
Содержание

Предисловие к изданию на русском языке	6
Предисловие к изданию на английском языке.	8
Соавторы.	10
Список сокращений и условных обозначений.	12
Введение (<i>Рина Н. Рупани и Питер А. Лио</i>)	13
1. Микробиом, пробиотики и пребиотики	15
<i>Шала Фардин и Джонетт Кери</i>	
2. Применение витаминов и минералов в лечении акне	45
<i>Джастин В. Марсон и Хилари Э. Балдвин</i>	
3. Пероральные формы растительных добавок.	71
<i>Михал Соломон и Адриана Лейт</i>	
4. Топическая форма растительных препаратов для лечения акне и розацеа	88
<i>Джоанна Н. Хутен и Лоурен Шварцберг</i>	
5. Знакомство с природными маслами и их производством	107
<i>Марит К. Крейдел и Мамта Джавери</i>	
6. Продукты пчеловодства	131
<i>Неха Чандан и Сара Дилл</i>	
7. Особенности питания при акне и розацеа	144
<i>Жаклин Дозал и Марисса Цересни</i>	
8. Программы для восстановления тела и разума	170
<i>Кейра Л. Барр, Кэрол Энн Соутор и Джессика Мария Мэй Франклин</i>	
9. Методы функциональной медицины.	197
<i>Мишель Джеффрис, Мэтью Голдберг и Вэлори Трелоар</i>	
10. Принципы медицины аюрведы для лечения акне и розацеа	217
<i>Аунна Пуранг и Раджа К. Сивамани</i>	
11. Методы традиционной китайской медицины.	237
<i>Валерия де Бедоут и Анна Дж. Николс</i>	
12. Гомеопатия в терапии акне и розацеа	251
<i>Лоуренс Чаквуди Нвабудик</i>	

1. Микробиом, пробиотики и пребиотики

Шала Фардин и Джонетт Кери

Ключевые слова: *микробиом, микробиом кожи, микробиом кишечника, ось кишечник–мозг–кожа, пробиотики, пребиотики.*

Микробиом. Краткий обзор

Исследование микробиома человеческого тела является относительно новым и быстро развивающимся направлением. Термин «микрогеном» означает генетику микробиоты, а микробиота представляет собой все микробные клетки, находящиеся на определенной части или во всем теле человека. Микробиом включает микробиоту и генетический материал бактерий, а метагеном включает общий генетический материал бактерий, населяющих организм человека, и имеет гораздо более вариабельную форму, чем геном человека [1]. Макробиом представляет собой экологически чистую и населенную разными биологическими видами окружающую среду [2]. Установлено, что 100 трлн (10^{14}) микроорганизмов живут в теле человека, в 10 раз превышая число клеток [3, 4]. На 1 кв. см кожи приходится свыше 100 определенных видов бактерий в количестве от 1 млн и до 1 млрд микроорганизмов, если включить грибы, вирусы и клещей [4–6].

Учитывая, что каждый вид бактерий имеет свой уникальный генотип, включающий сотни генов, необходимо признать тот факт, что набор генов микробиома превышает число генов человека [7]. Между бактериями, населяющими кожу и кишечник, существует большая межличностная разница [1]. Исследования близнецов показали, что на состав микробиома оказывают влияние генетические особенности, уровень пигментации кожи, возраст и окружающая среда. Кроме того, у близнецов отмечается высокая степень видовых отличий бактерий [1, 2, 8]. Вариабельность микрофлоры разных участков кожи и различ-

ных групп препаратов, применяемых для местного лечения болезней кожи, создают трудности в определении взаимосвязи микроорганизмов и функций кожи [9]. Однако многие микробные гены сохраняются у всех, поэтому предполагается, что существует «функциональное ядро», характерное для здоровых людей, способствующее адекватной работе клеток определенного участка путем улучшения метаболических и других процессов на молекулярном уровне в большей степени, чем «здоровый микробиом», определенный таксономически [1].

Хорошо функционирующий микробиом должен быть устойчив к стрессовым воздействиям и повреждению [1]. Изменение состава микробиоты в сторону появления новых видов условно-патогенной микрофлоры на определенном участке кожи или сокращение его разнообразия связано с развитием заболевания [10]. В отношении акне и розацеа микробиом кишечника и кожи имеет наиболее изученную взаимосвязь. В следующих разделах мы разберем структуру и функцию микробиома кишечника и кожи с точки зрения нормы и патологии, опишем изменения микрофлоры для каждого заболевания. Наконец, мы перечислим терапевтические методы коррекции микрофлоры, такие как пребиотики и пробиотики.

Микробиом кишечника

Наиболее изученным к настоящему моменту является микробиом кишечника. Микрофлора ЖКТ человека напоминает микрофлору кожи, несмотря на совершенно разную локализацию. Полость рта, желудок, тонкий и толстый отделы кишечника имеют разный видовой состав микрофлоры. Примечательно, что кожа и кишечник характеризуются преобладанием одинаковых видов бактерий, но в разных пропорциях [11]. Кишечник человека содержит около 10 трлн бактериальных клеток и свыше 2000 разных их видов [4]. Особенности образа жизни, такие как способ родоразрешения и характер вскармливания, улучшение санитарных условий, введение антибиотиков и вакцин, «западная диета», особенности окружающей среды, генетическая предрасположенность и употребление в пищу искусственных продуктов питания, оказывают значительное влияние на микробиоту кишечника [4, 9].

В кишечнике антибиотики не только временно сокращают видовую разницу бактерий, но и на длительный срок исключают некоторые

микроорганизмы, не являющиеся мишенью антибиотика [6]. Эти изменения в составе микробиома даже после восстановления числа бактерий облегчают колонизацию патогенной флорой, в частности ванкомицин-резистентными энтерококками [6]. Могут потребоваться годы для восстановления нормальной микрофлоры. Именно поэтому дерматологам необходимо быть в курсе кратковременных и долговременных эффектов антибактериальной терапии у своих пациентов [9]. Такие симбионты кишечника, как бактероиды, парабактероиды, клостридии, лактобактерии, бифидобактерии и *Faecalibacterium prausnitzii*, являются признаками здоровой микрофлоры. Их важная роль заключается в выработке молекул короткоцепочечных жирных кислот — важного источника энергии из неперевариваемых углеводов [1]. Короткоцепочечные жирные кислоты относятся к иммуномодуляторам, подавляющим рост многих патогенных микроорганизмов с потенциальным эффектом подавления роста опухолевых клеток [1].

Микробиота кишечника оказывает выраженное влияние на адаптивный иммунитет человека, а также на развитие и поддержание гомеостаза в организме человека. Например, *Bacteroides fragilis* — наиболее частый комменсал кишечника, активирует регуляторные Т-клетки и стимулирует продукцию противовоспалительных цитокинов, главным образом интерлейкина (ИЛ)-10 [6]. Диета оказывает выраженное избирательное действие на микробиом кишечника. Грудное вскармливание дает преимущество в заселении определенных видов микроорганизмов необходимой микрофлоры, которая могла сформироваться выборочно. Олигосахариды, содержащиеся в человеческом молоке, могут использоваться как единственный источник углеводов только несколькими видами бифидобактерий и бактероидов [1]. Функции микрофлоры кишечника, закладываемые в раннем детстве, сохраняются в течение всей жизни. К функциям микробиоты кишечника относятся: расщепление гликозаминогликанов, выработка короткоцепочечных жирных кислот, обогащение специфичными липополисахаридами, синтез витаминов и незаменимых аминокислот [1]. Доказано, что нарушение микрофлоры кишечника влияет на развитие заболеваний иммунной системы [6]. У мышей со стерильной микрофлорой кишечника нарушалось формирование лимфоидной ткани кишечника и брыжеечных лимфатических узлов, что снижало уровень экспрессии иммунных молекул на поверхности клеток эпителия кишечника и отрицательно влияло на дифференцировку Т-клеток [6].

Дисбиоз — нарушение нормального состава микрофлоры кишечника, которое приводит к ненормальному взаимодействию человека и населяющих его микроорганизмов. Дисбаланс микробиоты полости рта и ЖКТ ведет к различным системным заболеваниям, таким как ожирение, воспалительные заболевания кишечника, рассеянный склероз, сахарный диабет 1-го и 2-го типа, онкологические, аутоиммунные заболевания (ревматоидный артрит, аллергические заболевания, астма) [1, 9, 12]. Исследования содержат информацию о возможном влиянии микрофлоры кишечника на эффективность иммунотерапии злокачественных новообразований [12]. Влияние микроорганизмов кишечника на развитие акне и розацеа до сих пор остается спорным вопросом. Цель этого раздела — показать связь между микробиомом кишечника и кожи. Удивительно, что микрофлора кишечника может участвовать в поддержании микрофлоры кожи после воздействия стресса. Бактерии кишечника могут улучшать защитный барьер кожи. Применение *Lactobacillus helveticus* снижало степень трансэпидермальной потери воды и улучшало течение дерматита, вызванного лаурилсульфатом натрия [13]. Другой вид лактобактерий, *Lactobacillus paracasei* CNCM П-2116, также улучшает барьерные функции кожи и снижает признаки воспаления [14–16]. Кроме того, у мышей с повреждением кожного покрова отмечалось значительно более быстрое заживление ран при применении *Lactobacillus reuteri* перорально [17].

Микробиом кишечника и акне

Существует теория, подтверждающая наличие связи между бактериями, населяющими кишечник, и медиаторами воспаления, способствующими развитию акне. Она гласит, что продукты с высоким уровнем гликемической нагрузки, которые вовлечены в патогенез акне, приводят к повышению уровня инсулина и инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1). А повышение инсулина и IGF-1 приводит к повышению экспрессии транскрипционного фактора белка FOXO1. Этот белок служит триггером белкового комплекса mTORC1 — мишени рапамицина у млекопитающих, который вызывает образование элементов акне за счет гиперплазии сальных желез, липогенеза и гиперплазии кератиноцитов воронки волосяных фолликулов [18]. Данная теория оценивалась среди пациентов, которые принимали лактобактерии *Lactobacillus rhamnosus* SP1. В исследовании под руководством Fabbrocini и соавт. принимали участие 20 взрослых пациентов (14 женщин и 6 муж-

чин), которые получали в течение 12 нед, кроме основного лечения, *Lactobacillus probiotic* [19]. До начала лечения и после его окончания (12 нед) у пациентов проводилось биопсийное исследование кожи. Было обнаружено значительное снижение экспрессии генов белков IGF-1 и транскрипционного фактора белка FOXO1.

Кроме того, группы пациентов, получавшие пробиотик, с точки зрения динамики симптомов были ранжированы как группы с улучшением или значительным улучшением симптомов, в отличие от группы пациентов, принимавших плацебо (показатель соотношения шансов 28,4). Другая теория, поддерживающая связь акне и высокого уровня гликемической нагрузки, заключается в роли головного мозга в дополнение к кишечнику. Она гласит, что гипотеза существования оси кишечник–головной мозг–кожа подтверждается тем, что при акне и дисбиозе кишечника наблюдается повышенная экспрессия субстанции P [18]. Третья теория предполагает, что гипохлоридрия (снижение уровня соляной кислоты) часто встречается при акне и, учитывая низкий уровень кислотности в тонкой кишке, происходит избыточный бактериальный рост, что затем бесспорно приводит к системному воспалению [18, 20].

Особенности микробиоты кишечника у пациентов с акне

Исследования, касающиеся микробиома кишечника, проводились в 1930-х годах [21] и ведутся в настоящее время. Так, в двух исследованиях, проводимых в наши дни, изучали состав микробиоты кишечника у пациентов с акне и у группы здоровых лиц [22, 23]. Deng и соавт. осмотрели 43 пациента китайской национальности с акне, которым не проводилась никакая-либо терапия, и сравнили состав их кишечной микробиоты с данными для группы здоровых людей [22]. Образцы кала, полученные и проанализированные у пациентов с акне, имели меньшее разнообразие в составе микрофлоры. У пациентов с акне отмечались специфические отличия, включающие преобладание филума бактероидов с меньшим количеством фирмикутов. Кроме того, у пациентов с акне было меньше бактерий четырех других групп, включающих *Clostridiales*, *Lachnospiraceae* и *Ruminococcaceae genera*.

Согласно данным второго исследования, у 31 пациента и контрольной группы (не принимавших в течение последних 2 мес системных антибиотиков, ретиноидов, глюкокортикоидов или иммуносупрессоров)

также были изучены образцы кала [23]. Наблюдались значительные отличия между группами с точки зрения микробиоты. Число актинобактерий было снижено у пациентов с акне (0,89%), в отличие от контрольной группы (2,84%, $p=0,004$), а число протеобактерий было повышено у пациентов с акне (8,35%) по сравнению с контрольной группой (7,01%, $p=0,031$). У пациентов с акне с точки зрения видового разнообразия отмечалось уменьшение числа *Bifidobacterium*, *Butyricicoccus*, *Coprobacillus*, *Lactobacillus* и *Allobaculum*. Существует предположение, что подобные изменения микробиоты приводят к формированию среды, где преобладают воспалительные процессы, и могут иметь далеко идущие последствия влияния кишечника на кожу и системного воспаления в организме.

Исследования методов терапии, которые могут помочь пациентам с акне

Изучалось использование препаратов перорального и местного применения у пациентов с акне. В более раннем исследовании, изучавшем роль перорального приема лиофилизированных *L. acidophilus* и *Bifidobacterium* в дополнение к основной терапии, показано, что у пациентов отмечался лучший клинический результат лечения и лучшая переносимость антибиотиков [24]. Более поздние исследования также подтверждают, что пробиотики в комбинации с антибиотиками способствуют более быстрому улучшению результатов [25]. В исследовании 2013 г. [26] трех групп пациентов женского пола в одной группе был назначен только миноциклин, во второй — только пробиотики и в третьей — комбинация миноциклина и пробиотиков. В группе, использовавшей комбинацию препаратов, результат был лучше. Пробиотик в этом исследовании содержал *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus delbrueckii* подвиды *bulgaricus* и *Bifidobacterium bifidum*.

Экстракты растений, которые могут оказывать влияние на микробиом кишечника и способствовать терапии акне, описаны Clark и соавт. [27]. Здесь изложены только рандомизированные и контролируемые исследования. Показано, что экстракт зеленого чая (1500 мг экстракта без кофеина) снижает количество высыпаний акне у женщин 25–45 лет [28]. Экстракт смолы миррового дерева (*Commiphora myrrha*) (гугулипид), обладающий антимикробным и противовоспалительным эффектом, сравнивался с 500 мг тетрациклина. Было обнаружено, что экстракт смолы миррового дерева был чуть более эффективен, а паци-

енты предъявляли меньше жалоб на избыточную жирность кожи [29]. Алкалоид берберин, используемый в традиционной китайской медицине, считается корректором инсулинорезистентности и показал себя таким же эффективным, как миноциклин, у пациентов с акне [30].

Особенности микробиома кишечника у пациентов с розацеа

Обнаружено, что у пациентов с розацеа достаточно часто встречаются заболевания ЖКТ. В литературе описывается учащение случаев выявления *Helicobacter pylori*, синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке, воспалительных болезней кишечника, глютенной энтеропатии (целиакии) и синдрома раздраженного кишечника [31, 32]. Терапия *H. pylori* и синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке с помощью антибиотиков повышает частоту развития розацеа, несмотря на то что связь между *H. pylori* и розацеа остается противоречивой. Примечательно, что лечение синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке с помощью одного 10-дневного курса рифаксимина у некоторых пациентов способствовало стабильной 3-летней ремиссии заболевания [33]. С того времени как установлена связь между высоким уровнем гликемической нагрузки и розацеа, роль микробиома кишечника представляет серьезный интерес. Рекомендации об увеличении использования пребиотиков при розацеа имеют определенный смысл, поскольку они способствуют нормализации микробиома кишечника. В действительности описан случай применения диеты, богатой клетчаткой, у пациента с розацеа с последующим улучшением, что, вероятно, обусловлено сокращением времени пассажа пищи по кишечнику [34].

Исследование кала у пациентов корейской национальности с розацеа и контрольной группы также не обнаружило статистически значимой разницы микробной флоры [35]. У пациентов был аналогичный объем микрофлоры, но разный видовой состав. Отмечались различия в процентном соотношении разных видов бактерий. Например, у пациентов с розацеа было увеличено количество *Acidaminococcus* и *Megasphaera*, а количество *Methanobrevibacter* снижено. Влияние каждого из этих видов бактерий на взаимодействие кишечника и кожи до конца не установлено [35]. Имеется недостаточно данных относительно того, какие пребиотики и пробиотики помогут в лечении розацеа. Описан единичный случай розацеа кожи волосистой части

головы с ответом на низкие дозы доксициклина и пробиотик в течение 8-недельного курса (доксициклин 40 мг 1 раз в день, пробиотик *Bifidobacterium breve* BR03 и *Lactobacillus salivarius* LS01 2 раза в день). Тем не менее особенности микробиома ЖКТ при розацеа остаются важным объектом интереса, а средства для лечения акне можно также эффективно использовать при розацеа.

Микробиом кожи

Формирование микробиома кожи

Формирование микробиома плода может начаться еще в полости матки через плаценту, которая имеет свою богатую микрофлору. Кожа, тем не менее, первоначально заселяется небольшим количеством бактерий во время рождения, либо материнской вагинальной флорой (при родах через естественные родовые пути), либо кожной флорой матери (при родах посредством кесарева сечения) [6, 37]. На коже новорожденного преобладают лактобактерии, в отличие от пропионобактерий матери [2]. *Bacillus*, *Clostridia* и *Actinobacteria* — наиболее частые виды, встречающиеся на коже младенцев [6]. Колонизация кожи бактериями-комменсалами продолжается во время периода грудного вскармливания [38]. Микроорганизмы из окружающей среды также колонизируют кожу, волосистую часть головы, область вокруг половых органов и рта. Таким образом, к подростковому возрасту окончательно формируется равновесие в видовом разнообразии (принцип мутуализма) микробиоты, уникальное по видовому составу у каждого конкретного человека [38]. У младенцев и детей отмечается большее разнообразие бактерий, чем у взрослых. Более половины видов микроорганизмов у детей составляют *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Propionobacterium*, *Prevotella* или *Corinebacterium* [39]. Микробиом у детей на разных участках тела значительно отличается от бактерий, населяющих эти же участки у взрослых [6]. Постепенный сдвиг в преобладании особых видов в составе микробиома кожи, начиная с 3 нед жизни и до подросткового возраста, протекает так, что стрептококки перестают доминировать, а число пропионобактерий увеличивается [39]. Микробиом кожи формируется по-разному на разных участках тела, что зависит от пубертатного периода, возраста и воздействий окружающей среды [6]. Во время периода полового созревания в микробиоте кожи начина-

ют преобладать липофильные бактерии, что свидетельствует о половом созревании и связано с повышением активности сальных желез, стимулируемых гормонами [8]. У взрослых пропионобактерии, стафилококки и стрептококки составляют более 60% всего микробиома кожи [39].

Состав микробиома кожи

Как было указано ранее, состав «здорового» микробиома кожи, наблюдаемого при отсутствии заболеваний, трудно полноценно определить. Это связано с тем, что не существует идеального образца специфической микробиоты кожи, скорее из разных видов создается функционально — идеальный набор бактерий [1]. Микрофлора кожи может быть временной или постоянной. Постоянная (резидентная) флора представляет собой комменсалов микробиоты кожи, находящихся в гомеостазе с человеком [5]. Учитывая, что кожа имеет холодную, сухую и слегка кислую поверхность с постоянным слущиванием клеток эпидермиса, микробиом должен специально адаптироваться к сосуществованию с клетками человека (хозяина), несмотря на различные антимикробные средства защиты [4, 37, 40]. В роговом слое эпидермиса бактерии распределены неоднородно: наибольшая плотность отмечается в поверхностном слое и очень мало бактерий наблюдается рядом с зернистым слоем [5]. Доказано, что микроорганизмы проникают вниз по волосяным фолликулам и железам в дерму и жировую клетчатку [5, 37]. Видовой состав бактерий кожи у одного человека остается относительно стабильным в течение всей жизни [9]. Видовой состав и преобладание тех или иных микроорганизмов зависят от участка тела с определенными характеристиками: pH, влажность, содержание солей и секрета сальных желез, а также от генотипа, возраста, пола, этнической принадлежности, профессии, образа жизни, географического региона проживания, особенностей гигиены, применения лекарственных препаратов или антибиотиков, косметических средств, наличия повреждений на коже и даже уровня тревожности [5, 9, 38, 40–42].

Эндокринные и метаболические процессы в микроокружении кожи могут напрямую влиять на обменные процессы и патогенность разных микроорганизмов [38]. Половые отличия микробиоты кожи бывают связаны с отличиями в уровне гормонов, количестве потовых желез, степени выработки секрета сальными железами, кислотности и толщине кожи, а также с особенностями роста волос и используемыми косметическими средствами. Существует много составляющих, которые

формируют локальный микробиом кожи. Определенное микробное сообщество формируется в волосяных фолликулах, богатых сальными железами. Это бактерии рода *Cutibacterium acnes* (ранее назывались *Propionibacterium acnes*), которые могут выживать в условиях без кислорода в среде, богатой липидами, вырабатывая молекулы свободных жирных кислот из секрета сальных желез [37, 43]. Сальные железы экспрессируют несколько антимикробных пептидов, специфичных для многоклеточных организмов. Речь идет о кателицидинах, β -дефензинах и антимикробных гистонах, которые помогают регулировать степень микробной колонизации [37]. Помимо этих веществ, внешние факторы и особенности образа жизни каждого конкретного человека способствуют постоянному сдвигу в микрофлоре и изменениям поверхности кожи в зависимости от того, открыты или закрыты одеждой участки кожи, от частоты использования антимикробных либо биоцидных средств, топических стероидов и косметических средств, профессиональных вредностей, региона проживания и особенностей окружающей среды [37].

Топографические отличия микробиома кожи

Микробный состав кожи имеет гетерогенный характер с большими вариациями у разных людей и каждого конкретного человека, что зависит от особенностей микросреды определенного участка кожи [2]. Эти отличия в видах микроорганизмов, населяющих разные участки кожи, подразумевают, что не существует определенного «здорового» микробиома или таксономического сообщества бактерий, применимого к коже в целом [37]. К тому же в сравнении с микробиомом кишечника и полости рта микробиом кожи характеризуется большей вариабельностью видового состава в течение времени [1]. В табл. 1.1 представлены четыре доминирующих филума бактерий и их процентное соотношение с точки зрения всех видов, населяющих кожу [37, 40, 44]. Примечательно, что широко распространенные бактерии рода *S. epidermidis* и *C. acnes* считались преобладающими видами, но они составляют менее 5% микробиоты кожи, изученной путем техники выделения молекул дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) [45].

В целом существует три вида кожного микроокружения со своим характерным набором микроорганизмов. Участки кожи, богатые сальными железами в области лба, наружного слухового канала, грудины, позади ушной раковины и на спине, служат местом обитания преиму-

шественно *Propionibacteria*, некоторых видов стафилококков и малассезии [5, 8, 40, 42]. Кожа влажных участков, таких как кожа межпальцевых промежутков стоп, межъягодичной складки и подмышечных впадин, внутренней поверхности локтевых и задней поверхности коленных суставов, характеризуется обилием некоторых видов *Corynebacterium*, а также служит местом обитания грамотрицательных бацилл и некоторых видов *Staphylococcus* [40, 42]. Участки кожи с повышенной влажностью имеют более постоянный набор микроорганизмов, чем сухие, на которых состав бактерий часто меняется [33]. Более сухая с частой сменой температуры кожа, например в области ягодиц, предплечий и некоторых частей рук и ног, характеризуется наиболее выраженными видовыми отличиями бактерий с преобладанием грамотрицательных микроорганизмов, таких как β -*proteobacteria*) и *Flavobacteriales*, но самым низким уровнем колонизации на единицу площади [5, 40, 42]. Первоначально считалось, что протеобактерии редко колонизируют кожный покров и локализуются исключительно в ЖКТ. Однако в настоящее время не остается сомнений в том, что этот вид бактерий является значительной частью микробиома кожи [6, 10, 44].

Таблица 1.1. Состав микробиома кожи

Актинобактерии (<i>Actinobacteria</i>) (52%)
Грамположительные, аэробные бактерии, например <i>Propionibacterium</i> , <i>Corynebacterium</i> , <i>Micrococcus</i> , <i>Brevibacterium</i>
Фирмикуты (<i>Firmicutes</i>) (24%)
Грамположительные бактерии, например <i>Staphylococcus</i> , <i>Bacillus</i> , <i>Enterococcus</i> , <i>Gemella</i> , <i>Eubacterium</i>
Протеобактерии (<i>Proteobacteria</i>) (17%)
Грамотрицательные бактерии, например <i>Enterobacteriaceae</i> и неферментирующие <i>bacilli</i> , <i>Pseudomonas</i> , <i>Stenotrophomonas</i> , <i>Acidovorax</i> , <i>Bradyrhizobium</i> , <i>Neisseria</i> , <i>Serratia</i> , <i>Methylobacterium</i> , <i>Sphingobium</i> , <i>Diaphorobacter</i> , <i>Enhydrobacter</i>
Бактероиды (<i>Bacteroidetes</i>) (7%)
Грамотрицательные бактерии, например <i>Bacteroides fragilis</i> , <i>Flavobacteriales</i>

Другими представителями постоянной микрофлоры кожи являются вирусы и эукариоты, такие как грибы, простейшие и членистоногие. *Malassezia globosa* (ранее назывался *Pityrosporum ovale*), *Malassezia restricta* и *Malassezia symphodialis* — наиболее частые виды грибов, обитающих на коже. Они являются липофильными и часто находятся на участках с повышенным содержанием секрета сальных желез [9]. *Candida albicans* и *Saccharomyces* — наиболее часто встречающиеся виды дрожжей на здоровой коже [1, 9]. Менее известные микроорганизмы включают простейшие, такие как *Blastocystis*, и эукариоты рода членистоногих — клещи *Demodex* [1].

Демодекс предпочитает находиться на коже, богатой сальными железами. Речь идет о *Demodex folliculorum* с локализацией в волосяных фолликулах в виде скоплений, состоящих из разных видов клещей. Тогда как *Demodex brevis*, меньший по размеру, селится в области сальных желез или мейбомиевых желез век [9]. Вирусы, обитающие на коже, относятся к наименее изученным видам микробиоты, особенно вирусы, содержащие рибонуклеиновую кислоту (РНК). На коже находится большое количество ДНК-содержащих вирусов, но до сих пор не установлено, являются они частью микробиоты или стали ей в связи с некоторой выгодой от проживания на коже человека по причине использования антимикробных средств [9, 46]. Сочетание автономных вирусов и вирусов-помощников, обнаруженное в составе микробиома волосяных фолликулов, считается примером взаимоотношений, необходимых для колонизации кожи [47]. Вирусный материал, первоначально входящий в состав бактериофагов, создает дополнительный источник горизонтального переноса генов другим, отдаленно связанным бактериям. Известно, что вирусный геном встроен в такие бактерии, как некоторые виды *Staphylococcus*, синегнойной палочки (*Pseudomonas*) и *Propionibacterium* [1, 46].

Функции микробиома кожи

Как самый большой орган человека, кожа создает барьер между внешней средой и макробиомом (организмами, населяющими окружающую среду). Кроме того, она играет важную роль в адаптации тела человека к изменяющимся условиям окружающей среды. Показано, что кератиноциты могут функционировать как независимые стероидогенные клетки со способностью синтезировать большое число гормональных веществ, нейротрансмиттеров и цитокинов, которые потенциаль-

но оказывают влияние на физиологические процессы и даже эмоции [2]. Взаимодействие микробной флоры и организма человека играет роль посредника в процессах созревания и поддержания гомеостаза кератиноцитов и иммунной системы, оказывая влияние на здоровье и благополучие человека в целом [2].

Микробиом кожи имеет несколько ключевых функций. Бактерии-комменсалы помогают защищать нас от инфицирования патогенами, в буквальном смысле занимая все пространство кожи, конкурируя за питание и вырабатывая особые антимикробные пептиды — бактерицины, которые выполняют функции сдерживания роста конкурентной микрофлоры. Кроме того, микробиом кожи играет ключевую роль в адаптации, примировании (первичной иммунизации, сенсбилизации, создании иммунологической памяти), приобретенном иммунитете и развитии врожденного иммунитета человека [37]. Колонизация кожи микроорганизмами в раннем неонатальном периоде необходима для выработки адекватного иммунного ответа и толерантности к бактериям, населяющим кожу [38]. Заселение кожи в раннем периоде жизни особыми видами бактерий запускает активацию местного иммунитета у каждого младенца своими способами. Например, колонизация кожи *Staphylococcus epidermis* приводит к активации особых регуляторных Т-клеток кожи у детей раннего возраста, в отличие от взрослых [39]. Активированные регуляторные Т-клетки поступают в неонатальную кожу, вызывая ингибирование Т-клеток и толерантность к этим комменсалам [38]. Микроорганизмы-комменсалы активируют антиген-презентирующие клетки врожденной иммунной системы, способствующие выработке толерантности к самим себе и другим бактериям путем поддержания регуляторных Т-клеток в состоянии готовности, а также влияя на врожденный иммунитет человека. Иммунная система кожи может контролировать состав микробиома, меняясь в ответ на изменения микробиоты.

Многие бактерии кожи синтезируют короткоцепочечные жирные кислоты как побочный продукт обмена веществ. Именно поэтому их количество может служить маркером степени выраженности микробной нагрузки и позволяет активировать кератиноциты в направлении выработки толерантности или воспаления [48]. Кератиноциты активно участвуют в работе иммунной системы и постоянно экспрессируют на своей поверхности антимикробные пептиды. Кроме того, уровень цитокинов и хемокинов может быстро возрастать, когда ре-

цепторы кератиноцитов, такие как толл-подобные рецепторы, распознают бактериальные липопроотеины, аминокислоты и компоненты клеточной стенки бактерий [37]. Этот процесс приводит к прямому антимикробному ответу, а также привлечению и обучению иммунных клеток врожденного и приобретенного иммунитета, включая дендритные клетки, макрофаги, тучные клетки, натуральные киллеры и разные виды Т-клеток [37].

Кроме модификации поведения кератиноцитов, постоянная микрофлора кожи может участвовать в заживлении повреждений и укреплении барьерных функций эпидермиса [37, 38]. Эпидермальный стафилококк (*S. epidermidis*) обладает уникальными способностями активации и влияния на функции цитотоксичных Т-лимфоцитов, используя эти клетки для изменения функций кератиноцитов при заживлении раневого повреждения кожи и защиты от патогенов [48]. После повреждения кожи *S. epidermidis* ингибирует выработку кератиноцитами провоспалительных цитокинов через TLR3 (толл-подобные рецепторы) в культуре, снижая степень воспаления [9, 33, 37]. Кроме того, активация *S. epidermidis* TLR2 рецепторов кератиноцитов увеличивает число плотных соединений между кератиноцитами в культуре, помогая в поддержании гомеостаза физиологического барьера кожи [37]. *S. epidermidis* вырабатывает антимикробные пептиды (бактерицины), которые препятствуют колонизации патогенными штаммами *S. aureus* и другими потенциальными видами патогенов [2].

Staphylococcus epidermidis, составляющий более 90% всей аэробной микрофлоры кожи, может быть причиной тяжелой инфекции, но главным образом выступает ключевым комменсалом в поддержании функций здоровой кожи. Стоит отметить, что *S. epidermidis* больше, чем просто бактерия. Некоторые его штаммы значительно отличаются по составу генома, функциональным способностям и влиянию на иммунную систему организма-хозяина [48]. *S. epidermidis* синтезирует белки, называемые фенолорастворимыми модулинами, которые имеют антимикробные функции и могут избирательно подавлять рост таких патогенов, как *Streptococcus pyogenes*, *Escherichia coli* и *S. aureus*, даже подавлять рост микробных биопленок *S. aureus*, не причиняя вреда другим *S. epidermidis* [2, 6, 37]. Фенолорастворимые модулины (цитокины), вырабатываемые *S. epidermidis* и некоторыми видами *Propionibacterium*, взаимодействуют с антимикробными пептидами, синтезируемыми кератиноцитами, включая β -дефензин-2 и кателицидин, и обеспечивают