

МИКРОБИОТА

КОЖНЫХ ПОКРОВОВ ЧЕЛОВЕКА: СТРУКТУРА И ФУНКЦИИ

**Шендеров
Борис
Аркадьевич**

профессор, д.м.н.,
главный научный
сотрудник ФБУН
Московский НИИ
эпидемиологии и
микробиологии
им. Г.Н. Габричевского,
Роспотребнадзор



Кожа представляет собой самый большой орган тела, площадь которого достигает у взрослого человека 1,49–2,10 м². Кожа уникальна среди других открытых окружающей среде поверхностей организма человека по своей способности сохранять гомеостаз между населяющими ее микроорганизмами и организмом хозяина. Хотя кожная микробиота в значительной степени строго индивидуальна для каждого человека, она в то же время достаточно стабильна по своему составу в течение длительного времени у конкретного индивида [1, 2]. Подавляющее большинство кожных микроорганизмов (**микробиом кожи**) безвредны, а зачастую и весьма полезны для организма хозяина, участвуя с ним во взаимовыгодных взаимоотношениях. При определенных ситуациях кожные микроорганизмы могут выступать в качестве реальных или оппортунистических патогенов [2–4]. Изучение микробиома кожи позволило детализировать структуру и функциональную активность резидентных представителей кожной микробиоты, ее формирование и изменение, а также выяснить многие молекулярные и биохимические механизмы позитивных и негативных эффектов конкретных представителей кожного микробиоценоза как на

здоровье кожи, так и на весь организм [3, 5]. Современные приемы исследования (геносеквенирование, хромато-масс-спектрометрия, жидкая и газовая хроматография и многие другие) выявили присутствие на коже человека разнообразных бактерий, грибов, вирусов и других микроскопических организмов (например, некоторых членистоногих), число и разнообразие которых на различных участках кожи в сравнении с данными, полученными традиционными культуральными методами, значительно увеличилось [6]. Четкой границы между функциональными эффектами паразитических, комменсальных или симбиотических кожных микроорганизмов провести невозможно, поскольку одни и те же представители микробиома кожи в различных ситуациях проявляют неоднозначные свойства. Также не всегда легко дифференцировать микроорганизмы, обнаруживаемые на коже, на полезные и/или патогенные, так как нередко окончательный эффект взаимодействия микроорганизмов с кожей зависит не только от вирулентных свойств инфицирующего кожу потенциального микробного агента, но и от степени выраженности **колонизационной резистентности кожи (КР)**. Термин КР подразумевает совокупность механизмов,

Колонизационная резистентность кожи (КР)

подразумевает совокупность механизмов, придающих индивидуальную и анатомическую стабильность микробиому кожи и обеспечивающих предотвращение длительного заселения хозяина посторонними микроорганизмами или распространение представителей нормальной микрофлоры на поверхности кожи и слизистых вне их естественного места обитания

придающих индивидуальную и анатомическую стабильность микробиому кожи и обеспечивающих предотвращение длительного заселения хозяина посторонними микроорганизмами или распространение представителей нормальной микрофлоры на поверхности кожи и слизистых вне их естественного места обитания.

В случае снижения КР увеличивается количество бактерий, способных колонизировать кожу и слизистые организма хозяина, расширяется спектр потенциально патогенных микроорганизмов в том или ином биотопе кожных покровов и слизистых, отмечается транслокация микроорганизмов или их компонентов и метаболитов во внутренние слои кожи и даже в кровоток и внутренние органы. Это может приводить к расширению ареала существования аэробных и анаэробных бактерий на соседние и отдаленные участки кожи и слизистых, а порой и сопровождаться возникновением локальных и даже системных гнойно-воспалительных процессов и септицемий. Длительность носительства антибиотикорезистентных микроорганизмов с повышенным патогенным потенциалом, как и формирование лиц с повышенной чувствительностью к инфекционным агентам, также следует рассматривать как проявление сниженной КР [7]. Антимикробная защита собственно кожи, обеспечивающая ее КР, включает в себя такие известные механизмы, как физический барьер, pH кожного покрова, генетически детерминированная способность клеток кожи продуцировать антимикробные пептиды (дефензины, кателицидины, дермцидины), протеазы, лизоцим, различные типы цитокинов и хемокинов, выступающих в качестве антимикробных агентов и/или активаторов клеточных и приобретенных иммунных ответов. Комплекс этих антимикробных факторов предотвращает у здорового человека с неповрежденным кожным покровом возможность реализации патогенного потенциала инфицирующих вирулентных микроорганизмов и риск инфекционного процесса и, напротив, создает условия для нормальной микробной колонизации кожи, роста и развития симбиотических микроорганизмов [3, 7, 8]. Последние, в свою очередь, также вносят свой

существенный вклад в поддержание КР кожных покровов (см. ниже).

Структура микробиоты кожи

Кожу человека следует представлять в виде множества разнообразных по физико-химическим свойствам ниш (биотопов), заселенных различными микроорганизмами (рис. 1). В США имеется около 10 лабораторий, занятых исследованием только микробиоты кожи; однако многие представители микробного мира этой области человеческого тела остаются неизвестными.

Бактерии обычно присутствуют на коже в виде микроколоний, каждая из которых может содержать 10^5 и более микробных особей (колонии образующие единицы – КОЕ). Состав бактерий на коже человека очень разнообразен; более выражено это разнообразие на коже взрослых здоровых женщин. Прокариотические организмы, присутствующие на коже здоровых людей, относят к 19 таксономически различным филам (*Actinobacteria* – 51,8%, *Firmicutes* – 24,4%, *Proteobacteria* – 16,5%, *Bacteroidetes* – 6,3%) [2, 9], которые принадлежат как минимум к 119 различным видам анаэробных и

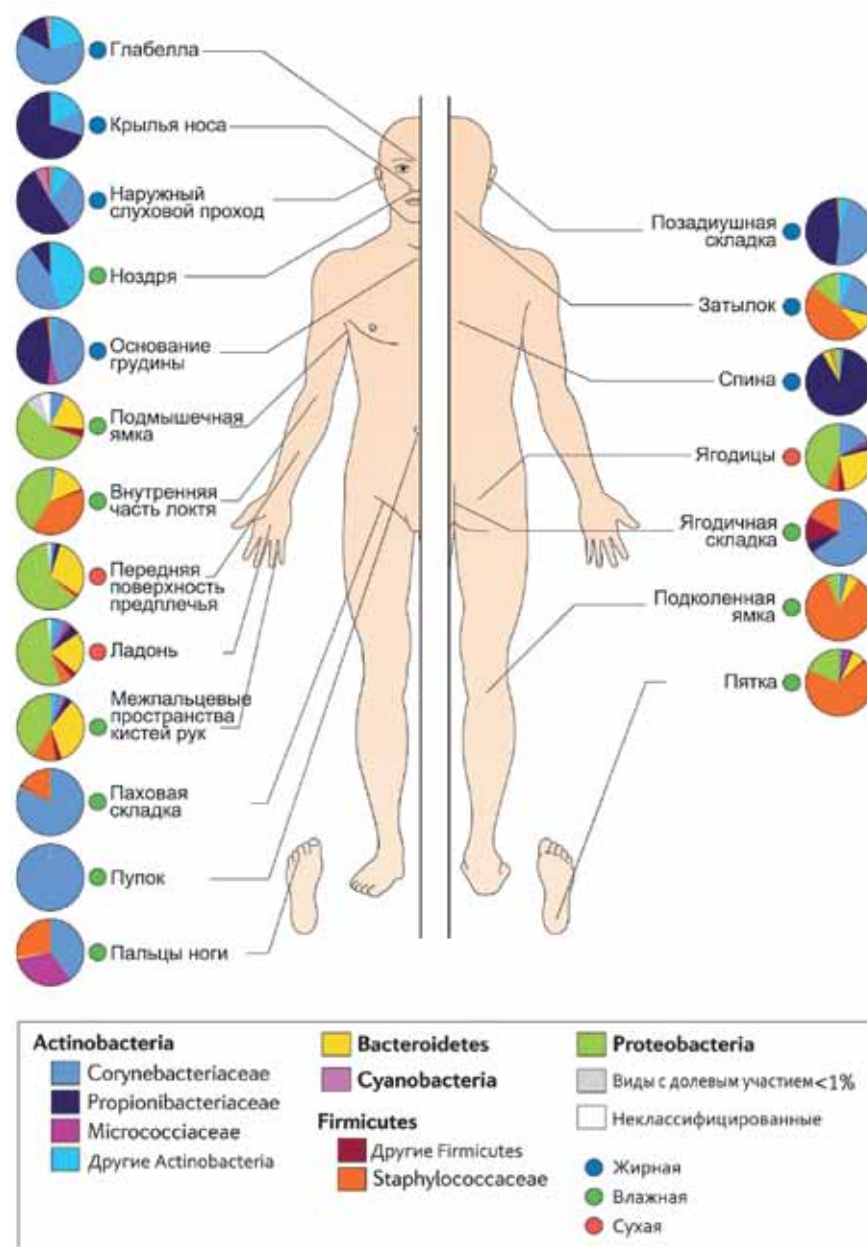


Рис. 1. Распространение микрофлоры на различных участках кожи человека (Nat Rev Microbiol. 2011 April; 9(4): 244–253. doi:10.1038/nrmicro2537)

ТАБЛИЦА 1. Основные представители микробной экологии кожи здорового взрослого человека [1–3, 5–7, 14, 15]

Характеристические виды	Добавочные и случайные виды
<i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>S. hominis</i> , <i>S. haemolyticus</i> , <i>Streptococcus mitis</i>	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>S. capitis</i> , <i>S. saprophyticus</i> ; <i>S. warneri</i>
<i>Micrococcus luteus</i> , <i>M. varians</i> , <i>M. kristine</i>	<i>Micrococcus lylae</i>
<i>Corynebacterium jeikeium</i> , <i>C. xerosis</i> , <i>C. minutissimum</i> , <i>C. bovis</i>	<i>Peptococcus saccharolyticus</i>
<i>Brevibacterium epidermidis</i>	<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Propionibacterium acnes</i> , <i>P. avidum</i> , <i>P. granulosum</i> , <i>P. ovale</i> , <i>P. orbiculare</i>	<i>Bacillus subtilis</i> , <i>B. cereus</i> , <i>B. licheniformis</i> , <i>B. megaterium</i> , <i>B. polymyxa</i>
<i>Pityrosporum spp.</i> , <i>Trichophyton spp.</i> , <i>Malassezia spp</i>	<i>Escherichia coli</i> , <i>Serratia marcescens</i> , <i>Proteus spp.</i> , <i>Klebsiella spp.</i> , <i>Enterobacter spp.</i> , <i>Alcaligenes spp.</i>
	<i>Acinetobacter spp.</i> , <i>Moraxella spp.</i> , <i>Branchamella catarrhalis</i> , <i>Flavobacterium spp</i> , <i>Pseudomonas spp.</i>
<i>Demodex folliculorum</i>	<i>Nocardia spp.</i> , <i>Streptomyces spp.</i> , <i>Aspergillus spp.</i> , <i>Candida albicans</i> , <i>Penicillium spp.</i>
Вурусы (β - и γ - <i>Papillomaviridae</i> , <i>Polyomaviridae</i> , <i>Circoviridae</i>), бактериофаги	

аэробных бактерий [2, 3, 7, 10]. Лишь представители четырех родов бактерий (*Corynebacteria*, *Propionibacteria*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*) обнаруживаются у всех исследованных взрослых людей, однако количество этих бактерий не превышает 54,4% всех изолируемых клонов [5]. Среди резидентных или временно колонизирующих кожу бактерий представители *Corynebacteriaceae*, *Moraxellaceae*, *Neisseriaceae*, *Peptostreptococcaceae*, *Propionibacteriaceae*, *Staphylococcaceae*, *Streptococcaceae* встречаются наиболее часто [2, 5, 6, 9, 11]. Грибы (*Malassezia globosa*, *M. restricta*, *M. sympodialis*) занимают 53–80% всех популяций грибов, населяющих кожу. На коже стопы обнаруживают также грибы, принадлежащие родам *Cryptococcus*, *Epicoccum*, *Pityrosporum*, *Aspergillus* [1, 5, 6, 12, 13]. В сальных железах кожи лица и волосяных фолликулах подростков и взрослых людей часто присутствуют клещи *Demodex folliculorum* и *Demodex brevis*, принадлежащие филу *Arthropoda*; количество этих клещей обычно увеличивается с возрастом. Хотя с современных позиций *Demodex mites* рассматривают как представителей нормальной микробиоты, имеются указания, что они могут быть связаны с таким заболеванием кожи, как розовые угри (*Acne rosacea*) [1, 14]. На коже также присутствуют разнообразные, прежде всего ДНК-содержащие вирусы [15, 16] (табл. 1).

Факторы, определяющие структуру и количественное содержание микробиоты у отдельных людей и в определенных местах на их коже

Состав микрофлоры кожи человека зависит от его генетических особенностей, возраста, пола, физиологического состояния, топографических специфических физико-химических и иммунологических характеристик области обследования (влажность, температура, pH, антимикробные соединения, липиды, скорость слущивания эпителия и т. д.). Среда обитания и условия жизни (питание, профессия, антибиотики, другие лекарственные препараты, меры гигиены и т. д.) также влияет на структуру и количество колонизирующих кожу микроорганизмов [1–3, 17, 18]. Большинство кожных микроорганизмов присутствуют в толще эпителия, сальных железах, воронкообразных расширениях волосяных фолликулов и в то же время практически полностью отсутствуют в потовых железах [1]. На ладонях и ступнях, где сухость кожи наиболее отчетливо выражена, изолируемые бактерии чаще всего принадлежат видам β -*Proteobacteria* и *Flavobacteriales* [1, 2];

на коже ладонных поверхностей кистей рук пропионибактерии обнаруживались в 31,6% исследованных образцов, стрептококки – 17,2%, стафилококки – 8,3%, коринобактерии – 4,3% и лактобациллы – в 3,1% [19]. Излюбленной локализацией *Staphylococcus epidermidis* является волосистая часть головы; *Streptococcus spp* – лоб и кожа позади уха; *Corynebacterium spp* – подмышечная впадина. Пропионибактерии преимущественно изолируются из глубины сальных фолликул [2, 5]. Общее число анаэробных бактерий колеблется от 10^4 до 10^6 КОЕ/см²; в основном они обитают на участках, богатых сальными железами. В остальных местах они представлены в незначительном количестве либо вообще отсутствуют. Число кожных аэробных бактерий несколько ниже (10^2 – 10^6 КОЕ/см²). Количество аэробных бактерий в подмышечных впадинах, межпальцевых промежутках пальцев ног может достигать 10^6 КОЕ/см². Исследования микрофлоры кожи молочных желез здоровых женщин выявили наибольшую плотность микробных популяций на соске (до 10^6 КОЕ/см²) и наименьшую – на коже вокруг ареолы (до 10^3 КОЕ/см²). В составе аэробной кожной микробиоты молочных желез выявляют до 60 видов микроорганизмов [7]. Значительная плотность микробных популяций отмечена в области лба и волосистой части головы (до 10^{6-7} КОЕ/см²). На лбу, помимо перечисленных видов бактерий, у 20% здоровых людей выявляются анаэробные *Peptococcus saccharolyticus*. Резидентные кожные микроорганизмы стабильно сохраняются у отдельных индивидуумов на протяжении многих месяцев и лет, в то время как транзитная микрофлора удерживается на коже лишь короткий период времени и легко удаляется при механическом воздействии и купании. Концентрация микроорганизмов на коже более высокая в местах с повышенной влажностью [1, 2, 7]. Разнообразие изолируемых микроорганизмов из подмышечной области может приближаться к таковой полости рта и даже толстого кишечника [2, 20]. Микрофлора конъюнктивы глаз, как правило, по составу схожа с таковой кожи. Наиболее часто у здоровых людей из этой области изолируются различные виды стафилококков и дифтероидов (соответственно у 74 и

37% обследуемых). Исследование анаэробной флоры конъюнктивального мешка здоровых людей и лиц с приобретенным иммунодефицитным синдромом показало, что обе группы обследуемых характеризовались присутствием в этой области разнообразных анаэробных бактерий (пропионибактерии, вейолонеллы, лактобациллы, пептококки, клостридии). Эти микроорганизмы в различных ассоциациях обнаружены были на конъюнктиве у 77,3% обследуемых здоровых людей. Наиболее часто изолировались представители *Propionibacterium acnes* (63,6%). У больных СПИДом частота обнаружения анаэробов в конъюнктивальном мешке была выше (85,7%). Спектр обнаруживаемых анаэробных микроорганизмов был различен у здоровых и больных с иммунодефицитом [7]. Микробиота кожи у человека индивидуально уникальна (рис. 2), [1, 2, 11]. Это послужило основанием использовать данную характеристику для дифференциации отдельных индивидуумов. С использованием метода генетического пиросеквенирования было установлено, что резидентные микроорганизмы кожи способны достаточно продолжительное время (до нескольких месяцев) сохраняться в неизменном

состоянии на поверхности предметов, на которые попали бактерии с поверхности кожи. Оказалось, что лишь 13% бактериальных флотипов на коже ладонной поверхности пальцев могут совпадать при случайном сравнении двух различных людей. Схожие данные были получены и для отпечатков с других поверхностей кожи. Влажность, температура и УФ-облучение мало меняют микробную структуру отпечатка кожи. Полученные данные позволили авторам говорить о существовании кожных бактериальных отпечатков, присущих только определенному человеку и позволяющих использовать этот тест для судебно-медицинских исследований (*bacteria as "fingerprints" for forensic identification*) [19]. На индивидуальности кожной микробиоты основаны и рекомендации осуществлять санитарно-гигиеническую оценку микробной загрязненности различных помещений (туалетов, комнат для отдыха, рабочих помещений и других объектов) [21].

Функции кожной микробиоты

Специализированные функции и метаболические реакции микроорганизмов,

обитающих на коже человека, в отличие от симбиотической кишечной микробиоты, исследованы не столь детально. Тем не менее анализ многочисленных публикаций, касающихся функционально-биохимических характеристик представителей кожной микробиоты здоровых взрослых людей и взаимодействия физиологии человека с его кожной микрофлорой, показал, что представители резидентной микрофлоры принимают активное участие в поддержании КР кожных покровов за счет продукции антимикробных соединений, включая сукцинат, лактат, ацетат, пропионат, бутират, разнообразные бактерицины, антибиотико-схожие субстанции, перекиси, а также различных субстанций микробной природы, обладающих иммуностимулирующим эффектом в отношении местных и системных механизмов защиты. Определенные представители микробиоценозов кожи участвуют в поддержании ее влажности, обеспечении клеток кожи и обитающих на ней микроорганизмов различными пищевыми биосубстратами или кофакторами, участвующими в биохимических реакциях за счет метаболизации кожного сала, триглицеридов и других

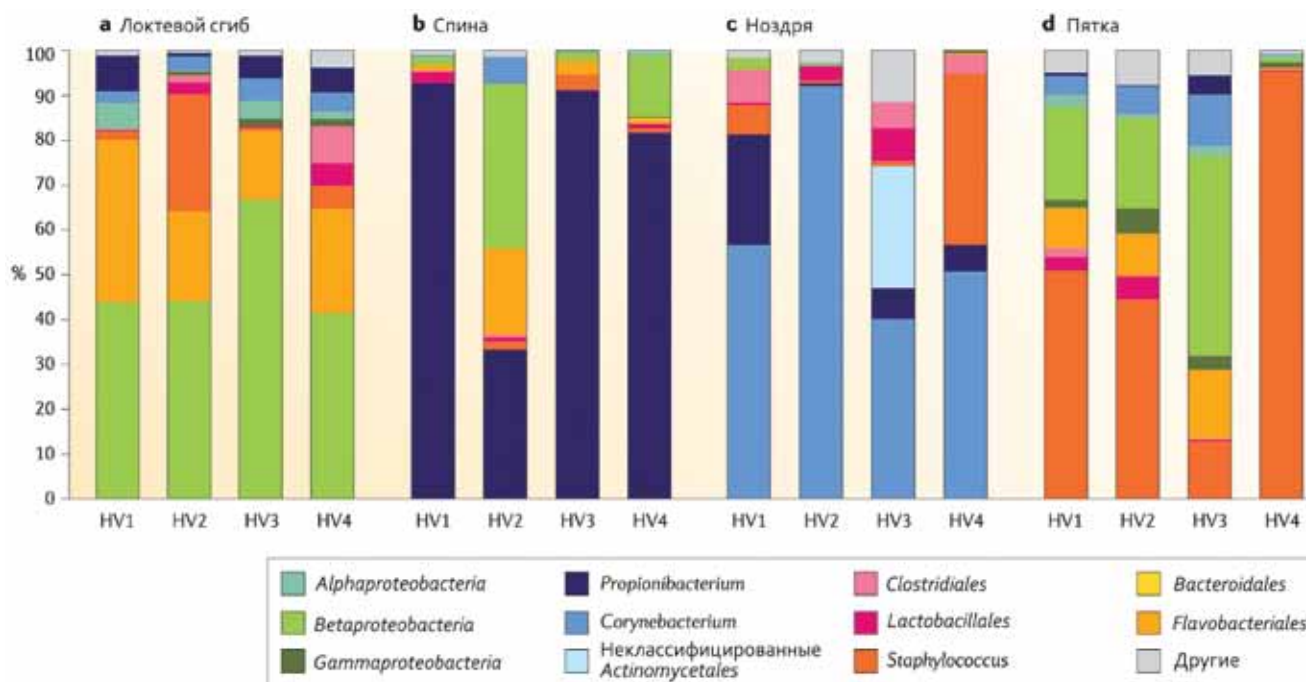


Рис. 2. Индивидуальные различия микрофлоры человека

Микробное распределение четырех локаций для четырех здоровых добровольцев (HV1, HV2, HV3 и HV4): а – на локтевом сгибе (внутренняя сторона локтевого сустава); б – спине; с – внутри ноздри; д – пятке. Микробные вариации в большей степени зависят от места расположения, чем от индивидуума. Столбики показывают относительную концентрацию бактериальной компоненты, определяемой по рибосомной РНК последовательности 16S [Grice EA, et al. Topographical and temporal diversity of the human skin microbiome. Science. 2009; 324:1190–1192. [PubMed: 19478181] A comprehensive analysis of skin microbiota across 20 sites]

компонентов, продуцируемых кожным эпителием. Некоторые представители кожной микрофлоры выделяют различные летучие соединения (феромоны), ответственные за запахи человека и отдельных областей его тела, что тем или иным образом регулирует его поведение [1, 2, 7, 9, 11, 22]. Как известно, многие представители животного мира выделяют в окружающую среду разнообразные простые и сложные летучие химические соединения, имеющие своеобразный запах. Так, исследование химического состава воздуха в замкнутом помещении после нескольких часов пребывания в нем человека позволило выделить более 100 различных газобразных соединений. Значительная часть из них, в том числе обладающих соответствующим запахом, имеет микробное происхождение и связана с активностью кожной микрофлоры или микроорганизмов, присутствующих на слизистых открытых полостях человека и животных. Хотя биохимические реакции, ведущие к микробной трансформации субстратов и сопровождающиеся формированием специфического запаха отдельных областей тела человека и выделений, до настоящего времени слабо изучены, имеются доказательства, что запах пота связан с метаболизмом присутствующих в нем разнообразных сложных соединений пропионибактериями, бревибактериями, стафилококками и в особенности коринебактериями. Из влажных выделений с неприятным запахом, напоминающим запах испорченной рыбы, изолированы штаммы бактерий рода *Mobiluncus* и *Bacteroides*, способные редуцировать триметиламин оксид в триметиламин. Эти же микроорганизмы могут образовывать последнее соединение из холина. Физиологическая значимость микробных продуктов, ответственных за своеобразный, часто специфический для каждого человека запах, до настоящего времени не установлена. Основываясь на известной роли пахучих соединений (так называемых феромонов, телергонов) в жизни многих насекомых, рыб и млекопитающих, можно предположить, что соединения со специфическим запахом, образующиеся в результате метаболической активности микробиоты кожи и слизистых, также играют существенную

роль в тех или иных поведенческих реакциях человека [7, 11, 23].

Нарушение гомеостаза во взаимоотношениях микрофлоры кожи и организма хозяина нередко ведет к возникновению как локальных, так и системных заболеваний [2, 3, 13]. Наиболее частыми хроническими заболеваниями кожных покровов являются *Acne vulgaris* [24–26], атопический дерматит [8, 13, 27], псориаз [2, 28, 29], *Acne rosacea* [14], себорейный дерматит [2, 6, 12], тinea [30]. В этой связи заметим, что кожные заболевания являются одной из ведущих инфекционных патологий у военнослужащих. Так, 25% военнослужащих в Норвегии и более 60% в Южной Корее страдают одним или несколькими из перечисленных выше заболеваний [30].

Взаимоотношения представителей кожной микробиоты между собой и с организмом хозяина (на примере пропионибактерий и эпидермального стафилококка)

Резидентная микрофлора кожи включает в себя большое число различных прокариотов, вирусов, грибов, других микроскопических организмов, среди которых преобладают анаэробные, устойчивые к действию кислорода, грамположительные пропионибактерии (преимущественно *P. acnes*). Эти бактерии в процессе метаболизма углеродсодержащих соединений (прежде всего, глюкозы и глицерина, естественно образующихся в коже) продуцируют в окружающую среду значительные количества пропионовой кислоты. Пропионибактерии обнаруживаются на коже и некоторых слизистых всех здоровых людей; их количество может достигать около половины всего сообщества кожных прокариотических микроорганизмов (от 10^2 до 10^6 КОЕ/см²). Эпидемиологические и филогенетические исследования позволяют разделить штаммы *P. acnes*, изолируемые от человека, на шесть филотипов (*IA*, *IA*₂, *IB*, *IC*, *II*, *III*), которые различаются по их способности вызывать заболевания, наличию тех или иных факторов патогенности, иммуногенным,

воспалительным, морфологическим и биохимическим характеристикам [18, 31]. Пропионибактерии обычно формируют биопленки, покрывающие изнутри поверхность сальных желез, которые делают их резистентными к воздействию как лекарственных, так и бытовых антимикробных соединений [26]. Эти бактерии перерабатывают сложные жирные кислоты и триглицериды, входящие в состав биосубстрата сальных желез, но пока остается неясным, идет ли образующаяся энергия только на нужды данных микроорганизмов или может использоваться и клетками кожного эпителия. Кроме *P. acnes* способностью анаэробно утилизировать различные углеродсодержащие соединения обладают и другие виды кожных пропионибактерий (*P. granulosum*, *P. avidum*) [2, 4, 18]. Поскольку в состав *P. acnes* входят разнообразные порфирины, представители этого вида имеют повышенную чувствительность к ультрафиолетовым лучам. Будучи широко распространенными на коже здоровых людей, пропионибактерии, несомненно, оказывают разнообразные благоприятные эффекты на организм. Помимо пропионовой и масляной кислот, способных подавлять рост несвойственных коже микроорганизмов (например, различных штаммов патогенных *S. aureus*) [2, 4], эти бактерии выделяют и другие антимикробные бактериоцины или схожие с ними вещества. Среди них наиболее известными являются пропионицин PLG-1, дженсенин G, пропионицин SM1, SM2 и T1, акнецин, ингибирующие рост различных штаммов пропионибактерий, молочнокислых и некоторых грамотригативных бактерий, грибов и плесени. Перечисленные антимикробные соединения участвуют в повышении КР кожи, предотвращая заселение сальных желез патогенными и оппортунистическими микроорганизмами. Обеспечение организма хозяина и других симбионтов кожи витамином B₁₂, фолатом, рибофлавином, а также продуктами микробного метаболизма кожного сала подтверждает позитивную роль *P. acnes* в сохранении микробной экологии кожи [4, 18]. Иммунизация убитыми нагреванием пропионибактериями модифицирует в ту или иную сторону иммунный ответ животных и человека при последующей подкожной инъекции им

различных микробных эндотоксинов (экзолипополисахаридов) и может быть использована как новый прием лечения *Acne vulgaris*. Пропионибактерии обладают способностью индуцировать синтез *Tol*-рецепторов 2 и 4 в кератиноцитах и связываться с ними, а также продукцию интерлейкина-6 (*IL-6*) в макрофагах. *P. acnes* могут стимулировать образование таких провоспалительных цитокинов, как *IL-8*, вовлекаемых в хемотаксис нейтрофилов, *TNF-α*, *IL-1β*, *IL-2*, *IL-6*, *IL-10* и *IL-12*, участвующих в тех или иных иммунных ответах [2–4, 18, 32, 33, 36]. Индукцию многих перечисленных интерлейкинов, так же как и фактора *TNF-α*, вызываемую кожными пропионибактериями, связывают с образованием ими различных летучих жирных кислот (ЛЖК). Следует отметить, что образование ЛЖК, хотя и в меньших количествах, может происходить и в отсутствие в среде культивирования глицерина [4]. Обсуждая роль пропионибактерий, проживающих на коже здорового человека, следует указать и на их способность участвовать в различных патологических процессах кожи. В первую очередь следует отметить безусловную этиопатогенетическую роль *P. acnes* в развитии такого кожного заболевания, как *Acne vulgaris*, которое поражает до 80–85% всех подростков в США [32] и РФ [24]. Возникновение этого кожного заболевания обусловлено в первую очередь структурными изменениями в коже, нарушениями в гормональном статусе, энергетическом метаболизме, иммунитете, а также связано с хроническим нервно-психическим стрессом и генетической предрасположенностью. Наличие у штаммов *P. acnes*, изолированных из очагов поражения, факторов вирулентности (гиалуронатлигаза, сиалидаза, нейроминидаза, липаза, эндогликоцерамидаза, участвующих в микробной адгезии, повышенной колонизации кожных фолликул и деградации кожного матрикса, и гемолизина/цитотоксина *tly*), которые отсутствуют у пропионибактерий, живущих на коже здоровых людей, служит свидетельством, что микробный фактор, несомненно, играет важную роль в этиопатогенезе *Acne vulgaris* [18, 31, 34]. Штаммы *P. acnes* иногда изолируются и из очагов поражения при таких послеоперационных

осложнениях, как сепсисы, эндокардиты, эндофтальмиты, фолликулиты, синовииты. Патологические нарушения кожных покровов, ассоциированные с *P. acnes*, связывают с образованием патогенными штаммами значительных количеств свободных ЛЖК в процессе метаболизации глюкозы, глицерина и триглицеридов кожного сала, которые в высоких концентрациях вместо защитного эффекта раздражают и даже корродируют стенки фолликул, вызывая локальное воспаление за счет усиления хемотаксиса нейтрофилов в эту область. Возникающие повреждения кожной ткани и индукция воспаления в последующем может приводить к развитию кожных инфекций различной локализации и степени выраженности [3, 4, 24, 34]. Отметим, что в последние годы появились сообщения о возможной связи *P. acnes* с саркоидозом и даже раком простаты [18, 31].

Среди других представителей кожной микробиоты, нередко обнаруживаемых в смывах здоровой кожи или в различных клинических образцах, следует назвать эпидермальные стафилококки (*S. epidermidis*). Эти кокки составляют до 90% всей аэробной резидентной кожной микрофлоры. Характерная морфология этих бактерий, так же как и отсутствие способности образовывать фермент коагулазу, позволяет достаточно четко отличить их от других грамположительных кокков. Неспособность образовывать трегалозу при ферментации органических соединений и чувствительность к такому комплексобразующему соединению, как дефероксамин, является дополнительным отличительным признаком этих бактерий. Способность эпидермальных стафилококков продуцировать сериновую протеазу *Esp* [2, 4, 18], антибактериальные пептиды (лантибиотики-бактериоцины, среди которых наиболее известными являются эпидермин, эпилацин К7, эпилацин 15Х, стафилококцин 1580), подтверждают важность этих микроорганизмов в поддержании здоровья кожи [3, 18]. Участие *S. epidermidis* в предотвращении колонизации кожи патогенными микроорганизмами связано также со способностью этих стафилококков образовывать специфические пептиды, токсичные для золотистых стафилококков и пиогенных

стрептококков, и выделять специальные вещества, повреждающие работу сигнальных систем, ответственных за продукцию патогенными бактериями гемолизинов, токсинов и других соединений, связанных с их вирулентностью [18]. Установлено, что *S. epidermidis*, ферментируя глицерин, естественно образующийся и метаболизирующийся эпидермальными клетками и кожными микроорганизмами [35], синтезирует различные короткоцепочечные органические кислоты, способные подавлять рост *P. acnes*. Наиболее активно сдерживает избыточный рост пропионибактерий янтарная кислота. На модели мышей показано, что местная аппликация этой кислоты на очаги поражения, вызванные *P. acnes*, заметно подавляло рост последних и снижало вызванное ими воспаление [2, 36]. Эпидермальные стафилококки также усиливают местный иммунный ответ в тех местах кожи, где они формируют свои микроколонию [3, 18]. Общепринято, что *S. epidermidis* является полезным или, по крайней мере, безвредным микроорганизмом. Представители этого вида обладают способностью быстро менять свои фенотипические характеристики, в том числе приобретать патогенные свойства. Возможно поэтому штаммы *S. epidermidis*, по сравнению с другими коагулазонегативными стафилококками, вызывают самое большое количество разнообразных инфекционно-воспалительных осложнений [2, 18]. Некоторые штаммы эпидермального стафилококка являются причиной внутрибольничных инфекций (сепсис, эндокардиты, поверхностные или внутрикожные гнойно-воспалительные заболевания, в том числе у больных с новообразованиями грудной железы, шеи, других локализаций, при которых некротические изменения тканей требуют катетеризации области поражения). Обычно подобные осложнения происходят у недоношенных детей, у взрослых лиц, страдающих наркозависимостью, или получающих высокие дозы антимикробных препаратов или иммунодепрессантов, или имеющих врожденные или приобретенные иммунодефициты. Госпитальные штаммы *S. epidermidis*, изолируемые из очагов нозокомиальных инфекций, образуют толстые многослойные биопленки как в тканях, так

и на поверхности различных полимеров и других материалов, а также имеют те или иные факторы вирулентности или их комплекс. Способность адгезироваться к медицинскому инструментарию и клеткам, присутствующим в очаге поражения, связывают с продукцией оппортунистическими штаммами *S. epidermidis* полисахаридного адгезина PIA, PSM-пептидов, белка-аутолизина AtlE, фибриноген-связывающего белка Fbe, белков Aas1, Aas2, SrrF, AAp, которые отсутствуют у сапрофитных стафилококков, колонизирующих здоровую кожу [2, 18, 37]. Известно, что гиалуронан является одним из наиболее часто обнаруживаемых в коже гликозамингликанов. Многие кожные комменсальные микроорганизмы, синтезируя это соединение, предотвращают развитие к ним иммунного ответа. Нельзя исключить, что штаммы некоторых оппортунистических эпидермальных стафилококков, благодаря повышенной способности к синтезу этого соединения, также подавляют КР неповрежденной кожи. Дополнительно следует учитывать возможность патогенных бактерий и вирусов кожи вызывать определенные эпигенетические изменения в геноме кожного эпителия, которые делают кожные покровы чувствительными к повреждающему действию этих инфекционных агентов [2]. Подробное описание частоты встречаемости, функциональной значимости, роли и механизмов участия в патологии человека стафилококков, пропионибактерий и других представителей кожных бактерий можно найти в обзорах [1–3, 18].

Приемы поддержания нормальной микробной экологии кожи

Для поддержания гомеостаза кожной микробиоты и снижения риска кожных инфекций (например, *Acne vulgaris*) в последнее время активно обсуждается использование для этих целей пробиотиков, пребиотиков, метабиотиков и их комплексов. Имеются данные, что совместное применение специально отобранных штаммов эпидермальных стафилококков [36] и пропионибактерий [4], обладающих выраженной антагонистической активностью в отношении

вирулентных культур *P. acne* или метициллинорезистентных *S. aureus*, снижает риск кожных инфекционных заболеваний и предотвращает формирование антибиотикорезистентных бактерий при традиционной терапии кожных заболеваний. Схожие позитивные результаты можно получить при назначении не только живых бактерий, но и различных продуктов их метаболической активности (в первую очередь определенных органических кислот) и/или глицерина, ферментация которого приводит к образованию, например, янтарной кислоты, способствующей



заживлению кожных поражений [35]. По мнению авторов некоторых статей [11, 38, 39], назначение пробиотиков, пребиотиков и синбиотиков, благотворно влияющих на микробиоту пищеварительного тракта, также будет способствовать улучшению состояния кожных покровов. Имеются указания на возможность использования для профилактики и лечения кожных заболеваний, вызываемых вирулентными штаммами *P. acne*, специально отобранных специфических бактериофагов [16].

И в заключение

Исследования микробной экологии человека показали, что в каждом его биотопе доминируют определенные филы микроорганизмов. На коже преобладают липофильные *Propionibacterium*; в вагинальной микробиоте – *Lactobacillus*; в толстом кишечнике – *Bacteroidetes* и *Firmicutes*. В каждой области среди населяющих ее микроорганизмов существуют строго определенные взаимоотношения

(комменсальные, симбиотические или паразитические). Индивидуальная вариабильность в структуре микробиоты более выражена, чем различия в составе микробиоты при многократном обследовании тех же областей у одного и того же лица. Имеется мнение, что устойчивость кожных покровов к колонизации микробными патогенами в большей степени зависит от состояния симбиотической микробиоты кожи, чем от состава кишечной микробиоты [9, 22]. Однако это не означает, что структуру и функции кожной микробиоты следует рассматривать без учета микробной экологии пищеварительного тракта, дыхательных путей, женских и мужских гениталий. Так, назначение здоровым людям (в возрасте 22–35 лет) пребиотиков (мюслей, изготовленных на основе зерен пшеницы или коричневого риса; 80 г в день на протяжении двух недель) не только восстанавливало состав микробиоты и функции пищеварительного тракта, но и заметно улучшало такие показатели кожи лица, как ее влажность, эластичность, жирность [38]. Микробиота человека – это важнейший экстракорпоральный орган, каждая составляющая которого выступает, с одной стороны, как компонент с конкретными специфическими функциями, а с другой – как подструктура, совместно осуществляющая весь комплекс физиологических функций, биохимических, поведенческих и сигнальных реакций организма хозяина, ассоциируемых с симбиотической микробиотой [7, 40]. Сбалансированные взаимоотношения между микробиотой кожи и врожденными механизмами защиты хозяина определяют тот барьер, который отвечает за здоровье кожи, а нарушение этого баланса предрасполагает к риску многих инфекционных и воспалительных поражений не только в этом важнейшем наружном органе человека, но и в других органах и тканях, напрямую не связанных с кожными покровами. Анализ представленных выше данных позволяет прийти к заключению, что микроорганизмы, присутствующие на кожных покровах и слизистых открытых полостей человека, в большей степени определяют благоприятные эффекты на организм человека, чем выступают в качестве этиопатогенетического фактора. ■

- [1] Grice E.A., Segre J.A. The human microbiome: our second genome. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2012. 13: 151–170.
- [2] Schommer N.N., Gallo R.L. Structure and function of the human skin microbiome. *Trends in Microbiology* 2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tim.2013.10.001>
- [3] Cogen A.L., Nizet V., Gallo R.L. Skin microbiota: a source of disease or defence? *Br J Dermatol*. Mar 2008. 158(3): 442–455. doi: 10.1111/j.1365–2133.2008.08437.
- [4] Shu M., Wang Y., Yu J., Kuo S., 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. Doi:10.1371/journal.pone.0055380.
- [5] Gao Z., Perez-Perez G.I., Chen Y., Blaser M.J. Quantitation of major human cutaneous bacterial and fungal populations. *J Clin Microbiol* 2010. 48 (10): 3575–3581.
- [6] Findley K., Oh J., Yang J., Conlan S., et al. Topographic diversity of fungal and bacterial communities in human skin. *Nature* 2013. 498 (7454): 367–370. Doi: 10.1038/nature12171.
- [7] Шендеров Б.А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. – М.: Грантъ, 1998. – Т. 1. Микрофлора человека и животных и ее функции. – С. 14–17.
- [8] Hata T.R., Gallo R.L. Antimicrobial peptides, skin infections, and atopic dermatitis. *Semin Cutan Med Surg* 2008. 27(2): 144–150.
- [9] Naik S., Bouladoux N., Wilhelm C., Molloy M.J., et al. Compartmentalized control of skin immunity by resident commensals. *Science* 2012. 337 (6098): 1115–1119.
- [10] Grice E.A., Kong H.H., Renaud G., Young A.C., et al. A diversity profile of the human skin microbiota. *Genome Res* 2008. 18(7): 1043–1050.
- [11] Суворов А.Н. Микробиота человека и косметология // Природа. – 2010. – № 8. – С. 22–25.
- [12] Coelho M.A., Sampaio J.P., Goncalves P. Living and thriving on the skin: *Malassezia* genomes tell the story. *MBio* 2013. 4(2): e00117–13. Doi: 10.1128/mBio.00117–13.
- [13] Gioti A., Nystedt B., Li W., Xu J., et al. Genomic insights into the atopic eczema-associated skin commensal yeast *Malassezia sympodialis*. *MBio* 2013; 4 (1): e00572–12. Doi: 10.1128/mBio.00572–12.
- [14] Lacey N., Raghallaigh S.N., Powell F.C. Demodex mites-commensals, parasites or mutualistic organisms? *Dermatology* 2011. 222: 128–130.
- [15] Foulongne V., Sauvage V., Hebert C., Dereure O., et al. Human Skin Microbiota: High Diversity of DNA viruses identified on the human skin by high throughput sequencing. *PLoS One* 2012. 7(6): e38499. Doi:10.1371/journal.pone.0038499.
- [16] Marinelli L.J., Fitz-Gibbon S., Hayes C., Bowman C., et al. *Propionibacterium acnes* bacteriophages display limited genetic diversity and broad killing activity against bacterial skin isolates. *MBio* 2012. 3: e00279.
- [17] Giacomoni P.U., Mammone T., Teri M. Gender-linked differences in human skin. *J Dermatol Sci* 2009. 55: 144–149.
- [18] Cristensen G.J.M., Bruggemann H. Bacterial skin commensals and their role as host guardians. *Beneficial Microbes* 2013. 14 p (article in press). doi: 10.3920/BM2012.0062
- [19] Fierer N., Lauber C.L., Zhou N., McDonald D., et al. Forensic identification using skin bacterial communities. *PNAS* 2010. 107(14): 6477–6481.
- [20] Costello E.K., Lauber C.L., Hamady M., Fierer N., et al. Bacterial community variation in human body habitats across space and time. *Science* 2009. 326(5960): 1694–1697.
- [21] Flores G.E., Bates S.T., Knights D., Lauber C.L., et al. Microbial biogeography of public restroom surfaces. *PLoS One* 2011. 6(11): e28132.
- [22] Sanford J.A., Gallo R.L. Functions of the skin microbiota in health and disease. *Semin Immunol* 2013. 25(5): 370–377.
- [23] Korting H.C., Lukacs A., Braun-Falco O. Microbial flora and odor of the healthy human skin. *Hautarzt* 1988. 39(9): 564–568 (на немецком языке, резюме на английском)
- [24] Васильева Е.С. Оптимизация системы комплексного применения физиотерапевтических технологий, иммуномодуляторов и пробиотиков в лечении и профилактике акне (*Acne vulgaris*): автореферат дис. докт. мед. наук. – М., 2009. – 47 с.
- [25] Williams H.C., Dellavalle R.P., Garner S. *Acne vulgaris*. *Lancet* 2012; 379 (9813): 361–372.
- [26] Jahns A.C., Lundskog B., Ganceviciene R., Palmer R.H., et al. An increased incidence of *Propionibacterium acnes* biofilms in *acne vulgaris*: a case-control study. *Br J Dermatol* 2012. 167 (1): 50–58.
- [27] Leung D.Y. New insight into atopic dermatitis: role of skin barrier and immune dysregulation. *Allergol Int* 2013. 62(2): 151–161. Doi: 10.2332/allergolint.13-RAI-0564
- [28] Fry L., Baker B.S., Powles A.V., Fahlen A., Engstrand L. Is chronic plaque psoriasis triggered by microbiota in the skin? *Br J Dermatol* 2013. 169(1): 47–52.
- [29] Легано Дж. О. Ф. Лечение псориаза-естественный путь / пер. с англ. – М.: Ж КУДИЦ-ОБРАЗ, 2001. – 288 с.
- [30] Bae J.M., Ha B., Lee H., Park C.K., et al. Prevalence of common skin diseases and their associated factors among military personnel in Korea: a cross-sectional study. *J Korean Med Sci* 2012. 27: 1248–1254 doi: org/10.3346/jkms.2012.27.10.1248.
- [31] McDowell A., Nagy I., Magyari M., Barnard E., Patrick S. The opportunistic pathogen *Propionibacterium acnes*: insights into typing, human disease, clonal diversification and CAMP factor evolution. *PLoS* 2013. 8 (0): e70897. doi: 10.1371/journal.pone.0070897.
- [32] Imahiyerobo-Ip J.L., Dinulos J.G. Changing the topography of acne with topical medications. *Curr Opin Pediatr* 2011. 23 (1) 346–349.
- [33] Nakatsuji T., Liu Y.T., Huang C.P., Zouboulis C.C., et al. Vaccination targeting a surface sialidase of *P.acnes*: implication for new treatment of *acne vulgaris*. *PLoS One* 2008. 3 (2): e1551.
- [34] Fitz-Gibbon S., Tomida S., Chiu B.H., Nguyen L., et al. *Propionibacterium acnes* strain populations in the human skin microbiome associated with acne. *J Invest Dermatol* 2013 Jan 21. doi: 10.1038/jid.2013.21.
- [35] Fluhr L.W., Darlenski R., Surber C. Glycerol and the skin: holistic approach to its origin and functions. *Br J Dermatol* 2008. 159 (1): 23–34.
- [36] Wang Y., Kuo S., Shu M., Yu J., et al. *Staphylococcus epidermidis* in the human skin microbiome mediates fermentation to inhibit the growth of *Propionibacterium acnes*: implications of probiotics in *acne vulgaris*. *Appl Microbiol Biotechnol* 2014. 98(1): 411–424.
- [37] Cerca N., Pier G.B., Vilanova M., et al. Quantitative analysis of adhesion and biofilm formation on hydrophilic and hydrophobic surfaces of clinical isolates of *Staphylococcus epidermidis*. *Res Microbiol*. 2005. 156: 506–414.
- [38] Hirayama K., Arai R., Itoh K., Ide R., Mutoh S. Effects of wheat bran and brown rice cereals on the intestinal environment and skin conditions. *Bioscience Microflora* 2006. 25 (1): 9–15.
- [39] Wickens K., Black P.N., Stanley T.V. A different effect of 2 probiotics in the prevention of eczema and atopy: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2008. 122 (4): 788–794.
- [40] Шендеров Б.А. Микробная экология человека и ее роль в поддержании здоровья // *Метаморфозы*. – 2014. – № 5. – С. 72–80.