



## МИКРОБИОТА КОЖИ ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА В НОРМЕ И ПРИ АНДРОГЕНЗАВИСИМЫХ ДЕРМАТОЗАХ

© Н.Е. Воробьева<sup>1</sup>, Е.В. Шипицына<sup>1, 2</sup>, А.М. Савичева<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург;

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург

Для цитирования: Воробьева Н.Е., Шипицына Е.В., Савичева А.М. Микробиота кожи женщин репродуктивного возраста в норме и при андрогензависимых дерматозах // Журнал акушерства и женских болезней. — 2019. — Т. 68. — № 2. — С. 7–16. <https://doi.org/10.17816/JOWD6827-16>

Поступила: 15.01.2019

Одобрена: 20.02.2019

Принята: 18.03.2019

■ Кожа является самым большим органом человеческого тела и колонизирована разнообразными микроорганизмами, большинство из которых безвредны и даже полезны для человека. Благодаря развитию молекулярных методов идентификации микроорганизмов в настоящее время сложилось представление, что микрофлора кожи весьма разнообразна и очень изменчива. Врожденные и адаптивные иммунные реакции кожи могут изменять микробиоту, но, с другой стороны, микробиота кожи в свою очередь участвует в формировании иммунного ответа. Степень колонизации кожных покровов различными микроорганизмами сильно варьирует в зависимости от частей тела, эндогенных и экзогенных факторов. Существуют значительные различия в структуре и физиологии кожи мужчин и женщин, что в большой степени обусловлено влиянием половых гормонов. Изучение микробной составляющей кожных покровов при андрогензависимых дерматозах у женщин, таких как акне и себорейный дерматит, поможет понять патогенетические механизмы этих заболеваний, а также разработать эффективные методы их терапии.

■ **Ключевые слова:** микробиота кожи; половые гормоны; андрогензависимые дерматозы; акне; себорейный дерматит.

## SKIN MICROBIOTA IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE IN NORM AND ANDROGEN-DEPENDENT DERMATOSES

© N.E. Vorobyova<sup>1</sup>, E.V. Shipitsyna<sup>1, 2</sup>, A.M. Savicheva<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup> Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

For citation: Vorobyova NE, Shipitsyna EV, Savicheva AM. Skin microbiota in women of reproductive age in norm and androgen-dependent dermatoses. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2019;68(2):7-16. <https://doi.org/10.17816/JOWD6827-16>

Received: January 15, 2019

Revised: February 20, 2019

Accepted: March 18, 2019

■ The skin is the largest organ of the human body and is colonized by divergent microorganisms, with a majority of them being harmless and even helpful for humans. The development of molecular methods for the identification of microorganisms has led to a conception that the skin microflora is greatly diverse and variable. Innate and adaptive immune responses can change the microbiota, and, on the other hand, the microbiota is involved in an immune response. The degree of colonization of the skin by different microorganisms varies greatly depending on the body sites, as well as endogenous and exogenous factors. There are significant gender differences in skin structure and physiology, which is substantially influenced by sex hormones. The investigation of the skin microbial component in androgen-dependent dermatoses, such as acne and seborrheic dermatitis, will contribute to understanding the pathogenic mechanisms of these diseases and to developing effective methods of therapy.

■ **Keywords:** skin microbiota; sex hormones; androgen-dependent dermatoses; acne; seborrheic dermatitis.

## Введение

Поверхность кожи занимает примерно два квадратных метра, при этом кожные складки, инвагинации и специализированные ниши поддерживают широкий спектр населяющих ее микроорганизмов. Основная функция кожных покровов — создание физического барьера для защиты организма от внешних воздействий. В то же время кожа колонизирована разнообразными бактериями, грибами, вирусами и клещами [1]. Большинство этих микроорганизмов безвредны, а в некоторых случаях обеспечивают жизненно важные функции. Симбиотические связи микроорганизмов, живущих в кожных покровах, защищают организм человека от проникновения патогенных микроорганизмов. Эти полезные микроорганизмы играют определенную роль в праймировании многочисленных Т-клеток, которые находятся в коже, для борьбы с патогенными микроорганизмами.

Микроорганизмы (бактерии и грибы), вирусы и клещи располагаются в основном на поверхности кожи, а также в протоках сальных и потовых желез и волосяных фолликулах. Установлено, что большинство бактерий кожи принадлежат родам *Corynebacterium*, *Propionibacterium* и *Staphylococcus*. Бактерии кожи создают сообщества, бактериальные пленки. Грибы-комменсалы, такие как *Malassezia spp.*, живут на коже в виде гифов и в виде отдельных клеток. Вирусные частицы могут находиться как в свободном виде, так и внутри клеток. Кожные клещи, такие как *Demodex folliculorum* и *D. brevis*, самые маленькие из членистоногих, могут жить вблизи волосяных фолликулов [2].

Таким образом, экосистема кожи складывается из биологических компонентов, занимающих различные места обитания. Взаимоотношения между микроорганизмами и организмом хозяина в норме уравновешены. Нарушение этого сложившегося в результате эволюции баланса приводит к развитию дисбиозов и различных инфекционных заболеваний.

Факторы, которые могут изменять взаимоотношения микроорганизмов и организма человека-хозяина, разделяют на эндогенные (например, генетические изменения в определенных микробных сообществах) и экзогенные (например, мытье рук). Существуют значительные различия в структуре и физиологии кожи мужчин и женщин, что определяется главным образом влиянием половых стероидных

гормонов. Эти различия в значительной мере обуславливают различия в микробиоте кожи у мужчин и женщин и в течении дерматологических заболеваний, связанных с нарушением микробиоты кожи.

В последнее время уделяется большое внимание вопросам гиперандрогении — избыточной секреции андрогенов у женщин — в связи с широкой распространенностью данной патологии среди женщин репродуктивного возраста. Помимо нарушений репродуктивной функции, гиперандрогения проявляется поражениями кожи, обозначаемыми термином «андрогензависимый дерматоз». К данной группе заболеваний относят акне, себорейный дерматит, гирсутизм, андрогенетическую алопецию. В патогенезе первых двух заболеваний присутствует микробный фактор. В данной работе представлен анализ литературы, освещающей различные аспекты микрофлоры кожи и роль некоторых видов микроорганизмов в развитии андрогензависимых дерматозов.

## Кожа как среда обитания микроорганизмов

Физические и химические особенности кожи позволяют адаптироваться к этой среде обитания определенным микроорганизмам. Это зависит от температуры кожи, pH, влажности, а также от толщины кожной складки, плотности волосяных фолликулов, сальных и потовых желез. Наружный слой эпидермиса, роговой слой, состоит из терминально дифференцированных кератиноцитов, характерной чертой которых является синтез кератина. Кератиноциты содержат кератиновые волокна, фибриллы. От слоя к слою эти клетки изменяют свой внешний вид. Самый глубокий из внутренних слоев образован базальными клетками. Над базальными клетками находится несколько слоев более крупных шиповатых клеток.

Кожа — это постоянно самообновляющийся орган. Чешуйки, или слущивающиеся кератиноциты, постоянно удаляются с поверхности кожи как заключительный этап терминальной дифференцировки. Их миграция от базального слоя занимает примерно четыре недели [3].

Придатки кожи — потовые железы (экринные и апокриновые), сальные железы и волосяные фолликулы — имеют свою уникальную микрофлору. Экринные железы, которых в коже больше, чем апокриновых желез, встречаются практически на всех участках кожи. Секрет эккриновой железы состоит в основ-

ном из воды и солей. Основная роль потовых желез — терморегуляция посредством высвобождения скрытой теплоты от испарения воды. Дополнительные функции эккринных желез включают выведение воды и электролитов, создание определенного pH кожи, что препятствует колонизации и росту микроорганизмов. Апокриновые железы, которые расположены в подмышечной области, области сосков и аногенитальной области, реагируют на адреналин и производят вязкие выделения без запаха. Выделения апокриновых желез содержат феромоны, или определенные молекулы, которые вызывают индивидуальные реакции, такие как сексуальное влечение, чувство тревоги и т. д. Специфический запах пота связан с продуктами жизнедеятельности бактерий, населяющих протоки этих желез [4, 5].

Сальные железы соединены с волосяным фолликулом и секретируют кожное сало — вещество с высоким содержанием липидов. Кожное сало защищает, смазывает кожу и волосы и обеспечивает антибактериальную защиту. В сальных железах размножаются факультативные анаэробы, такие как *Propionibacterium acnes*. При полногеномном секвенировании *P. acnes* было выявлено несколько генов, кодирующих липазы, которые участвуют в деградации липидов кожного сала [6]. *P. acnes* гидролизуют триглицериды, присутствующие в кожном сале, высвобождая свободные жирные кислоты на коже, что способствует дальнейшей колонизации сальных желез данным микроорганизмом. Свободные жирные кислоты, а также продуцируемая этими бактериями пропионовая кислота вызывают снижение pH (~5) кожи [6–8]. Сниженный pH ингибирует рост и размножение большинства микроорганизмов, таких как *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pyogenes*, и способствует размножению коагулазонегативных стафилококков и коринибактерий [2, 9]. В то же время в сбалансированной микрофлоре кожи *Staphylococcus epidermidis* ограничивает чрезмерную колонизацию кожи различными штаммами *P. acnes* и подавляет воспалительный ответ, индуцируемый этими бактериями [10]. Таким образом, состав физиологической микробиоты кожи должен быть сбалансирован и любая его модификация (дисбиоз) может привести к нарушению кожного барьера и активации врожденного иммунитета.

С поверхности кожи выделяют также микроорганизмы, не относящиеся к бактериям. Наиболее часто обнаруживают грибы

рода *Malassezia spp.*, которые особенно распространены в области сальных желез [11]. Представителями нормальной микрофлоры кожи являются также микроскопически маленькие членистоногие клещи рода *Demodex* (такие как *D. folliculorum* и *D. brevis*). Клещи *Demodex* питаются кожным салом и наиболее часто выявляются на коже в период полового созревания и колонизируют сальные железы в области лица. Клещи *Demodex* также могут питаться эпителиальными клетками волосистой части головы [12]. Роль вирусов-комменсалов не изучена, поскольку исследования по выявлению и идентификации вирусов ограничены имеющимися в распоряжении ученых микробиологическими и молекулярными методами.

### Методы изучения микробиоты кожи

Микроорганизмы, которые колонизируют поверхность кожи, давно интересуют врачей-дерматологов и микробиологов. Исторически стандартом изучения микробного разнообразия были культуральные (бактериологические) методы обнаружения и идентификации микроорганизмов. Сейчас известно, что с помощью этих методов можно выявлять бактерии в определенном биотопе только в количестве более чем  $10^3$  КОЕ/мл. Далее, бактериологические методы могут выявлять микроорганизмы, которые требуют определенных условий и питательных веществ, поэтому выделяются бактерии, которые не всегда преобладают в сообществе микроорганизмов. Кроме того, в волосяных фолликулах и сальных железах размножаются анаэробные микроорганизмы, которые часто растут медленно, требуют особых условий для транспортировки проб и культивирования.

Развитие молекулярных методов идентификации и количественной оценки микроорганизмов произвело революцию в понимании мира микробов. Для генетического анализа бактерий чаще всего используют ген рибосомной 16S РНК (16S рРНК), который присутствует у всех бактерий и архей, но отсутствует у эукариот. С появлением новых технологий секвенирования (например, пиросеквенирования) значительно увеличилась пропускная способность при снижении стоимости процедуры. Важно отметить, что микроорганизм не нужно культивировать, чтобы определить его вид путем секвенирования 16S рРНК.

С помощью молекулярно-биологических методов оценки микрофлоры кожи удалось

обнаружить гораздо большее разнообразие микроорганизмов, чем при использовании культуральных методов диагностики. Метагеномное секвенирование на основе 16S рРНК позволило установить, что большинство бактерий, населяющих кожные покровы, относятся к четырем типам: *Actinobacteria* (средневзвешенный показатель в составе микробиоты кожи 52 %), *Firmicutes* (24 %), *Proteobacteria* (17 %) и *Bacteroidetes* (6 %). Эти четыре доминирующих типа бактерий также составляют микрофлору слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и полости рта. Однако, в отличие от желудочно-кишечного тракта, где преобладают *Firmicutes* и *Bacteroidetes*, на поверхности кожи вегетируют в основном *Actinobacteria*. Таким образом, общая черта микрофлоры кишечника и поверхности кожи — небольшое разнообразие типов бактерий при значительном видовом разнообразии [13–15].

### Микробиота различных участков кожи

С использованием культуральных методов было показано, что разные участки поверхности кожи содержат разные микроорганизмы. Некоторые участки кожи, такие как паховая область, подмышечные впадины, межпальцевые участки, область пупка, ягодичные складки, подошва стопы, подколенная ямка и локтевой сгиб, имеют повышенную влажность, температуру. В этих областях размножаются

грамотрицательные бактерии, коринеформные бактерии и стафилококки (*S. aureus*). Стафилококки относятся к аэробам и, возможно, используют мочевины, присутствующую в составе пота в качестве источника азота. Коринебактерии чрезвычайно прихотливые и медленно растущие в культуре микроорганизмы, и их роль в качестве микроорганизмов кожи до сих пор недооценена. Именно присутствие стафилококков и коринебактерий в потовых железах определяет неприятный запах пота [16, 17]. Плотность сальных желез является еще одним фактором, который влияет на микрофлору кожи. На участках кожи с наибольшим количеством сальных желез (лицо, грудь и спина) размножаются липофильные микроорганизмы (*Propionibacterium spp.*, *Malassezia spp.*). На других участках кожи количество микроорганизмов значительно меньше, чем в кожных складках и в области скопления сальных желез [2].

Молекулярные методы исследования бактериального разнообразия позволили подтвердить концепцию, что различия в качественном и количественном составе микроорганизмов зависят в большей степени от участка кожи, нежели от конкретного индивидуума. E.A. Grice et al. в 2009 г. показали, что степень колонизации определенными бактериями в значительной мере зависит от физиологии определенного участка кожи. Так, в области локализации саль-

Таблица 1 / Table 1

#### Бактериальная микрофлора кожи на различных участках тела Bacterial skin microflora in different body sites

Участки кожи	Основные представители микробиоты
Участки с повышенным салоотделением (лицо, грудь, спина)	<i>Propionibacterium spp.</i> <i>Staphylococcus spp.</i> <i>Corynebacterium spp.</i> <i>Betaproteobacteria</i> <i>Flavobacteriales</i>
Участки с повышенной влажностью (паховая область, подмышечные впадины, межпальцевые участки, область пупка, ягодичные складки, подошва стопы, подколенная ямка, локтевой сгиб)	<i>Corynebacterium spp.</i> <i>Staphylococcus spp.</i> <i>Betaproteobacteria</i> <i>Flavobacteriales</i> <i>Propionibacterium spp.</i> <i>Gammaproteobacteria</i>
Участки с пониженной влажностью (ягодицы, предплечье, ладони)	<i>Betaproteobacteria</i> <i>Flavobacteriales</i> <i>Corynebacterium spp.</i> <i>Propionibacterium spp.</i> <i>Staphylococcus spp.</i>

Примечание. Основные представители микробиоты перечислены по мере убывания частоты встречаемости и удельного веса в составе микробиоты, доминирующие таксоны выделены полужирным шрифтом.

ных желез (лоб, складка за ухом, спина, носогубная складка) доминируют *Propionibacterium spp.*, что подтверждает результаты классических микробиологических исследований, которые описывают *Propionibacterium spp.* как липофильные контаминанты комплекса сальных желез [14]. Участки с повышенным салоотделением в большом количестве содержат также представителей рода *Staphylococcus spp.* (табл. 1). На участках кожи с повышенной влажностью преобладают виды родов *Corynebacterium* и *Staphylococcus*. На участках кожи с пониженной влажностью, таких как ягодицы, предплечье, разные участки рук, преобладают бактерии, содержащие представителей таксонов *Betaproteobacteria* и *Flavobacteriales*. Обнаружение на этих участках кожи, благодаря молекулярным методам, грамотрицательных микроорганизмов было несколько неожиданным, поскольку ранее существовало мнение, что имеет место транзитная колонизация этих областей из желудочно-кишечного тракта. Кроме того, оказалось, что эти участки кожи характеризуются большим филогенетическим разнообразием бактерий, чем кишечник или полость рта у одного и того же человека [15].

Необходимо отметить, что если представители бактериальной микрофлоры группируются в зависимости от физиологии участков кожи («сальных», «влажных» и «сухих»), то распределение представителей грибковой микрофлоры ассоциировано с частями тела (туловище, голова, руки, ноги). На коже туловища, головы и рук доминируют виды одного рода — рода *Malassezia* (в основном *M. globosa*, *M. restricta*, *M. sympodialis*). Грибковая микрофлора кожи ног, особенно в области стопы, отличается существенным разнообразием, и представлена видами родов *Malassezia*, *Aspergillus*, *Candida*, *Cryptococcus*, *Rhodotorula*, *Epicoccum*, *Penicillium*, *Chrysosporium* и др. [18].

## Влияние различных факторов на микробиоту кожи

### Факторы организма хозяина

На качественный и количественный состав микрофлоры кожи большое влияние оказывают такие факторы, как возраст и пол. Поверхность кожи плода не содержит никаких микроорганизмов. Однако сразу после рождения ребенка происходит интенсивная колонизация кожи разнообразными микроорганизмами [19]. В период полового созревания

происходят изменения в продукции кожного сала, параллельно с этим увеличивается количество липофильных бактерий на коже. Имеются значительные различия в микробиоте кожи у мужчин и женщин, что может быть объяснено различиями в продукции половых гормонов, влияющими, в свою очередь, на продукцию кожного сала, пота [20].

### Факторы внешней среды

Такие факторы внешней среды, как профессия, выбор одежды и использование антибиотиков, могут влиять на колонизацию кожи микрофлорой. Проведены многочисленные исследования по изучению влияния антибиотиков на микрофлору кишечника, однако исследования по влиянию антибактериальных препаратов на микрофлору кожи не проводились. Косметика, мыло, гигиенические продукты и увлажнители также являются потенциальными факторами, способствующими изменению микрофлоры кожи. Так, частота мытья рук, использование мыла и воздействие элементов окружающей среды оказывают влияние на микрофлору поверхности ладоней. При сравнении микрофлоры поверхности ладоней мужчин и женщин было показано, что для женщин характерно большее разнообразие бактерий, но остается неясным, обусловлено ли это различие физиологическими факторами или применением гигиенических и косметических препаратов [2].

### Иммунная система кожи

Кожа не только служит физическим барьером, но и выполняет функцию иммунологического барьера. Иммунный ответ кожи жизненно важен для заживления кожных ран, лечения инфекций. Кроме того, иммунная система кожи регулирует микрофлору, колонизирующую кожу. Кератиноциты поддерживают определенный состав микрофлоры поверхности кожи посредством рецепторов, среди которых нужно в первую очередь выделить толл-подобные рецепторы (toll-like receptors, TLR). Эти рецепторы распознают патоген-ассоциированные молекулярные частицы, включая флагеллин и нуклеиновые кислоты, а также липополисахариды грамотрицательных бактерий, маннан и зимоцин клеточной стенки грибов и пептидогликан и липотейхоевые кислоты грамположительных бактерий. Активация кератиноцитов инициирует врожденный иммунный ответ, в результате чего секретируются антимикроб-

ные пептиды (АМП), цитокины и хемокины. Помимо влияния на адаптивный иммунный ответ, АМП могут оказывать прямой микробицидный эффект. Таким образом, существует постоянная взаимосвязь между кератиноцитами, иммунными клетками и микроорганизмами, которая регулируется посредством АМП, цитокинов, хемокинов и пептидов микроорганизмов [21, 22].

Несмотря на то что кожа постоянно подвергается воздействию большого количества бактерий, вирусов, грибов, простейших, благодаря этим взаимодействиям она может различать безвредных комменсалов от патогенных микроорганизмов. Механизм этого распознавания не совсем ясен, но может включать индукцию иммунной толерантности; TLR могут быть нечувствительны к длительному воздействию микроорганизмов-комменсалов либо вследствие уменьшения их экспрессии клетками, либо вследствие активации интерлейкина-1-ассоциированной киназы — ингибитора этих рецепторов [23, 24].

В последних исследованиях было показано, что *S. epidermidis*, обычный обитатель кожи, участвует в формировании врожденного иммунитета хозяина. Продукты жизнедеятельности *S. epidermidis* могут избирательно ингибировать размножение патогенных микроорганизмов, таких как *S. aureus* и стрептококки группы А, а также могут вместе с АМП хозяина усиливать антибактериальный эффект. Было показано, что TLR, индуцированные микробами-комменсалами, необходимы для восстановления клеток при развитии воспалительных процессов. Липотейхоевые кислоты, продуцируемые *S. epidermidis*, способны ингибировать воспалительные реакции кожи посредством перекрестных механизмов, опосредованных TLR2 и TLR3. Кроме того, *S. epidermidis* является триггером экспрессии АМП кератиноцитами посредством TLR2. Эти взаимодействия связывают микроорганизмы-комменсалы с врожденным иммунным ответом [25, 26].

### Микробиота кожи и андрогензависимые дерматозы у женщин репродуктивного возраста

В последнее время уделяется большое внимание вопросам кожных проявлений гиперандрогенных нарушений (акне, себорейный дерматит, гирсутизм, андрогенетическая алопеция) в связи с широкой распространенностью данных заболеваний среди женщин репродук-

тивного возраста. Не представляя серьезной угрозы жизни, данные заболевания часто служат причиной психологического дискомфорта и отрицательно влияют на качество жизни женщин. В патогенезе акне и себорейного дерматита, помимо фактора гиперандрогении, присутствует микробный компонент.

Действие половых гормонов на кожу осуществляется через специфические андрогенные рецепторы, которые были обнаружены в различных андрогензависимых структурах, таких как клетки сосочкового слоя дермы, фибробласты, кератиноциты, эпителиальные клетки просвета апокриновых желез и секреторный отдел эккринных сальных желез, а также в себоцитах и волосяных фолликулах. Основными кожными «мишенями» для половых стероидов являются эпидермис, волосяные фолликулы, сальные железы, меланоциты и фибробласты [27].

Кожные проявления гиперандрогенных нарушений связаны с повышенными уровнями свободного тестостерона или предшественников андрогенов. У женщин с нормальным содержанием тестостерона или предшественников андрогенов в сыворотке крови повышенная локальная конверсия в тестостерон или в более активный андроген дигидротестостерон может приводить к повышенной активности андрогенов в волосяных фолликулах и сальных железах. Индивидуальные вариации в реакции на нормальные или повышенные уровни андрогенов свидетельствуют о значительных различиях в локальном метаболизме андрогенов и андрогензависимых процессах, что частично может быть обусловлено генетической предрасположенностью. Андрогены усиливают продукцию кожного сала и кератинизацию, увеличивают синтез межклеточных липидов, стимулируют пигментацию и рост волос. Действие эстрогенов на сальные железы и волосяные фолликулы противоположно действию андрогенов [28].

В патогенез себорейного дерматита и акне, помимо фактора гиперандрогении, вносят свой вклад липофильные комменсалы кожи — грамположительные бактерии *P. acnes* и грибы рода *Malassezia* соответственно. *P. acnes* являются компонентом нормальной микрофлоры кожи, но при определенных условиях эти бактерии могут быть причиной распространенной болезни подростков — акне, или воспалительного заболевания сальных волосяных фолликулов. Заболевание обычно протекает

доброкачественно и постепенно разрешается к 17–20 годам. В последнее время возросла частота встречаемости акне взрослых, причем у женщин заболевание выявляется чаще, чем у мужчин [29]. Опрос, проведенный среди 2895 женщин в возрасте от 10 до 70 лет, показал, что пик заболеваемости акне приходится на подростковый возраст. Однако 45 % женщин в возрасте от 21 до 30 лет, 26 % — от 31 до 40 лет и 12 % — от 41 до 50 лет все еще подвержены этому заболеванию [30]. Клиническая картина заболевания у молодых женщин характеризуется преобладанием воспалительных элементов при меньшем числе комедонов по сравнению с акне в подростковом периоде, а также преимущественной локализацией высыпаний на нижней трети лица, подбородке, шее [31].

С наступлением подросткового возраста половые гормоны запускают гиперсекрецию кожного сала и, возможно, модификацию его состава, влияя на провоспалительные реакции в коже [32]. У девушек, однако, в течение примерно двух лет после установления менархе уровни эстрогенов благоприятствуют улучшению ситуации с акне. Тем не менее после этого периода некоторые женщины отмечают продолжение прежнего или возникновение нового заболевания акне, которое рассматривают как акне взрослых женщин [33]. Кроме акне, у пациенток с гиперандрогенией чаще наблюдается повышенный уровень общего холестерина и липопротеинов низкой плотности в крови, у них чаще развивается устойчивость к инсулину, что служит предпосылкой к развитию сахарного диабета II типа и сердечно-сосудистых заболеваний [34]. За установлением акне часто следуют нарушения менструального цикла, гирсутизм или гипертрихоз, себорейный дерматит, ожирение, женская андрогенетическая алопеция [35].

*P. acnes* в качестве причины акне впервые были названы еще в 1896 г.; тогда они были известны под названием *Vacillus acnes*. В 1960-е гг. благодаря использованию антибиотиков в лечении акне был достигнут определенный клинический успех, сопровождавшийся сокращением их количества. За последние два десятилетия появление устойчивых к антибиотикам штаммов *P. acnes* не только создало серьезные проблемы для лечения этого заболевания, но и послужило толчком для возобновления дискуссии о роли *P. acnes* при акне [36]. И до сих пор механизм, с помощью

которого *P. acnes* способствует развитию акне, обсуждается. Установлена роль *P. acnes* в индукции и поддержании воспалительной фазы акне [37]. Ключевые факторы патогенеза акне можно суммировать следующим образом: 1) андрогенный гормональный триггер; 2) гиперсекреция кожного сала; 3) фолликулярный гиперкератоз с формированием микрокомедонов; 4) пролиферация *P. acnes*; 5) воспалительный ответ [38].

Грибы рода *Malassezia* были описаны как комменсалы кожи более 150 лет назад. При определенных условиях они могут вызывать такие заболевания, как себорейный дерматит, отрубевидный лишай, атопический дерматит, псориаз, реже сливной и сетчатый папилломатоз, онихомикоз и акантозный дерматит [39]. Изучение клинической роли видов *Malassezia* сопровождалось спорами в связи с трудностями их культивирования, сложностями идентификации.

В настоящее время идентифицировано 14 видов *Malassezia*. Большинство изолятов, выделенных у человека, относятся к видам *M. globosa*, *M. restricta*, *M. sympodialis*, *M. furfur*, *M. slooffiae*, *M. dermatis*, *M. japonica* и *M. yamatoensis*. При себорейном дерматите чаще всего выделяют *M. globosa* и *M. restricta* [40].

Роль *Malassezia spp.* в патогенезе кожных заболеваний полностью не выяснена, а информация о вовлеченности тех или иных видов микроорганизма в развитие разных заболеваний кожи противоречива. Тем не менее в недавних исследованиях было показано, что снижение концентрации микроорганизма на коже приводит к улучшению состояния пациента [39, 41]. Так, при снижении концентрации *Malassezia spp.* наблюдается улучшение себорейного дерматита. В ряде исследований была показана эффективность шампуней с противогрибковыми препаратами (например, 2 % кетоназолом) против *Malassezia spp.*, выявленных в поверхностных чешуйках волосистой части головы, в сравнении с шампунями, содержащими антибактериальные средства, что свидетельствует об участии грибов *Malassezia* в генезе себорейного дерматита [42].

Этиология себорейного дерматита мультифакторна и включает продукцию кожного сала, колонизацию *Malassezia spp.* и индивидуальную предрасположенность. Полной ясности в механизмах, посредством которых комменсальный микроорганизм *Malassezia spp.* оказывает патогенный эффект, нет. Наиболее распростра-

ненной и изучаемой является гипотеза деградации триглицеридов кожного сала липазами микроорганизма до ненасыщенных жирных кислот, которые индуцируют воспалительный процесс [43, 44].

## Заключение

Таким образом, несмотря на существование общепринятых представлений о вовлеченности определенных компонентов нормальной микрофлоры кожи в развитие кожных заболеваний, включая некоторые андрогензависимые дерматозы, точные патогенетические механизмы и факторы индивидуальной предрасположенности еще предстоит изучить. Для более глубокого понимания здоровья, болезни и инфекций кожи необходимы дальнейшие исследования с целью полной характеристики микробиоты кожи и взаимоотношений микроорганизмов и организма хозяина.

## Литература

- Cogen AL, Nizet V, Gallo RL. Skin microbiota: a source of disease or defence? *Br J Dermatol*. 2008;158(3):442-455. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2008.08437.x>.
- Grice EA, Segre JA. The skin microbiome. *Nat Rev Microbiol*. 2011;9(4):244-253. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2537>.
- Fuchs E, Raghavan S. Getting under the skin of epidermal morphogenesis. *Nat Rev Genet*. 2002;3(3):199-209. <https://doi.org/10.1038/nrg758>.
- Kippenberger S, Havlicek J, Bernd A, et al. 'Nosing Around' the human skin: what information is concealed in skin odour? *Exp Dermatol*. 2012;21(9):655-659. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0625.2012.01545.x>.
- Natsch A, Gfeller H, Gyax P, et al. A specific bacterial aminoacylase cleaves odorant precursors secreted in the human axilla. *J Biol Chem*. 2003;278(8):5718-5727. <https://doi.org/10.1074/jbc.M210142200>.
- Bruggemann H, Henne A, Hoster F, et al. The complete genome sequence of *Propionibacterium acnes*, a commensal of human skin. *Science*. 2004;305(5684):671-673. <https://doi.org/10.1126/science.1100330>.
- Elias PM. The skin barrier as an innate immune element. *Semin Immunopathol*. 2007;29(1):3-14. <https://doi.org/10.1007/s00281-007-0060-9>.
- Dréno B. What is new in the pathophysiology of acne, an overview. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31:8-12. <https://doi.org/10.1111/jdv.14374>.
- Shu M, Wang Y, Yu J, et al. Fermentation of *Propionibacterium acnes*, a commensal bacterium in the human skin microbiome, as skin probiotics against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *PLoS One*. 2013;8(2):e55380. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0055380>.
- Skabytska Y, Biedermann T. *Staphylococcus epidermidis* sets things right again. *J Invest Dermatol*. 2016;136(3):559-560. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2015.11.016>.
- Gao Z, Perez-Perez GI, Chen Y, Blaser MJ. Quantitation of major human cutaneous bacterial and fungal populations. *J Clin Microbiol*. 2010;48(10):3575-3581. <https://doi.org/10.1128/JCM.00597-10>.
- Elston DM. Demodex mites: facts and controversies. *Clin Dermatol*. 2010;28(5):502-504. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2010.03.006>.
- Grice EA, Kong HH, Renaud G, et al. A diversity profile of the human skin microbiota. *Genome Res*. 2008;18(7):1043-1050. <https://doi.org/10.1101/gr.075549.107>.
- Grice EA, Kong HH, Conlan S, et al. Topographical and temporal diversity of the human skin microbiome. *Science*. 2009;324(5931):1190-1192. <https://doi.org/10.1126/science.1171700>.
- Costello EK, Lauber CL, Hamady M, et al. Bacterial community variation in human body habitats across space and time. *Science*. 2009;326(5960):1694-1697. <https://doi.org/10.1126/science.1177486>.
- Kwaszewska A, Sobis-Glinkowska M, Szewczyk EM. Cohabitation — relationships of corynebacteria and staphylococci on human skin. *Folia Microbiol (Praha)*. 2014;59(6):495-502. <https://doi.org/10.1007/s12223-014-0326-2>.
- Decréau RA, Marson CM, Smith KE, Behan JM. Production of malodorous steroids from androsta-5,16-dienes and androsta-4,16-dienes by *Corynebacteria* and other human axillary bacteria. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2003;87(4-5):327-336. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2003.09.005>.
- Findley K, Oh J, Yang J, et al. Topographic diversity of fungal and bacterial communities in human skin. *Nature*. 2013;498(7454):367-370. <https://doi.org/10.1038/nature12171>.
- Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(26):11971-11975. <https://doi.org/10.1073/pnas.1002601107>.
- Giacomini PU, Mammone T, Teri M. Gender-linked differences in human skin. *J Dermatol Sci*. 2009;55(3):144-149. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2009.06.001>.
- Borkowski AW, Gallo RL. The coordinated response of the physical and antimicrobial peptide barriers of the skin. *J Invest Dermatol*. 2011;131(2):285-287. <https://doi.org/10.1038/jid.2010.360>.
- Braff MH, Bardan A, Nizet V, Gallo RL. Cutaneous defense mechanisms by antimicrobial peptides. *J Invest Dermatol*. 2005;125(1):9-13. <https://doi.org/10.1111/j.0022-202X.2004.23587.x>.
- Strober W. Epithelial cells pay a Toll for protection. *Nat Med*. 2004;10(9):898-900. <https://doi.org/10.1038/nm0904-898>.

24. Fukao T, Koyasu S. PI3K and negative regulation of TLR signaling. *Trends Immunol.* 2003;24(7):358-363. [https://doi.org/10.1016/S1471-4906\(03\)00139-X](https://doi.org/10.1016/S1471-4906(03)00139-X).
25. Cogen AL, Yamasaki K, Muto J, et al. *Staphylococcus epidermidis* antimicrobial delta-toxin (phenol-soluble modulinn-gamma) cooperates with host antimicrobial peptides to kill group A *Streptococcus*. *PLoS One.* 2010;5(1):e8557. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0008557>.
26. Lai Y, Di Nardo A, Nakatsuji T, et al. Commensal bacteria regulate Toll-like receptor 3-dependent inflammation after skin injury. *Nat Med.* 2009;15(12):1377-1382. <https://doi.org/10.1038/nm.2062>.
27. Гунина Н.В., Масюкова С.А., Пищулин А.А. Роль половых стероидных гормонов в патогенезе акне // Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. — 2005. — № 5. — С. 55–62. [Gunina NV, Masyukova SA, Pishchulin AA. Rol' polovoykh steroidnykh gormonov v patogeneze akne. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya dermatokosmetologiya.* 2005;(5):55-62. (In Russ.)]
28. Wiegatz I, Kuhl H. Managing cutaneous manifestations of hyperandrogenic disorders. *Treat Endocrinol.* 2002;1(6):373-386. <https://doi.org/10.2165/00024677-200201060-00003>.
29. Knaggs HE, Wood EJ, Rizer RL, Mills OH. Post-adolescent acne. *Int J Cosmet Sci.* 2004;26(3):129-138. <https://doi.org/10.1111/j.1467-2494.2004.00210.x>.
30. Perkins AC, Maglione J, Hillebrand GG, et al. Acne vulgaris in women: prevalence across the life span. *J Womens Health (Larchmt).* 2012;21(2):223-230. <https://doi.org/10.1089/jwh.2010.2722>.
31. Kim GK, Michaels BB. Post-adolescent acne in women: more common and more clinical considerations. *J Drugs Dermatol.* 2012;11(6):708-713.
32. Zouboulis CC, Eady A, Philpott M, et al. What is the pathogenesis of acne? *Exp Dermatol.* 2005;14(2):143-152. <https://doi.org/10.1111/j.0906-6705.2005.0285a.x>.
33. Preneau S, Dreno B. Female acne — a different subtype of teenager acne? *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2012;26(3):277-282. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2011.04214.x>.
34. Azziz R, Sanchez LA, Knochenhauer ES, et al. Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(2):453-462. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-031122>.
35. Karrer-Voegeli S, Rey F, Reymond MJ, et al. Androgen dependence of hirsutism, acne, and alopecia in women: retrospective analysis of 228 patients investigated for hyperandrogenism. *Medicine (Baltimore).* 2009;88(1):32-45. <https://doi.org/10.1097/md.0b013e3181946a2c>.
36. Bojar RA, Holland KT. Acne and *Propionibacterium acnes*. *Clin Dermatol.* 2004;22(5):375-379. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2004.03.005>.
37. Dessinioti C, Katsambas AD. The role of *Propionibacterium acnes* in acne pathogenesis: facts and controversies. *Clin Dermatol.* 2010;28(1):2-7. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2009.03.012>.
38. da Cunha MG, Fonseca FL, Machado CD. Androgenic hormone profile of adult women with acne. *Dermatology.* 2013;226(2):167-171. <https://doi.org/10.1159/000347196>.
39. Gupta AK, Batra R, Bluhm R, et al. Skin diseases associated with *Malassezia* species. *J Am Acad Dermatol.* 2004;51(5):785-798. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2003.12.034>.
40. Kim SY, Kim SH, Kim SN, et al. Isolation and identification of *Malassezia* species from Chinese and Korean patients with seborrheic dermatitis and *in vitro* studies on their bioactivity on sebaceous lipids and IL-8 production. *Mycoses.* 2016;59(5):274-280. <https://doi.org/10.1111/myc.12456>.
41. Gaitanis G, Velegraki A, Mayser P, Bassukas ID. Skin diseases associated with *Malassezia* yeasts: facts and controversies. *Clin Dermatol.* 2013;31(4):455-463. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2013.01.012>.
42. Okokon EO, Verbeek JH, Ruotsalainen JH, et al. Topical antifungals for seborrhoeic dermatitis. 2015. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008138.pub2>.
43. DeAngelis YM, Gemmer CM, Kaczvinsky JR, et al. Three etiologic facets of dandruff and seborrheic dermatitis: *Malassezia* fungi, sebaceous lipids, and individual sensitivity. *J Invest Dermatol Symp Proc.* 2005;10(3):295-297. <https://doi.org/10.1111/j.1087-0024.2005.10119.x>.
44. Dawson TL, Jr. *Malassezia globosa* and *restricta*: breakthrough understanding of the etiology and treatment of dandruff and seborrheic dermatitis through whole-genome analysis. *J Invest Dermatol Symp Proc.* 2007;12(2):15-19. <https://doi.org/10.1038/sj.jidsymp.5650049>.

■ **Информация об авторах** (*Information about the authors*)

Надежда Евгеньевна Воробьева — канд. мед. наук, научный сотрудник отдела эндокринологии репродукции. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. **E-mail:** sergiognezdo@yandex.ru.

Елена Васильевна Шипицына — д-р биол. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории микробиологии. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург; профессор кафедры клинической лабораторной диагностики. Факультет послевузовского и дополнительного профессионального образования, ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России, Санкт-Петербург. **E-mail:** shipitsyna@inbox.ru.

Nadezda E. Vorobyova — MD, PhD, Researcher. The Department of Endocrinology of Reproduction, The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** sergiognezdo@yandex.ru.

Elena V. Shipitsyna — PhD, DSci (Biology), Leading Researcher. The Laboratory of Microbiology, The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia; Professor. The Department of Clinical Laboratory Diagnostics, the Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** shipitsyna@inbox.ru.

*Алевтина Михайловна Савичева* — д-р мед. наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующая лабораторией микробиологии. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург; заведующая кафедрой клинической лабораторной диагностики. Факультет послевузовского и дополнительного профессионального образования, ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России, Санкт-Петербург. **E-mail:** savitcheva@mail.ru.

*Alevtina M. Savicheva* — MD, PhD, DSci (Medicine), Professor, Honoured Scholar of the Russian Federation, the Head of the Laboratory of Microbiology. The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia; the Head of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics. The Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** savitcheva@mail.ru.