi:10.1111/j.1468-3083.2004.00693.x
41. Li J, Feng Y, Liu C., et al. Presence of *Malassezia* Hyphae Is Correlated with Pathogenesis of Seborrheic Dermatitis. Microbiol Spectr. 2022; 23,10(1):e0116921. doi:10.1128/spectrum.01169-21
42. Burns K., Martinon F., Tschopp J. New insights into the mechanism of IL-1 β maturation. Curr. Opin. Immunol. 2003; 15(1): 26. doi:10.1016/s0952-7915(02)00017-1
43. Bauernfeind F.G., Horvath G., Stutz A., et al. Cutting edge: NF- κ B activating pattern recognition and cytokine receptors license NLRP3 inflammasome activation by regulating NLRP3 expression. J. Immunol. 2009; 183: 787. doi:10.1084/jem.20160933
44. Martinon F, Burns K, Tschopp J. The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL- β . Mol. Cell. 2002; 10: 417. doi:10.1016/s1097-2765(02)00599-3
45. Dinarello C.A. Immunological and inflammatory functions of the interleukin-1 family. Ann. Rev. Immunol. 2009; 27: 519. doi:10.1146/annurev.immunol.021908.132612
46. Perkins M.A., Cardin C.W., Osterhues M.A., et al. A non-invasive tape absorption method for recovery of inflammatory mediators to differentiate normal from compromised scalp conditions. Skin Res Technol. 2002; 8(3):187-193. doi:10.1034/j.1600-0846.2002.20337.x
47. Binder R.L., Jonelis F.J. Seborrheic dermatitis: a newly reported side effect of neuroleptics. J Clin Psychiatry. 1984; 45(3):125-126. PMID: 6142036.
48. Sparber F, De Gregorio C., Steckholzer S., et al. The Skin Commensal Yeast *Malassezia* Triggers a Type 17 Response that Coordinates Anti-fungal Immunity and Exacerbates Skin Inflammation. Cell Host Microbe. 2019;13,25(3):389-403.e6. doi:10.1016/j.chom.2019.02.002
49. Елькин В.Д., Коберник М.Ю., Седова Т.Г., и др. Изменения липидного обмена у больных себорейным дерматитом. Пермский медицинский журнал. 2022; Т. 39, №3: 5-10. doi:10.17816/pmj3935-10.
50. Lu Y-Y, Lu C-C., Tsai C-Y., et al. Impact of seborrheic dermatitis on osteoporosis risk: A population-based cohort study. J Dermatol. 2022; 49: 1291-1298. doi:10.1111/1346-8138.16578
51. Okwundu N., Ogbonna C., McMichael A.J. Seborrheic Dermatitis as a Potential Trigger of Central Centrifugal Cicatricial Alopecia: A Review of Literature. Skin Appendage Disord. 2023; 9(1):13-17. doi:10.1159/000526216
52. Underhill D.M., Braun J. Fungal microbiome in inflammatory bowel disease: a critical assessment. J Clin Invest. 2022 1;132(5):e155786. doi:10.1172/JCI155786
53. Kurniadi I, Hendra Wijaya W, Timotius K.H. *Malassezia* virulence factors and their role in dermatological disorders. Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat. 2022; 31(2):65-70. PMID: 35751534
54. Tao R., Li R., Wang R. Dysbiosis of skin mycobiome in atopic dermatitis. Mycoses. 2022;65(3):285-293. doi:10.1111/myc.13402
55. Pedrosa A.F, Lisboa C., Gonçalves Rodrigues A. *Malassezia* infections: a medical conundrum. J Am Acad Dermatol. 2014;71(1):170-176. doi:10.1016/j.jaad.2013.12.022
56. Passi S, Picardo M, Morrone A., et al. Skin surface lipids in HIV sero-positive and HIV sero-negative patients affected with seborrheic dermatitis. J Dermatol Sci. 1991; 2(2):84-91. doi:10.1016/0923-1811(91)90016-q
57. Vidal C., Girard P.M., Dompnin D., et al. Seborrheic dermatitis and HIV infection. Qualitative analysis of skin surface lipids in men seropositive and seronegative for HIV. J Am Acad Dermatol. 1990; 23(6 Pt 1):1106-1110. PMID: 2148754
58. Forrestel A.K., Kovarik C.L., Mosam A., et al. Diffuse HIV-associated seborrheic dermatitis – a case series. Int J STD AIDS. 2016; 27(14):1342-1345. doi:10.1177/09564624166641816
59. Shah P, Sagar P.R., Alhumaidi N., et al. Parkinson's Disease and Its Dermatological Associations: Is Your Skin Whispering You a Diagnosis? Cureus. 2020 22;12(8):e9933. doi:10.7759/cureus.9933
60. Fernández-Espejo E. Microorganisms associated with increased risk of Parkinson's disease. Neurologia (Engl Ed). 2022 26:S2173-5808(22)00054-2. doi:10.1016/j.nrleng.2020.08.023
61. Arsic Arsenijevic V.S., Milobratovic D., Barac A.M., et al. A laboratory-based study on patients with Parkinson's disease and seborrheic dermatitis: the presence and density of *Malassezia* yeasts, their different species and enzymes production. BMC Dermatol. 2014 14;14:5. doi:10.1186/1471-5945-14-5
62. Shuster S., Thody A.J., Goolamali S.K., et al. Melanocyte-stimulating hormone and parkinsonism. Lancet. 1973; 3,1(7801):463-464. doi:10.1016/s0140-6736(73)91885-0
63. Martignoni E., Godi L., Pacchetti C., et al. Is seborrhea a sign of autonomic impairment in Parkinson's disease? J Neural Transm (Vienna). 1997;104(11-12):1295-1304. doi:10.1007/BF01294730
64. Rietcheck H.R., Maghfour J., Rundle C.W., et al. A Review of the Current Evidence Connecting Seborrheic Dermatitis and Parkinson's Disease and the Potential Role of Oral Cannabinoids. Dermatology. 2021;237(6):872-877. doi:10.1159/000512189

Сведения об авторах

Сергеева Мария Алексеевна – врач Научно-исследовательского центра «Клиника дерматологии», Москва. ORCID: 0000-0003-0292-5878. E-mail: urbisardent@gmail.com.

Сорокина Екатерина Вячеславовна – д.м.н., заведующий лабораторией механизмов регуляции иммунитета ФГБНУ НИИВС им И.И. Мечникова; профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии Академии постдипломного образования ФНКЦ ФМБА России, Москва. ORCID: 0000-0002-1188-6578.

Арзуманян Вера Георгиевна – д.б.н., профессор, зав. лабораторией физиологии грибов и бактерий ФГБНУ НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва. ORCID: 0000-0001-9769-1634.

Поступила 18.07.2023