

Ма Цзыюань, Кочергин Н.Г.

Микробиом и вульгарные угри

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Вульгарные угри – широко распространённое воспалительное заболевание кожи с участием сальных фолликулов. Хотя патогенез акне до конца не изучен, считается, что кожные микробы Cutibacterium acnes играют важную роль в развитии вульгарных угрей. Колонизация C. acnes, их чрезмерное размножение с последующим воспалением, как давно признано, способствуют развитию болезни. Более того, Staphylococcus epidermidis и Malassezia также синергетически взаимодействуют с C. acnes. Таким образом, с учётом растущего числа пациентов, устойчивых к лечению, необходима оценка фенотипических изменений микробиома кожи под воздействием ретиноидов и антибактериальной терапии. Ожидается, что дальнейшее исследование роли микробов в патогенезе угрей и взаимосвязи между патогенными микробами обеспечит новую теоретическую основу для терапевтических подходов к акне.

Ключевые слова: вульгарные угри; микробиом; антибактериальная терапия; ретиноиды.

Для цитирования: Ма Цзыюань, Кочергин Н.Г. Микробиом и вульгарные угри // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2020;23(6):388-394. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv60039>

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 27.01.2021

Принята к печати 29.01.2021

Ma Ziyuan, Kochergin N.G.

Microbiome and acne vulgaris

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Acne vulgaris is a highly prevalent inflammatory skin disease involving sebaceous follicle. Although the pathogenesis of acne remains uncertain, skin microbes are considered to play an essential role in acne vulgaris. Cutibacterium acnes is the most important microbe in acne pathogenesis and its several processes: colonization, over-proliferation and inflammation have long been thought to contribute to the disease. Moreover, Staphylococcus epidermidis and Malassezia also synergistically collaborate with Cutibacterium acnes. Besides, given the growing number of patients who are treatment resistant, assessments are needed on phenotypic changes in the skin microbiome with retinoids and antibacterial therapy. Further research on the role of microbes in the pathogenesis of acne and the relationship between pathogenic microbes is expected to provide a new theoretical basis for clinical treatment of acne.

Key words: acne vulgaris; microbiome; antibacterial therapies; retinoids.

For citation: Ma Ziyuan, Kochergin N.G. Microbiome and acne vulgaris. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2020;23(6):388-394. (in Russian) DOI: <https://doi.org/10.17816/dv60039>

Acknowledgements. No funding was received for this study.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 27 Jan 2021

Accepted 29 Jan 2021

Вульгарные угри (ВУ; acne vulgaris, акне) – весьма распространённое воспалительное заболевание кожи, при котором преимущественно поражаются сальные железы и волосные фолликулы; проявляется открытыми или закрытыми комедонами и воспалительными элементами в виде папул, пустул, узлов; встречается чаще в подрост-

ковом возрасте [1]. Как правило, процесс ограничивается кожей лица, реже вовлекаются грудь и спина. Эпидемиологические данные показали, что в глобальном масштабе – это восьмой по частоте распространения диагноз среди дерматозов: число больных ВУ в мире составляет 9,4% от численности всего населения [2].

Для корреспонденции:

Ма Цзыюань, аспирант кафедры кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), 119991, г. Москва, Россия. E-mail: stephanie92@foxmail.com

For correspondence:

Ma Ziyuan, postgraduate of Department of Skin and Venereal Diseases of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation. E-mail: stephanie92@foxmail.com

Information about author:

Kochergin Nikolay, <http://orcid.org/0000-0001-7136-4053>; Scopus ID: 6602082412

Поражая видимые участки кожных покровов, ВУ негативно влияют на психосоциальное благополучие, способствуют формированию тревожных состояний и депрессии, что приводит к значительному снижению качества жизни. Несмотря на то, что ВУ явно возникают в результате взаимодействия множества факторов, точная причина появления «прыщей» остаётся неясной. Всё чаще важную роль в их развитии отводят взаимодействию кожных микробов с иммунитетом хозяина.

Под термином «микробиота» сегодня понимают многообразие микроорганизмов, включая бактерии, грибы, вирусы во всём теле человека, в том числе кожу, слизистые оболочки и др. А термин «микробиом» обозначает совокупность микроорганизмов в одном органе или анатомической зоне. Когда же говорят о микробиоме кожи, подразумевают взаимодействие между микроорганизмами, кожей и внешним миром. Человеческое тело состоит из 30 трлн клеток, а клеток микробиома – 40 трлн. Генов у микроорганизмов, населяющих нас, в 150 раз больше, чем в собственном геноме человека, при этом кожу населяют 500 разновидностей микроорганизмов. Имеются подтверждения, что микробиом кожи жизненно важен для иммунологического, гормонального и метаболического равновесия хозяина [3, 4].

***Cutibacterium acnes* при вульгарных угрях**

Бактерия *Cutibacterium acnes* считается наиболее вероятным возбудителем акне. *C. acnes* первоначально была идентифицирована как *Bacillus acnes* [5], в 40-х годах прошлого века получила название *Propionibacterium acnes* из-за её способности генерировать пропионовую кислоту [6]. В 2016 г. был классифицирован новый род *Cutibacterium* для подмножества *Propionibacterium*, что и определило современное название актинобактерии [7].

C. acnes – аэротолерантные, анаэробные, грамположительные бактерии, которые являются основными обитателями волосяного покрова и тесно связаны с развитием акне. *C. acnes* играет наиболее важную роль как доминирующая флора в сальных железах волосяных фолликулов у пациентов с угревой сыпью, составляя до 90% всей обнаруженной микробиоты [8].

C. acnes усугубляет акне и вызывает воспаление; способствует секреции и ороговению эпителия сальных желёз волосяного фолликула; может вызывать врождённые иммунные ответы путём активации Toll-подобных рецепторов (Toll-Like Receptors, TLRs), Nod-подобных рецепторов, рецепторов, активируемых протеазой, и стимулировать макрофаги, кератиноциты, себоциты. Впоследствии высвобождение воспалительных факторов, таких как интерлейкин (IL) 1, 8, 12 и фактор некроза опухоли альфа (TNF α), вызывает воспаление и высвобождение

β-дефенсина 2, антибактериальных пептидов и др. При выраженной воспалительной реакции высвобождаются металлопротеиназы, разрушающие внеклеточный матрикс, что приводит к разрушению кожной ткани [9–11]. Кроме того, адаптивный иммунный ответ, индуцированный *C. acnes*, включает CD4⁺ Т-лимфоциты, в частности Т-хелперные 1 и 17 (Th1, Th17) клетки, и способствует смешанным ответам Th17/Th1, в результате чего секретируется множество цитокинов, таких как IL-1 β , интерферон γ (IFN γ), IL-17 α , IL-21 [12, 13], которые совместно участвуют в возникновении и развитии воспаления. К тому же, *C. acnes* активирует сигнальный путь рецептора инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1) для усиления экспрессии филаггрина, что влияет на пролиферацию и дифференцировку кератиноцитов, приводит к чрезмерному функционированию волосяного фолликула, кератинизации и, соответственно, образованию комедонов [14].

C. acnes способны активировать пути ядерного фактора каппа В (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF- κ B) и p38 митоген-активируемой протеинкиназы (mitogen-activated protein kinases, MAPK) и повышать секрецию IL-8 посредством TLR2-зависимой передачи сигналов в себоцитах SZ95 человека, что способствует секреции кожного сала [15]. Изменения активности сальных желёз коррелируют не только с себореей, но и с изменениями в составе жирных кислот кожного сала. *C. acnes* способствует комедогенезу за счёт образования окисленного сквалена и свободных жирных кислот. Эти свободные жирные кислоты окисляются с образованием перекиси липидов для активации липоксигеназы в кератиноцитах и увеличения секреции воспалительных факторов, вызывая качественное изменение кожного сала [16]. Кроме того, находясь в составе биоплёнки кожи, *C. acnes* обладает замедленным метаболизмом и ростом, большей сопротивляемостью антимикробным средствам, что способствует образованию комедонов [17].

В последнее время среди всех *C. acnes* были выделены три различных типа на основе сочетания генетических, фенотипических и морфологических различий, а также патогенного профиля [18, 19]. Некоторые исследователи предложили реклассифицировать тип I как *C. acnessubsp. acnes* [7], тип II – как *C. acnessubsp. defendens* [18], тип III – *C. acnessubsp. elongatum* [20].

C. acnes как основные бактерии, колонизирующие сальные железы волосяных фолликулов у больных акне, тесно связаны с возникновением угрей. S. Fitz-Gibbon и соавт. [8] показали отсутствие значительной разницы в количестве *C. acnes* в сальных железах у пациентов с угревой сыпью и здоровых, но обнаружили различные штаммы *C. acnes*, которые колонизировались в сальных железах волосяных

фолликулов у пациентов с угревой болезнью и у здоровых. А. McDowell и соавт. [21] классифицировал *C. acnes* на три типа (I, II и III) методом мультилокусного последовательного типирования и далее разделил тип I на три подтипа (IA, IB и IC). Среди них тип IA был заселён *C. acnes*. Он имеет определённую устойчивость к антибиотикам в сальных железах волосяных фолликулов у пациентов с акне и считается патогенным *C. acnes*. Типы II и III в основном колонизируются в сальных железах волосяных фолликулов здоровых людей, поэтому они считаются симбиотическими типами *C. acnes*. А. McDowell и соавт. [21] предположили, что может существовать конкурентная связь между патогенным типом IA и симбиотическими типами II и III, что приводит к различиям во флоре волосяных фолликулов и сальных желёз между здоровыми людьми и пациентами. Н. Kwon и соавт. [22] обнаружили, что при акне с воспалительными поражениями в виде папул и пустул доля *C. acnes* типа IA была значительно увеличена, в то время как доля типа IB и типа II была относительно снижена, что ещё больше проясняет роль *C. acnes* во внутренних взаимоотношениях ингибирования.

Роль стафилококка при вульгарных угрях

По результатам изучения микрококков при различных степенях поражения акне К. Holland и соавт. [23] показали, что с патогенезом акне связаны золотистый и эпидермальный стафилококки.

Золотистый стафилококк (*Staphylococcus aureus*) – вид шаровидных грамположительных бактерий рода стафилококков, который является одним из наиболее распространённых нозокомиальным патогенов госпитальной и внебольничной инфекции [24]. Приблизительно 25–40% населения являются постоянными носителями этой бактерии, которая может сохраняться на кожных покровах и слизистых оболочках верхних дыхательных путей. В одном скрининговом исследовании пациентов, проходивших обследование на предмет акне, показано, что 43% участников были колонизированы *S. aureus* [25]. До сих пор неясно, действительно ли *S. aureus* является возбудителем в патогенезе акне. На основании сравнительных микробиологических данных как здоровых, так и больных акне утверждается, что вклад *S. aureus* в патогенез акне является спорным [26].

Эпидермальный стафилококк (*Staphylococcus epidermidis*) – грамположительная факультативная анаэробная бактерия, обитающая преимущественно на коже человека и являющаяся частью её микрофлоры [27]. Хотя *S. epidermidis* имеет относительно низкий патогенный потенциал, но на лице при наличии иммунной дисфункции возникает риск развития инфекции. Когда *S. epidermidis* с поверхностных слоёв кожи проникает внутрь организма, появляются признаки интоксикации, астенизации, диспепсии.

Исследование показало, что *C. acnes* и *S. epidermidis* были более распространены у пациентов с угревой сыпью, чем в контрольной популяции [28]. Считается, что в патогенетическом механизме развития акне роль *S. epidermidis* в основном связана с образованием биоплёнок [29].

Механизмы защиты хозяина в коже включают среди прочего антимикробные пептиды (AMP) кожной ткани и активные формы кислорода (ROS). *S. epidermidis* обладает механизмами, позволяющими преодолевать такую защиту. Сообщалось, что распознающие рецепторы врождённой иммунной системы, такие как TLR, воспринимают и реагируют на компоненты *S. epidermidis* [30]. Активированные TLR2 могут индуцировать экспрессию антимикробных пептидов хозяина и другие факторы воспаления, приводя, таким образом, к усилению обострения.

Кроме того, было показано, что *S. epidermidis* секретирует разнообразные токсины, которые подавляют рост *C. acnes* [31]. Другие исследования показали, что липотейхоевые кислоты, продуцируемые *S. epidermidis*, могут подавлять воспаление кожи за счёт увеличения экспрессии miR-143 и блокирования экспрессии TLR-2 в кератиноцитах во время заживления ран [32, 33]. Таким образом, нормальная микробиота кожи отвечает за контроль и балансировку кожных воспалительных реакций, что подчёркивает её важную роль в поддержании гомеостаза кожи.

Другие компоненты микробиоты, связанные с акне

Грибы рода *Malassezia* начали изучать ещё в XIX веке. Как оказалось, *Malassezia* – не простой микроорганизм, а грибок, имеющий 14 разновидностей, которые могут вызывать фолликулит, себорейный дерматит, отрубевидный (разноцветный) лишай, атопический дерматит и другие кожные заболевания [34]. Микроорганизмы, обнаруженные в очагах угревой сыпи, наряду с *C. acnes* включают и *Malassezia*. Учитывая тот факт, что *Malassezia* способны образовывать комедоны, вполне вероятно, что маласезиозный фолликулит действительно может сосуществовать с глубокими угрями лица, и многие случаи, классифицируемые как глубокорасположенные угри, на самом деле могут быть поражением, связанным с *Malassezia* [35]. Кроме того, препараты для лечения акне если и уменьшают количество *C. acnes*, то относительное количество *Malassezia* при этом увеличивается, таким образом, такое лечение может не привести к улучшению. Фактически, согласно исследованию, противогрибковое лечение эффективно в случаях глубоких угрей с известным присутствием *Malassezia*. S. Numata и соавт. [36] изучали микробиоту кожи лица и установили, что у пациентов с угрями может обнаруживаться боль-

шее количество *Malassezia*, чем у здоровых добровольцев, в основном за счёт *Malassezia globosa*, что может быть связано непосредственно с патогенезом акне. Исследования показали, что от особенностей генома *M. globosa* зависит внешнее поступление жирных кислот для собственного роста, а воздействие липазы может приводить к повреждению стенки волосяного фолликула, окружающих тканей и усугублять, таким образом, развитие акне [37, 38]. Однако помимо этого каких-либо других доказательств взаимосвязи между *Malassezia* и патогенезом акне не получено [39].

Коринебактерии (*Corynebacterium*) – это грамположительные неподвижные анаэробные бактерии, обычные обитатели кожной микрофлоры, которые можно разделить на непатогенные, патогенные и условно-патогенные. М. Bek-Thomsen и соавт. [40] выявили в сальных железах волосяных фолликулов больных акне условно-патогенный тип коринебактерий – *Corynebacterium tuberculosis*. Тем не менее участие *Corynebacterium* в патофизиологии акне требует уточнения.

Пептострептококки (*Peptostreptococcus*) как анаэробные бактерии могут вызывать определённые заболевания кожи и мягких тканей. Еще в 1995 г. I. Brook и соавт. [41] выделили 57 видов бактерий у 32 больных пустулёзными угрями, из них у 15 пациентов был обнаружен *Peptostreptococcus*, что позволяет предположить, что эти бактерии могут быть вовлечены в патогенез акне. *Peptostreptococcus* как бактерии, колонизирующие ротоглотку, могут непосредственно обсеменять угревую сыпь и оказывать синергетический эффект с *C. acnes* в развитии заболевания. В последние годы появилось несколько сообщений о патогенности *Peptostreptococcus* в отношении акне. Н. Kwon и соавт. [22] обнаружили, что *Peptostreptococcus* в волосяных фолликулах больных акне присутствуют в большем количестве, чем у здоровых добровольцев. Кроме того, *C. acnes* и виды *Peptostreptococcus* чаще ассоциированы с воспалительными акне.

Лечение больных вульгарными угрями

Лечение акне может быть медикаментозным и немедикаментозным. Поскольку акне является хроническим заболеванием, то антибиотики и ретиноиды играют центральную роль в медикаментозном лечении.

Согласно терапевтическим рекомендациям и мнению экспертов, клиндамицин и тетрациклины являются антибиотиками выбора при акне [42]. В нескольких исследованиях изучалось влияние антибиотиков на микробиоту кожи при акне. Наружные антибиотики подавляют *C. acnes* и действуют как противовоспалительное средство. Клиндамицин – линкозамидный антибиотик, механизм действия которого заключается в ингибировании синтеза бактериальных протеинов,

что приводит к уменьшению количества *C. acnes* и косвенно оказывает противовоспалительное действие [43].

Пероральные антибиотики лучше всего подходят для лечения акне среднетяжёлой степени, особенно для пациентов, которые не реагируют на наружные препараты или не переносят их [44].

Миноциклин – антибиотик тетрациклинового ряда, высокоэффективный препарат, используемый в лечении папуло-пустулёзных воспалительных акне. Ранее было установлено, что причинно-значимым видом стафилококков при акне является *S. aureus* [45]. Целью исследования В.Г. Арзуманян и соавт. [46] была оценка чувствительности к миноциклину стафилококков, выделенных с кожи больных акне. В исследованных образцах обнаруженный *S. aureus* по-прежнему является преобладающим видом стафилококков как у больных акне, так и у людей со здоровой кожей. Установлено, что из 5 видов стафилококков наиболее чувствительным к миноциклину оказался *S. epidermidis*, наименее чувствительным – *S. saprophyticus*. Таким образом, миноциклин сохраняет антимикробный потенциал для терапии вульгарных угрей.

Изотретиноин является пролекарством, полностью состоящим из транс-ретиноевой кислоты, и показан для пациентов с тяжёлыми упорными угрями [47]. Его способность к подавлению выработки кожного сала хорошо известна, и недавно было обнаружено, что он нормализует опосредованный *C. acnes*/TLR-2 врождённый иммунный ответ у пациентов с акне [48]. Разумно думать, что изотретиноин косвенно влияет на микробы кожи, потому что он блокирует поставку необходимого питательного вещества и стабилизирует чрезмерную реакцию иммунной системы, но лишь немногие исследователи изучали это подробно. Сообщалось, что как пероральные [49], так и наружные [50] ретиноиды снижают количество *C. acnes* и вызывают изменения микробного разнообразия у пациентов с акне. В недавнем исследовании W. McCoу и соавт. [51] установлено, что изотретиноин по-разному влияет на разные штаммы *C. acnes*.

Следует отметить, что проблема лечения акне не должна ограничиваться только использованием стандартных методов лечения, таких как назначение антибиотиков в составе наружной терапии, ретиноидов, хотя они признаны золотым стандартом, и успокаивающих или дезинфицирующих мазей или кремов. В условиях стремительно нарастающей резистентности микроорганизмов, в том числе *C. acnes*, к антибиотикам важным становятся поиски других антимикробных средств, примером которых служат антимикробные пептиды.

Новый гранулизинподобный киллер-пептид (GDP20) с уникальной аминокислотной последова-

тельностью напрямую действует на бактериальные мембраны, разрушая целостность микроорганизма путём образования в стенке клеточной мембраны отверстий, что вызывает осмотический лизис и гибель микроорганизма. GDP20 активен против грамположительных и грамотрицательных бактерий. В силу отсутствия холестерина между клеточными мембранами микроорганизмов и по принципу сильного электростатического и гидрофобного взаимодействия пептид легко воздействует на микроорганизмы по принципу селективности. Таким образом, антимикробный пептид не прикрепляется к обычным клеткам млекопитающих универсально, а работает по принципу селективности, цепляясь лишь к стенкам клеточной мембраны *C. acnes*. Этот механизм является наиболее практичным и универсальным, потому что у микроорганизмов не образуется резистентности. При среднетяжёлых и тяжёлых акне наружный GDP20 успешно комбинируется с системным изотретиноином, делая его более эффективным в малых дозах, что позволяет, добиваясь значительного клинического результата, уменьшить риск свойственных ретиноидам побочных эффектов. Не исключено, что в перспективе пептиды способны вытеснить антибиотики из схем лечения акне, так как микробы не способны вырабатывать устойчивость к этим молекулам, являющимся естественными антибиотиками кожи.

Заключение

Используя достижения в области технологий, исследователи расширили то, что известно о микробиоме человека. Микробная среда каждого человека сложна и индивидуальна. Исследователи искали связь между микробиотой и *C. acnes*. Известно также, что лечение акне снижает количество *C. acnes* на коже и увеличивает разнообразие кожных бактерий. Учитывая чёткую связь между угрями и *C. acnes*, микробиота кожи может использоваться в качестве биомаркера для разработки лекарств от угрей и проведения клинических испытаний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Монахов С.А., Иванов О.Л. *Акне. Методическое пособие для врачей*. М.; 2010.
2. Tan J.K., Bhate K. A global perspective on the epidemiology of acne. *Br J Dermatol*. 2015;172(Suppl 1):3-12.
3. Нелюбова О.И., Тальникова Е.Е., Моррисон А.В. Микробиом кожи и его роль в норме и патологии // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2016;19(2):97.
4. Аравийская Е.Р., Соколовский Е.В. Микробиом: новая эра в изучении здоровой и патологически измененной кожи // *Вестник дерматологии и венерологии* 2016;(3):102-9.
5. Gilchrist T.C. A bacteriological and microscopical study of over 300 vesicular and pustular lesions of the skin, with a research upon the etiology of acne vulgaris». *Johns Hopkins Hospital Report*. 1900;(9):409-30.
6. Douglas H.C., Gunter S.E. The taxonomic position of *Corynebacterium acnes*. *J Bacteriol*. 1946;52(1):15-23.
7. Scholz C.F., Kilian M. The natural history of cutaneous propionibacteria, and reclassification of selected species within the genus *Propionibacterium* to the proposed novel genera *Acidipropionibacterium* gen. nov., *Cutibacterium* gen. nov. and *Pseudopropionibacterium* gen. nov. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2016;66(11):4422-32.
8. 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(9):2152-60.
9. Сускова В.С., Пинсон И.Я., Олисова О.Ю. Иммунопатогенез псориаза // *Клиническая дерматология и венерология*. 2006;4(1):68-70.
10. Graham G.M., Farrar M.D., Cruse-Sawyer J.E., Holland K.T., Ingham E. Proinflammatory cytokine production by human keratinocytes stimulated with *Propionibacterium acnes* and *P. acnes* GroEL. *Br J Dermatol*. 2004;150(3):421-8.
11. Jugeau S., Tenaud I., Knol A.C., Jarrousse V., Quereux G., Khammari A., Dreno B. Induction of Toll-like receptors by *Propionibacterium acnes*. *Br J Dermatol*. 2005;153(6):1105-13.
12. Mouser P.E., Baker B.S., Seaton E.D., Chu A.C. *Propionibacterium acnes*-reactive Th1 cells in the skin of patients with acne vulgaris. *J Invest Dermatol*. 2003;121(5):1226-8.
13. Kistowska M., Meier B., Proust T., Feldmeyer L., Cozzio A., Kuendig T., et al. *Propionibacterium acnes* promotes Th17 and Th17/Th1 responses in acne patients. *J Invest Dermatol*. 2015;135(1):110-8.
14. Isard O., Knol A.C., Aries M.F., Nguyen J.M., Khammari A., Castex-Rizzi N., Dreno B. *Propionibacterium acnes* activates the IGF-1/IGF-1R system in the epidermis and induces keratinocyte proliferation. *J Invest Dermatol*. 2011;131(1):59-66.
15. Huang Y.C., Yang C.H., Li T.T., Zouboulis C.C., Hsu H.C. Cell-free extracts of *Propionibacterium acnes* stimulate cytokine production through activation of p38 MAPK and Toll-like receptor in SZ95 sebocytes. *Life Sci*. 2015;139:123-31.
16. Zouboulis C.C., Jourdan E., Picardo M. Acne is an inflammatory disease and alterations of sebum composition initiate acne lesions. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28(5):527-32.
17. Beylot C., Auffret N., Poli F., Claudel J.P., Leccia M.T., Del Giudice P., Dreno B. *Propionibacterium acnes*: an update on its role in the pathogenesis of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28(3):271-8.
18. McDowell A., Barnard E., Liu J., Li H., Patrick S. Corrigendum: Proposal to reclassify *Propionibacterium acnes* type I as *Propionibacterium acnes* subsp. *acnes* subsp. nov. and *Propionibacterium acnes* type II as *Propionibacterium acnes* subsp. *defendens* subsp. nov. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2017;67(11):4880.
19. Dekio I., McDowell A., Sakamoto M., Tomida S., Ohkuma M. Proposal of new combination, *Cutibacterium acnes* subsp. *elongatum* comb. nov., and emended descriptions of the genus *Cutibacterium*, *Cutibacterium acnes* subsp. *acnes* and *Cutibacterium acnes* subsp. *defendens*. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2019;69(4):1087-92.
20. Dekio I., Culak R., Misra R., Gaulton T., Fang M., Sakamoto M., et al. Dissecting the taxonomic heterogeneity within *Propionibacterium acnes*: Proposal for *Propionibacterium acnes* subsp. *acnes* subsp. nov. and *Propionibacterium acnes* subsp. *elongatum* subsp. nov. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2015;65(12):4776-87.
21. McDowell A., Barnard E., Nagy I., Gao A., Tomida S., Li H., et al. An expanded multilocus sequence typing scheme for *propionibacterium acnes*: investigation of 'pathogenic', 'commensal' and antibiotic resistant strains. *PLoS One*. 2012;7(7):e41480.
22. Kwon H.H., Yoon J.Y., Park S.Y., Suh D.H. Analysis of distribution patterns of *Propionibacterium acnes* phylotypes and *Peptostreptococcus* species from acne lesions. *Br J Dermatol*. 2013;169(5):1152-5.
23. Holland K.T., Cunliffe W.J., Eady E.A. Intergeneric and intrageneric inhibition between strains of *Propionibacterium acnes*

- and micrococcaceae, particularly *Staphylococcus epidermidis*, isolated from normal skin and acne lesions. *J Med Microbiol.* 1979;12(1):71-82.
24. Mertz D., Frei R., Periat N., Zimmerli M., Battegay M., Fluckiger U., Widmer A.F. Exclusive *Staphylococcus aureus* throat carriage: At-risk populations. *Arch Intern Med.* 2009;169(2):172-8.
 25. Fanelli M., Kupperman E., Lautenbach E., Edelstein P.H., Margolis D.J. Antibiotics, acne, and *Staphylococcus aureus* colonization. *Arch Dermatol.* 2011;147(8):917-21.
 26. Khorvash F., Abdi F., Kashani H.H., Naeini F.F., Narimani T. *Staphylococcus aureus* in Acne Pathogenesis: A Case-Control Study. *N Am J Med Sci.* 2012;4(11):573-6.
 27. Fey P.D., Olson M.E. Current concepts in biofilm formation of. *Future Microbiol.* 2010;5(6):917-33.
 28. Pathak R., Kasama N., Kumar R., Gautam H. *Staphylococcus epidermidis* in human skin microbiome associated with acne: A cause of disease or defence? *Res J Biotechnol.* 2013;8(12):78-82.
 29. Otto M. *Staphylococcus epidermidis* – the ‘accidental’ pathogen. *Nat Rev Microbiol.* 2009;7(8):555-67.
 30. Stevens N.T., Sadovskaya I., Jabbouri S., Sattar T., O’Gara J.P., Humphreys H., Greene C.M. *Staphylococcus epidermidis* polysaccharide intercellular adhesin induces IL-8 expression in human astrocytes via a mechanism involving TLR2. *Cell Microbiol.* 2009;11(3):421-32.
 31. Christensen G.J., Scholz C.F., Enghild J., Rohde H., Kilian M., Thurmer A., et al. Antagonism between *Staphylococcus epidermidis* and *Propionibacterium acnes* and its genomic basis. *BMC Genomics.* 2016;17:152.
 32. Lai Y., Cogen A.L., Radek K.A., Park H.J., Macleod D.T., Leichtle A., et al. Activation of TLR2 by a small molecule produced by *Staphylococcus epidermidis* increases antimicrobial defense against bacterial skin infections. *J Invest Dermatol.* 2010;130(9):2211-21.
 33. Xia X., Li Z., Liu K., Wu Y., Jiang D., Lai Y. *Staphylococcal* LTA-induced miR-143 inhibits *Propionibacterium acnes* – mediated inflammatory response in skin. *J Invest Dermatol.* 2016;136(3):621-30.
 34. Полеско И.В., Осипов Г.А., Кабаева Т.И. Микроэкология организма человека при себорее, atopическом дерматите и акне. *Детские инфекции.* 2006;5(3):26-33.
 35. Kang S.H., Kim H.U. The isolation of *Malassezia* yeasts in the comedones of acne vulgaris. *Korean J Med Mycol.* 1999;4:33-9. doi: 10.5021/ad.2009.21.1.18.
 36. Numata S., Akamatsu H., Akaza N., Yagami A., Nakata S., Matsunaga K. Analysis of facial skin-resident microbiota in Japanese acne patients. *Dermatology.* 2014;228(1):86-92.
 37. Coelho M.A., Sampaio J.P., Gonçalves P. Living and thriving on the skin: *Malassezia* genomes tell the story. *mBio.* 2013;4(2):e00117-13.
 38. Akaza N., Akamatsu H., Takeoka S., Mizutani H., Nakata S., Matsunaga K. Increased hydrophobicity in *Malassezia* species correlates with increased proinflammatory cytokine expression in human keratinocytes. *Med Mycol.* 2012;50(8):802-10.
 39. Song Y.C., Hahn H.J., Kim J.Y., Ko J.H., Lee Y.W., Choe Y.B., Ahn K.J. Epidemiologic study of *Malassezia* yeasts in acne patients by analysis of 26S rDNA PCR-RFLP. *Ann Dermatol.* 2011;23(3):321-8. doi: 10.5021/ad.2011.23.3.321
 40. Bek-Thomsen M., Lomholt H.B., Kilian M. Acne is not associated with yet-uncultured bacteria. *J Clin Microbiol.* 2008;46(10):3355-60.
 41. Brook I., Frazier E.H., Cox M.E., Yeager J.K. The aerobic and anaerobic microbiology of pustular acne lesions. *Anaerobe.* 1995;1(6):305-7.
 42. Самцов А.В., Аравийская Е.Р. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных акне. М.: Российское общество дерматовенерологов и косметологов; 2013.
 43. Hayashi N., Kurokawa I., Siakpere O., Endo A., Hatanaka T., Yamada M., Kawashima M. Clindamycin phosphate 1.2%/benzoyl peroxide 3% fixed-dose combination gel versus topical combination therapy of adapalene 0.1% gel and clindamycin phosphate 1.2% gel in the treatment of acne vulgaris in Japanese patients: A multicenter, randomized, investigator-blind, parallel-group study. *J Dermatol.* 2018;45(8):951-62. doi: 10.1111/1346-8138.14497
 44. Снарская Е.С. Антибактериальная терапия вульгарных акне // *Вестник дерматологии и венерологии.* 2019;95(5):58-67.
 45. Eady E.A., Cove J.H., Holland K.T., Cunliffe W.J. Superior antibacterial action and reduced incidence of bacterial resistance in minocycline compared to tetracycline-treated acne patients. *Br J Dermatol.* 1990;122(2):233-44.
 46. Арзуманян В.Г., Масюкова С.А., Сергеев А.Ю., Гребенюк Д.В., Ильина И.В., Алиева З.А. и др. Сертаконазол и новые возможности терапии в дерматологии // *Иммунопатология, аллергология, инфектология.* 2016;(4):80-4.
 47. Borovaya A., Olisova O., Ruzicka T., Sardy M. Does isotretinoin therapy of acne cure or cause depression? *Int J Dermatol.* 2013;52(9):1040-52. doi: 10.1111/ijd.12169
 48. Олисова О.Ю. Эффективность системных ретиноидов при акне // *Русский медицинский журнал.* 2016;(10):602-6.
 49. Олисова О.Ю., Ма Цзыюань. Эффективность vs неэффективность системных ретиноидов при акне // *Эффективная фармакотерапия.* 2020;16(9):18-22.
 50. Львов А.Н., Халдин А.А. Опыт применения комбинированного геля Изотрексин в наружной терапии различных форм угревой болезни // *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2008;10(5):83-5.
 51. McCoy W.H., Otchere E., Rosa B.A., Martin J., Mann C.M., Mitreva M. Skin ecology during sebaceous drought-how skin microbes respond to isotretinoin. *J Invest Dermatol.* 2019;139(3):732-5.

REFERENCES

1. Monakhov SA, Ivanov OL. *Acne: Handbook for Physicians.* Moscow; 2010. (in Russian)
2. Tan JK, Bhate K. A global perspective on the epidemiology of acne. *Br J Dermatol.* 2015;172(Suppl 1):3-12.
3. Nelyubova OI, Talnikova EE, Morrison AV. The skin microbiome and its role in health and disease. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases.* 2016;19(2):97. (in Russian)
4. Aravivskaya ER, Sokolovsky EV. The microbiome: a new era in the study of healthy and diseased skin // *Vestnik Dermatologii i Venerologii.* 2016;(3):102-9. (in Russian)
5. Gilchrist TC. A bacteriological and microscopical study of over 300 vesicular and pustular lesions of the skin, with a research upon the etiology of acne vulgaris. *Johns Hopkins Hospital Report.* 1900;(9):409-30.
6. Douglas HC, Gunter SE. The taxonomic position of *Corynebacterium acnes*. *J Bacteriol.* 1946;52(1):15-23.
7. Scholz CF, Kilian M. The natural history of cutaneous propionibacteria, and reclassification of selected species within the genus *Propionibacterium* to the proposed novel genera *Acidipropionibacterium* gen. nov., *Cutibacterium* gen. nov. and *Pseudopropionibacterium* gen. nov. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2016;66(11):4422-32.
8. Fitz-Gibbon S, Tomida S, Chiu BH, 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(9):2152-60.
9. Suskova VS, Pinson IYa, Olisova OYu. Immunopathological mechanisms of psoriasis. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology.* 2006;4(1):68-70. (in Russian)
10. Graham GM, Farrar MD, Cruse-Sawyer JE, Holland KT, Ingham E. Proinflammatory cytokine production by human keratinocytes stimulated with *Propionibacterium acnes* and *P. acnes* GroEL. *Br J Dermatol.* 2004;150(3):421-8.
11. Jugeau S, Tenaud I, Knol AC, Jarrousse V, Quereux G, Khammari A, Dreno B. Induction of Toll-like receptors by *Propionibacterium acnes*. *Br J Dermatol.* 2005;153(6):1105-13.

12. Mouser PE, Baker BS, Seaton ED, Chu AC. Propionibacterium acnes-reactive Th1 cells in the skin of patients with acne vulgaris. *J Invest Dermatol.* 2003;121(5):1226-8.
13. Kistowska M, Meier B, Proust T, Feldmeyer L, Cozzio A, Kuendig T, et al. Propionibacterium acnes promotes Th17 and Th17/Th1 responses in acne patients. *J Invest Dermatol.* 2015;135(1):110-8.
14. Isard O, Knol AC, Aries MF, Nguyen JM, Khammari A, Castex-Rizzi N, Dreno B. Propionibacterium acnes activates the IGF-1/IGF-1R system in the epidermis and induces keratinocyte proliferation. *J Invest Dermatol.* 2011;131(1):59-66.
15. Huang YC, Yang CH, Li TT, Zouboulis CC, Hsu HC. Cell-free extracts of Propionibacterium acnes stimulate cytokine production through activation of p38 MAPK and Toll-like receptor in SZ95 sebocytes. *Life Sci.* 2015;139:123-31.
16. Zouboulis CC, Jourdan E, Picardo M. Acne is an inflammatory disease and alterations of sebum composition initiate acne lesions. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014;28(5):527-32.
17. Beylot C, Auffret N, Poli F, Claudel JP, Leccia MT, Del Giudice P, Dreno B. Propionibacterium acnes: an update on its role in the pathogenesis of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014;28(3):271-8.
18. McDowell A, Barnard E, Liu J, Li H, Patrick S. Corrigendum: Proposal to reclassify Propionibacterium acnes type I as Propionibacterium acnes subsp. acnes subsp. nov. and Propionibacterium acnes type II as Propionibacterium acnes subsp. defensens subsp. nov. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2017;67(11):4880.
19. Dekio I, McDowell A, Sakamoto M, Tomida S, Ohkuma M. Proposal of new combination, Cutibacterium acnes subsp. elongatum comb. nov., and emended descriptions of the genus Cutibacterium, Cutibacterium acnes subsp. acnes and Cutibacterium acnes subsp. defensens. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2019;69(4):1087-92.
20. Dekio I, Culak R, Misra R, Gaulton T, Fang M, Sakamoto M, et al. Dissecting the taxonomic heterogeneity within Propionibacterium acnes: Proposal for Propionibacterium acnes subsp. acnes subsp. nov. and Propionibacterium acnes subsp. elongatum subsp. nov. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2015;65(12):4776-87.
21. McDowell A, Barnard E, Nagy I, Gao A, Tomida S, Li H, et al. An expanded multilocus sequence typing scheme for propionibacterium acnes: investigation of 'pathogenic', 'commensal' and antibiotic resistant strains. *PLoS One.* 2012;7(7):e41480.
22. Kwon HH, Yoon JY, Park SY, Suh DH. Analysis of distribution patterns of Propionibacterium acnes phylotypes and Peptostreptococcus species from acne lesions. *Br J Dermatol.* 2013;169(5):1152-5.
23. Holland KT, Cunliffe WJ, Eady EA. Intergeneric and intrageneric inhibition between strains of Propionibacterium acnes and micrococcaceae, particularly Staphylococcus epidermidis, isolated from normal skin and acne lesions. *J Med Microbiol.* 1979;12(1):71-82.
24. Mertz D, Frei R, Periat N, Zimmerli M, Battagay M, Fluckiger U, Widmer AF. Exclusive Staphylococcus aureus throat carriage: At-risk populations. *Arch Intern Med.* 2009;169(2):172-8.
25. Fanelli M, Kupperman E, Lautenbach E, Edelstein PH, Margolis DJ. Antibiotics, acne, and Staphylococcus aureus colonization. *Arch Dermatol.* 2011;147(8):917-21.
26. Khorvash F, Abdi F, Kashani HH, Naeini FF, Narimani T. Staphylococcus aureus in Acne Pathogenesis: A Case-Control Study. *N Am J Med Sci.* 2012;4(11):573-6.
27. Fey PD, Olson ME. Current concepts in biofilm formation of Staphylococcus epidermidis. *Future Microbiol.* 2010;5(6):917-33.
28. Pathak R, Kasama N, Kumar R, Gautam H. Staphylococcus epidermidis in human skin microbiome associated with acne: A cause of disease or defence? *Res J Biotechnol.* 2013;8(12):78-82.
29. Otto M. Staphylococcus epidermidis – the 'accidental' pathogen. *Nat Rev Microbiol.* 2009;7(8):555-67.
30. Stevens NT, Sadovskaya I, Jabbouri S, Sattar T, O'Gara JP, Humphreys H, Greene CM. Staphylococcus epidermidis polysaccharide intercellular adhesin induces IL-8 expression in human astrocytes via a mechanism involving TLR2. *Cell Microbiol.* 2009;11(3):421-32.
31. Christensen GJ, Scholz CF, Enghild J, Rohde H, Kilian M, Thurmer A, et al. Antagonism between Staphylococcus epidermidis and Propionibacterium acnes and its genomic basis. *BMC Genomics.* 2016;17:152.
32. Lai Y, Cogen AL, Radek KA, Park HJ, Macleod DT, Leichtle A, et al. Activation of TLR2 by a small molecule produced by Staphylococcus epidermidis increases antimicrobial defense against bacterial skin infections. *J Invest Dermatol.* 2010;130(9):2211-21.
33. Xia X, Li Z, Liu K, Wu Y, Jiang D, Lai Y. Staphylococcal LTA-induced miR-143 inhibits Propionibacterium acnes – mediated inflammatory response in skin. *J Invest Dermatol.* 2016;136(3):621-30.
34. Polesko IV, Osipov GA, Kabaeva TI. Microecology of the human body with seborrhea, atopic dermatitis and acne. *Children's Infections. Russian Journal.* 2006;5(3):26-33. (in Russian)
35. Kang SH, Kim HU. The isolation of Malassezia yeasts in the comedones of acne vulgaris. *Korean J Med Mycol.* 1999;4:33-9. doi: 10.5021/ad.2009.21.1.18.
36. Numata S, Akamatsu H, Akaza N, Yagami A, Nakata S, Matsunaga K. Analysis of facial skin-resident microbiota in Japanese acne patients. *Dermatology.* 2014;228(1):86-92.
37. Coelho MA, Sampaio JP, Goncalves P. Living and thriving on the skin: Malassezia genomes tell the story. *mBio.* 2013;4(2):e00117-13.
38. Akaza N, Akamatsu H, Takeoka S, Mizutani H, Nakata S, Matsunaga K. Increased hydrophobicity in Malassezia species correlates with increased proinflammatory cytokine expression in human keratinocytes. *Med Mycol.* 2012;50(8):802-10.
39. Song YC, Hahn HJ, Kim JY, Ko JH, Lee YW, Choe YB, Ahn KJ. Epidemiologic study of Malassezia yeasts in acne patients by analysis of 26S rDNA PCR-RFLP. *Ann Dermatol.* 2011;23(3):321-8. doi:10.5021/ad.2011.23.3.321.
40. Bek-Thomsen M, Lomholt HB, Kilian M. Acne is not associated with yet-uncultured bacteria. *J Clin Microbiol.* 2008;46(10):3355-60.
41. Brook I, Frazier EH, Cox ME, Yeager JK. The aerobic and anaerobic microbiology of pustular acne lesions. *Anaerobe.* 1995;1(6):305-7.
42. Samstov AV, Araviyskaya ER. Federal clinical guidelines for the management of patients with acne. Moscow: *Russian Society of Dermatovenereologists and Cosmetologists*; 2013. (in Russian)
43. Hayashi N, Kurokawa I, Siakpere O, Endo A, Hatanaka T, Yamada M, Kawashima M. Clindamycin phosphate 1.2%/benzoyl peroxide 3% fixed-dose combination gel versus topical combination therapy of adapalene 0.1% gel and clindamycin phosphate 1.2% gel in the treatment of acne vulgaris in Japanese patients: A multicenter, randomized, investigator-blind, parallel-group study. *J Dermatol.* 2018;45(8):951-62. doi: 10.1111/1346-8138.14497
44. Snarskaya ES. Antibacterial therapy of acne vulgaris. *Vestnik Dermatologii i Venerologii.* 2019;95(5):58-67. (in Russian)
45. Eady EA, Cove JH, Holland KT, Cunliffe WJ. Superior antibacterial action and reduced incidence of bacterial resistance in minocycline compared to tetracycline-treated acne patients. *Br J Dermatol.* 1990;122(2):233-44.
46. Arzumanyan VG, Masyukova SA, Sergeev AY, Grebenyuk DV, Ilina IV, Alieva ZA, et al. Sertaconazole and new possibilities of therapy in dermatology. *Immunopathology, allergology, infektology.* 2016;(4):80-4. (in Russian)
47. Borovaya A, Olisova O, Ruzicka T, Sardy M. Does isotretinoin therapy of acne cure or cause depression? *Int J Dermatol.* 2013;52(9):1040-52. doi: 10.1111/ijd.12169
48. Olisova OYu. Effectiveness of systemic retinoids for acne. *Russian Medical Journal.* 2016;(1):602-6. (in Russian)
49. Olisova OYu, Ma Ziyuan. Effectiveness vs ineffectiveness of systemic retinoids in acne. *Effective pharmacotherapy.* 2020;16(9):18-22. (in Russian)
50. Lvov AN, Khaldin AA. Experience with the combined gel Isotrexin used in topical therapy for different forms of acne. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases.* 2008;10(5):83-5. (in Russian)
51. McCoy WH, Otchere E, Rosa BA, Martin J, Mann CM, Mitreva M. Skin ecology during sebaceous drought-how skin microbes respond to isotretinoin. *J Invest Dermatol.* 2019;139(3):732-5.