

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ КОМБИНИРОВАННОГО ПРИМЕНЕНИЯ ИЗОТРЕТИНОИНА И ШИРОКОПОЛОСНОГО НЕКОГЕРЕНТНОГО СВЕТА НА КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ И КАЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ МИКРОБИОТЫ КОЖИ ЛИЦА У ПАЦИЕНТОВ С РОЗАЦЕА

Е.В. АГАФОНОВА, М.А. АВАГУМЯН

ФГБУ «Объединенная больница с поликлиникой» УДПРФ,
Мичуринский проспект, д. 6/1, Москва, 119285, Россия
ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ,
ул. Маршала Тимошенко д.19, с.1А, 121359, Москва, Россия

Аннотация. Проведенные ранее исследования показали, что при розацеа наблюдается аномальная активность врожденного иммунитета кожи и повышенная экспрессия *TLR2* рецепторов в сравнении со здоровыми людьми, что может объяснять усиленные воспалительные реакции на внешние раздражители. Согласно последним данным, именно изменение количественного и качественного состава микробиоты кожи активизирует *TLR* с развитием воспаления. В этой связи перспективным является изучение микрофлоры кожи больных розацеа в зависимости от подтипа, когда даже при эритематозно-телеангиэктатическом подтипе отмечается субклиническое воспаление. *Цель исследования:* изучить качественный и количественный состав микробиоты кожи больных в зависимости от подтипов розацеа, оценить эффективность комбинированной терапии при различных подтипах. *Материалы и методы исследования.* Под нашим наблюдением находилось 30 пациентов, которые были распределены на 3 группы в зависимости от клинической картины (подтипы розацеа). На первом этапе изучались особенности качественного и количественного состава микробиоты кожи лица в зависимости от подтипа дерматоза. На втором этапе всем пациентам проводилась терапия низкими дозами изотретиноина (8 мг в сутки в режиме приема через день) на протяжении 6 месяцев и широкополосным некогерентным светом (длина волны 440-950 нм) 1 раз в три недели, курсом 4-6 процедур. *Результаты исследования.* При всех подтипах розацеа, наблюдались отклонения качественного и количественного состава микробиоты. При эритематозно-телеангиэктатическом подтипе выявленные девиации были за счет уменьшения количества таких резидентных микроорганизмов как, *Bacillus Cereus*, *Clostridium histolyticum*, *Clostridium ramosum*, *Clostridium difficile*, *Rodococcus spp*, *Peptostreptococcus anaerobius*, *Propionibacterium acnes* и увеличения *Staphylococcus spp*, *Candida spp*, в то время как при папуло-пустулезном подтипе и сочетании подтипов, количество всех вышеперечисленных микроорганизмов было значительно увеличено относительно показателей нормы. Характерным являлось увеличение *Propionibacterium acnes* в сравнении со сниженным количеством этих микроорганизмов при эритематозно-телеангиэктатическом подтипе. На фоне проводимого лечения отмечалась положительная динамика изменения микробного состава кожи больных при всех подтипах розацеа

Ключевые слова: розацеа, подтипы розацеа, микробиота кожи, низкие дозы изотретиноина, широкополосный некогерентный свет.

ESTIMATION OF THE EFFECT OF COMBINED APPLICATION OF ISOTRETINOIN AND BROADBAND UNCOORENT LIGHT ON QUANTITATIVE AND QUALITATIVE COMPOSITION OF MICROBIOTES OF FACE SKIN IN PATIENTS WITH ROSACEA

E.V. AGAFONOVA, M.A. AVAGUMYN

Central Hospital with a Polyclinic Department of Presidential Affairs,
Michurinskiy prospect 6/1, Moscow, 119285, Russia
Central State Medical Academy of Department of President Affairs
st. of Marshal Timoshenko, 19/1A, Moscow, 121359, Russia

Abstract. Recent findings have shown that the rosacea in the patients present abnormal activation of innate immune and express higher amount of *TLR2* than healthy subjects indicating a possible explanation for the enhanced inflammatory responses to external stimuli. According to the latest data, the changes in quantitative composition of microorganisms are the main causes of *TLR* activation with further development of inflammation. In this connection the perspective way is to study of the skin microflora of patients with rosacea depending on the subtype, when subclinical inflammation is observed even in the erythematotelangiectatic subtype. *Research purpose* is to study the qualitative and quantitative composition of the microbiota of the skin of patients depending on the rosacea subtypes and to evaluate the effectiveness of combination therapy in different sub-

types. *Subjects and Method:* Under our supervision there were 30 patients that were divided into 3 groups depending on the clinical signs (rosacea subtypes). At the first stage, features of the qualitative and quantitative composition of the facial skin microbiota were studied depending on the subtype of dermatosis. At the second stage, all patients were treated with low doses of isotretinoin (8 mg per 24 hours once in 2 days) within 6 month period and broadband incoherent light (wavelength 440-950 nm) once in 3 weeks, with the course of 4-6 procedures. *Results:* There were deviations of the qualitative and quantitative composition of microbiota in all rosacea subtypes. The ETS (erythematotelangiectatic subtype) showed the deviations due to the decrease of such resident microorganisms as: *Bacillus Cereus*, *Clostridium hystolyticum*, *Clostridium ramosum*, *Clostridium difficile*, *Rodococcus* spp, *Peptostreptococcus anaerobius*, *Propionibacterium acnes* and the increase of *Staphylococcus* spp, *Candida* sp, at the same time the PPS (papulopustular subtype) and the combination of the subtypes revealed the dramatic rise of all the above mentioned microorganisms relatively to the indications of the norm. The increase of population of *Propionibacterium acnes* in comparison with a reduced population of these microorganisms in patients with ETS was specifically. On the background of the treatment, there was a positive change in the microbial composition of the skin of patients with all subtypes of rosacea.

Key words: rosacea, subtypes of rosacea, skin microbiota, low doses of isotretinoin, broadband incoherent light.

Актуальность проблемы. Кожа является самым крупным органом человеческого тела, первым барьером при взаимодействии с окружающей средой и выполняет защитную функцию от физических факторов, патогенных организмов и токсических веществ. Комплексные микробные популяции, колонизирующие человеческий организм, образуют человеческий микробиом [3].

С бактериологической точки зрения, кожа может считаться культуральной средой, при этом состав микробиоты достаточно постоянен, но в тоже время и индивидуален и зависит от генетики, диеты, образа жизни и окружающей среды человека [4]. С макроскопической точки зрения, кожа представляет собой сложный рельеф с множеством складок и отличающимися физико-химическими свойствами, поэтому в различных зонах кожи состав микробиоты будет варьировать [5]. Каждое микробное сообщество имеет свою предпочтительную среду обитания (биологическую нишу) на коже. К примеру, в складках, где повышена влажность, преобладают *Staphylococcus* и *Corynebacteria* [6]. На участках кожи с повышенной сальностью: лоб, нос - наблюдаются в большинстве липофильные виды, такие как *Propionibacteria*, которые являются анаэробами [7, 8]. На сухих участках кожи основными представителями микробиома являются *Staphylococcus*, *Propionibacterium*, *Micrococcus*, *Corynebacterium*, *Enhydrobacter* и *Streptococcus* [9].

Микробиота кожи включает в себя две группы микроорганизмов: резидентные, которые являются относительно постоянными и обнаруживаются в норме. Данные микроорганизмы считаются комменсальными. Другая группа – транзиторные (факультативные) микроорганизмы, которые, как правило, попадают на кожу из окружающей среды и персистируют на ней от нескольких часов до нескольких дней. При нормальных условиях обе группы непатогены [11]. Следует отметить, что на сегодняшний день всего было выявлено 200 действительно патогенных для кожи микроорганизмов. Остальные должны быть рассмотрены как комменсальные или факультативные [12].

Недавние исследования показали, что у здорового человека микробиота достаточно постоянна, несмотря на внешние воздействия [13]. Выделяют 4 основных семейства бактерий: *Actinobacteria*, *Firmicutes*, *Proteobacteria* and *Bacteroides*. Самыми распространенными представителями являются *Corynebacteria*, *Propionibacteria* и стафилококки [14]. Хотя исследования микробиоты до настоящего времени в основном были сосредоточены на выявлении бактерий, важно помнить о многих других типах организмов, которые также обитают на коже. Некоторые методы начали идентифицировать такие микроорганизмы как *Malassezia* – дрожжеподобные грибы. На сегодняшний день вирусы являются наименее изученными членами микробиоты кожи [15].

В последнее время выдвигаются теории о роли микробов различных микробиот (кожи, желудочно-кишечного тракта) в развитии розацеа, но на данный момент четкой связи между специфической микробной колонизацией и заболеванием не выявлено. Ни один из микроорганизмов, таких *Helicobacter pylori*, *Demodex folliculorum*, *Staphylococcus epidermidis*, и *Chlamydia pneumonia* не являются причиной, вызывающей розацеа. Вероятно, речь должна идти о совокупности микроорганизмов и их взаимосвязи, а не отдельной популяции [16].

Существует сбалансированное взаимодействие между хозяином и резидентными или транзиторными бактериальными популяциями. На этот баланс постоянно влияют внутренние и внешние факторы, которые могут изменять состав микробиоты кожи, а следовательно ее защитную барьерную функцию, что может усугублять течение заболевания [17].

Состав микробиоты кожи в сочетании с нормальным функционированием эпидермального защитного барьера имеют решающее значение для адекватной работы иммунной системы кожи и способности обнаруживать потенциально опасные инфекции, повреждения и т.д. [18]. *Toll-подобные рецепто-*

ры (*TLR*) представляют собой один из врожденных механизмов антимикробной защиты, благодаря которому иммунная система способна распознавать конкретные пептиды различных инфекционных агентов [1, 2, 19]. С другой стороны, после обнаружения специфического состава микроорганизмов кожи по средствам *TLR*, эпидермальные клетки Лангерганса могут запускать *Th17* клеточный ответ, который, в свою очередь, будет контролировать секрецию *AMP* (антимикробных пептидов) кератиноцитами [20]. Таким образом, помимо врожденного иммунного ответа, эпидермальные клетки имеют способность вовлекать адаптивную иммунную систему, тем самым создавая сложную взаимосвязь врожденного и адаптивного иммунитета [21].

Проведенные исследования показали, что при розацеа наблюдается аномальная активность врожденного иммунитета кожи, в том числе, повышенная экспрессия *TLR2* рецепторов в сравнении со здоровыми людьми, что может объяснять усиленные воспалительные реакции на внешние раздражители [22]. В свою очередь, экспрессия *TLR2* может привести к повышенной выработке противомикробных пептидов - кателицидина и сериновой протеазы – *калликреина (KLK5)*, которые согласно последним данным, играют ведущую роль в патогенезе розацеа [22].

В этой связи перспективным является дальнейшее изучение качественного и количественного состава микрофлоры кожи больных розацеа особенно в свете актуализации классификации и разработки новых методов лечения.

Материалы и методы исследования. Целью исследования стало изучение особенностей качественного и количественного состава микробиоты кожи больных розацеа в зависимости от подтипов и оценка эффективности комбинированной терапии, включающей низкие дозы изотретиноина и фототерапию широкополосным некогерентным светом.

Под нашим наблюдением находились 30 пациентов, которые в зависимости от подтипа розацеа были разделены на 3 группы: 1 группа ($n=10$) – пациенты с *эритематозно-телеангиэктатическим подтипом* (ЭТПР), 2 группа ($n=10$) – пациенты с *папуло-пустулезным подтипом* (ПППР) и 3 группа ($n=10$) – пациенты с сочетанием данных подтипов (ЭТПР+ПППР). На первом этапе изучались особенности качественного и количественного состава микробиоты кожи лица в зависимости от подтипа дерматоза. Сравнение полученных результатов проводилось относительно показателей 10 практически здоровых добровольцев. На втором этапе проводилась сравнительная оценка влияния комбинированной терапии низкими дозами изотретиноина и фототерапии на качественный и количественный состав микробиоты кожи.

У всех пациентов до и после лечения был проведен соскоб кожи с последующим анализом по методу хромато-масс-спектрометрии микробных маркеров резидентной и транзитной флоры кожи с помощью хромато-масс-спектрометра *AT 5973* (газовый хроматограф с массселективным детектором серийного выпуска (регистрационное удостоверение МЗ РФ №2001/978).

На втором этапе всем пациентам проводилась терапия низкими дозами изотретиноина (8 мг в сутки в режиме приема через день) на протяжении 6 месяцев и широкополосным некогерентным светом (длина волны 440-950 нм) с помощью аппарата *Harmony XL AFT VP 540* (440- 950 нм), регистрационный номер *ISO 13485: 2012*) 1 раз в три недели, курсом 4-6 процедур. Параметры воздействия: Флюенс – 18-19 Дж/см², импульс – 12-15 мсек.

Анализ и обработка, полученного фактического материала проводились на персональном компьютере с использованием пакета программ *STATISTICA 6.0* и *BMDP* для *IBMPC* с применением стандартных методов математической статистики для медицинских исследований: рассчитывалась средняя арифметическая, квадратическое отклонение, достоверность различий.

Результаты и их обсуждение. В результате исследования были выявлены достоверно значимые отклонения в качественном и количественном составе микробиоты в зависимости от подтипа (рис. 1-3).

В результате исследования при ЭТПР наблюдались выраженные девиации за счет уменьшения количества таких резидентных микроорганизмов как, *Bacillus Cereus*, *Clostridium hystolyticum*, *Clostridium ramosum*, *Clostridium difficile*, *Rodococcus spp*, *Peptostreptococcus anaerobius*, *Propionibacterium acnes* и увеличения *Staphylococcus spp*, *Candida spp*.

Данные отклонения показателей могут свидетельствовать об имеющемся сбое в работе адаптивного иммунитета уже при ЭТПР, когда в клинической картине преобладают сосудистые элементы сыпи, а воспаление носит субклинический характер.

При ПППР наблюдались девиации в основном за счет увеличения количества всех резидентных микроорганизмов: *Bacillus Cereus*, *Clostridium hystolyticum*, *Clostridium difficile*, *Rodococcus spp*, *Staphylococcus spp*, *Candida spp.*, *Clostridium ramosum*, *Peptostreptococcus anaerobius* и *Propionibacterium acnes*. Эти данные свидетельствуют о более выраженных изменениях в составе микробиоты в сравнении с ЭТПР. Так же было выявлено увеличение количества *Propionibacterium acnes* при ПППР в отличие от 0 значения при ЭТПР, что, по-видимому, обусловлено наличием папуло-пустулезных высыпаний, характерных для данного подтипа.

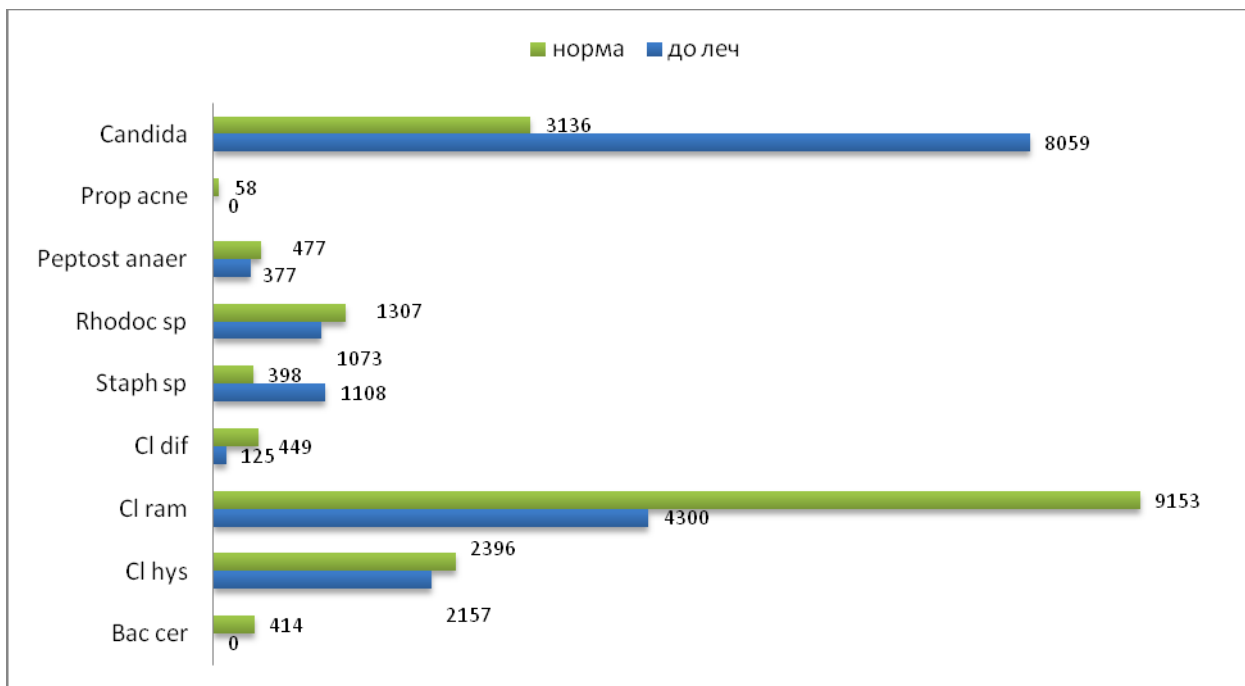


Рис. 1. Анализ состава микробиоты кожи лица у пациентов с эритематозно-телеангиэктатическим подтипом розацеа (показатели в клеток/г *10⁵)

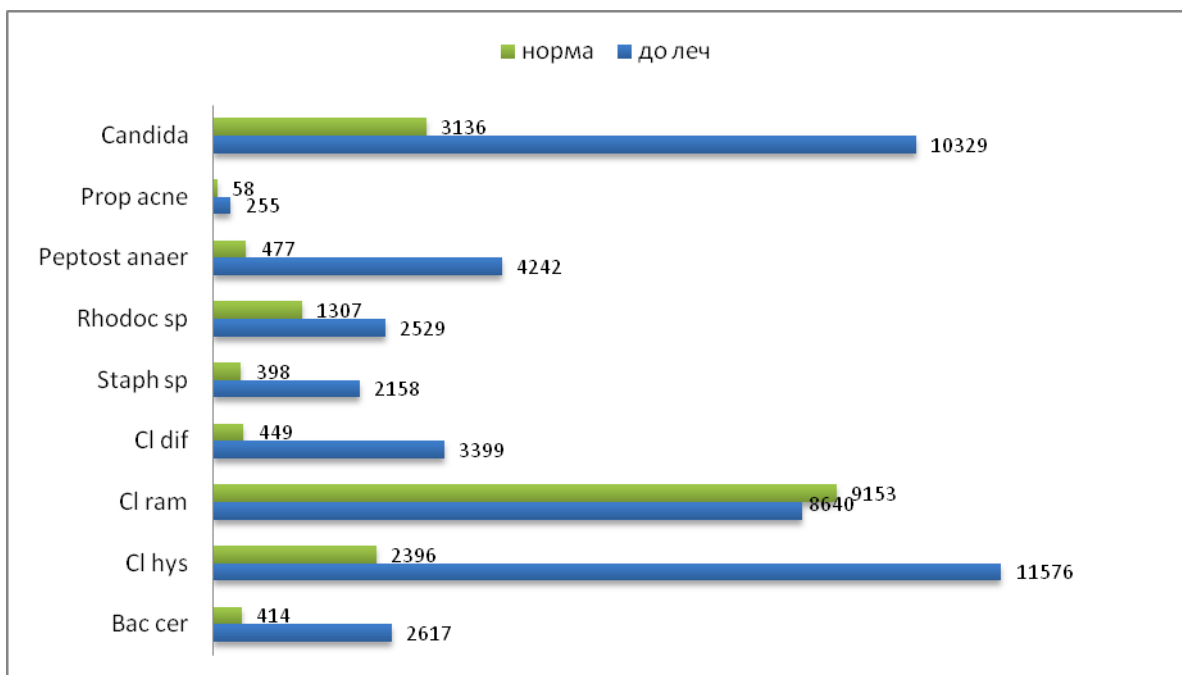


Рис. 2. Анализ состава микробиоты кожи лица у пациентов с папуло-пустулезным подтипом розацеа (показатели в клеток/г *10⁵)

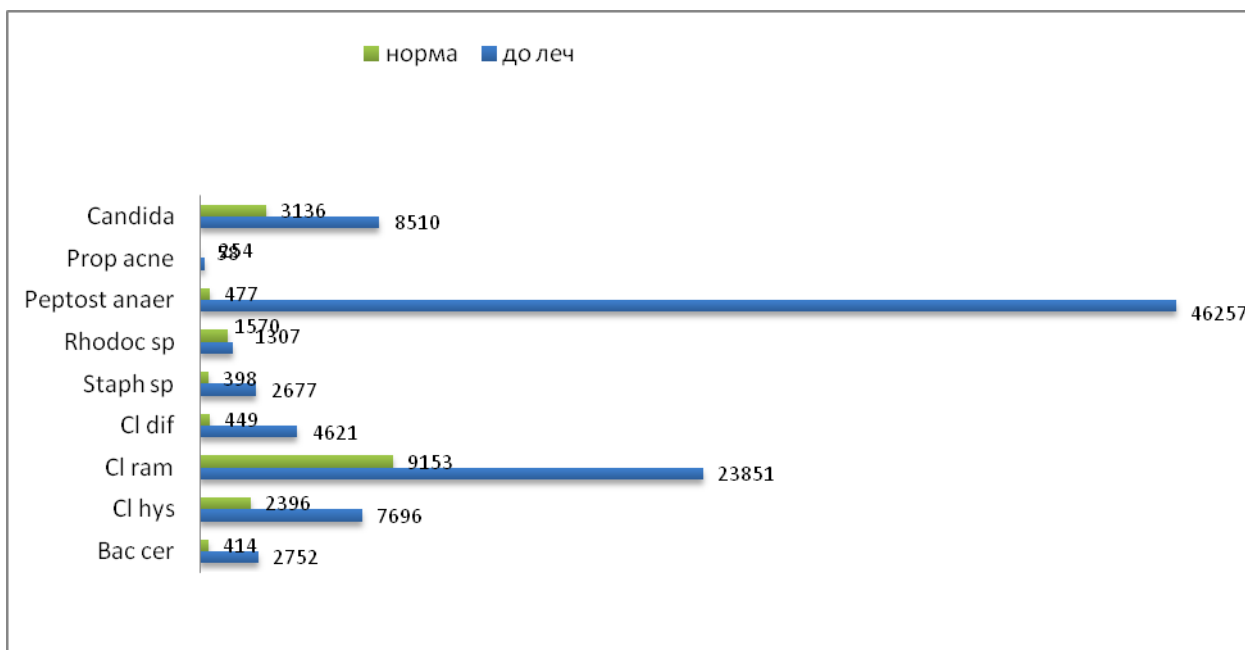


Рис. 3. Анализ состава микробиоты кожи лица у пациентов с сочетанием эритематозно-телеангиэктатического и папуло-пустулезного подтипов розацеа (показатели в клеток/г *10⁵)

В результате исследования при сочетании подтипов розацеа (ЭТПР+ПППР) отмечались схожие девиации с ПППР: увеличение *Bacillus*, *Clostridium hystolyticum*, *Rodococcus spp*, *Staphylococcus spp*, *Candida spp*. Также отмечалось значительное увеличение количества *Clostridium ramosum* и *Peptostreptococcus anaerobius*, *Propionibacterium acnes*. Таким образом, при сочетании подтипов изменения в микробиоте были выражены в наибольшей степени, чем у пациентов с симптомами лишь одного подтипа.

На втором этапе работы проводилась оценка влияния комбинированного применения изотретиноина и широкополосного некогерентного света на количественный и качественный состав микробиоты кожи лица у пациентов с розацеа.

Таблица 1

Показатели микробиоты кожи лица у пациентов с ЭТПР до и после комбинированного лечения

| Эритематозно-телеангиэктатический подтип (M+m) | | | |
|--|----------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------|
| Микроорганизмы кл/г *10 ⁵ | До лечения кл/г *10 ⁵ | После лечения кл/г *10 ⁵ | Норма кл/г *10 ⁵ |
| <i>Bacillus cereus</i> | 0 p* | 126±18 p*, p** | 414±46 |
| <i>Clost. hystolicum</i> | 2157±102 p* | 2256±104 | 2396±102 |
| <i>Clost. ramosum</i> | 4300±126 p* | 6789±144 p*, p** | 9153±204 |
| <i>Clost. difficile</i> | 125±5 p* | 234±6 p*, p** | 449±41 |
| <i>Staphyl. spp</i> | 1108±89 p* | 765±58 p*, p** | 398±32 |
| <i>Rodococcus spp</i> | 1073±45 p* | 1167±49 p* | 1307±51 |
| <i>Peptostrept anaerob</i> | 377±15 p* | 426±19 p** | 477±23 |
| <i>Propionibact acne</i> | 0 p* | 0 p* | 58±9 |
| <i>Candida spp</i> | 8059±192 | 4678±135 p*, p** | 3136±118 |

Примечание: p* – сравнение с нормой при p<0,01;
 p** – сравнение с показателями до лечения при p<0,01

В 1 группе эффективность комбинированного метода составила 70% (количество пациентов с достижением клинической ремиссии или значительного улучшения). На фоне проводимой комбинированной терапии отмечалась положительная динамика в отношении всех показателей микробиоты (табл. 1). Так количественный показатель *Clost. hystolicum* *Rodococcus spp* *Peptostrept anaerob* увеличивался и достигал практически нормальных значений, показатель *Staphyl. Spp*, *Candida spp* снижался, но еще досто-

верно отличался от нормы. Таким образом, комбинированная терапия способствует нормализации количественного состава биотопа, что, по видимому, лежит в основе высокого терапевтического эффекта данного метода.

Таблица 2

Показатели микробиоты кожи лица у пациентов с ПППР до и после комбинированного лечения

| Папуло-пустулезный подтип (M+m) | | | |
|---|---|--|------------------------------------|
| Микроорганизмы (кл/г *10 ⁻⁵) | До лечения (кл/г *10 ⁻⁵) | После лечения (кл/г *10 ⁻⁵) | Норма (кл/г *10 ⁻⁵) |
| <i>Bacillus cereus</i> | 2617±102 p* | 1536 ±96 p*, p** | 414±46 |
| <i>Clostr. histolyticum</i> | 11576±199 p* | 5678±105 p*, p** | 2396±102 |
| <i>Clostr. ramosum</i> | 8640±143 p* | 8956±145 | 9153±204 |
| <i>Clostr. difficile</i> | 3399±101 p* | 2899±100 p*, p** | 449±41 |
| <i>Staphyl. spp</i> | 2158±99 p* | 789±78 p*, p** | 398±32 |
| <i>Rodococcus spp</i> | 2529±101 p* | 1987±98 p*, p** | 1307±51 |
| <i>Peptostrept anaerob</i> | 4242±111 p* | 2678±103 p*, p** | 477±23 |
| <i>Propionibact acne</i> | 255±8 p* | 65±11 p** | 58±9 |
| <i>Candida spp</i> | 10329±163 p* | 4567±123 p*, p** | 3136±118 |

Примечание: p* – сравнение с нормой при p<0,01; p** – сравнение с показателями до лечения при p<0,01

Во 2 группе эффективность комбинированного метода составила 90% (количество пациентов с достижением клинической ремиссии или значительного улучшения). На фоне проводимой комбинированной терапии также отмечалась положительная динамика в отношении всех исходно измененных показателей микробиоты кожи: достоверно значимое снижение количественных показателей *Bacillus cereus*, *Clostr. histolyticum*, *Clostr. difficile*, *Staphyl. Spp*, *Rodococcus spp*, *Peptostrept anaerob*, *Propionibact acne*, *Candida spp*. Следует отметить, что их значения не достигали показателей нормы. Таким образом, комбинированная терапия, так же как и при ЭТПР, вызывает положительную динамику в отношении количественного состава биотопа (табл. 2).

Таблица 3

Показатели микробиоты кожи лица у пациентов с сочетанием ЭТПР и ПППР до и после комбинированного лечения

| ЭТПР+ПППР (M+m) | | | |
|---|---|--|------------------------------------|
| Микроорганизмы (кл/г *10 ⁻⁵) | До лечения (кл/г *10 ⁻⁵) | После лечения (кл/г *10 ⁻⁵) | Норма (кл/г *10 ⁻⁵) |
| <i>Bacillus cereus</i> | 2752±103 p* | 1678±98 p*, p** | 414±46 |
| <i>Clostr. histolyticum</i> | 7696±125 p* | 5678±106 p*, p** | 2396±102 |
| <i>Clostr. ramosum</i> | 23851±560 p* | 11986±478 p*, p** | 9153±204 |
| <i>Clostr. difficile</i> | 4621±108 p* | 2894±99 p** | 449±41 |
| <i>Staphyl. spp</i> | 2677±98 p* | 790±55 p*, p** | 398±32 |
| <i>Rodococcus spp</i> | 1570±86 p* | 1400±65 p** | 1307±51 |
| <i>Peptostrept anaerob</i> | 46257±978 p* | 21789±499 p*, p** | 477±23 |
| <i>Propionibact acne</i> | 254±9 p* | 89±2 p*, p** | 58±9 |
| <i>Candida spp</i> | 8510±145 p* | 5413±123 p*, p** | 3136±118 |

Примечание: p* – сравнение с нормой при p<0,01; p** – сравнение с показателями до лечения при p<0,01

В 3 группе эффективность комбинированного метода составила 80% (количество пациентов с достижением клинической ремиссии или значительного улучшения). После комбинированной терапии отмечалась положительная динамика в виде достоверно значимого снижения показателей *Bacillus cereus*, *Clostr. histolyticum*, *Clostr. difficile*, *Staphyl. Spp*, *Rodococcus spp*, *Peptostrept anaerob*, *Propionibact acne*, *Candida spp*. (табл. 3).

Заключение. Таким образом, при всех подтипах розацеа, наблюдаются отклонения качественного и количественного состава микробиоты кожи. При ЭТПР выявленные девиации отмечались преимущественно

шественно за счет уменьшения количества таких резидентных микроорганизмов как, *Bacillus Cereus*, *Clostridium histolyticum*, *Clostridium ramosum*, *Clostridium difficile*, *Rodococcus spp*, *Peptostreptococcus anaerobius*, *Propionibacterium acnes* и увеличения *Staphylococcus spp*, *Candida spp*, в то время как при ПППР и сочетании подтипов количество всех вышеперечисленных микроорганизмов было значительно увеличено относительно показателей нормы. При этом характерным было увеличение *Propionibacterium acnes* в сравнении со сниженным количеством этих микроорганизмов при ЭТПР.

Разработанный комбинированный метод, включающий применение низких доз изотретиноина и широкополосный некогерентный свет является высокоэффективным в отношении купирования основных клинических симптомов розацеа. На фоне проводимого лечения отмечалась положительная динамика изменения микробного состава кожи больных при всех подтипах розацеа, что свидетельствует о патогенетической направленности разработанного метода.

Выводы:

1. Все микроорганизмы находятся в тесной взаимосвязи и изменения количества отдельной популяции микроорганизмов может привести к изменению общей картины микробиоты.
2. Изучение микробиома человека и понимание взаимодействия микроорганизмов и факторов, влияющих на их колонизацию, может расширить знания о патогенезе розацеа, что также может помочь в разработке новых диагностических параметров и терапевтических методов лечения.
3. Комбинированный метод терапии, включающий применение низких доз изотретиноина и широкополосный некогерентный свет, показывают высокий терапевтический эффект вне зависимости от подтипа розацеа.

Литература

1. Терехов И.В., Хадарцев А.А., Бондарь С.С., Воеводин А.А. Экспрессия toll- и pod-подобных рецепторов, уровень в мононуклеарных клетках цельной крови регуляторных факторов противовирусной защиты и продукция интерферона под влиянием низкоинтенсивного микроволнового излучения частотой 1 ГГц // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. №3. Публикация 2-22. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-3/2-22.pdf> (дата обращения: 17.09.2016). DOI: 12737/21557.
2. Терехов И.В., Зилов В.Г., Бондарь С.С., Хадарцев А.А. Состояние рецепторных сигналов сигнального пути в агранулоцитах цельной крови реконвалесцентов внебольничной пневмонии под влиянием микроволнового излучения // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2016. №93 (3). С. 23–28. DOI. 10.17116/kurort2016323-28.
3. Chen Y.E., Tsao H. The skin microbiome: current perspectives and future challenges // J Am Acad Dermatol. 2013. №69. P. 143–155.
4. Kong H.H., Segre J.A. Skin microbiome: looking back to move forward // J Invest Dermatol. 2012. №132. P. 933–939.
5. Nakatsuji T., Chiang H.I., Jiang S.B., Nagarajan H., Zengler K., Gallo R.L. The microbiome extends to subepidermal compartments of normal skin // Nat Commun. 2013. № 4. P. 1431.
6. Grice E.A., Kong H.H., Conlan S., Deming C.B., Davis J., Young A.C. Topographical and temporal diversity of the human skin microbiome // Science. 2009. № 324. P. 1190–1192.
7. Costello E.K., Lauber C.L., Hamady M., Fierer N., Gordon J.I., Knight R. Bacterial community variation in human body habitats across space and time // Science. 2009. № 326. P. 1694–1697.
8. Belkaid Y., Segre J.A. Dialogue between skin microbiota and immunity // Science. 2014. № 346. P. 954–959.
9. Findley K., Oh J., Yang J., Conlan S., Deming C., Meyer J.A. Topographic diversity of fungal and bacterial communities in human skin // Nature. 2013. № 498. P. 367–370.
10. Zeeuwen P.L., Boekhorst J., van den Bogaard E.H., de Koning H.D., van de Kerkhof P.M., Saulnier D.M. Microbiome dynamics of human epidermis following skin barrier disruption // Genome Biol. 2012. №13. R101.
11. Singh P., Teal T.K., Marsh T.L., Tiedje J.M., Mosci R., Jernigan K. Intestinal microbial communities associated with acute enteric infections and disease recovery // Microbiome. 2015. № 3. P. 45.
12. Gill S.R., Pop M., Deboy R.T., Eckburg P.B., Turnbaugh P.J., Samuel B.S. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome // Science. 2006. № 312. P. 1355–1359.
13. Kong H.H., Segre J.A. Skin microbiome: looking back to move forward // J Invest Dermatol. 2012. №132(3 Pt 2). P. 933–939.
14. Oh J., Byrd A.L., Park M., Kong H.H., Segre J.A. Temporal stability of the human skin microbiome // Cell. 2016. № 165. P. 854–866.
15. Grice E.A., Kong H.H., Conlan S., Deming C.B., Davis J., Young A.C. Topographical and temporal diversity of the human skin microbiome // Science. 2009. № 324. P. 1190–1192.

16. Gao Z., Perez-Perez G.I., Chen Y., Blaser M.J. Quantitation of major human cutaneous bacterial and fungal populations // *J Clin Microbiol.* 2010. № 48. P. 3575–3581.
17. Fitz-Gibbon S., Tomida S., Chiu B.H., Nguyen L., Du C., Liu M. Propionibacterium acnes strain populations in the human skin microbiome associated with acne // *J Invest Dermatol.* 2013. №133. P. 2152–2160.
18. Wanke I., Steffen H., Christ C., Krismer B., Gotz F., Peschel A. Skin commensals amplify the innate immune response to pathogens by activation of distinct signaling pathways // *J Invest Dermatol.* 2011. № 131. P. 382–390.
19. Takeda K., Kaisho T., Akira S. Toll-like receptors // *Annu Rev Immunol.* 2003. №21. P. 335–376.
20. Jiang D., Liang J., Fan J. Regulation of lung injury and repair by Toll-like receptors and hyaluronan // *Nat Med.* 2005. №11. P. 1173–1179.
21. Taylor K.R., Yamasaki K., Radek K.A. Recognition of hyaluronan released in sterile injury involves a unique receptor complex dependent on Toll-like receptor 4, CD44, and MD-2 // *J Biol Chem.* 2007. №282. P. 18265–18275.
22. Wang Z., MacLeod D.T., Di Nardo A. Commensal bacteria lipoteichoic acid increases skin mast cell antimicrobial activity against vaccinia viruses // *J Immunol.* 2012. № 189. P. 1551–1558.
23. Yamasaki K., Kanada K., Macleod D.T. TLR2 expression is increased in rosacea and stimulates enhanced serine protease production by keratinocytes // *J Invest Dermatol.* 2011. №131. P. 688–697.

References

1. Terekhov IV, Hadarcev AA, Bondar' SS, Voevodin AA. EHkspressiya toll- i nod-podobnyh recepto-rov, uroven' v mononuklearnyh kletkah cel'noj krovi regulatorynyh faktorov protivovirusnoj zashchity i produkciya interferona pod vliyaniem nizkointensivnogo mikrovolnovogo izlucheniya chastotoj 1 GGc [Expression of toll - and nod-like receptors, the level in the mononuclear cells of whole blood regulatory factors, antiviral protection and products interfero - under the influence of low-intensity microwave radiation with a frequency of 1 GHz]. *Vestnik novyh medicinskih tekhnologij. EHlektronnoe izdanie.* 2016 [cited 2016 Sep 17];3 [about 6 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-3/2-22.pdf>. DOI: 12737/21557.
2. Terekhov IV, Zilov VG, Bondar' SS, Hadarcev AA. Sostoyanie receptornyh signalov signal'nogo puti v agranulocitah cel'noj krovi rekonvalescentov vnebol'nichnoj pnevmonii pod vliyaniem mikrovolnovogo izlucheniya [state of the receptor signal signaling pathway in agranulocytes whole blood of convalescents community-acquired pneumonia under the influence of microwave radiation]. *Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechenoj fizicheskoy kul'tury.* 2016;93 (3):23-8. DOI. 10.17116/kurort2016323-28. Russian.
3. Chen YE, Tsao H. The skin microbiome: current perspectives and future challenges. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69:143-155.
4. Kong HH, Segre JA. Skin microbiome: looking back to move forward. *J Invest Dermatol.* 2012;132:933-9.
5. Nakatsuji T, Chiang HI, Jiang SB, Nagarajan H, Zengler K, Gallo RL. The microbiome extends to subepidermal compartments of normal skin. *Nat Commun* 2013; 4:1431.
6. Grice EA, Kong HH, Conlan S, Deming CB, Davis J, Young AC, [et al.] Topographical and temporal diversity of the human skin microbiome. *Science* 2009; 324:1190-2.
7. Costello EK, Lauber CL, Hamady M, Fierer N, Gordon JI, Knight R. Bacterial community variation in human body habitats across space and time. *Science* 2009;326: 1694-7.
8. Belkaid Y, Segre JA. Dialogue between skin microbiota and immunity. *Science* 2014; 346: 954–959.
9. Findley K, Oh J, Yang J, Conlan S, Deming C, Meyer JA, [et al.] Topographic diversity of fungal and bacterial communities in human skin. *Nature* 2013; 498: 367-70.
10. Zeeuwen PL, Boekhorst J, van den Bogaard EH, de Koning HD, van de Kerkhof PM, Saulnier DM, [et al.] Microbiome dynamics of human epidermis following skin barrier disruption. *Genome Biol.* 2012;13:R101.
11. Singh P, Teal TK, Marsh TL, Tiedje JM, Mosci R, Jernigan K, [et al.] Intestinal microbial communities associated with acute enteric infections and disease recovery. *Microbiome* 2015;3:45.
12. Gill SR, Pop M, Deboy RT, Eckburg PB, Turnbaugh PJ, Samuel BS, [et al.] Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *Science* 2006; 312: 1355-9.
13. Kong HH, Segre JA. Skin microbiome: looking back to move forward. *J Invest Dermatol* 2012; 132(3 Pt 2): 933-9.
14. Oh J, Byrd AL, Park M, Kong HH, Segre JA. Temporal stability of the human skin microbiome. *Cell* 2016;165:854-66.
15. Grice EA, Kong HH, Conlan S, Deming CB, Davis J, Young AC, [et al.] Topographical and temporal diversity of the human skin microbiome. *Science.* 2009;324:1190-2.
16. Gao Z, Perez-Perez GI, Chen Y, Blaser MJ. Quantitation of major human cutaneous bacterial and fungal populations. *J Clin Microbiol* 2010;48: 3575-81.

17. 52 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;133:2152-60.

18. 51 Wanke I, Steffen H, Christ C, Krismer B, Gotz F, Peschel A, [et al.] Skin commensals amplify the innate immune response to pathogens by activation of distinct signaling pathways. *J Invest Dermatol.* 2011;131:382-90.

19. Takeda K, Kaisho T, Akira S. Toll-like receptors. *Annu Rev Immunol.* 2003;21:335-76.

20. Jiang D, Liang J, Fan J, [et al.] Regulation of lung injury and repair by Toll-like receptors and hyaluronan. *Nat Med.* 2005;11:1173-9.

21. Taylor KR, Yamasaki K, Radek KA, [et al.] Recognition of hyaluronan released in sterile injury involves a unique receptor complex dependent on Toll-like receptor 4, CD44, and MD-2. *J Biol Chem.* 2007;282:18265-75.

22. Wang Z, MacLeod DT, Di Nardo A. Commensal bacteria lipoteichoic acid increases skin mast cell antimicrobial activity against vaccinia viruses. *J Immunol.* 2012;189:1551-8.

23. Yamasaki K, Kanada K, Macleod DT, [et al.] TLR2 expression is increased in rosacea and stimulates enhanced serine protease production by keratinocytes. *J Invest Dermatol.* 2011;131:688-97.

Библиографическая ссылка:

Агафонова Е.В., Авагумян М.А. Оценка влияния комбинированного применения изотретиноина и широкополосного некогерентного света на количественный и качественный состав микробиоты кожи лица у пациентов с розацеа // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2018. №6. Публикация 3-7. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-6/3-7.pdf> (дата обращения: 03.12.2018). DOI: 10.24411/2075-4094-2018-16302.*

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-6/e2018-6.pdf>