

УДК 579.262:612.79.05:611.77:616.5

[https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-8\(42\)-1042-1050](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-8(42)-1042-1050)

Єгорова Світлана Юріївна кандидат біологічних наук, доцент, доцент кафедри мікробіології, вірусології, імунології, епідеміології та медико-біологічної фізики й інформатики, Дніпровський державний медичний університет, вул. Володимира Вернадського, 9, м. Дніпро, 49044, тел.: (068) 871-17-35, <https://orcid.org/0000-0002-2456-4324>

Башмаков Дмитро Геннадійович кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри шкірних та венеричних хвороб, Дніпровський державний медичний університет, вул. Володимира Вернадського, 9, м. Дніпро, 49044, <https://orcid.org/0000-0002-0803-0920>

МІКРОБІОМ ШКІРИ ЛЮДИНИ: ФОРМУВАННЯ, РІЗНОМАНІТНІСТЬ ТА РОЛЬ У РОЗВИТКУ ХВОРОБ

Анотація. Стаття присвячена мікробіому людини, віковим змінам і топографічному різноманіттю мікробіоти шкіри. Мікробіом людини включає в себе різноманітні асоціації бактерій, архей, вірусів, мікроскопічних грибів та найпростіших, які сконцентровані у біотопах. Мікробіом розглядають як унікальний мікробний орган людини, який виконує величезну кількість фізіологічних функцій. Мікробіота шкіри забезпечує колонізаційну резистентність, стимулює лімфоїдну тканину, синтез імуноглобулінів, інтерферонів, цитокінів.

Мікробіом шкіри формується починаючи від народження, на його склад впливають спосіб пологів, мікробіота матері, навколишнє середовище. До статевого дозрівання у дітей переважають стрептококи, бактероїди та протеобактерії. Під час статевого дозрівання підвищується кількість ліпофільних мікроорганізмів: бактерій родів *Propionibacterium*, *Corynebacterium*, грибів роду *Malassezia*. З віком зменшується різноманітність бактерій, що колонізують шкіру, також зменшується чисельність бактерій родів *Lactobacillus* і *Cutibacterium*.

Більшість представників мікробіому не культивуються *in vitro*, для їх виявлення застосовують молекулярно-генетичні методи дослідження. У статті наведені дані метагеномного аналізу, проведеного в рамках проєкту «Мікробіом людини» (Національний інститут здоров'я США). Дослідження продемонструвало, що в мікробіомі шкіри здорової людини домінує один із трьох основних родів бактерій: *Cutibacterium*, *Staphylococcus*, *Corynebacterium*. Також дослідження підкреслило індивідуальну природу мікробіома шкіри. На це розмаїття впливають генетика хазяїна, стать, вік, дієта, побутові умови.

Також мікробне обсіменіння варіює залежно від ділянки шкіри (волога, суха, сальна).

Висвітлено роль мікробіомних порушень при atopічному дерматиті і акне. При atopічному дерматиті відзначають підвищення кількості *Staphylococcus aureus* на тлі зменшення кількості представників роду *Propionibacterium*, та зниження видової різноманітності мікробіому. Одним із механізмів патогенезу акне є проліферація бактерії *Cutibacterium acnes* філотип IA1.

Ключові слова: мікробіом, симбіоз, дисбаланс мікробіоти.

Yehorova Svitlana Yuryivna PhD in Biology, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Microbiology, virology, immunology, epidemiology and Biomedical physics and informatics, Dnipro State Medical University, Volodymyra Vernadskyi St., 9, Dnipro, 49044, tel.: (068) 871-17-35, <https://orcid.org/0000-0002-2456-4324>

Bashmakov Dnytro Gennadiyovych PhD in Medicine, Associate Professor, Associate Professor of the Department of skin and venereal diseases, Dnipro State Medical University, Volodymyra Vernadskyi St., 9, Dnipro, 49044, <https://orcid.org/0000-0002-0803-0920>

HUMAN SKIN MICROBIOME: FORMATION, DIVERSITY AND ROLE IN DISEASE DEVELOPMENT

Abstract. The article is devoted to the human microbiome, age-related changes and topographical diversity of the skin microbiota. The human microbiome includes diverse associations of bacteria, archaea, viruses, microscopic fungi, and protozoa that are concentrated in biotopes. The microbiome is considered a unique human microbial organ that performs a huge number of physiological functions. Skin microbiota provides colonization resistance, stimulates lymphoid tissue, synthesis of immunoglobulins, interferons, and cytokines.

The microbiome of the skin is formed starting from birth, its composition is depends on the type of childbirth, influenced by the microbiota of the mother, and the environment. Before puberty, streptococci, bacteroides, and proteobacteria predominate in children. During puberty, the number of lipophilic microorganisms increases: bacteria of the genus *Propionibacterium*, *Corynebacterium*, fungi *Malassezia*. With age, the variety of bacteria that colonize the skin decreases, as well as the number of bacteria of the genera *Lactobacillus* and *Cutibacterium*.

Most representatives of the microbiome are not cultivated *in vitro*, molecular genetic research methods are used to identify them. The article presents data from a metagenomic analysis the "Human Microbiome" project (US National Institutes of Health). The study demonstrated that the microbiome of the skin of a healthy person

is dominated by one of the three main genera of bacteria: *Cutibacterium*, *Staphylococcus*, *Corynebacterium*. The study also highlighted the individual nature of the skin microbiome. This diversity is influenced by the host's genetics, sex, age, diet, and living conditions. Also, microbiome varies depending on the skin area (moist, dry, oily).

The role of microbiome disorders in atopic dermatitis and acne is highlighted. In atopic dermatitis, an increase in the number of *Staphylococcus aureus* is noted against the background of a decrease in the number of representatives of the genus *Propionibacterium*, and a decrease in the species diversity of the microbiome. One of the mechanisms of acne pathogenesis is the proliferation of *Cutibacterium acnes* phylotype IA1.

Keywords: microbiome, symbiosis, microbiome imbalance.

Постановка проблеми. Мікробіом людини включає в себе різноманітні асоціації бактерій, архей, вірусів, мікроскопічних грибів та найпростіших, які сконцентровані у біотопах (середовищах проживання). Кожен біотоп (наприклад, шкіра, ротова порожнина, кишечник) містить власні унікальні специфічні комплекси симбіотичних (від грецьк. *symbiosis* – спільне життя) мікроорганізмів. Термін «мікробіом» прийшов на зміну терміну «нормальна мікрофлора», тому що він є точнішим.

Симбіоз людини та її мікробіому є надзвичайно корисним для обох сторін. Організм людини є домом для мільйонів мікроорганізмів, а мікробіом забезпечує колонізаційну резистентність (захищає нас від вторгнення патогенних мікроорганізмів), бере участь у травленні, синтезує вітаміни, стимулює імунну систему, нейтралізує токсини. Кількість клітин мікробіома значно перевищує кількість клітин тіла людини (на 2–3 порядки). Тому мікробіом розглядають як унікальний мікробний орган людини, який сформувався внаслідок тривалої спільної еволюції людини з мікробним співтовариством [1].

Шкіра є найбільшим органом людського тіла і фізичним бар'єром, який перешкоджає вторгненню чужорідних агентів у внутрішнє середовище організму. Також шкіра забезпечує механічний захист за рахунок десквамації епідермісу, протимікробну дію мають молочна кислота поту і жирні кислоти секрету сальних залоз. Кисле та сухе середовище, бідне на поживні речовини, перешкоджає надмірному розмноженню мікроорганізмів. Проте шкірні покриви колонізовані симбіотичними мікроорганізмами, які відіграють важливу роль у захисті від вторгнення патогенів та у формуванні імунної системи. За обставин, коли бар'єрна функція шкіри порушена, або відсутній баланс між симбіотичними та патогенними мікроорганізмами, можуть виникнути захворювання шкіри або навіть системні захворювання.

Аналіз останніх досліджень і публікацій. Питанням складу і функціональної активності мікробіоти людини присвячено роботи таких

українських учених, як В.П. Широбокова, Д.С. Янковського, Г.С. Димент [1]. Особлива увага приділяється місцю мікробіомних порушень (дисбіозів) в етіології захворювань людини та сучасним підходам до оздоровлення мікробіому.

У складі мікробіому людини виявлено близько 10 000 видів бактерій і архей, більшість яких не культивуються *in vitro*, і які були виявлені тільки з використанням молекулярно-генетичних методів дослідження. Традиційно для дослідження мікробіоти шкіри використовували культуральний метод, але на сучасному етапі застосовують нові високопродуктивні технології: секвенування ДНК, піросиквенування, секвенування за методом Solexa («Illumina»). Це дозволяє проводити таксономічний аналіз, дослідження набору мікробних генів та ідентифікацію не тільки бактерій, але й інших груп мікроорганізмів. Сьогодні ці методи значно потіснили класичні трудомісткі та недостатньо результативні підходи, засновані на культивуванні мікробних клітин, і дозволяють проводити аналіз складних характеристик мікробіому [2].

Чисельні статті присвячені мікробіому при захворюваннях шкіри. Цікаві дослідження присвячені видовому складу мікробіому при atopічному дерматиті. Існують дані про підвищення кількості *Staphylococcus aureus* на тлі зменшення кількості представників роду *Propionibacterium*. Також дослідники відзначають зменшення різноманітності мікробіома. Знижена видова різноманітність та підвищення кількості окремих видів бактерій (у даному випадку *Staphylococcus aureus*) є проявом дисбіозу. На тлі порушення бар'єрної функції шкіри розвиваються вторинні стафілококові і стрептококові інфекції [3, 4, 5].

За останні роки накопичені переконливі докази участі бактерії-коменсала *Cutibacterium acnes* у розвитку акне. Згідно з сучасними уявленнями, втрата балансу між філотипами *Cutibacterium acnes* та зміна мікробіоти шкіри відіграють певну роль у розвитку акне [5, 6, 7].

Мета статті – охарактеризувати роль мікробіому шкіри в підтримці здоров'я людини і розвитку захворювань.

Виклад основного матеріалу. Мікробіом людини формується під час онтогенезу, починаючи від народження, на його склад впливають генетика хазяїна, дієта, навколишнє середовище, стать, вік. Внутрішньоутробно шкіра плода стерильна, але колонізація відбувається відразу після народження. При народженні дитини відбувається колонізація мікроорганізмами пологових шляхів матері, молозива та навколишнього середовища. Відомо, що у немовлят, народжених вагінально, домінують цукролітичні бактерії родів *Lactobacillus* і *Bifidobacterium*. У дітей, народжених за допомогою кесаревого розтину, у перші дні після народження мікробіом подібний на мікробіоту поверхні шкіри їх матері (домінують бактерії родів *Staphylococcus*, *Corynebacterium* і *Propionibacterium*). Тобто мікробна колонізація біотопів новонародженого перебуває спочатку під впливом мікрофлори, отриманої від

матері, потім відбувається процес її розвитку і дозрівання. Зміни відбуваються у зв'язку із введенням твердої їжі, мікробіом розвиває здатність отримувати енергію зі складних вуглеводів, брати участь у синтезі вітамінів, полісахаридів. Мікробіота кишечника стабілізується приблизно до 3 років. Мікробіота шкіри, навпаки, змінюється під час статевого дозрівання.

Мікробіом шкіри дитини розвивається під впливом факторів навколишнього середовища. Середовище стимулює ріст одних бактерій і обмежує ріст інших. Шкіра немовлят більш зволожена, ніж шкіра дорослих, і мікробіом шкіри новонароджених нагадує мікробіом вологих ділянок шкіри дорослих. Переважають тут Firmicutes, за ними йдуть актинобактерії, протеобактерії і бактероїди. До статевого дозрівання у дітей переважають стрептококи, бактероїди та протеобактерії. Вік впливає на сальну секрецію, рівень рН, зволоження, і таким чином, на мікробіоту. Підвищення рівня гормонів стимулює сальні залози виробляти додаткову кількість шкірного сала. Це сприяє розмноженню ліпофільних мікроорганізмів: бактерій родів *Propionibacterium*, *Corynebacterium*, грибів роду *Malassezia*. Під час статевого дозрівання зміни у виробленні шкірного сала корелюють з рівнем ліпофільних бактерій на шкірі.

Колонізація мікроорганізмами обумовлена екологією поверхні шкіри, яка змінюється залежно від ендогенних факторів господаря та екзогенних факторів навколишнього середовища (гени, стать, вік, дієта, забруднення повітря, вплив ультрафіолетового світла тощо).

У літературі є повідомлення про те, що у чоловіків частіше виділяють представників родів *Streptococcus*, *Acinetobacter*, у жінок – представників роду *Bacillus*. Це пояснюється фізіологічними та анатомічними відмінностями, такими як піт, сальна секреція, вироблення гормонів.

Значні зміни складу мікробіому відзначаються в літньому віці. Різноманітність бактерій, що колонізують шкіру, зменшується з віком, також зменшується чисельність бактерій родів *Lactobacillus* і *Cutibacterium*. Також, старіння шкіри впливає на колонізацію патогенів і може сповільнювати загоєння ран [8]. Велику роль у цьому процесі відіграють зміни способу життя, дієти і частіше використання лікарських препаратів.

Існує тісний функціональний зв'язок імунної системи та мікробіоти. Мікробіом приймає активну участь у формуванні імунобіологічних реакцій, стимулює лімфоїдний апарат, синтез імуноглобулінів, інтерферонів, цитокінів, збільшує кількість пропердину та комплементу, сприяє зменшенню проникливості тканинних бар'єрів для токсичних продуктів патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів. Імуностимулювальну функцію симбіотичних мікроорганізмів пов'язують з тейхоевими кислотами клітинних стінок грампозитивних бактерій, переважно типів Firmicutes і Actinobacteria та ліпополісахаридом грамнегативних бактерій.

Кератиноцити контактують з мікроорганізмами, що колонізують поверхню шкіри, через Toll-подібні рецептори (TLR) і рецептори манози. Активація кератиноцитів ініціює вроджену імунну відповідь, що призводить до секреції антимікробних пептидів, цитокінів і хемокинів. Було продемонстровано, що сапрофітна бактерія *Staphylococcus epidermidis* модулює вроджену імунну відповідь господаря. Фенолорозчинні модуліни, що продукуються *S. epidermidis*, можуть пригнічувати умовно-патогенні бактерії, такі як *S. aureus* і стрептококи групи А [2]. Крім того, *S. epidermidis* запускає експресію антимікробних пептидів кератиноцитами.

В рамках глобального міждисциплінарного проєкту «Мікробіом людини» (проєкт розпочав Національний інститут здоров'я США у 2007 році) визначали склад мікробіоти великої когорти здорових людей. Мета проєкта – охарактеризувати мікробіоту людини та її роль у здоров'ї шляхом вивчення мікробного різноманіття 250 здорових добровольців. Для дослідження відбирали зразки на різних ділянках шкіри, також зразки ротової порожнини, носа, вагінальні зразки, фекальні проби. Був проведений метагеномний аналіз для з'ясування повного набору мікробних генів та їх функцій. Виявили, що навіть здорові люди значно відрізняються за складом мікроорганізмів, які заселяють такі біотопи, як шкіра, кишечник, піхва. На це розмаїття впливають генетика хазяїна, стать, вік, особливості харчування, побутові умови [9].

Молекулярно-генетичні підходи до характеристики мікробного різноманіття змінили наше уявлення про мікробіом шкіри, і поставили багато питань про взаємозв'язок між макроорганізмом і мікробіомом, і його значення для захворювань шкіри.

Дослідження продемонструвало, що в здоровій шкірі людини домінує один із трьох основних родів бактерій: *Cutibacterium* (раніше *Propionibacterium*), *Staphylococcus*, *Corynebacterium*. Також дослідження підкреслило індивідуальну природу мікробіома шкіри, кожен донор мав унікальні мікробні сигнатури. Склад мікробіоти шкіри більше залежить від місця, ніж від окремої людини. Кількісний і якісний склад мікробіоти шкіри відрізняються в різних частинах тіла, залежно від ділянки шкіри (волога ділянка чи суха, або з великою кількістю сальних залоз). Ділянки жирної шкіри мають високу кислотність і колонізовані бактеріями, які продукують ліпази та можуть виживати в анаеробних умовах (*Cutibacterium spp.*, *Corynebacterium minutissimum*). Вологі ділянки шкіри є помірно кислим середовищем, з вищими температурами. На вологих ділянках (пахвова ямка, ліктьова ямка) присутні у великій кількості стафілококи (особливо коагулазонегативні) і коринебактерії. Ділянки сухої шкіри мають найнижчу кількість мікроорганізмів, але характеризуються бактеріальним розмаїттям. На сухих ділянках (обличчя, передпліччя) переважають протеобактерії. Кількість бактеріальних клітин на квадратний сантиметр поверхні шкіри також дуже різниться – на сухих ділянках складає 10^2 КУО/см², а на вологих – 10^6 - 10^7 КУО/см².

Компонентами мікробіому шкіри також є віруси (віром) та мікроскопічні грибки (мікобіом). Одними з основних компонентів вірому є бактеріофаги, особливо ті, що інфікують *Cutibacterium spp.*, *Corynebacterium spp.*, *Staphylococcus spp.* Колонізація еукаріотичними ДНК-вірусами специфічна для окремої людини, а не для анатомічної ділянки.

Гриби роду *Malassezia* переважають на основних ділянках тіла та рук, тоді як ділянки стоп колонізовані більш різноманітною комбінацією *Malassezia spp.*, *Aspergillus spp.*, *Cryptococcus spp.*, *Rhodotorula spp.*, *Epicoccum spp.* та інші [2].

Мікробіом динамічно реагує на зміни, що відбуваються в організмі людини протягом життя, а також на зовнішній вплив. Цілий ряд факторів може завдати шкоди мікробіому: нездорове харчування, шкідливі звички, екологічне неблагополуччя, неконтрольоване застосування медичних препаратів, санітарно-гігієнічні умови, сильні емоційні впливи.

Широко обговорюється роль порушень мікробіоти у розвитку захворювань шкіри. Відомо, що патогенез акне багатофакторний, один із механізмів патогенезу – проліферація бактерії *Cutibacterium acnes*. Це грампозитивна паличкоподібна анаеробна бактерія, вона є надзвичайно поширеним мікроорганізмом у мікробіоті здорових людей. Раніше ця бактерія належала до роду *Propionibacteria*, виду *Propionibacterium acnes* (назва роду відображає здатність цих бактерій утворювати пропіонову кислоту). Але систематика і таксономія мікроорганізмів розвиваються, філогенетична спорідненість визначається за схожістю генетичних структур мікроорганізмів, що призвело до нової таксономічної класифікації, був виділений окремий рід *Cutibacterium*.

Геном *C. acnes* кодує імуногенні фактори, включаючи білки клітинної поверхні з адгезивними властивостями та порфірини. Повне секвенування геному також виявило численні гени, що кодують ферменти ліпази, які руйнують ліпіди шкірного сала. *C. acnes* гідролізує тригліцериди, присутні в шкірному салі, вивільняючи жирні кислоти на шкіру, це, можливо, сприяє колонізації сальних залоз.

Також на підставі геномних досліджень виділено 6 філотипів *Cutibacterium acnes*. Встановлено, що філотип IA1 переважає в запальному мікросередовищі, він має фактори вірулентності, що забезпечують адгезію бактерій та утворення біоплівки. Дослідження сучасних авторів вказують, що втрата балансу між філотипами *Cutibacterium acnes*, зміна мікробіоти відіграють певну роль у розвитку акне.

На думку сучасних авторів, індивідуальність мікробіому кожної людини і його таксономічне різноманіття не дозволяють робити висновки про оздоровлення мікробіому збільшенням в його складі корисних бактерій; основну увагу слід акцентувати на створення в біотопі умов, що сприяють відновленню природної мікробіоти, склад якої є індивідуальним для кожної людини [1].

Висновки. Таким чином, мікробіом відіграє вагомую роль у підтриманні здоров'я людини. Незважаючи на велику увагу дослідників до питання функції мікробіоти шкіри, залишається багато питань щодо ролі мікроорганізмів шкіри для підтримки здоров'я, а також участі у розвитку захворювання. Секвенування геному мікроорганізмів для аналізу їх функціонального потенціалу перспективні для визначення потенційної ролі в прогресуванні захворювання. Перспективу практичного застосування також мають функціональні дослідження для розробки засобів профілактики мікробіомних порушень.

Література:

1. Янковський Д.С. Мікробіом у фізіології людини / Д.С. Янковський, В.П. Широбоков, Г.С. Димент // Інфекційні хвороби. – 2018. – №3. – С. 5-17.
2. Byrd A.L., Belkaid Y., Segre J.A. The human skin microbiom. *Nature Reviews Microbiology*. 2018. N 16. P. 143-155. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2017.157>
3. Bjerre R.D., Holm J.B., Palleja A., Soberg J., Skov L., Johansen J.D. Skin dysbiosis in the microbiome in atopic dermatitis is site-specific and involves bacteria, fungus and virus. *BMC Microbiol*. 2021. 21(1):256. doi: 10.1186/s12866-021-02302-2.
4. Tao R., Li R., Wang R. Dysbiosis of skin mycobiome in atopic dermatitis. *Mycoses*. 2022. 65(3):285-293. doi: 10.1111/myc.13402.
5. Lee H.J., Kim M. Skin Barrier Function and the Microbiome. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022. 23(21):13071. doi: 10.3390/ijms232113071
6. Omer H., McDowell A. & Alexeyev O. A. Understanding the role of *Propionibacterium acnes* in acne vulgaris: The critical importance of skin sampling methodologies. *Clin. Dermatol*. 2017. N 35. P. 118–129.
7. Kang D., Shi B., Erfe M.C., Craft N., Li H. Vitamin B12 modulates the transcriptome of the skin microbiota in acne pathogenesis. *Sci. Transl Med*. 2015 7, (293):293ra103 doi: 10.1126/scitranslmed.aab2009
8. Smythe P., Wilkinson H.N. The Skin Microbiome: Current Landscape and Future Opportunities. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023. 24(4):3950. <https://doi.org/10.3390/ijms24043950>
9. Santiago-Rodriguez T.M., Le François B., Macklaim J.M., Doukhanine E., Hollister E.B. The Skin Microbiome: Current Techniques, Challenges, and Future Directions. *Microorganism*. 2023. 11:1222. <https://doi.org/10.3390/microorganisms11051222>

References:

1. Yankovskiy, D.S., Shyrobokov, V.P., & Dymet, H.S. (2018). Mikrobiom u fiziologii ludyny [Microbiome in human physiology]. *Infekcijnii xvoroby – Infectious diseases*, 3, 5-17 [in Ukrainian].
2. Byrd, A.L., Belkaid, Y., Segre, J.A. (2018). The human skin microbiom. *Nature Reviews Microbiology*, 16, 143-155. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2017.157>
3. Bjerre, R.D., Holm, J.B., Palleja, A., Soberg, J., Skov, L., Johansen, J.D. (2021). Skin dysbiosis in the microbiome in atopic dermatitis is site-specific and involves bacteria, fungus and virus. *BMC Microbiol*, 21(1):256. doi: 10.1186/s12866-021-02302-2.
4. Tao, R., Li, R., Wang, R. (2022). Dysbiosis of skin mycobiome in atopic dermatitis. *Mycoses*. 65(3):285-293. doi: 10.1111/myc.13402.

5. Lee H.J., Kim M. (2022). Skin Barrier Function and the Microbiome. *International Journal of Molecular Sciences*. 23(21):13071. doi: 10.3390/ijms232113071

6. Omer, H., McDowell, A. & Alexeyev, O. A. (2017). Understanding the role of *Propionibacterium acnes* in acne vulgaris: The critical importance of skin sampling methodologies. *Clin. Dermatol*, 35, 118–129.

7. Kang, D., Shi B., Erfe, M.C., Craft, N., Li, H. (2015). Vitamin B12 modulates the transcriptome of the skin microbiota in acne pathogenesis. *Sci. Transl Med.* 7, (293):293ra103 doi: 10.1126/scitranslmed.aab2009

8. Smythe, P., Wilkinson, H.N. (2023). The Skin Microbiome: Current Landscape and Future Opportunities. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(4). 3950; <https://doi.org/10.3390/ijms24043950>

9. Santiago-Rodriguez, T.M., Le François, B., Macklaim, J.M., Doukhanine, E., Hollister, E.B. (2023). The Skin Microbiome: Current Techniques, Challenges, and Future Directions. *Microorganisms*, 11, 1222. <https://doi.org/10.3390/microorganisms11051222>