

<https://doi.org/10.34883/PI.2023.9.3.009>



Бич Т.А.¹ ✉, Лукьянов А.М.², Субоч Е.И.²

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

² Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии имени Н.Н. Александрова, Минск, Беларусь

Микробиом кожи при грибовидном микозе – обзор литературы

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: написание текста, сбор и анализ данных литературы – Бич Т.А.; редактирование текста – Лукьянов А.М., Субоч Е.И.

Подана: 13.09.2023

Принята: 25.09.2023

Контакты: bichtatjana@gmail.com

Резюме

В последние десятилетия многочисленные исследования продемонстрировали важную роль микробиома кожи в развитии и обострении целого ряда кожных заболеваний. Активное изучение вклада микроорганизмов, присутствующих на коже, в патогенез и прогрессирование воспалительных дерматозов и неоплазий кожи стало возможным благодаря внедрению новых технологий, в частности технологии секвенирования нового поколения. Первичные Т-клеточные кожные лимфомы представляют собой гетерогенную группу злокачественных новообразований, первично поражающих кожу, среди которых наиболее распространенный тип – грибовидный микоз, составляющий порядка 60% всех регистрируемых случаев первичных Т-клеточных лимфом кожи и почти 50% всех первичных лимфом кожи. Поскольку хроническому воспалению кожи и злокачественной трансформации Т-клеток способствуют различные внешние триггеры, закономерно предположение о возможном вовлечении в эти процессы микроорганизмов или дисбиоза. В настоящем обзоре мы обобщаем имеющиеся на сегодняшний день данные биомедицинских исследований базы PubMed о микробиоме кожи и роли кожного барьера при грибовидном микозе, уделяя особое внимание исследованиям с использованием технологии секвенирования и молекулярных методов диагностики. Не исключено, что микробиота пациента может быть вовлечена в прогрессирование или возникновение грибовидного микоза. Некоторые данные свидетельствуют о том, что при первичных лимфомах кожи может быть нарушен кожный барьер, восстановление которого может стать перспективной диагностической и терапевтической опциями. Необходимы дальнейшие исследования, которые позволят получить более полную информацию и будут потенциально способствовать разработке новых подходов к диагностике и лечению.

Ключевые слова: грибовидный микоз, кожа, кожный барьер, микробиом, секвенирование

Bich T.¹ ✉, Lukyanau A.², Suboch E.²

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² N.N. Alexandrov National Cancer Center of Belarus, Minsk, Belarus

The Skin Microbiome in Mycosis Fungoides – a Review of the Literature

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: writing the text, collecting and analyzing literature data – Bich T.; text editing – Lukyanau A., Suboch E.

Submitted: 13.09.2023

Accepted: 25.09.2023

Contacts: bichtatjana@gmail.com

Abstract

In recent decades, numerous studies have demonstrated the important role of the skin microbiome in the development and exacerbation of different skin diseases. Active investigation of skin microorganisms to the pathogenesis and progression of inflammatory and neoplastic cutaneous lesions has been possible by the incorporation of new technologies, particularly next-generation sequencing technology. Primary cutaneous T-cell lymphomas represent a heterogeneous group of malignant neoplasms primarily affecting the skin, among which the most common subtype – is mycosis fungoides, occupying about 60% of all reported cases of primary cutaneous T-cell lymphomas and almost 50% of all primary skin lymphomas. Since various external triggers contribute to chronic skin inflammation and malignant T-cell transformation, it is legitimate to speculate about the possible involvement of microorganisms or dysbiosis in these processes. In this review, we summarized the biomedical research data currently available in the PubMed database on the skin microbiome and the role of the skin barrier in mycosis fungoides, focusing on researches using sequencing technologies and molecular diagnostic techniques. It is possible that the patient's microbiota may be involved in the progression or development of mycosis fungoides. Some evidence suggests that the skin barrier may be compromised in primary skin lymphomas, the restoration of which may be a promising therapeutic option. Further studies are needed to provide more complete information and potentially contribute to the development of new treatment approaches.

Keywords: mycosis fungoides, skin, skin barrier, microbiome, sequencing

■ ВВЕДЕНИЕ

Первичные Т-клеточные кожные лимфомы (ПТКЛ) представляют собой гетерогенную группу неоплазий с первичным поражением кожи. Грибовидный микоз (ГМ) является наиболее распространенным вариантом ПТКЛ, на долю которого приходится порядка 60% всех регистрируемых случаев ПТКЛ и почти 50% всех первичных лимфом кожи [1]. Поскольку клинически кожные лимфомы могут имитировать целый ряд воспалительных дерматозов, закономерно возникает вопрос, может ли микробиота кожи играть определенную роль в развитии/прогрессировании ПТКЛ. Еще в период 1960–1970-х гг. появились первые публикации о положительном терапевтическом

эффекте антибиотиков и противовирусных препаратов при ПТКЛ. С тех пор возникло предположение, что хронический антигенный стимул может инициировать развитие и/или прогрессирование ПТКЛ в целом и ГМ в частности [2]. Как известно, в патогенезе ПТКЛ решающая роль принадлежит активации Т-клеток и их последующей злокачественной трансформации. Среди многих факторов возникновения данного события активно обсуждается роль антигенных триггеров, поскольку нарушение иммунного ответа при ПТКЛ, опухоль-индуцированное повреждение кожного барьера, сдвиги в микробиоме кожи часто приводят к развитию инфекционных осложнений и подавлению противоопухолевых реакций, негативно влияя на качество жизни пациентов и показатели смертности [3–6]. Исследования последних лет направлены на доказательство гипотезы о влиянии внешних антигенов, которые вызывают хроническое воспаление и в последующем приводят к клеточной злокачественной трансформации при ПТКЛ [3, 7, 8]. Роль и значение дисбиоза кожи описаны для целого ряда хронических воспалительных дерматозов, включая псориаз, вульгарные угри, атопический дерматит и другие [9–12].

Роль микробиома при ПТКЛ пока изучена слабо, однако высказывается предположение, что дисбактериоз может влиять на течение или способствовать возникновению ПТКЛ. С развитием современных технологий, особенно генетических методов исследования, таких как ДНК-секвенирование, состояние микробиома кожи и его роль в развитии ПТКЛ оказались в центре внимания. В данном обзоре обобщены знания о микробиоме кожи в норме и при некоторых заболеваниях, освещенные в биомедицинских исследованиях базы данных PubMed. Мы также обсудим последние сведения о состоянии микробиома кожи у пациентов с ПТКЛ, уделив особое внимание исследованиям с использованием технологии секвенирования и молекулярных методов диагностики.

■ МИКРОБИОМ ЗДОРОВОЙ КОЖИ

Микробиом – термин, описывающий разнообразные микроорганизмы (бактерии, вирусы, грибы и членистоногие), обитающие в различных частях тела человека, включая кожу, кишечник, ротовую и носовую полости [13]. Кожа человека представляет собой самый большой орган, основная функция которого состоит в осуществлении эффективного барьера между человеческим организмом и окружающей средой. Микробиом кожи более чем на 70% составляют бактерии, в то время как грибы представлены в наименьшем количестве [14, 15]. Среди бактерий на коже человека наиболее распространены представители четырех фил – Actinobacteria, Firmicutes, Bacteroidetes и Proteobacteria – с большим родовым и видовым их разнообразием [16], среди грибов – *Malassezia* spp., членистоногих – клещи *Demodex* spp. Вирусы также составляют важнейшую часть микробиома кожи, однако они являются нестабильным его компонентом и чаще представлены вирусами с двухцепочечной ДНК (ds. DNA), в частности Polyomaviridae и Papillomaviridae [17]. Данное гетерогенное сообщество микроорганизмов находится в мутуалистическом симбиозе и играет существенную роль в защите организма хозяина от вторжения различных патогенов, участвует в процессе созревания иммунной системы хозяина, поддерживает гомеостаз кожного иммунитета [18, 19], формирует врожденный и адаптивный иммунитет, тем самым обеспечивая антимикробные функции кожи и ее репаративные возможности [15]. Кроме этого, некоторые виды бактерий, метаболизируя липиды на коже,

стимулируют или вырабатывают антимикробные пептиды (АМП) и модулируют выработку различных цитокинов (например, IL-1, IL-17, IL-22, TNF), которые защищают от вторжения более патогенных микробов [14, 20, 21]. Взамен кожа различает антигены резидуальных микроорганизмов, и в ответ на них не возникает воспалительных процессов [15, 18, 22]. Однако в определенных условиях микробы могут проявлять патогенный потенциал, усугубляя поражения кожи, способствуя развитию заболеваний и замедляя заживление ран [23].

Колонизация кожи микроорганизмами имеет свои особенности в разных областях человеческого тела, что напрямую связано с особенностями ее химических и физических характеристик. Плотность, количество потовых и сальных желез, волосяных фолликулов, а также температура и влажность в различных анатомо-топографических зонах тела неодинаковы [24]. Исходя из этого, кожа человека может быть условно разделена на несколько экологических ниш – влажную (например, подмышечная впадина, кубитальная и подколенная ямки, паховая складка), сухую (например, внутренняя часть предплечья, живот, верхняя часть ягодиц), сальную (например, лоб, заушная складка, верхняя часть груди, спина) и другие [24–27]. Особое внимание уделяется микробиому стопы, который считается наиболее уникальной и гетерогенной нишей в силу своей относительной нестабильности, а также более разнообразного состава грибов, не представленных ни на одном другом участке тела [15]. Кроме того, такие факторы, как генотип, возраст и пол, а также география места проживания, профессия, образ жизни, использование антибиотиков и косметических средств, могут влиять на pH кожи, ее влажность, потоотделение и выделение кожного сала. Все вышеперечисленные факторы объясняют многообразие и порой существенное различие микробиоты кожи в разных областях тела и у разных людей [19, 27–31]. Так, среди бактериального компонента микробиома в зонах влажной кожи отмечается относительно большее содержание Firmicutes (*Staphylococcus* spp.) и Actinobacteria (*Micrococcus* spp., *Corynebacterium* spp.), сухой – преобладание Actinobacteria, Firmicutes, Bacteroidetes и Proteobacteria, сальной – значительное количество *Propionibacterium* (*Cutibacterium* spp.) (рис. 1).

Среди грибкового состава микробиома, в отличие от бактериальных сообществ, установлено значительное преобладание *Malassezia* spp. независимо от участка тела. Только в области стоп наблюдается относительно большее родовое разнообразие грибов, где наряду с *Malassezia* spp. присутствуют грибы *Cryptococcus* spp., *Aspergillus* spp., *Candida* spp. и другие, при этом они признаны частью нормального микробиома для данной локализации [15, 25]. Следует отметить, что исследование грибкового компонента микробиома кожи до настоящего времени остается затруднительным, поскольку количество грибов относительно низкое, а общедоступные эталонные методы их изучения ограничены [27].

В отличие от бактерий и грибов, обитание вирусов специфично сугубо для каждого конкретного человека, а не для анатомо-топографической зоны или экологической ниши кожи [14, 15]. В целом до настоящего времени о вирусном микробиоме кожи, как и о его взаимодействии с бактериями, известно очень мало. Исследования, в которых проводились секвенирование и анализ всего метабенома, а также идентификация и анализ вирусной фракции с использованием референтно-зависимых подходов, позволили установить наиболее распространенные вирусы – бактериофаги (*Propionibacterium* и *Staphylococcus*), Polyomaviruses, Papillomaviruses и Circoviruses

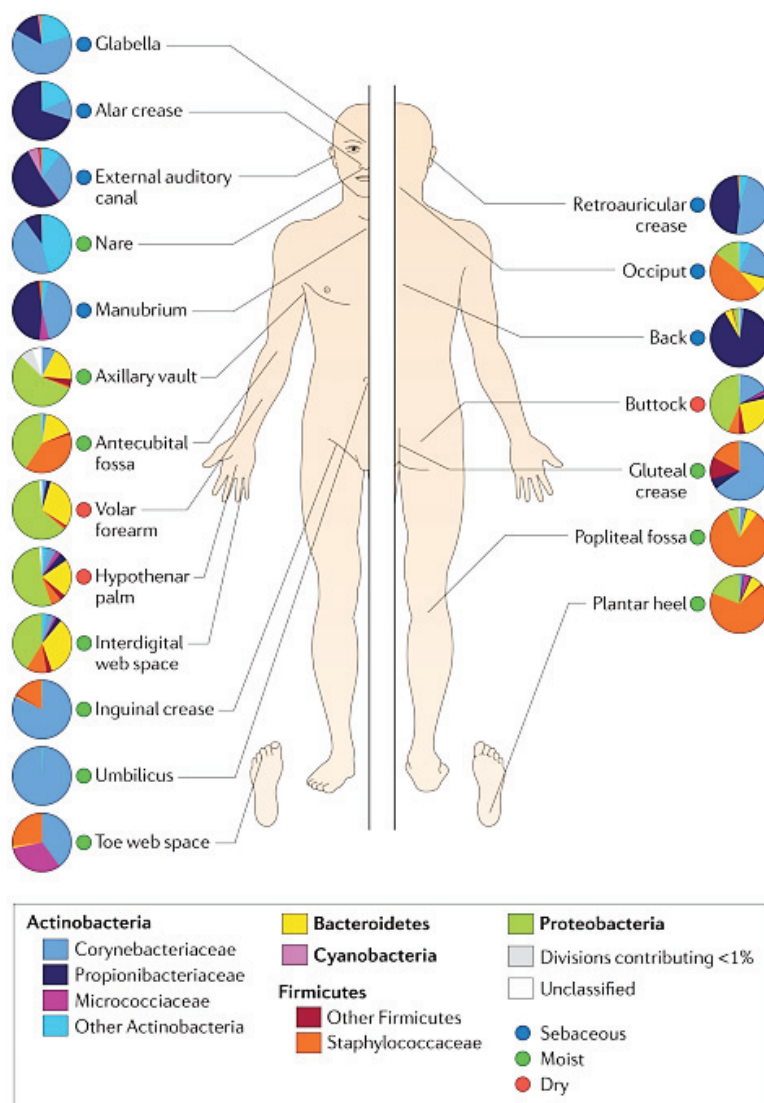


Рис. 1. Топографическое распределение микробиома различных участков кожи [27]
Fig. 1. Topographical distribution of microbiome on skin sites [27]

[32, 33]. Трудности изучения вирусного генома кожи также связаны с определенными техническими ограничениями – поскольку вирусные геномы на порядок меньше прокариотических или эукариотических геномов микробиома, при использовании полного метагеномного секвенирования целых микробных сообществ они, как правило, оказываются перегруженными всеми остальными, более крупными геномами, обнаруживаемыми в образцах кожи [34].

Комменсальные бактерии и их роль в поддержании иммунного гомеостаза кожи являются наиболее изученными из всего микробиома на сегодняшний день. В частности, было установлено, что *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) и *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*) обеспечивают стабильное состояние резидентов кожного микробиома путем предотвращения роста отдельных патогенных микроорганизмов, например *S. ruogenes* или *S. aureus*. *P. acnes* может также выступать в качестве кожного пробиотика для подавления роста наиболее распространенного метициллин-резистентного *S. aureus* (MRSA) как *in vitro*, так и *in vivo*. Высказано предположение о том, что неправильное использование антибиотиков может привести к уничтожению комменсалов кожи, затрудняя борьбу с патогенной инфекцией [35]. Кроме этого, *P. acnes* способствует высвобождению жирных кислот из липидов кожного сала, тем самым замедляя рост патогенных бактерий и стимулируя выработку липофильных веществ на поверхности кожи [35, 36]. В ряде исследований было продемонстрировано, что *S. epidermidis* индуцирует синтез кератиноцитами, нейтрофилами и тучными клетками кожи некоторых АМП, например β -дефензина-2 и β -дефензина-3, повышая иммунитет хозяина к *S. aureus*, а также активирует опосредованный тучными клетками антивирусный иммунитет, подавляет неконтролируемые воспалительные реакции при репаративных процессах и стимулирует созревание Т-клеток кожи [37, 38].

Долгое время считалось, что микробиом населяет только поверхность кожи и естественные участки ее углублений, в частности волосяные фолликулы. Однако последние исследования показали, что бактерии выявляются и в более глубоких ее слоях – дерме и поверхностных отделах подкожно-жировой клетчатки, расценивавшихся ранее абсолютно стерильными [39, 40]. Nakatsuji et al. (2013), используя различные независимые методы детекции бактерий (ПЦР в реальном времени, окраска по Граму, иммунофлуоресценция, гибридизация *in situ*), изучали микробиом в материале нормальной кожи в области лица и ладоней 11 доноров, которая иссекалась

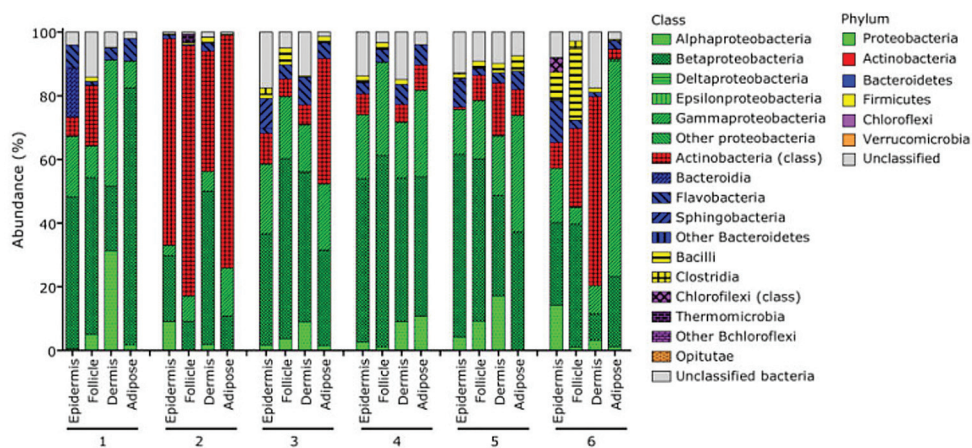


Рис. 2. Профиль микробиома в различных компартментах кожи с относительной численностью бактериальных классов для каждого биоптата [39]

Fig. 2. Microbiome profile in different skin compartments with relative abundance of bacterial classes for each biopsy [39]

Биопсия 2



Мазок 2



Рис. 3. Таксономические графики Крона пациента 2, уровень рода. Биоптат и кожный мазок одного и того же пациента демонстрируют различные таксоны микроорганизмов с большим родовым разнообразием в каждом мазке [40]

Fig. 3. Taxonomic Krona plots of patient 2, genus level. A biopsy and swab from the same individual showing different microbial taxa with swabs showing increased diversity [40]

во время хирургических операций по поводу карцином кожи. Метод пиросеквенирования ДНК позволил установить видовое и родовое разнообразие бактерий в различных компартментах кожи – эпидермисе, волосяных фолликулах, дерме и подкожно-жировой клетчатке (рис. 2).

По мнению авторов, полученные результаты свидетельствуют о распространении микробиома за пределы эпидермиса, в дерму, что обеспечивает физический контакт между бактериями и различными клетками, расположенными под эпидермальной базальной мембраной. В работе Prast-Nielsen et al. (2019) были продемонстрированы существенные различия качественного состава бактерий в материале кожных мазков и биопсий, забранных для исследования не только среди разных пациентов, но и у одного и того же пациента (рис. 3). В исследование были включены 16 пациентов с различными невоспалительными заболеваниями кожи (базалиома, себорейный кератоз, невус, плоскоклеточная карцинома), которым выполнялись кожный мазок и 2-мм панч-биопсия из одного участка кожи. Все пациенты не получали антибиотикотерапию в течение 4 недель перед проведением процедуры. Результаты, установленные авторами, указывают на необходимость тщательного подхода при выборе метода получения материала для исследования микробиома кожи, с учетом поставленной научной цели и изучаемого в ней поражения.

■ ИССЛЕДОВАНИЕ МИКРОБИОМА КОЖИ ПРИ НЕКОТОРЫХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ДЕРМАТОЗАХ

На текущий момент в мировой зарубежной литературе представлено достаточно много исследований, посвященных изучению микробиома кожи при различных воспалительных дерматозах. Возникающий дисбиоз обуславливает качественное и количественное изменение комменсальных видов, что нарушает барьерную функцию кожи и усугубляет клиническое течение многих хронических кожных заболеваний [23]. Особый интерес в контексте последующего анализа роли микробиома кожи при ПТКЛ представляют работы, в которых освещается микробиом кожи у пациентов с атопическим дерматитом (АД). Известно, что АД, особенно в пожилом возрасте, может клинически имитировать ГМ, вызывая диагностические трудности. Между микробиомом при ГМ и АД также существует ряд общих черт. Так, установлено, что у пациентов с ГМ колонизация кожи и полости носа *S. aureus* сходна с таковой при АД и значительно выше, чем в общей популяции [41]. Опять же, как и при АД, клиническое улучшение при ПТКЛ связано с эрадикацией *S. aureus* [42]. В исследованиях, посвященных АД, была зафиксирована колонизация *S. aureus* и ее связь с дисфункцией кожного барьера. В результате возникает порочный круг, когда стафилококковые внеклеточные протеазы разрушают эпидермальный барьер проницаемости, приводя к прогрессированию заболевания [43]. Нарушенный кожный барьер при АД способствует увеличению трансэпидермальной потери воды (ТЭПВ), что усиливает бактериальную колонизацию. В пораженной коже при ПТКЛ также установлено увеличение ТЭПВ [44, 45]. Еще одним важным фактором, вызывающим дисфункцию барьера и, следовательно, повышение ТЭПВ, является расчесывание кожи из-за зуда при АД и ПТКЛ [46]. В целом установлено, что состав микробиома кожи при АД характеризуется увеличением численности *S. aureus* и *S. epidermidis*, а также общим снижением бактериального разнообразия [47, 48]. *S. aureus* играет ключевую роль в развитии дисбиоза кожи при АД – посредством множества механизмов он усиливает

воспаление и индуцирует аллергические реакции. В частности, стафилококковый энтеротоксин В вызывает неконтролируемую активацию лимфоцитов и макрофагов [49], а фенолрастворимый модулин стимулирует в эпителиоцитах продукцию IL-36a и IL-1a, которые посредством индукции стимулируют выработку IL-17 Т-лимфоцитами [50]. Антимикробные пептиды, выделяемые *S. epidermidis*, оказывают благоприятное влияние на организм хозяина, приводя к эрадикации *S. aureus* [18]. Однако у пациентов с АД избыток *S. epidermidis* может вызывать экспрессию цистеиновой протеазы (EsrA), которая, взаимодействуя с иммунной системой кожи, усугубляет течение заболевания аналогично *S. aureus* [51]. При АД установлено влияние и других бактерий. В частности, отмечено увеличение количества *Corynebacterium* spp. Увеличение численности *Corynebacterium* spp., *S. aureus* и *Clostridiales* коррелировало с тяжестью АД [11]. В одном из недавних исследований было продемонстрировано, что *C. accolens* инициирует IL-23 и активирует $\gamma\delta$ T-клетки, усиливая воспаление [52], а *C. striatum* снижает экспрессию факторов вирулентности *S. aureus* [53].

Изменения микробиома кожи при псориазе также широко освещены в доступной литературе [54]. В частности, сообщается об увеличении относительной численности *Streptococcus pyogenes* в коже из псориазных очагов по сравнению с непокрытой кожей и контрольной группой [55]. В другом исследовании было показано увеличение количества *Corynebacterium simulans*, *Corynebacterium kroppenstedii*, *Fingoldia* spp. и *Neisseria* spp. на фоне снижения количества *Lactobacilli*, *Burkholderia* spp. и *Propionibacterium acnes* в псориазных очагах по сравнению со здоровой кожей [56]. При этом обилие *Corynebacterium* и *Staphylococcus* достоверно коррелировало с показателями индекса тяжести псориаза (PASI).

В настоящее время также активно изучается роль микробиома кожи в развитии угревой болезни. Установлено, что появление угрей прямо коррелирует с увеличением численности *Propionibacterium acnes* [57, 58]. Количество колоний *P. acnes* варьирует в зависимости от возраста: от минимально низкого у детей до начала полового созревания с постепенным увеличением и максимальным пиком в подростковом возрасте и последующим уменьшением после 50 лет [59]. *P. acnes* достаточно распространенный на поверхности кожи комменсал, однако отдельные его штаммы обладают патогенными свойствами. В частности, увеличение численности *P. acnes* типа 1A значительно усиливает воспалительный потенциал кожи, в том числе за счет влияния на бактериальную адгезию [15, 16].

■ МИКРОБИОМ КОЖИ И РОЛЬ МИКРООРГАНИЗМОВ В РАЗВИТИИ ПТКЛ

Решающая роль в развитии ПТКЛ отводится активации Т-клеток и их последующей злокачественной трансформации, чему могут непосредственно способствовать различные антигенные триггеры [3, 8]. В своем исследовании Fanok et al. (2017) продемонстрировали результаты системного геномного и транскриптомного анализа, позволившие создать экспериментальную мышиную модель для проверки гипотезы об активации сигнального белка STAT3 в CD4+ Т-клетках, который может быть непосредственным драйвером наиболее распространенных вариантов ПТКЛ – ГМ и синдрома Сезари (СС). Кроме того, авторы показали, что для развития полного клинического фенотипа этих заболеваний в эксперименте необходимы активация Т-клеточных рецепторов (TCR) и участие микробиоты. В дальнейшем Wu et al. (2018)

для установления роли микробиома в патогенезе ГМ использовали такую STAT3-экспериментальную мышиную модель. Экспериментальные животные были разделены на 2 группы – сразу после рождения они были помещены в стандартные и безмикробные условия. В ходе эксперимента в обеих группах развилась ПТКЛ, однако тяжесть лимфомы в популяции, помещенной в безмикробную среду, была менее выражена [60]. По мнению авторов, это может свидетельствовать об участии некоторых микроорганизмов или дисбиоза в прогрессировании ПТКЛ.

Работ, посвященных изучению микробиома кожи при ПТКЛ, в первую очередь при ГМ, по данным электронной базы биомедицинских исследований PubMed, до настоящего времени очень мало. В таблице, представленной далее по тексту, кратко обобщены результаты последних проведенных исследований.

Сравнительная характеристика последних исследований микробиома кожи при ПТКЛ
Comparative characteristic of recent researches of the skin microbiome in CTCL

Исследование	Число пациентов	Место забора материала (число образцов)	Контрольные образцы	Стадия ПТКЛ / подтип	Метод исследования	Статистически достоверные результаты
Salava et al. [61]	20 ГМ	Очаги поражения области конечностей (5 – бедро, 2 – предплечье, 1 – плечо, 1 – голень); туловища (5 – боковая поверхность, 2 – живот, 1 – спина, 1 – ягодица, 1 – паховая складка); 1 – шея	Визуально непораженная кожа из зеркальных участков	IA–IIB/ГМ	Секвенирование гена 16S рРНК / полногеномное секвенирование (WGS)	Не получены
Harkins et al. [64]	4 ГМ и 2 СС	Очаги поражения и визуально непораженной кожи правой/левой нижней части спины и билатерально задней поверхности бедер	10 здоровых добровольцев, сопоставимых по месту забора кожных образцов, возрасту и полу	IA–IIIA/ГМ и IVA/СС	Полногеномное секвенирование (WGS)	Не получены
Dehner et al. [65]	7 ГМ	Очаги поражения области рук (4 образца), ног (2 образца) и стоп (2 образца)	5 здоровых добровольцев, сопоставимых по месту забора кожных образцов; визуально непораженная кожа пациентов с ГМ (на расстоянии 5 см от очага поражения)	IB/ГМ и фолликулотропный ГМ	Секвенирование гена 16S рРНК	Не получены
Zhang et al. [66]	39 ГМ	Очаги поражения области туловища (14 образцов), ягодиц (7 образцов), конечностей (14 образцов) и головы/шеи (4 образца)	Визуально непораженная кожа из зеркальных участков	I–IV	Секвенирование гена 16S рРНК	Не получены

Примечание: ГМ – грибковидный микоз; СС – синдром Сезари; WGS – whole genome sequencing.

В исследовании, опубликованном Salava et al. (2020) [61], изучался микробиом в материале кожных мазков 20 пациентов с клиническим диагнозом ГМ IA–IIB стадий. Контрольные образцы методом кожных мазков были взяты зеркально из здоровой кожи тех же пациентов (см. таблицу). Авторы не выявили существенных различий в микробном разнообразии, в том числе на уровне родов. При анализе с использованием полного геномного секвенирования (WGS) отмечена более высокая численность *S. argenteus* в пораженной коже, однако после дополнительного исследования эти результаты не были статистически достоверны. В целом авторы обнаружили 10 видов бактерий (*Streptomyces* sp. SM17, *Bordetella pertussis*, *Streptomyces* sp. PVA 94-07, *Methylobacterium oryzae*, *Serratia* sp. LS-1, *Burkholderia mallei*, *Enterobacteriaceae* bacterium, *Achromobacter ruhlandii*, *Pseudomonas* sp. A214, *Pseudomonas* sp. st29), которые были более многочисленны в непораженной коже. Таким образом, было высказано предположение, что уменьшение количества этих бактерий может играть определенную роль в развитии ПТКЛ. Заслуживает внимания и другое исследование, выполненное Salava et al. (2017) [62], в котором изучался микробиом в кожных мазках 13 пациентов с мелко- и крупнобляшечным параспориозом, а также в группе контроля из зеркальных участков непораженной кожи тех же пациентов. Параспориоз, особенно его крупнобляшечный вариант, может быть клинически неотличим от ГМ или со временем прогрессировать в ГМ [63]. Установлено, что наиболее часто выявляемыми и распространенными родами были *Propionibacterium* (27,13%), *Corynebacterium* (21,20%) и *Staphylococcus* (4,63%). Среди *Staphylococcus* spp. 39,6% составил *S. epidermidis*. В целом существенных различий микробиома из параспориотических очагов и здоровой кожи, а также между мелко- и крупнобляшечным параспориозом выявлено не было. При этом наблюдалась значительная индивидуальная вариабельность микробиома.

Harkins et al. (2021) [64] провели оценку микробиома кожных мазков у 4 пациентов с ГМ и 2 – с СС, сравнив полученные результаты с кожными мазками 10 здоровых добровольцев, сопоставимых по месту забора материала, возрасту и полу (см. таблицу). При этом они анализировали разнообразие вирусов, грибов и бактерий. Среди них вирусы и грибы не показали существенных различий в численности между образцами из очагов поражения и здоровыми добровольцами, а также между пациентами с ГМ и СС. Несмотря на существующее предположение о роли *S. aureus* в развитии ПТКЛ, авторы не наблюдали его более высокой численности у пациентов с ГМ/СС по сравнению со здоровыми добровольцами. В данном исследовании также не было выявлено статистически значимых различий в микробном разнообразии, однако у пациентов с ПТКЛ установлено более высокое относительное количество *Corynebacterium* spp. и более низкое относительное количество *Cutibacterium* spp., а численность *Corynebacterium tuberculoearicum* была выше у пациентов со стадией IVA. В целом авторы отметили наибольшие различия микробиома между пациентами со стадией IVA и здоровыми добровольцами, предположив, что бактериальные сдвиги могут коррелировать со стадией заболевания или проводимой терапией.

Dehner et al. (2021) [65] в своем исследовании изучали мазки кожи от 7 пациентов с ГМ (пораженные и непораженные участки) и сравнили их с образцами 5 здоровых доноров, сопоставимых по месту забора материала – область рук, ног и стоп (см. таблицу). Авторы обнаружили присутствие *Bacillus safensis* – редкого комменсала кожи человека, встречавшегося исключительно у лиц с ПТКЛ. Следует отметить, что только

в мазках, взятых из пораженной кожи конечностей (рук и ног), обнаружен *B. safensis*. При этом *B. safensis* отсутствовал в материале из области стоп как среди пациентов с ГМ, так и в группе контроля. Авторами также были проанализированы данные, полученные ранее Salava et al. [61] и Harkins et al. [64]. Во всех исследованиях установлено наличие *Bacillus* spp. в микробиоме при ПТКЛ. Кроме того, Dehner et al. (2021) выполнили биопсии кожи 2 пациентам с ПТКЛ с целью последующего изучения пролиферации Т-клеток в ответ на присутствующие в коже пациентов бактерии. Для этого были выделены Т-клетки, в клеточной культуре которых *in vitro* протестировали концентрацию цитокинов и оценили пролиферативный ответ на *B. safensis*, *S. aureus*, *S. epidermidis*, *Deinococcus grandis*, *Acinetobacter radioresistens* и *Staphylococcus cohnii*. Было отмечено, что только *B. safensis* стимулирует пролиферацию Т-клеток, а также значительно повышает уровень содержания TNF- α , IFN- γ , IL-10, IL-17A, IL-21 и GM-CSF. По мнению авторов, полученные *in vitro* результаты могут свидетельствовать о важной роли *B. safensis* в активации Т-клеток при ПТКЛ и косвенно подтверждают общепризнанную гипотезу инициации опухолевого генеза микробными триггерами.

До настоящего времени наиболее крупное исследование микробиома кожи при ПТКЛ представлено в работе Zhang et al. [66]. Авторами были установлены изменения бактериального сообщества кожи с учетом клинических проявлений и при различных вариантах ГМ. В исследование были включены образцы кожных мазков из очагов поражения, полученных от 39 пациентов с ГМ, а также из непораженной кожи контралатеральной стороны в качестве контроля (см. таблицу). В данной работе также не было отмечено статистически значимых различий в бактериальном многообразии между пораженной и непораженной кожей. Однако, как и в исследовании Harkins et al., в пораженной коже наблюдалась более высокая численность *Corynebacterium* spp. Кроме того, в коже из очагов ПТКЛ чаще встречались представители семейства *Neisseriaceae*, в то время как контрольные образцы характеризовались повышенным содержанием *Sandaracinobacter* spp. и *Enhydrobacter* spp. Более того, авторы продемонстрировали изменения микробиома в зависимости от фенотипа ПТКЛ. У пациентов с клинически выраженной эритемой наблюдалось увеличение количества *Staphylococcus* spp., что согласуется с предыдущими сообщениями о роли колонизации *S. aureus* у пациентов с эритродермической формой ГМ [41]. Утолщение кожи характеризовалось снижением количества *Propionibacterium* spp. и *Bradyrhizobium* spp., а также увеличением содержания *Parasoccus* spp. Поражения кожи, клинически сопровождающиеся болевыми ощущениями, ассоциировались с уменьшением количества *Propionibacterium* spp. и увеличением *Bradyrhizobium* spp., *Staphylococcus* spp. Наличие эскориаций в морфологических элементах ПТКЛ сопровождалось снижением *Conchiformibius* spp., зуд – увеличением *Sphingomonas* spp. и *Parvimonas* spp.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

До сих пор остается много вопросов, касающихся роли микробиома кожи при ПТКЛ в целом и при ГМ в частности. Во-первых, потому, что ПТКЛ относятся к группе редких неоплазий и требуется время для набора репрезентативной группы исследования. Все проведенные до настоящего времени работы включали небольшое число пациентов и в основном на ранних стадиях ПТКЛ. В связи с этим продемонстрированные результаты могут служить скорее стартовой базой для дальнейших

исследований, чем основанием для научно-обоснованных выводов. Во-вторых, изучение микробиома кожи сопряжено с определенными трудностями, поскольку его качественный и количественный состав зависит от многих условий и отличается как в пределах разных экологических ниш кожи, так и между отдельными индивидуумами. Совокупность вышеперечисленных факторов указывает на необходимость проведения масштабных исследований, включающих правильный отбор образцов кожи и методологический подход на этапе дизайна планируемого исследования с учетом поставленной его цели. Очевидна целесообразность выполнения многоцентровых крупнопопуляционных исследований, которые позволят сделать достоверные выводы о роли микроорганизмов в развитии и/или прогрессировании ПТКЛ. На сегодняшний день активно продолжается дискуссия о взаимосвязи дисбиоза кожи и развития различных кожных заболеваний. При ПТКЛ в качестве патогенетических факторов указываются антигенные триггеры. Однако до сих пор остаются вопросы о характере взаимодействия микробиома с иммунной системой кожи хозяина, а также о том, является ли дисбиоз причинным фактором или следствием ПТКЛ. Имеющиеся данные о микробиоме указывают на присутствие *Bacillus safensis*, более высокую численность *Corynebacterium* spp. и *Neisseriaceae* и более низкую численность *Cutibacterium* spp. в очагах поражения при ГМ. Более того, вероятно, что разные микробиомные сдвиги характерны для различных форм ГМ и могут варьировать с учетом проводимой терапии. Существующие исследования микробиома кожи в основном посвящены изучению его бактериального компонента, при этом характеристика вирусов и грибов практически отсутствует, что также указывает на необходимость дальнейших исследований в этом направлении.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Willemze R, Cerroni L, Kempf W, et al. The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas [published correction appears in *Blood*. 2019 Sep 26;134(13):1112]. *Blood*. 2019;133(16):1703–1714. doi: 10.1182/blood-2018-11-881268
2. Walter B, Shelley, Demethylchlortetracycline and griseofulvin as examples of specific treatment for mycosis fungoides. *British Journal of Dermatology*. 1981;104(4):477–480. doi: 10.1111/j.1365-2133.1981.tb15321.x
3. Krejsgaard T, Lindahl L, Mongan N, et al. Malignant inflammation in cutaneous T-cell lymphoma – a hostile takeover. *Semin Immunopathol*. 2017;39:269–282. doi: 10.1007/s00281-016-0594-9
4. Suga H, Sugaya M, Miyagaki T, et al. Skin Barrier Dysfunction and Low Antimicrobial Peptide Expression in Cutaneous T-cell Lymphoma. *Clin Cancer Res*. 2014;20(16):4339–4348. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-0077
5. Lindahl LM, Willerslev-Olsen A, Gjerdrum LMR, et al. Antibiotics inhibit tumor and disease activity in cutaneous T-cell lymphoma. *Blood*. 2019;134(13):1072–1083. doi: 10.1182/blood.2018888107
6. Nguyen V, Huggins RH, Lertsburapa T, et al. Cutaneous T-cell lymphoma and *Staphylococcus aureus* colonization. *J Am Acad Dermatol*. 2008;59(6):949–952. doi: 10.1016/j.jaad.2008.08.030
7. Litvinov I.V., Shtreis A., Kobayashi K., et al. Investigating potential exogenous tumor initiating and promoting factors for Cutaneous T-Cell Lymphomas (CTCL), a rare skin malignancy. *Oncol Immunology*. 2016;5(7). doi: 10.1080/2162402X.2016.1175799
8. Fanok M. H., Sun A., Fogli L.K., et al. Role of Dysregulated Cytokine Signaling and Bacterial Triggers in the Pathogenesis of Cutaneous T-Cell Lymphoma. *J Invest Dermatol*. 2018;138:1116e1125. doi: 10.1016/j.jid.2017.10.028
9. Dagnelie M.A., Corvec S., Saint-Jean M. *Cutibacterium* Acnes Phylotypes Diversity Loss: A Trigger for Skin Inflammatory Process. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol*. 2019;33:2340–2348. doi: 10.1111/jdv.15795
10. Dréno B, Dagnelie MA, Khammari A, Corvec S. The Skin Microbiome: A New Actor in Inflammatory Acne. *Am J Clin Dermatol*. 2020;21(Suppl 1):18–24. doi: 10.1007/s40257-020-00531-1
11. Kobayashi T, Glatz M, Horiuchi K, et al. Dysbiosis and *Staphylococcus aureus* Colonization Drives Inflammation in Atopic Dermatitis. *Immunity*. 2015;42(4):756–766. doi: 10.1016/j.immuni.2015.03.014
12. Szegedi A, Dajnoki Z, Bíró T, Kemény L, Törőcsik D. Acne: Transient Arrest in the Homeostatic Host-Microbiota Dialog? *Trends Immunol*. 2019;40(10):873–876. doi: 10.1016/j.it.2019.08.006
13. Berg G, Rybakova D, Fischer D, et al. Microbiome definition re-visited: old concepts and new challenges. *Microbiome*. 2020;(8)103. doi: 10.1186/s40168-020-00875-0
14. Oh J., Byrd A., Deming C., et al. Biogeography and individuality shape function in the human skin metagenome. *Nature*. 2014;(514):59–64. doi: 10.1038/nature13786
15. Byrd A., Belkaid Y., Segre J. The human skin microbiome. *Nat Rev Microbiol*. 2018;(16):143–155. doi: 10.1038/nrmicro.2017.157

16. Sander M.A., Sander M.S., Isaac-Renton J.L., Croxen M.A. The Cutaneous Microbiome: Implications for Dermatology Practice. *J Cutan Med Surg.* 2019;23(4):436–441. doi: 10.1177/1203475419839939
17. Reid G, Younes JA, Van der Mei HC, et al. Microbiota restoration: natural and supplemented recovery of human microbial communities. *Nat Rev Microbiol.* 2011;9(1):27–38. doi: 10.1038/nrmicro2473
18. Chen YE, Fischbach MA, Belkaid Y. Skin microbiota-host interactions [published correction appears in *Nature*. 2018 Mar 21;555(7697):543]. *Nature.* 2018;553(7689):427–436. doi: 10.1038/nature25177
19. Naik S, Bouladoux N, Wilhelm C, et al. Compartmentalized control of skin immunity by resident commensals. *Science.* 2012;337(6098):1115–1119. doi: 10.1126/science.1225152
20. Nagy I, Pivarcsi A, Kis K, et al. Propionibacterium acnes and lipopolysaccharide induce the expression of antimicrobial peptides and proinflammatory cytokines/chemokines in human sebocytes. *Microbes Infect.* 2006;8(8):2195–2205. doi: 10.1016/j.micinf.2006.04.001
21. Nakatsuji T., Chen T.H., Narala S., et al. Antimicrobials from human skin commensal bacteria protect against Staphylococcus aureus and are deficient in atopic dermatitis. *Sci. Transl. Med.* 2017;(9). doi: 10.1126/scitranslmed.aah4680
22. Naik S., Bouladoux N., Linehan J., et al. Commensal–dendritic-cell interaction specifies a unique protective skin immune signature. *Nature.* 2015;(520):104–108. doi: 10.1038/nature14052
23. Weyrich LS, Dixit S, Farrer AG, et al. The skin microbiome: associations between altered microbial communities and disease. *Australas J Dermatol.* 2015;56(4):268–274. doi: 10.1111/ajd.12253
24. Perez Perez GI, Gao Z, Jourdain R, et al. Body site is a more determinant factor than human population diversity in the healthy skin microbiome. *PLoS One.* 2016;11(4):e0151990. doi: 10.1371/journal.pone.0151990
25. Findley K, Oh J, Yang J, et al. Topographic diversity of fungal and bacterial communities in human skin. *Nature.* 2013;498(7454):367–370. doi: 10.1038/nature12171
26. Grice EA, Kong HH, Conlan S, et al. Topographical and temporal diversity of the human skin microbiome. *Science.* 2009;324(5931):1190–1192. doi: 10.1126/science.1171700
27. Grice E, Segre J. The skin microbiome. *Nat Rev Microbiol.* 2011;9(4):244–253. doi: 10.1038/nrmicro2537
28. Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature.* 2012;486(7402):207–214. Published 2012 Jun 13. doi: 10.1038/nature11234
29. McCall, L.L., Callewaert, C., Zhu, Q. et al. Home chemical and microbial transitions across urbanization. *Nat Microbiol.* 2020;5:108–115. doi: 10.1038/s41564-019-0593-4
30. Ying S, Zeng D-N, Chi L, et al. The influence of age and gender on skin-associated microbial communities in urban and rural human populations. *PLoS ONE.* 2015;10(10):e0141842. doi: 10.1371/journal.pone.0141842
31. Ehlers C, Ivens U.J., Möller M.L., et al. Females have lower skin surface PH than men. A study on the surface of gender, forearm site variation, right/left difference and time of the day on the skin surface PH. *Skin Res. Technol.* 2001;7:90–94. doi: 10.1034/j.1600-0846.2001.70206.x
32. Foulongne V, Sauvage V, Hebert C, et al. Human skin microbiota: high diversity of DNA viruses identified on the human skin by high throughput sequencing. *PLoS One.* 2012;7(6):e38499. doi: 10.1371/journal.pone.0038499–21
33. Wylie KM, Mihindukulasuriya KA, Zhou Y, Sodergren E, Storch GA, Weinstock GM. Metagenomic analysis of double-stranded DNA viruses in healthy adults. *BMC Biol.* 2014;12:71. doi: 10.1186/s12915-014-0071-7
34. Grice E.A. The intersection of microbiome and host at the skin interface: genomic- and metagenomic-based insights. *Genome Res.* 2015;25(10):1514–1520. doi: 10.1101/gr.191320.115
35. Shu M., Wang Y., Yu J., et al. Fermentation of Propionibacterium acnes, a commensal bacterium in the human skin microbiome, as skin probiotics against methicillin-resistant Staphylococcus aureus. *PLoS ONE.* 2013;(8):e55380. doi: 10.1371/journal.pone.0055380
36. Christensen G.J., Bruggemann H. Bacterial skin commensals and their role as host guardians. *Benef Microbes.* 2014;(5):201–215. doi: 10.3920/BM2012.0062
37. Lai Y., Cogen A.L., Radek K.A., et al. Activation of TLR2 by a small molecule produced by Staphylococcus epidermidis increases antimicrobial defense against bacterial infections. *J Invest Dermatol.* 2010;(130):2211–2221. doi: 10.1038/jid.2010.123
38. Wang Z., MacLeod D.T., Di Nardo A. Commensal bacteria lipoteichoic acid increases skin mast cell antimicrobial activity against vaccinia viruses. *J Immunol.* 2012;(189):1551–1558. doi: 10.4049/jimmunol.1200471
39. Nakatsuji T., Chiang H.L., Jiang S.B., et al. The microbiome extends to subepidermal compartments of normal skin. *Nat Commun.* 2013;(4):1431. doi: 10.1038/ncomms2441
40. Prast-Nielsen S., Tobin A.M., Adamzik K., et al. Investigation of the skin microbiome: swabs vs. biopsies. *Br J Dermatol.* 2019;28. doi: 10.1111/bjd.17691
41. R. Talpur, R. Bassett, M. Duvic. Prevalence and treatment of Staphylococcus aureus colonization in patients with mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Brit J Dermat.* 2008;159(1):105–112. doi: 0.1111/j.1365-2133.2008.08612.x
42. Chiller K., Selkin B.A., Murakawa G.J. Skin Microflora and Bacterial Infections of the Skin. *J. Investig. dermatology. Symp. Proc.* 2001;6:170–174. doi: 10.1046/j.0022-202x.2001.00043.x
43. Hirasawa Y, Takai T, Nakamura T, et al. Staphylococcus aureus extracellular protease causes epidermal barrier dysfunction. *J Invest Dermatol.* 2010;130(2):614–617. doi: 10.1038/jid.2009.257
44. Suga H, Sugaya M, Miyagaki T, et al. Skin barrier dysfunction and low antimicrobial peptide expression in cutaneous T-cell lymphoma. *Clin Cancer Res.* 2014;20(16):4339–4348. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-0077
45. Yazdanparast T, Yazdani K, Humbert P, Khatami A, Nasrollahi SA, Firouzabadi LI, Firooz A. Biophysical measurements and ultrasonographic findings in chronic dermatitis in comparison with uninvolved skin. *Indian J Dermatol.* 2019;64:90–6. Available at: <https://www.e-ijd.org/text.asp?2019/64/2/90/254161>
46. Emge DA, Bassett RL, Duvic M, Huen AO. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) is an important pathogen in erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma (CTCL) patients. *Arch Dermatol Res.* 2020;312(4):283–288. doi: 10.1007/s00403-019-02015-7
47. Byrd AL, Deming C, Cassidy SKB, et al. Staphylococcus aureus and Staphylococcus epidermidis strain diversity underlying pediatric atopic dermatitis. *Sci Transl Med.* 2017;9(397):eaal4651. doi: 10.1126/scitranslmed.aal4651
48. Nakatsuji T, Gallo RL. The role of the skin microbiome in atopic dermatitis [published correction appears in *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019 Nov;123(5):529]. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019;122(3):263–269. doi: 10.1016/j.jana.2018.12.003
49. Spaulding AR, Salgado-Pabón W, Kohler PL, et al. Staphylococcal and streptococcal superantigen exotoxins. *Clin Microbiol Rev.* 2013;26(3):422–47. doi: 10.1128/CMR.00104-12

50. Nakagawa S, Matsumoto M, Katayama Y, et al. Staphylococcus aureus Virulent PSMA Peptides Induce Keratinocyte Alarmin Release to Orchestrate IL-17-Dependent Skin Inflammation. *Cell Host Microbe*. 2017;22(5):667–677.e5. doi: 10.1016/j.chom.2017.10.008
51. Cau L, Williams M.R., Butcher A.M., et al. Staphylococcus Epidermidis Protease EcpA Can Be a Deleterious Component of the Skin Microbiome in Atopic Dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2021;147:955–966. doi: 10.1016/j.jaci.2020.06.024
52. Ridaura VK, Bouladoux N, Claesen J, et al. Contextual control of skin immunity and inflammation by *Corynebacterium*. *J Exp Med*. 2018;215(3):785–799. doi: 10.1084/jem.20171079
53. Ramsey MM, Freire MO, Gabriliska RA, et al. Staphylococcus aureus Shifts toward Commensalism in Response to *Corynebacterium* Species. *Front Microbiol.* 2016;7:1230. Published 2016 Aug 17. doi: 10.3389/fmicb.2016.01230
54. Hsu D. K., Fung M.J A., Hung-Lin Chen. Role of skin and gut microbiota in the pathogenesis of psoriasis, an inflammatory skin disease. *Medicine in Microecology*. 2020;4:100016. doi: 10.1016/j.medmic.2020.100016
55. Fahlén A., Engstrand L., Baker B.S., et al. Comparison of bacterial microbiota in skin biopsies from normal and psoriatic skin. *Arch Dermatol Res*. 2011;304:15–22. doi: 10.1007/s00403-011-1189-x
56. Fyhrquist N, Muirhead G, Prast-Nielsen S, et al. Microbe-host interplay in atopic dermatitis and psoriasis. *Nat Commun*. 2019;10(1):4703. Published 2019 Oct 16. doi: 10.1038/s41467-019-12253-y
57. Lomholt HB, Scholz CFP, Brüggemann H, et al. A comparative study of Cutibacterium (Propionibacterium) acnes clones from acne patients and healthy controls. *Anaerobe*. 2017;47:57–63. doi: 10.1016/j.anaerobe.2017.04.006
58. O'Neill AM, Gallo RL. Host-microbiome interactions and recent progress into understanding the biology of acne vulgaris. *Microbiome*. 2018;6(1):177. Published 2018 Oct 2. doi: 10.1186/s40168-018-0558-5
59. Fitz-Gibbon S, Tomida S, Chiu BH, et al. Propionibacterium acnes strain populations in the human skin microbiome associated with acne. *J Invest Dermatol*. 2013;133(9):2152–2160. doi: 10.1038/jid.2013.21
60. Wu X, Hwang ST. A Microbiota-Dependent, STAT3-Driven Mouse Model of Cutaneous T-Cell Lymphoma. *J Invest Dermatol*. 2018;138(5):1022–1026. doi: 10.1016/j.jid.2017.12.022
61. Salava A, Deptula P, Lyyski A, et al. Skin Microbiome in Cutaneous T-Cell Lymphoma by 16S and Whole-Genome Shotgun Sequencing. *J Invest Dermatol*. 2020;140(11):2304–2308.e7. doi: 10.1016/j.jid.2020.03.951
62. Salava A, Pereira S, Aho V, et al. Skin Microbiome in Small- and Large-plaque Parapsoriasis. *Acta Derm Venereol*. 2017;97(6):685–691. doi: 10.2340/00015555-2631
63. Gug G, Solovan C. From Benign Inflammatory Dermatoses to Cutaneous Lymphoma. DNA Copy Number Imbalances in Mycosis Fungoides versus Large Plaque Parapsoriasis. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(5):502. Published 2021 May 15. doi: 10.3390/medicina57050502
64. Harkins CP, MacGibeny MA, Thompson K, et al. Cutaneous T-Cell Lymphoma Skin Microbiome Is Characterized by Shifts in Certain Commensal Bacteria but not Viruses when Compared with Healthy Controls. *J Invest Dermatol*. 2021;141(6):1604–1608. doi: 10.1016/j.jid.2020.10.021
65. Dehner CA, Ruff WE, Greiling T, et al. Malignant T Cell Activation by a *Bacillus* Species Isolated from Cutaneous T-Cell Lymphoma Lesions. *JID Innov*. 2021;2(2):100084. Published 2021 Dec 16. doi: 10.1016/j.xjidi.2021.100084
66. Zhang Y, Seminario-Vidal L, Cohen L, et al. Alterations in the Skin Microbiota Are Associated with Symptom Severity in Mycosis Fungoides. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;12:850509. Published 2022 May 17. doi: 10.3389/fcimb.2022.850509