

616-035.1

*Михеенко Полина Витальевна*

*Студентка 4 курса лечебного факультета*

*Омский Государственный Медицинский Университет*

*Россия, Омск*

## **ВЛИЯНИЕ КИШЕЧНОЙ МИКРОФЛОРЫ НА ТЕЧЕНИЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КОЖИ.**

*Аннотация: В настоящее время часто встречаются воспалительные заболевания кожи, такие как псориаз или атопический дерматит. Они имеют сложный многофакторный патогенез. Экологические и социальные факторы усугубляют течение данных заболеваний, что требует дополнительного изучения альтернативных способов лечения и добавления новых групп препаратов в стандартных схемах. В данной статье рассматривается влияние кишечного микробиома на течение воспалительных заболеваний кожи и возможность внедрения пробиотиков как дополнительных препаратов в терапии.*

*Key words: атопический дерматит, псориаз, кишечный микробиом, пробиотики*

*Mikheenko Polina Vitalyevna*

*4-year student of the medical faculty*

*Omsk State Medical University*

*Russia, Omsk*

## **INFLUENCE OF THE INTESTINAL MICROBIOME ON INFLAMMATORY SKIN DISEASES**

*Abstract: Currently, inflammatory skin diseases such as psoriasis or atopic dermatitis are common. They have a complex multifactorial pathogenesis. Environmental and social factors aggravate the course of these diseases, which requires further study of alternative treatment methods and the addition of new groups of drugs in standard regimens. This article discusses the influence of the intestinal microbiome on the course of inflammatory skin diseases and the possibility of introducing probiotics as additional drugs in therapy.*

*Key words: atopic dermatitis; psoriasis; intestinal microbiome; probiotics*

### Введение.

В кишечнике взрослого человека обитает огромное количество разнообразных видов бактерий, в совокупности называемых микробиомом. Они обитают главным образом в дистальных отделах толстой кишки, где поддерживают симбиотические отношения со своим хозяином.

Микробиом кишечника не является однородным по всему желудочно-кишечному тракту. Он более разнообразен в полости рта и кишечнике, чем в желудке, из-за его кислой среды. [22]

Аэробные виды микроорганизмов, в основном, располагаются в тонкой кишке, а анаэробные-в толстой кишке. [12]

Многие исследования указывают на центральную роль микробиома в большинстве биологических процессов. Микробные сообщества подвержены влиянию различных экологических и диетических факторов и могут являться модуляторами иммунных реакций. Изменения баланса кишечной микрофлоры часто являются причиной развития дерматологических симптомов и заболеваний. Доказано, что микробиом играет важную роль в поддержании баланса между эффекторными Т-клетками и регуляторными Т-клетками, а также в индукции иммуноглобулина А [8], путем стимуляции дендритных клеток (ДК) в

Пейеровых бляшках (тип кишечно-ассоциированной лимфоидной ткани) что в последствии приведет к активации В-лимфоцитов и выработке иммуноглобулина А. [20]

Таким образом, в данной статье будут описаны достижения в области взаимодействия между микробиотой кишечника и кожей. Мы исследуем, как это звено влияет на гомеостаз кожи и его влияние на модуляцию кожного иммунного ответа, фокусируясь на таких диагнозах, как псориаз и атопический дерматит.

### Псориаз.

Псориаз-это иммунно-опосредованное воспалительное заболевание кожи, развитие которого зависит как от генетических факторов, так и от внешних триггеров. Однако его патогенез до сих пор до конца не изучен.

Клинически псориаз обычно проявляется рецидивирующими эпизодами появления чешуйчатых эритематозных бляшек и в редких случаях может проявляться генерализованной жизнеугрожающей эритродермией. [12]

Гистологические признаки, характеризующие псориаз, включают акантоз, отражающий состояние гиперпролиферации кератиноцитов, и паракератоз, свидетельствующий о дизрегуляционной дифференцировке кератиноцитов. Еще одной характерной чертой этого заболевания является повышенная васкуляризация, что позволяет накапливать воспалительные субпопуляции нейтрофилов, дендритных клеток и Т-лимфоцитов. [7]

У пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника в 7% -11% случаев диагностируют псориаз, что указывает на сильную ассоциацию с воспалением слизистых ЖКТ. [21] Одна и та же картина дисбиоза, обнаруженная у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, была описана у больных псориазом. Она характеризуется истощением числа симбионтных бактерий, в том числе *Lactobacterium spp.*,

*Bifidobacterium* spp., и *F. prausnitzii*, и колонизацией некоторыми патогенными микроорганизмами, такими как *Escherichia coli*, *Salmonella* sp., *Helicobacter* sp., *Campylobacter* sp., *Mycobacterium* sp., и *Alcaligenes* sp. [16]

Кроме того, колонизация кожи или кишечника (или того и другого) золотистым стафилококком, *Malassezia* и *Candida albicans* усугубляет течение псориаза. Еще одним сходством между псориазом и воспалительными заболеваниями кишечника является снижение количества парабактероидов и копробацилл. [4]

*Faecalibacterium prausnitzii*, симбионт, служащий в качестве значительного источника бутирата, который является энергетическим ресурсом для колоноцитов, способен уменьшать окислительный стресс и оказывать противовоспалительное действие, стимулируя регуляторные Т-клетки. Этот вид бактерий значительно менее распространен в кишечнике больных псориазом, чем у здоровых. [18]

Было также высказано предположение, что далеко идущие последствия дисбиоза кишечника обусловлены диссеминацией кишечных микробов и их метаболитов через участки нарушенного кишечного барьера. Это позволяет им войти в системный кровоток и непосредственно воздействовать на отдаленные органы, включая кожу и суставы.

Соответственно, из сыворотки крови больных псориазом активной стадии, была выделена ДНК бактерий кишечного происхождения. [14]

В одном исследовании было показано, что введение *Lactobacillus pentosus* (в качестве пробиотика) мышам, с индуцированным псориазом, приводит к значительному уменьшению эритематозных проявлений и контролю гиперпролиферации кератиноцитов, по сравнению с здоровыми контрольными мышами. [2]

В другом исследовании тот же пробиотик подавлял экспрессию TNF- $\alpha$ , IL-6 и провоспалительных цитокинов IL-23/IL-17. [12]

Хотя механизм снижения активности Т-клеток был неясен, авторы предположили, что этот эффект был опосредован подавлением кишечных антигенпрезентирующих дендритных клеток, которые модулируют активность регуляторных Т-клеток в желудочно-кишечном тракте. Кроме того, в плацебо-контролируемом исследовании пациентов с псориазом добавление *Bifidobacterium infantis* в качестве пробиотика привело к значительному снижению плазменного уровня ФНО- $\alpha$  по сравнению с группой плацебо. [5]

Эффективность пробиотического лечения была подчеркнута в случае тяжелого пустулезного псориаза, который не реагировал на стероиды и метотрексат. После начала приема препарата *Lactobacillus sporogenes* 3 раза в день у пациентов наблюдалось значительное клиническое улучшение в течение 2 недель, с почти полной ремиссией через 4 недели. [23]

#### Атопический дерматит.

Атопический дерматит-воспалительное заболевание кожи, широко распространенное во всем мире. Множество факторов способствуют развитию данного заболевания, причем генетическая предрасположенность, питание и факторы окружающей среды способны влиять на его течение. Клинически АД проявляется зудом, эритемой, мокнутием, сухостью, а также сопутствующими проявлениями астено-невротического синдрома, всвязи с частыми эпизодами ночного зуда, бессонницей, ощущением психологического дискомфорта из-за косметических дефектов кожи. Гистологически выражен акантоз, паракератоз, спонгиоз. В дерме расширение капилляров, вокруг сосудов

сосочкового слоя-инфильтраты из лимфоцитов. Лабораторно отмечается повышение сывороточного IgE.

АД развивается по двум основным биологическим путям: барьерной дисфункции и иммунологическому Th-2 опосредованному ответу. АД связан с дисбалансом Т-хелперов Th1/Th2. Данный дисбаланс индуцирует секрецию цитокинов Th2-активирующего характера, таких как интерлейкин (IL)-4, IL-5 и IL-13, и приводит к более высокой продукции иммуноглобулина E (IgE) и повышенному связыванию патогенной флогогенной микрофлоры с кожей. [6]

Важную роль при atopическом дерматите играет психологический стресс. [1]

Была проанализирована природа кишечной микробиоты у пациентов с atopическим дерматитом. В исследовании Watanabe и др. количество бифидобактерий у больных АД было значительно ниже, чем у здоровых людей. Кроме того, количество и процент бифидобактерий различались в зависимости от состояния заболевания, причем более низкие показатели бифидобактерий были обнаружены у лиц с тяжелым течением, более высокие у лиц с легкими симптомами. Напротив, золотистый стафилококк был более распространен у больных АД, чем у здоровых людей. [24]

Fieten и др. показали, что микробиота детей с АД, страдающих пищевой аллергией, имела относительно больше Бифидобактерий *pseudocatenulatum* и *E. Coli* и меньше *Bifidobacterium adolescentis*, *Bifidobacterium breve*, *F. Prausnitzii* и *Assermansia muciniphila* чем у тех, у кого нет пищевой аллергии. [3]

В других исследованиях наличие специфического микробиома кишечника, такого как *Assermansia muciniphila* и *Ruminococcus gnavus*, было связано с

изменениями в функциональных генах, которые влияли на развитие иммунной системы хозяина. [17]

До сих пор неясно, предшествуют ли изменения в микробиоме кишечника развитию АД, и тем самым смещают иммунную систему и нарушают эпителиальный барьер кишечника, делая его более поддающимся определенным видам микроорганизмов. Однако, точно известно, что микробиом кишечника и его метаболиты могут манипулировать местными и системными иммунными реакциями. Например, бутират, пропионат и ацетат, являющиеся продуктами жизнедеятельности кишечной микрофлоры, могут оказывать противовоспалительное и иммуномодулирующее действие. [17]

Клостридии и кишечная палочка в высоких концентрациях могут быть связаны с АД посредством возникающего эозинофильного воспаления. [12]

Триптофан, продуцируемый микробиомом кишечника, вызывает ощущение зуда в коже, т.к. является предшественником серотонина, тогда как виды лактобактерий и бифидобактерий могут производить  $\gamma$ -аминомасляную кислоту (ГАМК), которая ингибирует кожный зуд. Кортизол, обычно высвобождаемый в стрессовых условиях, может изменять проницаемость эпителия кишечника и барьерную функцию, изменяя состав микробиома кишечника. Это также изменяет уровни циркулирующих нейроэндокринных молекул, таких как триптамин, триметиламин и серотонин, и тем самым изменяет кожный барьер и воспаление кожи. [19]

Правильное развитие иммунной системы в значительной степени зависит от кишечных бактерий, о чем свидетельствует потеря иммунной функции у мышей, лишенных кишечной микрофлоры. Предыдущие исследования на людях и животных показали, что кишечная флора и ее метаболиты (т. е.

короткоцепочечные жирные кислоты) принимают активное участие как в пролиферации, так и в дифференцировке В-клеток и Т-клеток, индуцируя таким образом защитные антитела. [10]

Недавнее исследование, заключающееся в применении пробиотиков с лактобациллами и энтерококками человеческого происхождения у пациентов с АД показало, что пробиотики могут увеличивать продукцию короткоцепочечных жирных кислот, тем самым усиливая мукозальный барьер. [15]

### Выводы.

Все эти результаты свидетельствуют о том, что бактериальная транслокация при псориазе и атопическом дерматите не индуцируется одной конкретной микробной группой; это событие, вероятно, вызвано микробным дисбалансом между различными группами в кишечнике, который может изменять органические соединения кислот и другие молекулы, провоцируя состояние воспаления, которое приводит, в частности, к событиям бактериальной транслокации. Если мы примем во внимание, что пациенты имеют большую вероятность наличия дисбиоза, то бактериологическое исследование кала может быть использовано в качестве одного из показателей последующего наблюдения у больных псориазом, чтобы выявить и спрогнозировать более сильную воспалительную реакцию. Хотя в настоящее время существует мало доказательств того, что пробиотики предотвращают/лечат атопический дерматит, они могут стать альтернативой в будущей "постантибиотической" эре. Кроме того, идентификация новых микробных генов и молекулярных путей, способных модулировать мукозальные Th2-опосредованные реакции, может оказаться чрезвычайно полезной для достижения глубокого понимания происхождения БА. В целом, полученные здесь знания являются перспективными для разработки новых

методов прогнозирования и наиболее эффективных направлений терапии, включая антибиотики, пробиотики и пребиотики для лечения псориаза и атопического дерматита.

### Список литературы

1. Михеенко П.В. Психонейроиммунология психологического стресса и атопического дерматита // Форум молодых ученых. 2019. №4. С. 724-729.
2. Chen YH, Wu CS, Chao YH, Lin CC, Tsai HY, Li YR, et al. *Lactobacillus pentosus* GMNL-77 inhibits skin lesions in imiquimod-induced psoriasis-like mice. *J Food Drug Anal.* 2017; 25:559–566.
3. Fieten, K.B.; Totte, J.E.E.; Levin, E.; Reyman, M.; Meijer, Y.; Knulst, A.; Schuren, F.; Pasmans, S. Fecal Microbiome and Food Allergy in Pediatric Atopic Dermatitis: A Cross-Sectional Pilot Study. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2018, 175, 77–84.
4. Fry L, Baker BS. Triggering psoriasis: The role of infections and medications. *Clin Dermatol.* 2007;25:606–15.
5. Groeger D, O'Mahony L, Murphy EF, Bourke JF, Dinan TG, Kiely B, et al. *Bifidobacterium infantis* 35624 modulates host inflammatory processes beyond the gut. *Gut Microbes.* 2013;4:325–39.
6. Huang YJ, Marsland BJ, Bunyavanich S, O'Mahony L, Leung DY, Muraro A, et al. The microbiome in allergic disease: current understanding and future opportunities-2017 PRACTALL document of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology and the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139:1099–1110
7. Kulig P, Musiol S, Freiberger SN, Schreiner B, Gyülveszi G, Russo G, et al. IL-12 protects from psoriasiform skin inflammation. *Nat Commun.* 2016;7:13466.
8. Kosiewicz MM, Dryden GW, Chhabra A, Alard P. Relationship between gut microbiota and development of T cell associated disease. *FEBS Lett.* 2014;588:4195–206
9. Lee E, Lee SY, Kang MJ, Kim K, Won S, Kim BJ, Choi KY, Kim BS, Cho HJ, Kim Y, Yang SI, Hong SJ. Clostridia in the gut and onset of atopic dermatitis via eosinophilic inflammation. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2016 Jul; 117(1):91-92.e1.

10. Macpherson, A.J.; Harris, N.L. Interactions between commensal intestinal bacteria and the immune system. *Nat. Rev. Immunol.* 2004, 4, 478–485.
11. Mowat AM, Agace WW. Regional specialization within the intestinal immune system. *Nat Rev Immunol.* 2014;14:667–85.
12. Mari NL, Simão ANC, Dichi I. n-3 polyunsaturated fatty acids supplementation in psoriasis: A review. *Nutrire.* 2017;42:5
13. Nermes M, Kantele JM, Atosuo TJ, Salminen S, Isolauri E. Interaction of orally administered *Lactobacillus rhamnosus* GG with skin and gut microbiota and humoral immunity in infants with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy.* 2010;41:370–7.
14. Ramírez-Boscá A, Navarro-López V, Martínez-Andrés A, Such J, Francés R, Horga de la Parte J, et al. Identification of bacterial DNA in the peripheral blood of patients with active psoriasis. *JAMA Dermatol.* 2015;151:670.
15. Salem, I.; Ramser, A.; Isham, N.; Ghannoum, M.A. The Gut Microbiome as a Major Regulator of the Gut-Skin Axis. *Front. Microbiol.* 2018, 9, 1459.
16. Scher JU, Ubeda C, Artacho A, Attur M, Isaac S, Reddy SM, et al. Decreased bacterial diversity characterizes the altered gut microbiota in patients with psoriatic arthritis, resembling dysbiosis in inflammatory bowel disease. *Arthritis Rheumatol.* 2014;67:128–39.
17. Song H, Yoo Y, Hwang J, Na YC, Kim HS. *Faecalibacterium prausnitzii* subspecies-level dysbiosis in the human gut microbiome underlying atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137:852–860.
18. Sokol H, Pigneur B, Watterlot L, Lakhdari O, Bermudez-Humaran LG, Gratadoux JJ, et al. *Faecalibacterium prausnitzii* is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008;105:16731–6.
19. Sridharan G., Jin UH, Lee SO, Lee K., Davidson LA., Jayaraman A., Chapkin RS, Alaniz R., Safe S. Microbiome-derived tryptophan metabolites and their aryl hydrocarbon receptor-dependent agonist and antagonist activities. *Mol Pharmacol.* 2014 May; 85(5):777-88.
20. Suzuki K, Kawamoto S, Maruya M, Fagarasan S. GALT: Organization and dynamics leading to IgA synthesis. *Adv Immunol.* 2010;107:153–85

21. Takeshita J, Grewal S, Langan SM, Mehta NN, Ogdie A, Van Voorhees AS, et al. Psoriasis and comorbid diseases: Epidemiology. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76:377–90.
22. Ursell LK, Clemente JC, Rideout JR, Gevers D, Caporaso JG, Knight R. The interpersonal and intrapersonal diversity of human-associated microbiota in key body sites. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129:1204–8.
23. Vijayashankar M, Raghunath N. Pustular psoriasis responding to probiotics – A new insight. *Our Dermatol Online.* 2012;3:326–8.
24. Watanabe, S.; Narisawa, Y.; Arase, S.; Okamoto, H.; Ikenaga, T.; Tajiri, Y.; Kumemura, M. Differences in fecal microflora between patients with atopic dermatitis and healthy control subjects. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003, 111, 587–591.