

ISSN 1477-9315



JOURNAL OF
**ENVIRONMENTAL
HEALTH RESEARCH**

The abbreviation of the journal title "**Journal of environmental health research**" is "**J. Environ. Health Res.**". It is the recommended abbreviation to be used for abstracting, indexing and referencing purposes and meets all criteria of the [ISO 4 standard](#) for abbreviating names of scientific journals.

Journal of Environmental Health Research is devoted to the rapid publication of research in environmental health, acting as a link between the diverse research communities and practitioners in environmental health. Published articles encompass original research papers, technical notes and review articles. JEHR publishes articles on all aspects of the interaction between the environment and human health. This interaction can broadly be divided into three areas: 1.The natural environment and health– health implications and monitoring of air, water and soil pollutants and pollution and health improvements and air, water and soil quality standards; 2.The built environment and health – occupational health and safety, exposure limits, monitoring and control of pollutants in the workplace, and standards of health; and 3.Communicable diseases – disease spread, control and prevention, food hygiene and control, and health aspects of rodents and insects.

Editorial board

Professor Chan Lu – Xiang Ya School of Public Health, Central South University, China

Dr. Kristina Mena - School of Public Health, the University of Texas Health Science Center at Houston, USA

Dr Pablo Orellano - National Scientific and Technical Research Council (CONICET) and National Technological University, Argentina

Abdumalik Djalilov Tashkent Pediatric Medical Institute

Dilfuza Turdieva Tashkent Pediatric Medical Institute

Nigora Alieva Tashkent Pediatric Medical Institute

Khursandoy Akramova Tashkent Pediatric Medical Institute

Ozimbay Otaxanovich Jabbarov Tashkent medical academy

Professor Susan Pinney – College of Medicine, University of Cincinnati, USA

Professor Grażyna Plaza –Institute for Ecology of Industrial Areas, Poland

Professor Andrew Povey – School of Health Sciences, University of Manchester, UK

Dr Jack Siemiatycki - University of Montreal, Canada

Dr. Baltabaev Ubaidulla Abdvakilovich Tashkent State Dental Institute

Dr. Asrankulova Diloram Bakhtiyarovna - doctor of medical sciences, associate professor. Andijan State Medical institute

Dr. KHudaynazarova Salomat Tashkent Pediatric Medical Institute, Hospital Pediatrics 2, Department of Folk Medicine. PhD

Dr. Rakhimov Oybek Umarovich Tashkent Pediatric Medical Institute

Dr. Jafarov Khasan Mirzakhidovich, Tashkent Pediatric Medical Institute

Dr. Sodikova Dilrabo Andijan state medical institute

Dr. Kutlikova Gusalhon Andijan state medical institute

DSc, Musashaykhov Khusanboy Tadjibaevich Andijan State Medical Institute

Raimkulova Narina Robertovna Tashkent Pediatric Medical Institute

Nasirova Feruza Jumabaevna Andijan State Medical Institute

Kudratova Dilnoza Sharifovna Tashkent State Dental Institute

Rasulova Khurshidakhon Abduboriyevna Tashkent Pediatric Medical Institute

Tursumetov Abdusattar Abdumalikovich, DSci, professor, Tashkent Pediatric Medical Institute

Omonova Umida Tulkinovna Doctor of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Neurology, Children's Neurology and Medical Genetics, Tashkent Pediatric Medical Institute

To'xtamurod Ziyodulla Zikrilla, Ph.D., Docent, Tashkent Pediatric Medical Institute

Manuscripts typed on our article template can be submitted through our website here. Alternatively, authors can send papers as an email attachment to editor@jehr-online.org

Journal of environmental health research.

ISSN 1477-9315 <http://www.jehr-online.org/>

36 Victoria Road London N59 7LB

Microbiome and acne: the role of microorganisms in the development and treatment of acne

**Pulatova S.Kh., Babajanov O.A.
Tashkent Pediatric Medical Institute**

Abstract. Acne is one of the most common dermatological diseases in the world. Despite many studies, this problem remains relevant and is far from always successfully treatable. In recent decades, scientific attention has focused on the role of the skin microbiome in the development of acne. This paper will look at the latest scientific findings related to the effect of the microbiome on acne, as well as potential ways to use this knowledge for more effective treatment.

Keywords: acne, microbiome, bacteria.

Микробиом и акне: роль микроорганизмов в развитии и лечении акне Пулатова С.Х., Бабаджанов О.А.

Ташкентский педиатрический медицинский институт

Аннотация. Акне, или угревая болезнь, является одним из наиболее распространенных дерматологических заболеваний в мире. Несмотря на множество исследований, эта проблема остается актуальной и далеко не всегда успешно поддается лечению. В последние десятилетия научное внимание сосредотачивается на роли микробиома кожи в развитии акне. Эта статья рассмотрит последние научные открытия, связанные с влиянием микробиома на акне, а также потенциальные пути использования этих знаний для более эффективного лечения.

Ключевые слова: акне, микробиом, бактерии.

Кожа человека – это огромный и сложный орган, выполняющий множество функций, включая защиту организма от внешних воздействий и регуляцию температуры. Кожа является одним из органов, населенных разнообразными бактериями, вирусами и грибами. Важной составляющей кожи является ее микрофлора, или микробиом – сообщество микроорганизмов, населяющих кожу. Исследования последних лет выявили, что микробиом кожи играет ключевую роль в поддержании ее здоровья и целостности.

Особое внимание ученых привлек микробиом кожи лица и его связь с развитием акне. Здоровая кожа часто населена «дружественными» микроорганизмами, такими как *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) и *Staphylococcus epidermidis*, которые помогают поддерживать нормальное состояние кожи. Их роль считается двойственной, так как они способны как содействовать заболеванию, так и поддерживать здоровье кожи, предотвращая рост патогенных микроорганизмов. Нормально функционирующий микробиом способствует сбалансированной работе кожи, а также предотвращает рост и размножение патогенных микроорганизмов. Однако при акне наблюдается

изменение состава микробиома, включая увеличение количества *P. acnes* и нарушение баланса между разными видами бактерий. Эти изменения могут способствовать воспалению и образованию угрей.

Акне или угревая болезнь – это хроническое воспалительное заболевание кожи, которое затрагивает до 85% подростков и молодых взрослых (2). Это состояние связано с гиперпролиферацией сальных желез, воспалением и нарушением состава себума, масла, вырабатываемого сальными железами. Множество факторов, включая наследственность, гормональные изменения и микробиом кожи, могут влиять на развитие акне.

Научные исследования показывают, что акне связано с дисбалансом микробиома кожи. Одним из наиболее изученных микроорганизмов, связанных с акне, являются *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*). Обычно *P. acnes* присутствуют на коже человека, но при акне их количество может увеличиваться. Эти бактерии способствуют воспалению и образованию пустул, что характерно для акне.

Интересно, что *P. acnes*, который долгое время рассматривался как потенциальный патоген, на самом деле является основным микроорганизмом, обитающим на коже, и выполняет важную функцию в предотвращении колонизации и инвазии патогенных микроорганизмов. Он осуществляет это, гидролизуя триглицериды кожного сала и высвобождая жирные кислоты, которые обладают антимикробными свойствами и способствуют поддержанию кислой среды на поверхности кожи (pH) (3).

Исследования в области микробиома кожи и его влияния на акне представляют собой важный шаг к пониманию и лечению этой распространенной дерматологической проблемы. Понимание роли микроорганизмов в развитии акне открывает новые перспективы в разработке эффективных методов лечения и профилактики этого заболевания. Дальнейшие исследования в этой области могут привести к созданию инновационных подходов к лечению акне и улучшению качества жизни пациентов.

На коже обитает четыре преобладающих типа бактерий: Actinobacteria, Proteobacteria, Firmicutes и Bacteroidetes. Тем не менее, состав и разнообразие микроорганизмов на коже сильно зависят от её местоположения и химического состава, а также от индивидуальных особенностей человека. В результате комплексного анализа микробиома разных участков кожи, включая сухие, влажные и сальные области, одно исследование выявило, что состав микробиома зависит от уникальности человека и характеристик конкретной части тела (4).

Хотя *P. acnes* имеет индивидуально-специфическое распределение по уровням штаммов, а не ограничивается определенными участками кожи, состав *S. epidermidis* менее разнообразен и зависит больше от конкретных местоположений, чем от индивидуальных характеристик. В областях с высоким содержанием сальных жирных кислот оба вида могут встречаться как на здоровой, так и на пораженной акне коже (5).

Однако, учитывая особенности внутрифолликулярной среды и химический состав волосисто-сальных единиц, колонизация внутри фолликула не всегда соответствует составу поверхностных микроорганизмов. Исследования структуры бактериального сообщества внутри фолликулов выявили, что *S. epidermidis* широко распространен, но в некоторых случаях может быть менее представлен, чем *P. acnes* (6, 7).

Таким образом, несмотря на то, что *S. epidermidis* является одним из наиболее распространенных видов на поверхности кожи, его роль в здоровье кожи и фолликулярных заболеваниях остается малоизученной областью.

Cutibacterium всегда считался одним из наиболее распространенных родов бактерий, которые увеличивают свою присутствие при увеличении уровня кожного сала. Это увеличение количества *Cutibacterium* сопровождается уменьшением общего разнообразия и богатства микробного сообщества на коже. На самом деле, *P. acnes* обладает метаболическими возможностями, которые позволяют ему изменять окружающую среду. Этот микроорганизм содержит гены и ферменты, способствующие производству и высвобождению антимикробных и иммуномодулирующих молекул. Поэтому изменения в качестве и количестве кожного сала в подростковом возрасте могут оказать значительное воздействие на микробиом кожи через взаимодействие с другими видами микроорганизмов и с хозяином.

Несмотря на сложность определения «здорового» микробиома кожи, сравнение микробиомов здоровой и больной кожи может улучшить наше понимание механизмов, которые могут способствовать патологии акне. Последние исследования установили связь между присутствием конкретных бактерий и определенными кожными заболеваниями. Например, при псориазе *Cutibacterium* spp. были менее распространены, в то время как *Streptococcus* spp. были более часто обнаружены по сравнению со здоровой кожей.

Имеющиеся знания о микробиоме *P. acnes* на коже могут быть ограниченными из-за использования предвзятых методов культивирования. Очевидно, что условия искусственного питания могут сильно отличаться от тех, что существуют на коже, что может внести искажения в результаты исследований. Недооценка разнообразия бактерий может затруднить наше понимание роли микробиома в здоровье и заболеваниях кожи. Культуральные методы также могут предоставить искаженную картину, сфокусированную на определенных видах бактерий, таких как *Staphylococcus* spp., и упустить другие важные составляющие микробиома, например, виды *Cutibacterium*. Учет более медленно растущих организмов и создание условий, приближенных к реальным характеристикам кожи, могли бы улучшить наши исследования и более полно раскрывать структуру микробного сообщества на коже.

При изучении микробиома кожи большое значение имеет выбор метода отбора проб, места расположения на коже и способа секвенирования (8). Существует несколько методов для отбора образцов микробиома кожи, включая неинвазивные методы, такие как использование тампонов, скрабов и зачистки лентой.

Акне, как правило, считается фолликулярным заболеванием, и для точного представления микрофлоры акне необходим забор фолликулярных проб. К распространенным «инвазивным» методам отбора образцов относятся поровая биопсия и цианакрилатная гель-биопсия, при которых берутся отдельные волоски или фолликулярные пробы. Первый метод был использован Фитц-Гиббоном и соавт. для характеристики микробиома пациентов с акне по содержимому носовых волосяных фолликулов (6). Однако вопросы о предвзятости в выборе методов отбора образцов и анатомическом выборе стали объектом дискуссий после публикации данного исследования (1). Данное исследование провело сравнительный анализ микробиома кожи у пациентов с акне, используя три различных метода для сбора образцов: мазок, полоски для пор и гелевую биопсию, а также несколько методов секвенирования (7). Хотя при поверхностном анализе обнаружилось большее разнообразие бактерий, общий состав микробиома на поверхности и внутри фолликулов был схож для наиболее распространенных видов бактерий, в частности *P. acnes*. Более того, было выявлено, что несколько разных штаммов *P. acnes* присутствовали и на поверхности, и в фолликулярной среде.

Существующие методы лечения все еще имеют существенные недостатки. Сложная природа этой проблемы, а также высокие затраты на разработку новых лекарств, где лишь 10% кандидатов получают одобрение FDA, указывают на отсутствие инноваций в разработке средств от прыщей.

Любое лечение акне, ориентированное на микробиом, должно учитывать различные штаммы *P. acnes*, а не просто рассматривать его как патоген. Кроме того, идут работы над разработкой новых методов доставки активных веществ в фолликулярную среду с использованием наночастиц и микрокапсул.

Существуют новые стратегии, связанные с микробиомом, находящиеся на стадии разработки или клинических испытаний.

Компания AOBiome Therapeutics создала инновационное средство для борьбы с акне легкой и средней степени. Они использовали суспензию *Nitrosomonas eutropha* аммиачно-окисляющих бактерий (АОБ), извлеченную из органических образцов почвы, для разработки местного и интраназального препарата, который направлен на улучшение микробиома кожи. Этот препарат взаимодействует с аммиаком и мочевиной, присутствующими на коже человека, и преобразует их в нитрит и оксид азота (NO), обладающие противовоспалительными и противомикробными свойствами.

В то же время, компания Novan Therapeutics проводит третью фазу клинических исследований по разработке локального препарата SB204, который также освобождает оксид азота для лечения акне разной степени тяжести. Результаты второй фазы исследования свидетельствуют о заметном улучшении состояния пациентов, с сокращением количества воспалительных и невоспалительных поражений (10). Оксид азота обладает широким антимикробным действием против различных патогенов кожи и способствует заживлению ран. Предполагается, что NO играет важную двойную роль в

механизме патогенеза акне, уничтожая *S. acnes* и сдерживая высвобождение воспалительных цитокинов в кератиноцитах (11).

В 1961 году врач Роберт Х. Сивер провел первое клиническое исследование, чтобы выяснить, как пробиотики воздействуют на прыщи, используя штаммы *Lactobacillus* (12). В ходе исследования, хотя и наблюдалось улучшение состояния у испытуемых, отсутствие плацебо-группы сделало его выводы недостоверными. В последствии, концепция связи между состоянием желудочно-кишечного тракта и кожи стала более научно обоснованной и получила название «кишечник-мозг-кожа». Это понимание подчеркивает, как здоровье желудочно-кишечного тракта, поддерживаемое пероральными пробиотиками и пребиотиками, может влиять на состояние кожи, уменьшая окислительный стресс, воспаление и инсулинорезистентность, а также регулируя высвобождение воспалительных цитокинов, улучшая барьерную функцию и гидратацию кожи.

Бактериальный антагонизм между *P. acnes* и *S. epidermidis*, основанный на ферментации, может стать основой для разработки локальных пробиотиков, предназначенных для борьбы с прыщами и другими кожными заболеваниями. Некоторые микроорганизмы кожи могут производить противовоспалительные и антимикробные метаболиты в условиях, подобных фолликулярной среде. Например, *S. epidermidis* способен ферментировать глицерин, который является естественной составляющей кожного сала, образуя янтарную кислоту. Это может препятствовать росту *P. acnes* и уменьшать воспаление, связанное с *P. acnes*, как было показано в экспериментах на мышах. Подход, основанный на межвидовой конкуренции, может быть использован для создания биологического крема с живыми микроорганизмами, специально подобранными для борьбы с *P. acnes* и лечения акне.

Бактериофаги – это вирусы, способные заражать и уничтожать бактерии, и несмотря на это, они остаются малоизученной частью человеческого микробиома (13). Существование фагов *P. acnes* на человеческой коже было описано давно, но благодаря современным технологиям секвенирования, мы теперь имеем более глубокое понимание о том, как вирусные сообщества влияют на состояние кожи. Анализ метагеномов показал, что у здоровых людей фаги *P. acnes* более обильны и разнообразны по сравнению с пациентами с акне, что подтверждает результаты других исследований, связанных с количеством фагов *S. acnes* при акне (6). Интересно, что у пожилых людей было обнаружено большее количество фагов, что может объяснить снижение частоты встречаемости прыщей с возрастом.

Выводы

На протяжении более столетия исследователи уделяли внимание роли *S. acnes* в развитии обыкновенных угрей. Вопрос об этой связи остается предметом дискуссий, но современные исследования, включая анализ микробных сообществ на коже и метагеномные исследования микробиома при различных кожных заболеваниях, пролили свет на доминирующие штаммы *S.*

acnes и увеличение численности *S. epidermidis* при угрях. Однако, для более надежных результатов, требуются улучшенные методологии и подходы, учитывая ограничения в отборе образцов кожи.

Возможность провести количественный анализ микробиома в фолликулах у пациентов с разной степенью тяжести акне представляет собой потенциальный прорыв в исследованиях в этой области.

Кроме того, исследования молекулярных механизмов, определяющих иммунную толерантность к комменсальным микроорганизмам и вызывающих воспалительные реакции на коже без инфекции, представляют интересную область. Понимание того, как факторы окружающей среды могут изменить отношение *C. acnes* и *S. epidermidis* от комменсализма к патогенезу, важно.

Важно также учитывать, что дисбаланс микробиома при акне может быть связан с немикробиальными факторами, такими как питание, гормональные изменения или генетическая предрасположенность. Тем не менее, имеются данные, указывающие на то, что различные флотипы и штаммы *C. acnes* могут вызывать разные иммунные реакции, а также взаимодействовать с хозяином и другими микроорганизмами, что может иметь ключевое значение для понимания патогенеза акне.

Список использованной литературы

1. Алексеев О. А., Зубулис С.К. Попадание в кожу *propionibacterium acnes*: попадать или не попадать в цель. *J Invest Dermatol.* 2013;133:2292-4.
2. Bhatte K, Williams HC. Epidemiology of acne vulgaris. *Br J Dermatol.* 168:474–85.
3. Gibbon EM, Cunliffe WJ, Holland KT. Interaction of *Propionibacterium acnes* with skin lipids in vitro. *J Gen Microbiol.* 1993;139:1745–51.
4. Oh J, Byrd AL, Deming C, Conlan S. NISC Comparative Sequencing Program, Kong HH, et al. Biogeography and individuality shape function in the human skin metagenome. *Nature.* 2014;514:59–64.
5. Dreno B, Martin R, Moyal D, Henley JB, Khammari A, Seit  S. Skin microbiome and acne vulgaris: *Staphylococcus*, a new actor in acne. *Exp Dermatol.* 2017;26:798–803.
6. Fitz-Gibbon S, Tomida S, Chiu B-H, Nguyen L, Du C, Liu M, et al. *Propionibacterium acnes* strain populations in the human skin microbiome associated with acne. *J Invest Dermatol.* 2013;133:2152–60.
7. Hall JB, Cong Z, Imamura-Kawasawa Y, Kidd BA, Dudley JT, Thiboutot DM, et al. Isolation and identification of the follicular microbiome: implications for acne research. *J Invest Dermatol.* 2018. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2018.02.038>.
8. Kong HH, Andersson B, Clavel T, Common JE, Jackson SA, Olson ND, et al. Performing skin microbiome research: A method to the madness. *J Invest Dermatol.* 2017;137:561–8.
9. Craft N, Li H. Response to the commentaries on the paper: *Propionibacterium acnes* strain populations in the human skin microbiome associated with acne. *J Invest Dermatol.* 2013;133:2295–7.
10. Baldwin H, Blanco D, McKeever C, Paz N, Vasquez YN, Quiring J, et al. Results of a phase 2 efficacy and safety study with SB204, an investigational topical nitric oxide-releasing drug for the treatment of acne vulgaris. *J Clin Aesthetic Dermatol.* 2016;9:12–8.
11. Qin M, Landriscina A, Rosen JM, Wei G, Kao S, Olcott W, et al. Nitric oxide-releasing nanoparticles prevent *Propionibacterium acnes*-induced inflammation by both clearing the organism and inhibiting microbial stimulation of the innate immune response. *J Invest Dermatol.* 2015;135:2723–31.
12. Bowe WP, Logan AC. Acne vulgaris, probiotics and the gut-brain-skin axis - back to the future? *Gut Pathog.* 2011;3:1.
13. Foulongne V, Sauvage V, Hebert C, Dereure O, Cheval J, Gouilh MA, et al. Human skin microbiota: high diversity of DNA viruses identified on the human skin by high throughput sequencing. *PLoS ONE.* 2012;7:e38499.