

А. Т. Быков<sup>1</sup>, Г. Э. Гурский<sup>2</sup>, Т. Н. Маляренко

## **МИКРОБИОТА КОЖИ КАК СИСТЕМА ЗАЩИТЫ И ИСТОЧНИК ЗАБОЛЕВАНИЙ**

УО «Кубанский государственный медицинский университет»,  
г. Краснодар, РФ<sup>1</sup>,

УО «Ростовский государственный медицинский университет»,  
г. Ростов-на-Дону, РФ<sup>2</sup>

*В обзоре данных зарубежной литературы последних лет рассматривается отмечающийся в настоящее время постепенный пересмотр представлений о вирулентности микробов, обитающих на коже, и переход к изучению сложных взаимоотношений организма с её микробиомом. Демонстрируется сдвиг парадигмы в интерпретации роли микробиоты кожи с в основном патогенной на также присущую ей функцию защиты как самой кожи, так и организма человека в целом. Мы обращаем внимание на взаимоотношения микробиоты кожи и других систем организма по осям межсистемной сигнализации 'кожа↔иммунная система', 'кишечник↔кожа' и 'кишечник↔мозг↔кожа' в обеспечении здоровья человека или развития патологии. Особое внимание уделено функции кожи как компонента системы врождённых и адаптивных иммунных реакций человека и роли микробиоты кожи в обучении иммунных клеток и модификации иммунитета. Мы освещаем роль дисбиоза микробных сообществ, обитающих на коже, в развитии её заболеваний, а также возможные нетрадиционные пути инвазии кожных микробов в организм через сосудистое русло, например, по катетерам при подключении к пациентам систем жизнеобеспечения, при протезировании суставов или клапанов сердца. Обсуждается также большое значение пробиотиков в профилактике и лечении кожных заболеваний.*

**Ключевые слова:** микробиота кожи, патогенность, функция защиты, оси межсистемного взаимодействия, профилактика, пробиотики.

**A. T. Bykov, G.E.Gurskiy, T.N.Malyarenko**

### **SKIN MICROBIOTA AS A SYSTEM OF DEFENSE AND SOURCE OF DISEASES**

*We are considering a gradual revision of views on the virulence of some microbes colonizing human skin, and transition to study complex relationships of human organism with skin microbiota. We demonstrate the shift of paradigm in the interpretation of role of skin microbiota from predominantly pathogenic to its manifestation of defense function both for skin and for human health. We pay attention to possible relationships between skin microbiota and skin health and other systems conditions through some axis of intersystem signaling pathways as 'skin↔immune system', 'gut↔skin' and 'gut↔brain↔skin' in human health providing or pathology development. Special attention is paid to skin function as a component of innate and adaptive immune reactions and the role of skin microbiota in education of the immune cells and human immunity modification. We highlight the role of skin microbial dysbiosis in developing of their diseases, and possible non-traditional invasion pathways of skin microbes in the body through the bloodstream, for example, during catheterization, prosthetic joints, heart valves, etc. It is discussed also the beneficial effects of probiotics in the prevention and cure of skin diseases.*

**Keywords:** skin microbiota, pathogenicity, defense, axis of intersystem relationships, probiotics.

**А**нализ публикаций последних лет выявил постепенный сдвиг в понимании значимости кожной микробиоты для поддержания здоровья человека, хотя исследований по изучению мирного взаимодействия организма с комменсальными бактериями кожи существенно меньше, чем по роли её патогенной флоры в развитии кожных и системных заболеваний [3, 4, 13, 37, 38].

Если вопрос о позитивной роли кишечной микробиоты для организма человека активно изучается и обсуждается [1], то проблема защитной роли бактерий, обитающих на поверхности кожи, как считают многие исследователи, крайне нуждается в дальнейшей углублённой разработке [11, 26, 28, 34]. В публикациях из разных стран всё чаще подчёркивается, что бактерии, обнаруженные на поверхности

кожи, редко непременно ассоциируются с её заболеваниями; каждый вид существует в своей экологической нише, и они мирно сосуществуют с хозяином до возникновения какой-либо чрезвычайной ситуации. Многие нерешённые вопросы обуславливают неполное представление о симбиозе микробиоты кожи с организмом хозяина и превентивной и саногенетической роли комменсальной кожной микрофлоры.

**Целью** данной статьи было на основании зарубежных публикаций последних лет осветить не столько патогенную, сколько превентивную и саногенетическую роль микробов, постоянно обитающих на коже, а также вскрыть некоторые аспекты взаимодействия кожной микробиоты с другими системами организма по осям межсистемной сигнализации 'кожа↔иммунная система', 'кишечник↔кожа' и 'кишечник↔мозг↔кожа' в обеспечении здоровья человека или развития патологии.

### **Роль кожи как защитного барьера для организма человека**

В данном обзоре мы сфокусировались на бактериях, населяющих кожу, хотя на ней живут и вирусы, и грибки, и клещи. Обилие и разнообразие микроорганизмов на примерно 1,8 м<sup>2</sup> кожи человека с её многочисленными складками, углублениями и специфическими нишами предопределяет значимость проблемы их влияния на человека, тем более, что количество идентифицированных на поверхности кожи бактерий продолжает нарастать [8, 35]. Каждый квадратный сантиметр поверхности кожи может содержать до 1 млн невидимых человеку микроорганизмов [37]. Структурно эпидермис представляет собой огромный по протяжённости многослойный, в первую очередь физический барьер, сохраняющий влагу и нутриенты внутри организма, и труднопреодолимый для внешних микробов и потенциальных токсинов [31]. Поверхностный слой кожи постоянно самообновляется; денуклеированные кератиноциты (скваммы) на финальной стадии их дифференциации через 4 недели от начала миграции от базального слоя кожи слущиваются с поверхности эпидермиса вместе с прикреплёнными к ним микроорганизмами и способствуют микробному загрязнению внешней среды. Поэтому и процесс обновления бактериальной колонизации кожи является динамичным.

Заселение кожи микроорганизмами во многом обусловлено состоянием внешней среды, но от локальных физических и химических свойств кожи зависит топографическое распределение микроорганизмов в местах обитания, к которым адаптирован их вид. Важны не только температура, влажность и кислотность кожи, но и её толщина, складчатость и плотность волосяных фолликулов. Сальные и потовые железы кожи, а также волосяные фолликулы являются местами инвагинации микроорганизмов и обладают своей особой микробиотой. Места с по-

вышенной влажностью кожи особенно благоприятны для обитания *Staphylococcus* и *Corinebacterium* spp., особенно область пупка, подмышечных впадин, паха, локтевых ямок, межпальцевых промежутков и подошвенной поверхности стопы. Стафилококки оккупируют аэробные ниши на коже и, возможно, используют мочевину пота как источник азота для своего питания. Наибольшее разнообразие микрофлоры выявляется на участках поверхности кожи с обычно низкой влажностью, например, на предплечье, в основном это представители *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Furmicutes*, *Bacteroidetes* [19]. По сравнению с микробиотой кишечника и ротовой полости микробиота кожи имеет наибольшую вариативность, в частности, на ладонной поверхности кисти, в локтевой ямке, подколенной ямке и на подошвенной поверхности стопы. У женщин разнообразие микробов на поверхности ладони больше, чем у мужчин, что зависит от частоты мытья рук и использования косметических средств.

Плотность сальных желез также влияет на топографическое распределение кожных микробов. В целом, бактериальное разнообразие наиболее низкое в участках кожи с повышенным сальным покрытием. Так, например, на коже лба обнаруживается 6 филотипов, а позади ушной раковины – 15, на коже спины – 17, причём преимущественно *Propionibacterium* spp. Относительная аноксичность сального секрета поддерживает рост факультативных анаэробов, таких как *Propionibacterium acnes*, комменсальной бактерии кожи. *P. acnes* гидролизуют триглицериды, содержащиеся в сальном секрете, вследствие чего свободные жирные кислоты легче выделяются на поверхность кожи. Кожа человека обильно колонизирована *P. acnes*, которые выделяются из протоков сальных желез и могут прикрепляться к этим свободным жирным кислотам, удерживаясь на коже.

*P. acnes* вносят вклад в показатели кислотности поверхности кожи (в норме pH ≈ 5,0), что особенно важно для относительно закрытых её участков (подмышечных впадин, стоп при ношении обуви), и подавляет рост таких патогенов, как *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pyogenes*, но создаёт благоприятную среду для коагулазо-негативных стафилококков и коринобактерий [11, 15]. Повышение же pH кожи до 6–7 единиц при использовании мыла с pH до 11 ед. благоприятно для роста *S. aureus* и *Str. pyogenes*, и применение щелочного мыла ещё больше усугубляет микробную колонизацию кожи патогенами. Таким образом, создавая слабо закисленную среду, *P. acnes* поддерживает защитную функцию кожи против выражено патогенных микробов.

С другой стороны, *P. acnes* участвует в патогенезе акне: в начале подросткового периода начинает преобладать колонизация кожи липофильными микроорганизмами, особенно *P. acnes*, которые секретуют липазы, протеазы и гиалуронидазы, повреждающие ткани комплекса сальных желёз

и волосяных фолликулов, вызывая их воспаление – акне и индуцирующие выработку провоспалительных цитокинов и факторов нейтрофильного хемотаксиса [12].

Одни и те же микробы, живущие на коже, могут, в зависимости от ситуации, в разное время выполнять разные функции. Примером такой группы микробов является Грам-положительный *S. epidermidis*, который зачастую играет активную роль в защите организма хозяина. Понимание механизмов такого 'поведения' бактерий и факторов, предопределяющих тип их симбиоза с человеком, может помочь в разработке эффективной терапевтической и превентивной стратегии против инфекций кожи и их осложнений, подчёркивают A. L. Cogen et al. [11]. Важно также осознать, что различия между бактериями, которые считаются вредными для человека, часто лежат в способности кожи сопротивляться инфекции, а не в собственных свойствах микробов. Система защиты кожи человека функционирует через взаимодействие множества комплементарных систем. Они включают физический барьер, кислотность поверхности кожи и активный синтез генетически закодированных молекул – антимикробных пептидов, протеаз, лизоцимов, цитокинов и хемокинов, которые действуют как активаторы клеточных и адаптивных иммунных реакций. Хотя вирулентные факторы, вырабатываемые микробами, способны помочь им избежать действия программы защиты хозяина, но в целом реакция организма человека детерминируется тем, является ли для него данный микроб комменсальным организмом, или же опасным патогеном.

Среди долговременных и транзиторных бактериальных резидентов кожи наиболее изученными являются двойственные свойства представителей родов *Staphylococcus*, *Corinebacterium*, *Propionibacterium*, *Streptococcus* и *Pseudomonas*. Так, например, *Staphylococcus epidermidis*, несмотря на свою в основном безвредность, оказывается частой причиной внутрибольничных инфекций. В его превращение в инфекционного агента вносят вклад несколько внешних факторов. Чаще всего инфицируются пациенты групп риска, включая лекарственную зависимость, находящиеся на иммуносупрессивной терапии, пациенты со СПИДом, недоношенные новорождённые и подключённые к системам жизнеобеспечения. Главными воротами входа инфекции являются катетеры и имплантаты, например, протезы суставов, клапанов сердца, электростимуляторы и другие. После внедрения в организм человека, вирулентные штаммы *S. epidermidis* формируют биоплёнку, которая изолирует размножающиеся бактерии от воздействий иммунной системы человека и экзогенных антибиотиков. Став системным патогеном, *S. epidermidis* может быть причиной сепсиса, локального клапанного эндокардита, остеоартрита и других подострых или хронических патологических состояний у пациентов групп риска. Главным

фактором, осложняющим управление инфекцией *S. epidermidis* является неадекватная антибиотикотерапия. Биоплёнка снижает доступность бактерий для антибиотиков, и часто это диктует необходимость замены катетеров, имплантатов и подключения пациентов к другим системам мониторинга и жизнеобеспечения.

В конце прошлого века было установлено, что сильно предрасположены к бактериальному инфицированию онкологические пациенты с карциномой разной локализации, саркомой, а химиотерапия при миеломе вызывает у них нейтропению и повышает риск септицемии. У пациентов с нейтропенией нередко развиваются абсцессы, а инфицирование *S. epidermidis* пациентов с лейкемией может проявляться распространённым целлюлитом, ассоциирующимся с септицемией. Специфически кожные инфекции, вызываемые *S. epidermidis*, требуют для своего развития предрасположенности к ним человека, быстро становятся системными, но не отражают типичное взаимодействие бактерии с хозяином.

Установлено также, что колонизация *S. epidermidis* протезов суставов, катетеров и других синтетических поверхностей зависит как от физико-химических характеристик их материала, так и от свойств самих бактерий. В частности, *S. epidermidis* предпочитает прикрепляться к гидрофобным поверхностям. Фактором, способствующим этому процессу, является ген At1E, при повреждении которого у *S. epidermidis* нарушается возможность прикрепления его колоний к полистерольной поверхности. Ряд протеинов на поверхности *S. epidermidis* обладают способностью распознавать внешние поверхности, к которым можно прикрепиться этому микробу, а другие специфические протеины *S. epidermidis* вовлекаются в сам процесс прикрепления к покрытым пластиком материалам (ограниченные рамками статьи мы не перечисляем эти протеины). Проблема инфицирования протезов суставов и взаимодействия кожных микробов с костными клетками после протезирования продолжает интересовать исследователей [2].

Повышение вирулентности *S. epidermidis* происходит также в результате процесса, известного как межклеточная адгезия. Как только бактерия получает возможность внедрения в организм, например, через катетер, *S. epidermidis* начинает продуцировать факторы, ответственные за увеличение числа микробов, избегание иммунной защиты организма и адгезию. В частности, таким фактором является полисахарид, опосредующий межклеточную адгезию и имеющий отношение к вирулентности стафилококка и образованию защитной плёнки на колониях микробов. Другие вирулентные факторы регулируются, как предполагают, дополнительным регулятором генов, который имеется только у некоторых штаммов *S. epidermidis*, причём большинство таких штаммов локализуется на катете-



рах, но их нет на здоровой коже, пока не возникнут соответствующие взаимные ситуации в отношениях бактерии и хозяина.

**Защитная функция *S. epidermidis*.** Наряду с возможным развитием вирулентности многие штаммы *S. epidermidis* продуцируют лантибиотики, которые являются лантионин-содержащими антибактериальными пептидами, известными как бактериоцины. Дополнительные антимикробные пептиды на поверхности кожи также продуцируются *S. epidermidis*. Идентификация этих пептидов подсказала наличие внутри- и межвидовой конкуренции, а также их прямую регуляторную, цитотоксическую и механистическую роль. В эпидермисе хозяина есть все условия для роста и развития *S. epidermidis*, который продуцирует пептиды, токсичные для других, патогенных организмов, как *S. aureus*. В этом аспекте *S. epidermidis* входит в систему защиты организма хозяина от патогенной микрофлоры, он также может обеспечивать действенность кожной защиты через активацию иммунных реакций организма человека [9, 10].

Защита, которую могут осуществлять эпидермальные стафилококки, продемонстрирована недавно на так называемом перекрестном подавлении феромонов. Модифицированные пептидные феромоны, вырабатываемые локусом *agr* (*accessory gene regulator*), активируют 'свою' *agr* систему и подавляют *agr* системы конкурирующих бактерий. При активации *agr* сигналов (феромонов), например, *S. epidermidis*, внешним патогенным бактериям сообщается, что оптимальная бактериальная плотность на поверхности кожи уже достигнута. В результате такой активации снижается количество факторов, обеспечивающих колонизацию и увеличивается выработка феромонов, таких как  $\delta$ -гемолизин,  $\delta$ -токсин или  $\delta$ -лизин. Эти феромоны усиливают ультимативные сигналы к конкурирующим (патогенным) бактериям, в результате чего происходит подавление колонизации кожи патогеном, например, *S. aureus*. Феромоны, продуцирующиеся *S. epidermidis*, блокируют токсинообразование у большинства штаммов *S. aureus*, однако феромоны золотистого стафилококка не препятствуют пролиферации *S. epidermidis*. Кроме того, феромон  $\delta$ -токсин снижает прикрепление *S. aureus* к полимерным поверхностям, а, следовательно, затрудняет инвазию этой весьма патогенной бактерии в организм через средства жизнеобеспечения. Однако  $\delta$ -токсин маркируется и как фактор вирулентности, и что перевесит – полезный или повреждающий эффект этого пептида, по-видимому, обуславливается текущими обстоятельствами. В этой дилемме также состоит определённая двойственность возможных эффектов *S. epidermidis* – защиты или, в определённых условиях, повреждения.

Восприятие кожи как экосистемы, содержащей биологические компоненты, оккупирующие различные места обитания, может углубить наше понимание тонкого баланса между организмом хозяина

и микроорганизмами [19]. Нарушение баланса с какой-либо стороны этого равновесия может привести к заболеваниям, прежде всего, кожи. Пертубации, затрагивающие взаимоотношения хозяина с микроорганизмами, могут быть эндогенными (например, генетические вариации) и экзогенные (в том числе, мытьё рук). Гибель *S. epidermidis* под воздействием антибиотиков оказывается неблагоприятным для организма хозяина по двум причинам. Во-первых, из-за уничтожения эндогенных антимикробных пептидов, что позволяет патогенным организмам более эффективно колонизировать кожу. Во-вторых, без бактериального заселения кожи *S. epidermidis* борьба хозяина с патогенным внедрением может быть менее успешной. Колонизация кожи микробами начинается ещё в дородовом периоде, поэтому некоторые авторы считают, что *S. epidermidis* может рассматриваться как дополнительное звено врождённой иммунной системы организма человека [9–11, 15].

**Возможная двойственная роль *Staphylococcus aureus*.** Частым обитателем микробной 'грунтовки' кожи является также *S. aureus*, до последнего времени считавшийся лидирующим патогеном человека. Как известно, *S. aureus* может вызывать множество кожных и системных заболеваний, от малых и само-лимитирующихся кожных патологий до инвазивных и жизнеугрожающих заболеваний. Кожные нарушения включают импетиго, фолликулит, фурункулёз и подкожные абсцессы, атопический дерматит, а через выработку эксфолиативных токсинов – стафилококковый ожого-подобный синдром (синдром ошпаренной кожи). К инвазивным инфекциям золотистого стафилококка относятся септический артрит, остеомиелит, пневмония, менингит, септицемия и эндокардит, а выработка *S. aureus* агрессивных суперантигенных токсинов может стать причиной синдрома стафилококкового токсического шока [21]. Препятствует колонизации *S. aureus* низкая температура кожи. Подобно *S. epidermidis*, *S. aureus* является частой причиной инфицирования им катетеризированных пациентов в результате адгезии микробов к поверхности катетеров и проникновения в кровеносное русло с диссеминацией патологического процесса. Многими исследованиями установлено, что лечение стафилококковых инфекций антибиотиками затрудняется нарастанием антибиотикоустойчивых штаммов бактерий к ванкомицину, тетрациклину, канамицину, метициллину.

*S. aureus* секретирует множество вирулентных факторов, повреждающих ткани хозяина, а также тормозящих механизмы защиты организма, способствуя бактериальной инвазии. Кроме того, в повреждение тканей хозяина вносят вклад вырабатываемые *S. aureus* внеклеточные ферменты, включая протеазы, липазы, гиалуронидазу и коллагеназу. *S. aureus* относительно устойчив к губительному действию антимикробных пептидов, продуцируемых эпителиальными клетками и фагоцитами хозяина.

## □ **Обзоры и лекции**

Один из ключевых механизмов этого включает изменения в заряде на поверхности бактериальной клетки.

*S. aureus* – транзитный патоген, он может быть источником септицемии, устойчив к санирующему действию фагоцитов, защитную роль выполняет и полисахаридная капсула этого микроба. Золотистый каротиноидный пигмент защищает *S. aureus* против уничтожения его нейтрофилами, нарушая их хемотаксис и обеспечивает вирулентность посредством секреции множества токсинов (энтеротоксинов, токсинов синдрома токсического шока, гемолизинов, лейкоцидинов, экзотоксина) и внеклеточных энзимов, повреждающих клетки хозяина (липаз, протеаз, гиалуронидаз и коллагеназ).

Однако *S. aureus* часто обитает как нормальный компонент назальной и кожной микрофлоры, функционируя скорее как комменсал, а не патоген. Установлено, что определённые штаммы *S. aureus* вырабатывают бактериоцины, такие как стафилококцин 462 – пептид, ответственный за подавление других его штаммов. Подытожив в своём обзоре выводы других исследователей, A. L. Cogen et al. [11] подчеркнули, что *S. aureus* может играть для организма хозяина не только патогенную, но и защитную роль, ограничивая размножение более патогенных его штаммов. Многие авторы считают, что для доказательства его роли как обитателя нормальной флоры необходимы дальнейшие исследования.

### **Участие микробиоты кожи в реализации комплексной иммунной защиты организма**

Несомненно, кожа является не только физическим, но и иммунологическим барьером [6, 28]. Установлена значимость микробиома кожи для иммунного гомеостаза, а повреждения комменсальной микрофлоры могут привести к иммунной дисфункции и к аутоиммунным заболеваниям [17]. Иммунные реакции кожи являются жизненно важными при её повреждениях и инфицировании, они модулируют комменсальную микробиоту, колонизирующую кожу. В свою очередь комменсальные резиденты кожи контролируют состояние кожного иммунитета [27, 28]. Между кожной микробиотой и иммунной системой организма идёт постоянный диалог [5]. Микробиота кожи используется организмом хозяина для его защиты от внедрения патогенов, так как комменсальные бактерии имеют прямые антимикробные возможности и обеспечивают факторы, требующиеся для подключения защитных иммунных реакций кожи [13]. Микробиота здоровой кожи функционирует как внешний страж обороноспособности организма, а нарушения в её составе (дисбиоз) играют роль в патогенезе кожных заболеваний, таких как атопический дерматит, псориаз и акне – друзья становятся врагами [26, 33, 37, 38, 40].

Симбиотические микроорганизмы кожи участвуют в обучении миллиардов Т-клеток, обнару-

женных в ней, по распознаванию патогенных микробов и реакции на них. Такое обучение иммунной системы кожи может играть важную роль в защите от агрессивных патогенов, в частности, кератиноциты получают возможность более эффективно и оперативно реагировать на их внедрение. Кератиноциты постоянно оценивают микробиоту посредством распознающих рецепторов и «узнают» молекулярные паттерны, ассоциированные с патогенами, как например, липополисахариды Грам-негативных бактерий и пептидогликан Грам-положительных микробов. Активация распознающих рецепторов кератиноцитов немедленно включает врождённую иммунную реакцию секреции антимикробных пептидов, цитокинов и хемокинов, которые напрямую убивают бактерии, грибки и вирусы. Таким образом, несмотря на постоянное заселение поверхности кожи очень большим количеством микроорганизмов, она обладает механизмами различия среди них безвредных комменсалов и патогенных микроорганизмов. Кожа является ареной постоянного взаимодействия между кератиноцитами, иммунными клетками и микроорганизмами, которое модулируется антимикробными пептидами, цитокинами, хемокинами и пептидами, продуцируемыми микробами. Комменсальная бактерия *S. epidermidis*, например, может модулировать врождённые иммунные реакции. Фенол-растворимые модулины, продуцирующиеся *S. epidermidis*, селективно подавляют кожные патогены, такие как *S. aureus* и стрептококки группы А, и могут даже кооперироваться с антимикробными пептидами кератиноцитов хозяина и усиливать уничтожение патогенов [9, 10]. *S. epidermidis* может также способствовать защитной функции кожи через усиление иммунных реакций хозяина [18]. Эти микробы играют дополнительную защитную роль, влияя на врождённые иммунные свойства кератиноцитов посредством сигналов рецепторов, специфически распознающих молекулы, продуцирующиеся патогенами и представляющими молекулярные паттерны микробов-патогенов. Такое обучение иммунной системы кожи через функцию указанных бактерий играет важную роль в защите от вредоносной микробной флоры, а *S. epidermidis*, обитающие на коже, усиливают реакцию кератиноцитов на патогены [11]. Кроме того, в поддержке защитной функции кожи играет роль и выработка *S. epidermidis* липотейхоевой кислоты, которая тормозит процессы воспаления в коже при её повреждении, а также замедляет и делает невозможной её колонизацию патогенами [24].

Таким образом, на поверхности кожи постоянно происходит невидимая и неслышимая борьба между микроорганизмами – комменсалами, уже колонизировавшими кожу человека, и стремящимися к этому патогенами. Это противодействие включает все компоненты системы противомикробной защиты кожи, в том числе, токсины и феромоны комменсальных микробов. Однако кожные комменсалы могут при определённых обстоятельствах превра-

тятся в патогенные [26]. Примером возможного превращения комменсальных бактерий в патогенные, пробивающие брешь в кожном барьере, является заселение ими хронических раневых поверхностей при диабетических язвах, у пожилых и лежачих пациентов. Хотя эти бактерии не являются первопричиной такого повреждения кожи, они способствуют стойкому воспалению, более медленному заживлению и резистентности к лечению. Кроме того, при хронических ранах (например, диабетических или венозных язвах стопы и голени) ещё не идентифицированы строго определенные бактерии, их колонизирующие, тогда как при ожоговых ранах обычно легко определяются заселяющие их *Streptococcus pyogenes*, *Enterococcus* spp. или *Pseudomonas aeruginosa* [19].

**Микробиота кожи при первичном иммунодефиците человека.** Как мы представили выше, микробиота кожи активирует и обучает систему иммунитета хозяина, способствует её более эффективному, целенаправленному участию в комплексной защите здоровья кожи и организма в целом от инвазии патогенных бактерий и развития локальных и системных заболеваний. При первичном иммунодефиците пациенты страдают от возвратных микробных инфекций. Для микробиоты их кожи характерна колонизация разнообразными бактериальными видами, не наблюдающимися у здоровых людей, например, *Clostridium* и *Serratia marcescens*, а также сниженная специфичность мест обитания разных микроорганизмов и их низкая временная стабильность. На этом фоне колонизация типичными для человека видами бактерий ограничена, но тяжесть заболевания позитивно коррелирует с преобладанием *Staphylococcus*, *Corynebacterium* и других менее обильных таксонов [29]. Исследования этими авторами двусторонней взаимосвязи первичного иммунодефицита и микробиоты кожи человека показали, что повышенная предрасположенность к колонизации кожи атипичной микробиотой связана не только с факторами хозяина или со значительным увеличением разнообразия микробов – кандидатов для расселения на коже, но и с дисбиозом в микробном сообществе, с иммунологическими и генетическими характеристиками кожи. Кроме того, для каждого места колонизации играют роль плотность микробов и множество внешних и внутренних факторов, как доступность питания, кислорода, температура или вещества, продуцируемые другими микробами. Недавние исследования выявили возможность сдвига внутри микробных видов и их сообществ, ассоциированных с такими патологическими процессами, как атопический дерматит, воспалительные заболевания кишечника, колоректальный рак, ожирение и метаболический синдром [3, 34].

#### **Ассоциации между состоянием кишечника и кожи**

Ассоциации между нарушениями функции кишечника и состоянием кожи доказаны в ряде эпидеми-

ологических исследований, и в недавних сообщениях представлено, что неадекватный, избыточный рост бактерий в кишечнике в 10 раз превалирует у людей с акне и розацеа по сравнению с контрольной группой здоровых добровольцев, и что коррекция бактериальной флоры кишечника приводит к выраженному клиническому улучшению состояния кожи [30]. Для 14% пациентов с язвенным колитом и 24% с болезнью Крона были характерны кожные манифестации, что также наблюдается при целиакии (герпексный дерматит развивался у 25% страдающих целиакией, отмечались также проявления алопеции и витилиго).

Функциональная ось 'кожа-кишечник' изучается с 1930-х годов, и уже в самом начале исследований стало ясно, что пробиотики могут играть роль в здоровье кожи. Употребление пробиотиков усиливает способность кишечной микробиоты оказывать влияние на системное воспаление, оксидативный стресс, гликемический контроль и содержание липидов в тканях. Это может иметь важное терапевтическое значение при заболеваниях кожи – акне, розацеа, атопическом дерматите, псориазе и других [7].

Повышенная проницаемость стенки кишечника вызывает системное и местное воспаление, которое, в свою очередь, приводит к заболеваниям кожи. Так, например, в одном из прошлых исследований у 65% пациентов с акне выявлен более высокий уровень и реактивность эндотоксинов липополисахарида в крови по сравнению с группой контроля. Главная функция кожи – составлять физическую, химическую и антимикробную систему защиты. Исследования показали, что стресс и воспаление кишечника может повредить целостность и защитную функцию эпидермального барьера кожи. Это приводит к уменьшению антимикробных пептидов, продуцируемых кожей, и к нарастанию тяжести инфекционного процесса и воспаления в ней. Совсем недавно показано, что кишечная микробиота может способствовать развитию псориазо-подобного воспаления кожи путём повышения реакции Th17 [39].

В состоянии кожи большую роль играет субстанция Р – **нейропептид, продуцирующийся в кишечнике, мозге и коже.** Изменённая кишечная микробиота обеспечивает высвобождение субстанции Р и в кишке, и в коже, а пробиотики могут усилить эту реакцию. Кишечная микробиота влияет на профиль липидов и тканевых жирных кислот и может оказывать воздействие на выработку секрета сальных желёз. Это может объяснить, почему у 54% пациентов с акне выявляются изменения в микрофлоре кишечника, а у пациентов с себорейным дерматитом отмечаются нарушения в её составе по сравнению с нормой.

Другим подтверждением связи между кишечником и кожей является наблюдение, что пробиотики улучшают морфо-функциональное состояние кожи. Приём пробиотиков вызывал снижение липополи-



сахаридов, улучшал функционирование кишечного барьера и уменьшал воспаление. Первое сообщение по успешному использованию лактобацилл для лечения акне у 80% из включённых в исследование 300 пациентов было опубликовано в 1961 году. В более недавнем исследовании, проведенном в Италии и включавшем 40 пациентов, *Lactobacillus acidophilus* и *Bifidobacterium bifidum*, добавленные к стандартному лечению, привело к лучшему клиническому эффекту, чем только стандартное лечение. Другое исследование 56 пациентов с акне показало, что употребление молока, ферментированного *Lactobacillus*, улучшает течение акне на период свыше 12 недель. Успешное воздействие пробиотиков на кожу может объяснить, почему пастеризованные, неферментированные молочные продукты ассоциируются с акне, а ферментированные – не ассоциируются. Употребление пробиотиков снижает системные маркёры воспаления и оксидативный стресс, которые локально увеличены у пациентов с акне, может регулировать высвобождение провоспалительных цитокинов в коже. Ферментация молочных продуктов более чем в 4 раза снижает уровень инсулин-подобного фактора роста 1 (IGF1). Это значительный факт, так как акне провоцируется IGF1, который может абсорбироваться через ткани кишечника, особенно при повышенной проницаемости кишечного барьера, в частности, у людей с акне. Обобщённые данные разных авторов по этой проблеме были суммированы с указанием источников в одной из многочисленных книг создателя Института Крессера и соруководителя Калифорнийского Центра функциональной медицины доктора Chris Kresser «Nutrition for healthy skin».

### **Роль оси 'кишечник-мозг-кожа' для физического и ментального здоровья человека**

Многими современными исследованиями доказана выявленная ранее связь акне с депрессией, социальной тревожностью, озлоблением, неудовлетворённостью качеством жизни и суицидом подростков [25, 32, 36]. Другая линия исследований, начинающаяся с 1930-х годов, это взаимоотношение между кожей, кишечником и психоэмоциональным состоянием человека. Более 70 лет назад J. H. Stokes и D. M. Pillsbury впервые предположили механизм, связанный с желудочно-кишечным трактом, по связям депрессии, тревожности с кожными проблемами, например, с акне. Они выдвинули гипотезу, что эмоциональное состояние человека может изменить нормальную микрофлору кишечника, увеличить его проницаемость и обусловить системное воспаление. Многие аспекты теории, объединяющей компоненты оси 'кишечник-мозг-кожа', в наши дни получили дальнейшее уточнение. Установлено, что среди пациентов с акне намного больше индивидов с ментальными расстройствами, причем более выраженными, чем при других хронических непсихических

заболеваниях, как эпилепсия и диабет [25, 36]. Способность кишечной микробиоты и оральных пробиотиков влиять на системное воспаление, оксидативный стресс, гликемический контроль, содержание липидов в тканях и даже на настроение человека [1], может иметь большое значение для понимания механизмов взаимосвязей компонентов оси 'кишечник-мозг-кожа' с развитием акне [7]. Так, на ось 'кишечник-кожа' может оказывать существенное влияние хронический стресс, формируя ось 'кишечник-мозг-кожа'. Стресс-индуцированные изменения в микробной флоре могут увеличить проницаемость кишечного барьера и тем самым вызвать развитие и системного воспаления, и очагов воспаления в коже. Среди пациентов с психологическими проблемами индивиды с акне представляют группу риска по желудочно-кишечному дистрессу, как, например, установлено для 13000 подростков с акне на фоне желудочно-кишечных нарушений, как запор, запах изо рта, гастро-эзофагеальный рефлюкс. Когда целостность кишки проблематична, увеличение циркулирующих эндотоксинов, продуцирующихся кишечными бактериями, может проявиться кожной сыпью типа акне или розацеа в среднем на 37% чаще, чем при других себорейных заболеваниях [30]. Однако здоровая кишечная флора может контролировать и модулировать гиперчувствительность и повышенную проницаемость кишечного барьера, развивающуюся, в том числе, при хроническом стрессе [27].

Психологический стресс изменяет состав микробиоты кожи, разрушает натуральную антимикробную защиту эпидермиса и позитивные взаимосвязи кишечной и кожной микробиот, вызывая локальное и системное воспаление [20]. Однако результаты исследований влияния ежедневного употребления пищевых добавок с пробиотиками на психоэмоциональное состояние здоровых людей позволяют сделать вывод, что не только хронический стресс может изменять разнообразие микробиоты тонкого и толстого кишечника и кожи. Дружественные организму человека кишечные бактерии могут оказывать позитивный эффект на дефицитный состав микробиоты кожи при стрессе, как, например, на уменьшенное по сравнению с относительной нормой количество *L. acidophilus*, и восстанавливать состояние кожи, а также психофизическое благополучие и ментальное здоровье индивида. В этом проявляется глубокий смысл функционирования оси 'кишечник-мозг-кожа' для физического и ментального здоровья человека. Употребление пищи и/или пищевых добавок с пробиотиками может оказывать воздействие как на настроение, так и на акне, путём снижения системного воспаления и оксидативного стресса, увеличения содержания триптофана, нормализации в мозге уровня стресс-гормонов, модуляции содержания липидов в тканях и, возможно, регуляции гликемического контроля [17, 22].

Таким образом, исследования последних лет при междисциплинарном содружестве дерматоло-

гов, микробиологов и иммунологов значительно улучшили понимание симбиотических и патогенетических взаимоотношений микробиоты кожи с организмом человека. Но для того, чтобы продвигаться вперёд в решении проблемы взаимодействия кожи с её микробиотой на современном уровне, необходимо периодически оглядываться на достигнутое ранее [23].

Кожа – это экосистема, содержащая множество микроорганизмов (комменсалов и патогенов), находящихся в постоянном диалоге друг с другом, а также обменивающихся информацией с защитными системами кожи и организма хозяина. В норме все эти защитные системы самой кожи, её микробиоты и организма человека поддерживают равновесие в микробном составе, нарушение которого с преобладанием патогенов приводит к развитию кожных и даже системных заболеваний [37]. Функция защиты от них может реализовываться различными путями с подключением многочисленных механизмов саногенеза, на что обращают внимание и другие авторы [5, 14].

В наши дни кожа рассматривается как компонент системы врождённых и адаптивных иммунных реакций организма, и установлено, что микробиота кожи участвует в обучении иммунных клеток и модификации иммунитета (по оси ‘кожа↔иммунная система’). Микробиота кожи взаимодействует и с другими системами организма, например, по осям межсистемной сигнализации ‘кишечник-кожа’ и ‘кишечник↔мозг↔кожа’ с обратными связями, поэтому на здоровье кожи влияет состояние органов, расположенных по этим осям, и наоборот [7, 20, 36].

Клинические серии доказали, что употребление в качестве пищевых добавок пробиотиков типа *Lactobacilli*, *Bifidobacteria* и *Lactocooci* эффективно для предупреждения и лечения многих нарушений здоровья. Однако следует иметь в виду, что использование пробиотиков с целью профилактики заболеваний безопасно для здоровых людей, но в определённых группах пациентов, как подчёркивают исследователи из США и Нидерландов [16], их следует применять с осторожностью. В группы риска входят недоношенные новорожденные, индивиды с иммунным дефицитом, с заболеваниями сердца, с катетерами в центральных венах, пожилые и старые люди в связи с опасностью развития сепсиса, бактериемии, эндокардита и других осложнений.

С учётом этих предостережений использование пробиотиков является позитивной стратегией оптимизации межсистемного взаимодействия комплекса кожа-кишечник-мозг, профилактики и коррекции нарушений каждой системы этого комплекса по отдельности [17, 22] и в итоге – сохранения физического и ментального здоровья человека.

## Литература

1. Быков, А. Т., Шапошников А. В., Маляренко Т. Н. Микробиота кишечника: вклад в здоровье и профилактика заболеваний человека // Мед. Журн. – 2016. – № 4(58). – С. 16–26.

2. Aubin, G. G., Baud’huin M., Lavigne J.-Ph. et al. Interaction of Cutibacterium (formerly Propionibacterium) acnes with bone cells: a step toward understanding bone and joint infection development // Sci. Rep. – 2017. – № 7. – P. 42918.

3. Balter, M. Taking stock of the human microbiome and disease // Science. – 2012. – № 336. – P. 1246–1247.

4. Barnard, E., Shi B., Kang D., et al. The balance of metagenomic elements shapes the skin microbiome in acne and health // Sci. Rep. – 2016 Dec 21. – № 63. – P. 9491.

5. Belkaid, Y., Segre J. A. Dialogue between skin microbiota and immunity // Science. – 2014 Nov 21. – Vol. 346(6512). – P. 954–959.

6. Borkowski, A. W., Gallo R. L. The coordinated response of the physical and antimicrobial peptide barriers of the skin // J. Invest. Dermatol. – 2011. – № 131. – P. 85–287.

7. Bowe, W. P., Patel W. B., Logan A. C. Acne vulgaris, probiotic and gut-brain-skin axis – back to the future? // Benefit. Microbes. – 2014 June 1. – P. 189.

8. Chen, Y. F., Tsao H. The skin microbiome: current perspective and future challenges // J. Am. Acad. Dermatol. – 2013 Jul. – Vol. 69(1). – P. 143–155.

9. Cogen, A. L., Jamasaki K., Muto J. et al. Staphylococcus epidermidis antimicrobial  $\delta$ -toxin (phenol-soluble modulin- $\gamma$ ) cooperates with host antimicrobial peptides to kill Group A Streptococcus // PLoS ONE. – 2010. – № 5. – e8557 p.

10. Cogen, A. L., Jamasaki K., Sanchez K. M. et al. Selective antimicrobial action is provided by phenol-soluble modulins derived from Staphylococcus epidermidis a normal resident of the skin // J. Invest. Dermatol. – 2010. – Vol. 130. – P. 192–200.

11. Cogen, A. L., Nizet V., Gallo R. L. Skin microbiota: a source of disease or defence? // Br. J. Dermatol. – 2008. – Vol. 158(3). – P. 442–455.

12. Dessinioti, C., Katsambas A. D. The role of Propionibacterium acnes in acne pathogenesis: facts and controversies // Clin. Dermatol. – 2010. – № 28. – P. 2–7.

13. Di Domizio, J., Pagnoni A., Huber M. et al. The skin microbiota: a colossus steps into the spotlight // Rev. Med. Suisse. – 2016 Mar. 30. – Vol. 12(512). – P. 660–664.

14. Egert, M., Simmering R. The microbiota of the human skin // Adv. Exp. Med. Biol. – 2016. – Vol. 902. – P. 61–81.

15. Elias, P. M. The skin barrier as an innate immune element // Semin. Immunopathol. – 2007. – Vol. 29. – P. 3–14.

16. Engen, Ph. A., Green S. J., Voigt R. M. et al. The gastrointestinal microbiome // Alcohol Res. – 2015. – Vol. 37(2). – P. 223–236.

17. Erdman, S. E., Poutahidis T. Probiotic ‘glow of health’: it’s more than skin deep // Benef. Microbes. – 2014. – Sun 1. – Vol. 5(2). – P. 109–119.

18. Gallo, R. L. S. epidermidis influence on host immunity: more than skin deep // Cell Host Microbe. – 2015. – Vol. 17(2). – P. 143–144.

19. Grice, E. A., Segre J. A. The skin microbiota // Nat. Rev. Microbiol. – 2011 Apr 9. – № 4. – P. 244–253.

20. Hunter, H. J., Momen S. E., Klyn C. E. The impact of psychosocial stress on healthy skin // Clin. Exp. Dermatol. – 2015 Jul. – Vol. 40(5). – P. 540–546.

21. Iwatsuki, K., Yamasaki O., Morizane S. et al. Staphylococcal cutaneous infections: invasion, evasion and aggression // J. Dermatol. Sci. – 2006. – Vol. 42. – P. 203–214.

22. Kim, J., Ko Y., Park Y. K. et al. Dietary effect of lactoferrin-enriched fermented milk of skin surface lipid and clinical improvement of acne vulgaris // Nutr. – 2010. – Vol. 26(9). – P. 902–909.



## □ **Обзоры и лекции**

23. Kong, H. H., Segre J. A. Skin microbiome: looking back to move forward // *Invest. Dermatol.* – 2012 Mar. – Vol. 132(3Pt2). – P. 933–939.

24. Lai, Y., Cogen A. L., Radek K. A. et al. Activation of TLR2 by a small molecule produced by *Staphylococcus epidermidis* increases antimicrobial defence against bacterial skin infections // *J. Invest. Dermatol.* – 2010 Sept. – Vol. 130(9). – P. 2211–2221.

25. Loney, T., Standage M., Lewis S. Not just 'skin deep': psychosocial effects of dermatologica-related social anxiety in a sample of acne patients // *J. Health Psychol.* – 2008. – Vol. 13. – P. 47–54.

26. Muszer, M., Noszczyńska M., Kasperkiewicz K., Skurnik M. Human microbiome: when a friend becomes an enemy // *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz.)*. – 2015 Aug. – Vol. 63(4). – P. 287–298.

27. Naik, S., Conlan S., Polley E. C. et al. Compartmentalized control of skin immunity by resident commensals // *Science.* – 2012. – Vol. 337. – P. 1115–1119.

28. Nakamizo, S., Egawa G., Honda T. et al. Commensal bacteria and cutaneous immunity // *Semin. Immunopathol.* – 2015 Jan. – Vol. 37(1). – P. 73–80.

29. Oh, J., Freeman A. F., NISC Comparative Sequencing Program et al. The altered landscape of the human skin microbiome in patients with primary immunodeficiency // *Genome Res.* – 2013 Dec. – Vol. 23(12). – P. 2103–2114.

30. Perodi, A., Paolino S., Greco A. et al. Small intestinal bacterial overgrowth in rosacea: clinical effectiveness of its eradication // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2008. – Vol. 6(7). – P. 753–764.

31. Proksch, E., Brander J. M., Jensen J. M. The skin: an indispensable barrier // *Exp. Dermatol.* – 2008. – Vol. 17. – P. 1063–1072.

32. Purvis, D., Robinson E., Merry S., Watson P. Acne, anxiety, depression and suicide in teenagers: across-sectional survey of New Zealand secondary school students // *J. Paediatr. Child Health.* – 2006. – Vol. 2. – P. 793–796.

33. Sanchez, D. A., Nosanchuk J. D., Friedman A. J. The skin microbiome: is there a role in the pathogenesis of atopic dermatitis and psoriasis? // *J. Drugs Dermatol.* – 2015. – Vol. 14(2). – P. 127–130.

34. Sanford, J. A., Gallo R. L. Functions of the skin microbiota in health and disease // *Semin. Immunol.* – 2013. – Vol. 25(5). – P. 370–377.

35. Schommer, N. N., Gallo R. L. Structure and function of the human skin microbiome // *Trend Microbiol.* – 2013. – № 21(18). – P. 660–668.

36. Uhlenhake, E., Yentzer B. A., Feldman S. R. Acne vulgaris and depression; a retrospective examination // *J. Cosmet. Dermatol.* – 2010. – Vol. 9. – P. 59–63.

37. Weyrich, L. S., Dixit S., Farrer A. G. et al. The skin microbiome: associations between altered microbial communities and disease // *Australas J. Dermatol.* – 2015. – Vol. 56(4). – P. 268–274.

38. Williams, M. R., Gallo R. L. The role of skin microbiome in atopic dermatitis // *Curr. Allergy Asthma Rep.* – 2015. – Vol. 15(11). – P. 65.

39. Zakostelski, Z., Málkova J., Klimešová K. et al. Intestinal microbiota promotes psoriasis-like skin inflammation by enhancing Th17 response // *PLoS One.* – 2016. – Vol. 11(7). – e159539.

40. Zeeuwen, P. L., Kleerebezem M., Timmerman H. M., Schalkwijk J. Microbiome and skin diseases // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* – 2013 Oct. – Vol. 3(5). – P. 514–520.