

ՀՏԴ 616.5-002-02:616.97

DOI:10.54503/0514-7484-2022-61.1-76

Միկրոբիոմի դերը կորյակային հիվանդության ախտաձագման մեջ

Ա.Պ. Թոփչյան, Ա.Ա. Քեշիշյան, Խ.Մ. Խաչիկյան

¹Երևանի Միջինար Հերացու անվան պետական բժշկական համալսարան
0025, Երևան, Կորյունի փ., 2

Բանալի բառեր. միկրոբիոմ, միկրոբիոտա, *Cutibacterium acnes*, *Cutibacterium granulosum*, *Malassezia limitata*, *Malassezia globosa*

Բնորոշումը

Միկրոբիոմի դերը կորյակային հիվանդության ախտաձագման մեջ դժվար է գերազնահատել: Միկրոբիոտան մաշկի մանրէների ամբողջականությունն է, որը սիմբիոզի մեջ է մեր օրգանիզմի հետ: Միկրոբիոմը միկրոբիոտայի գեների ամբողջականությունն է: Մարդու մաշկին բնակվում են միկրոօրգանիզմների 19 տիպ (ֆիլ) և 205 սեռ: Հիմնական տիպերն են՝ *Actinobacteris*, *Firmicutes*, *Proteobacterias*, *Bacteroides*: Հիմնական սեռերն են՝ *Staphylococcus*, *Propionbacterium*, *Corynebacterium*, *Micrococcus*, *Streptococcus*, *Acinetobacterium*, *Pseudomonomas* [3]:

Մաշկի տարբեր հատվածներում տարբեր մանրէներ են սիմբիոզում: Դեմքի մաշկին ապրում է *Propionbacterium acnes*-ը, որը 2016-ին վերանվանվեց *Cutibacterium acnes* (հայտնի է 1896-ից, այդ անվամբ հանդես է գալիս 1940-ից):

Առողջ անձանց դեմքի մաշկի մակերեսի միկրոբիոտայի հիմնական մանրէն *Staphylococcus epidermidis*-ն է, իսկ մաշկի պիլոսերացիոն համակարգի միկրոբիոտայի 90%-ը *Cutibacterium acnes*-ն է [3]:

Cutibacterium acnes-ի տիպերն են (*Phylum*) *Cutibacterium acnes subsp. acne*-ն, *Cutibacterium acnes subsp. defendens*-ը, *Cutibacterium acnes subsp. elongatum*-ը [3]:

Cutibacterium acnes-ի ենթատիպերն են I-A1-ը (համահարաբերակցվում է հանգուցիկաթարախաբշտիկային ակնեի հետ), I-A2-ը (համահարաբերակցվում է ակնեի ծանր տեսակների հետ), I-B1-ը (հավաստի համահարաբերակցություն չի արձանագրվել), I-B2-ը (համա-

հարաբերակցվում է ակնեի թեթև ընթացքի հետ), I-B3-ը (համահարաբերակցվում է ծանր ակնեի թեթև ընթացքի հետ), I-C1-ը (հավաստի համահարաբերակցություն չի արձանագրվել), [3]:

Կորյակային հիվանդությամբ հիվանդների ղեմքի մաշկի միկրոբիոտան առողջ անձանց համեմատ

Առողջ մարդկանց �ղեմքի մաշկի միկրոբիոտայի համեմատ ԿՀ-ով տառապող անձանց �ղեմքի մաշկի միկրոբիոտայում գերակշռում է *Cutibacterium acnes*-ի (մանրէների թագավորության *Actinobacteria* տիպի *Actinomycetales* դասի *Propionibacteriaceae* ընտանիքի *Cutibacterium* սեռի *Cutibacterium acnes* գրամդրական մանրէների տեսակ) քանակը (անջատվում են հաճախ ոչ միայն մաշկից, այլև ստամոքսաաղիքային ուղուց), *Cutibacterium granulosum*-ի քանակը (անջատվում են հաճախ ոչ միայն մաշկից, այլև ստամոքսաաղիքային ուղուց), *Staphylococcus epidermidis*-ի (*Staphylococcus* սեռի գրամդրական մանրէների տիպ) քանակը, *Proteobacteria*-ների (մանրէների թագավորության գրամբացասական մանրէների տիպ) քանակը, *Firmicutes*-ների (մանրէների թագավորության *Terrabacteria* դասի գերազանցապես գրամդրական մանրէների տիպ) քանակը, *Actinobacterium*-ների (մանրէների թագավորության *Terrabacteria* դասի գրամդրական մանրէների տիպ) քանակը, *Streptococcus*-ների քանակը, *Malassezia species*-ի (սնկերի թագավորություն) քանակը [3]:

***Cutibacterium acnes*-ի դերը կորյակային հիվանդության ախտաձագման մեջ**

Կորյակային հիվանդության ախտաձագման մեջ *Cutibacterium acnes*-ի դերը հանգում է պորֆիրինների, հիալուրոնատ-լիազայի (մանրէային հիալուրոնիդազա) արտադրության, մանրէների կենսաթաղանթի ստեղծման, դիացիլ-գլիցերոլ-ացիլտրանսֆերազա ֆերմենտի ակտիվության խթանման և այլն [5-7, 11,12]:

Cutibacterium acnes-ը արտադրում է պորֆիրիններ, որոնք հանգեցնում են թթվածնային պայթյունի (ԱՄՃ-ների ազդեցությամբ սինգլետային թթվածնի արտադրություն), ցիտոտոքսիկ նյութերի (պրոբոբոքային լիպիդներ, սկվալենի գերօքսիդ և այլն) քանակի ավելացման, ԻԼ-8-ի և պրոստագլանդին E2-ի արտադրության խթանման (կերատինոցիտների միջոցով) և այդպիսով բորբոքային գործընթացի ակտիվացման [12]:

Բացի դրանից, *Cutibacterium acnes*-ը արտադրում է հիալուրոնատ-լիազա, որը քայքայում է հիալուրոնաթթուն՝ էքստրացելյուլյար մատրիքսը դարձյալ հանգեցնելով պրոբոբոբոբային հետևանքների [12]:

Cutibacterium acnes-ը ճարպամագային ֆոլիկուլներում ստեղծում է մանրէների կենսաթաղանթ, որը պահպանում է մանրէները հակաբիոտիկների ազդեցությունից, ինքնուրույն պրոբոբոբոբային ազդեցության նյութեր է սինթեզում: Արդյունքում կերատինոցիտների ադիեզիան և ֆոլիկուլային հիպերկերատոզը դառնում են անվերադարձելի, իսկ ԿՀ-ի բուժումը՝ բեկանելի [6, 7, 11]:

Cutibacterium acnes-ը խթանում է դիագիլ-գլիցերոլ-ացիլտրանսֆերազա ֆերմենտի ակտիվությունը, որն էլ ավելի է վատթարացնում անդրոգեն-կախյալ սեբորեայի առկա վիճակը (ճարպարտադրության խթանում), [11]:

Cutibacterium acnes-ի պրոբոբոբոբային ազդեցությունն ապահովվում է նաև հետևյալ մեխանիզմներով՝

- կապվում է կերատինոցիտների TLR-2 և TLR-4 ընկալիչների հետ, կերատինոցիտներում ակտիվանում են MAPK և NF-kB ազդանշանային ճանապարհները, ԻԼ-1-ը, ԻԼ-6-ը, ԻԼ-8-ը, a-Ունգ-ն, GM-CSF-ն, b-դեֆենզին-2-ը, մատրիքսային մետալոպրոտեինազաները,
- սեբոցիտներում ակտիվանում են MAPK և NF-kB ազդանշանային ճանապարհները, ակտիվանում են ԻԼ-1-ը, ԻԼ-6-ը, ԻԼ-8-ը, a-Ունգ-ն, մատրիքսային մետալոպրոտեինազաները,
- մոնոցիտներում ակտիվանում են կասպազա-1 և NF-kB ճանապարհները, արտադրվում են ԻԼ-1b-ը, ԻԼ-6-ը, ԻԼ-8-ը,
- ակտիվանում են CD4+T-լիմֆոցիտները, որոնք տրանսֆորմացվում են T1-լիմֆոցիտների և T17-լիմֆոցիտների, որոնք արտադրում են T17-ԻԼներ և a-Ունգ-ն [5]:

***Cutibacterium granulosum*-ի դերը կորյակային հիվանդության դեպքում**

Կորյակային հիվանդության ախտաձագման մեջ կարևոր դեր ունի նաև *Cutibacterium granulosum*-ը, որը հաճախ է անջատվում կոմբոններում և հանգույցիկներում:

Այն ֆերմենտների արտադրության տեսակետից (լիպազաներ), որոնք քայքայում են տրիգլիցերիդները, *Cutibacterium granulosum*-ը գերազանցում է *Cutibacterium acnes*-ին: Առաջանում են բազմաթիվ ազատ ճարպաթթուներ, որոնք փոխազդում են սկվալենի հետ՝ ուժգնացնելով կոմեդոնոգենները [1]:

Cutibacterium granulosum-ը, ի տարբերություն *Cutibacterium acnes*-ի, օժտված չէ այլ ախտածին գործոններով:

***Staphylococcus epidermidis*-ի և *cutibacterium acnes*-ի անտագոնիզմը**

Staphylococcus epidermidis-ը և *Cutibacterium acnes*-ը ապրում են միասին և անջատվում են թե՛ առողջ մաշկի և թե՛ ԿՀ-ով տառապող անձանց շրջանում:

Cutibacterium acnes-ի դերը ԿՀ-ի զարգացման մեջ ուսումնասիրված է, սակայն *Staphylococcus epidermidis*-ի դերը և նրանց ու այլ հարուցիչների միջև պոտենցիալ մանրէային փոխազդեցությունները մաշկի միկրոբիոտայում՝ ոչ:

Հայտնի են այդուամենայնիվ այս երկու մանրէների փոխազդեցության որոշ հակամարտ դրվագներ: Մասնավորապես *Staphylococcus epidermidis*-ը արտադրում է սաթաթթու (ճնշում է *Cutibacterium acnes*-ի աճը), պոլիմորֆ տոքսիններ (ճնշում են *Cutibacterium acnes*-ի աճը), գեներացնում է ստաֆիլակոկային լիպոտեյխոյաթթու, որը հակաբորբոքային ակտիվություն է ցուցաբերում (կերատինոցիտների TLR-2 ընկալիչների արտահայտչականության թուլացման և miR-143-ի արտահայտչականության ուժգնացման ճանապարհով), [2]:

Քթի լորձաթաղանթի գաղութացումը *Staphylococcus aureus*-ով կորյակային հիվանդության դեպքում

Բազմաթիվ հետազոտություններում ցույց է տրված, որ, բացի *Cutibacterium acnes*-ից և *Staphylococcus epidermidis*-ից, ԿՀ-ի դեպքում մաշկը, ինչպես նաև լորձաթաղանթները գաղութացվում են նաև *Staphylococcus aureus*-ով: Ապացուցված է նաև, որ տետրացիկլինի շարքի պատրաստուկներով բուժելու դեպքում այդ գաղութացումը նվազում է, իսկ իզոտրետինոլինի կիրառման դեպքում՝ ուժգնանում [1]:

Հետազոտողների մի խումբ հայտնաբերել է, որ ԿՀ-ով հիվանդների 21,7%-ի շրջանում քթանցքները գաղութացված են *Staphylococcus aureus*-ով, որոնց մեծ մասը կայուն է տետրացիկլինի շարքի հակաբիոտիկների հանդեպ [8]:

Հետազոտողների մեկ այլ խումբ հայտնաբերել է, որ ԿՀ-ով հիվանդների 43%-ի շրջանում քթանցքները և կոկորդը գաղութացված են *Staphylococcus aureus*-ով, որոնց մեծ մասը կայուն է էրիթրոմիցինի և կլինդամիցինի նկատմամբ [4]:

***Malassezia species*-ի դերը կորյակային հիվանդության դեպքում**

ԿՀ-ի հատկապես բեկանելի ձևերի դեպքում մաշկից ավելի հաճախ են անջատվում *Malassezia Species* սնկերը (հատկապես *Malassezia limitata* և *Malassezia globosa*), որոնց արտադրած լիպազաների ակտիվությունը շուրջ 100 անգամ ավելի է, քան *Cutibacterium acnes*-ի արտադրած լիպազաներինը: Բացի այդ, *Malassezia Species*-ը հիդրոլիզի է ենթարկում մաշկային ճարպի տրիգլիցերիդները մինչև ազատ ճարպաթթուներ (հանգեցնում են հիպերկերատինիզացիայի և կոմեդոնոգենեզի) և ակտիվացնում է կերատինոցիտները և մոնոցիտները, որոնք սկսում են արտադրել պրոբոբոբային ցիտոկիններ [13, 14]:

Կորյակային հիվանդության բուժման հին և նոր հայեցակարգերը

Եթե ԿՀ-ի բուժման հին հայեցակարգի առանցքը *Cutibacterium acnes*-ի բոլոր ենթատիպերի ճնշումն էր ու ճարպագոյացման ընկճումը, ապա բուժման նոր հայեցակարգը միանգամայն այլ մոտեցում է որդեգրում: Այն է՝ ճնշել *Cutibacterium acnes*-ի միայն I-A1 (համահարաբերակցվում է հանգուցիկաթարախաբշտիկային ակնեի հետ) և I-A2 (համահարաբերակցվում է ակնեի ծանր տեսակների հետ) ենթատիպերը (մյուս ենթատիպերը, հնարավոր է, դրական դեր են կատարում այդ խնդրում), վերահսկել *Cutibacterium acnes*-ի ցիտոտոքսիկությունը, ընկճել նյութափոխանակային խախտումները, զարգացող էքսուդատիվ սթրեսը և ճարպագոյացումը, ինչպես նաև կենսաբանական թաղանթների վրա համապատասխան ազդեցություն ապահովել, կարգավորել մաշկային միկրոբիոտայի դիսբիոզը [9]:

Անհրաժեշտ է հաշվի առնել նաև *in vitro* պոտենցիալ օգտակար մանրէների նշանակությունը: Խոսքը վերաբերում է *Staphylococcus epidermidis*-ին (գլիցերոլի ֆերմենտացիա), *Streptococcus salovarius*-ին (բակտերիոցինանման սուբստանցիայի արտադրություն), *Lactococcus spec.* HY-449-ին (բակտերիոցինի արտադրություն), *Streptococcus thermophiles*-ին (ցերամիդների արտադրություն, վերականգնում է մաշկային պատնեշը), *Lactobacillus paracasei*-ին (P-սուբստանցիայի վրա ազդեցություն, հակաբոբոբային ազդեցություն), *Lactobacillus plantarum*-ին (հակամանրէային պեպտիդների արտադրություն), *Enterococcus faecalis*-ին (էնտերոցինների արտադրություն): Վերոհիշյալ բոլոր հարուցիչները ճնշում են *Cutibacterium acnes*-ի աճը և ակտիվությունը [9]:

ԿՀ-ի բուժման համակարգում հանձնարարելի են համարվում նաև, այսպես կոչված, հեռանկարային բուժման դեղամիջոցները, այն է՝ պրոբիոտիկները, պրեբիոտիկները, ֆագերը և վակցինաները [10]:

Ընդունված է 10.12.21

Роль микробиома в патогенезе угревой болезни

А.П. Топчян, А.А. Кешишян, Х.М. Хачикян

В статье представлены основные типы микроорганизмов микробиоты кожи человека, различие между микробиотами кожи лица больных с угревой болезнью и здоровых лиц.

Представлены роль в патогенезе угревой болезни таких микроорганизмов, как *Cutibacterium acnes*, *Cutibacterium granulosum*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Malassezia species*, а также антагонизм между *Staphylococcus epidermidis* и *Cutibacterium acnes* и т.д.

Предлагаются новые подходы к лечению угревой болезни, в частности применение пребиотиков, фагов и вакцин.

Role of the Microbiome in the Pathogenesis of Acne Vulgaris

A.P. Topchyan, A.A. Keshishyan, Kh.M. Khachikyan

The article presents the main types of microorganisms of the human skin microbiota, the difference between the facial skin microbiota of patients with acne and healthy individuals.

The role of such microorganisms as *Cutibacterium acnes*, *Cutibacterium granulosum*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Malassezia species* in the pathogenesis of acne, as well as antagonism between *Staphylococcus epidermidis* and *Cutibacterium acnes*, etc. are presented.

New approaches to the treatment of acne are proposed, in particular, the use of prebiotics, phages and vaccines.

Գրականություն

1. Basak P.Y., Cetin E.S., Gurses I., Ozseven A.G. The effects of systemic isotretinoin and antibiotic therapy on the microbial floras in patients with acne vulgaris. JEADV 2013, 27, 3: 332-336.
2. Christensen G. J. M., Scholz C. F. P., Enghild J. et al. Antagonism between *Staphylococcus epidermidis* and *Propionibacterium acnes* and its genomic basis. BMC Genomics, 2016, 17: 152.

3. *Cogen A. L., Nizet V., Gallo R. L.* Skin microbiota: a source of disease or defence? *Br J Dermatol*, 2008, 158; 3: 442-455.
4. *Fanelli M., Kupperman E., Lautenbach E. et al.* Antibiotics, acne, and *Staphylococcus aureus* colonization. *Arch Dermatol*, 2011, 147(8): 917-21.
5. *Graham G. M., Farrar M. D., Cruse-Sawyer J. E. et al.* Proinflammatory cytokine production by human keratinocytes stimulated with *Propionibacterium acnes* and *P. acnes* GroEL. *Brit J Dermatol*, 2004, 150, 3: 421-428.
6. *Holmberg A., Lood R., Morgelin M. et al.* Biofilm formation by *Propionibacterium acnes* is a characteristic of invasive isolates. *Comparative Study of Clin. Microbiol. Infect.*, 2009, 15(8): 787-95.
7. *Jahns A. C., Lundskog B., Ganceviciene R. et al.* An increased incidence of *Propionibacterium acnes* biofilms in acne vulgaris: a case-control study. *Br J Dermatol*, 2012, 167: 50-8.
8. *Khorvash F., Abdi F., Hessam H Kashani et al.* *Staphylococcus aureus* in acne pathogenesis: A case-control study. *North Am J Med Sci*, 2012, 4; 11: 573-576.
9. *Lee Y. B., Byun E. J., Kim H.S.* Potential Role of the Microbiome in Acne: A Comprehensive Review. *J Clin Med*, 2019, 8(7): 987.
10. *O'Neill A. M., Gallo R. L.* Host-microbiome interactions and recent progress into understanding the biology of acne vulgaris. *Microbiome*, 2018, 6: 177. <https://doi.org/10.1186/s40168-018-0558-5>
11. *Platsidaki E.* Recent advances in understanding *Propionibacterium acnes* (*Cutibacterium acnes*) in acne. 2018, 7: F1000 Faculty Rev-1953.
12. *Shu M., Kuo S. Wang Y. et al.* Porphyrin Metabolisms in Human Skin Commensal *Propionibacterium acnes* Bacteria: Potential Application to Monitor Human Radiation Risk. *Current Medicinal Chemistry*, 2013, 20, 4: 562-568.
13. *Song Y. C., Hahn H. J., Kim J. Y. et al.* Epidemiologic Study of *Malassezia* Yeasts in Acne Patients by Analysis of 26S rDNA PCR-RFLP. *Ann Dermatol*, 2011, 23(3): 321–328.
14. *Xu H., Li H.* Acne, the Skin Microbiome, and Antibiotic Treatment. *Am J Clin Dermatol*, 2019, 20(3): 335–344.