

Влияние системного изотретиноина на состояние микробиома кожи у больных с акне

А. С. Круглова, К. Б. Ольховская

ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Изучение микробиома кожи прошло путь от первых микроскопических наблюдений до комплексного молекулярного анализа микробных сообществ и их функций с использованием ультрасовременных методов исследования. Установлено, что изменение микробиома при акне сопровождается снижением разнообразия *Cutibacterium acnes*, а также повышением вирулентных свойств резидентной биоты с формированием предрасполагающих факторов колонизации кожи патогенными микроорганизмами. В проведенных исследованиях было показано, что эффективность системного изотретиноина при лечении больных с акне сопровождается повышением разнообразия филотипов *C. acnes* в фолликулярном микробиоме, нормализацией метаболической активности бактерий и снижением их количества на поверхности кожи в области пораженных участков.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: акне, микробиом, *C. acnes*, дисбиоз, системный изотретиноин, Сотрет.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

The effect of systemic isotretinoin on the state of the skin microbiome in patients with acne

L. S. Kruglova, K. B. Olkhovskaya

Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia, Moscow, Russia

SUMMARY

The study of the skin microbiome has come a long way from the first microscopic observations to a comprehensive molecular analysis of microbial communities and their functions using cutting-edge research methods. It has been established that changes in the microbiome in acne are accompanied by a decrease in the diversity of *Cutibacterium acnes*, as well as an increase in the virulence properties of the resident biota with the formation of predisposing factors for the colonization of the skin by pathogenic microorganisms. The studies have shown that the effectiveness of systemic isotretinoin in the treatment of patients with acne is accompanied by an increase in the diversity of *C. acnes* phylotypes in the follicular microbiome, normalization of the metabolic activity of bacteria and a decrease in their number on the skin surface in the affected areas.

KEYWORDS: acne, microbiome, *C. acnes*, dysbiosis, systemic isotretinoin, Sotret.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare that they have no conflict of interest.

Введение

Исторически началом эры изучения взаимодействия бактерий и человека можно считать открытие Antoni van Leeuwenhoek – голландского торговца тканями и микроскописта XVII века. В 1674 году он впервые увидел бактерии под микроскопом и назвал их «маленькими животными». В дальнейшем развитие микробиологии и изучение кожной микробиоты получили значительный вклад в результате исследований Louis Pasteur в XIX веке. Он доказал биологическую природу многих микробных процессов и опроверг теорию самозарождения жизни, что стало фундаментом для понимания микробов как живых организмов, в том числе и обитающих на коже. В середине XX века, с 1950-х годов, благодаря работам А. Kligman и М. Marples были усовершенствованы культуральные методы исследования, что позволило получить первые данные о составе нормальной микробиоты кожи. Термин «микробиом» впервые ввёл нобелевский лауреат и микробиолог Joshua Lederberg в 2001 году для обозначения коллективных геномов микробиоты – совокупности микроорганизмов, населяющих определённую среду, например, организм человека [1–4].

С развитием молекулярно-генетических методов в начале XXI века представления о микробиоценозе кожи значительно расширились. Эти методы позволили выявить большое разнообразие микроорганизмов, включая бактерии, грибы и вирусы, а также топографическую вариабельность их распределения на коже [5]. На сегодняшний день с целью изучения микробиома кожи и полых органов применяются современные технологии [6]:

- разнообразные методы забора материала (смывы, соскобы, адгезивные ленты и биопсии, которые дают доступ к микробиоте разных слоев кожи, включая эпидермис и волосные фолликулы);
- метагеномное секвенирование (позволяет анализировать ДНК всех микроорганизмов без необходимости их культивирования, выявляя разнообразие и функции микробных сообществ);
- модель «кожа-на-чипе» (искусственная кожа с живым микробиомом, созданная на микрофлюидном чипе, которая позволяет тестировать влияние лекарств и косметики в условиях, максимально приближенных к реальным);

- биотекстиль с пробиотиками и антимикробными компонентами (ткани, обогащенные пробиотиками, ионами серебра или цинка, которые помогают поддерживать баланс микробиома и изучать его взаимодействие с активными веществами);
- микрокапсулирование и химическая прививка активных веществ (технологии, позволяющие доставлять пробиотики, витамины и другие компоненты в кожу через текстильные материалы, что расширяет возможности изучения и коррекции микробиома).

Данные методы исследования наряду с использованием традиционной лабораторной диагностики состава микробных сообществ вместе создают комплексный подход к исследованию микробиома кожи, позволяя изучать не только его количественные характеристики, но и функции, а также механизмы взаимодействия с внешними факторами и лекарственными препаратами [7].

Современные исследования позволили определить, что на коже человека обитает огромное разнообразие бактерий (более 5000 видов), которые неравномерно колонизируют различные ее участки и образуют сложные микробные сообщества. За последние 10 лет было установлено, что микробиоценоз играет ключевую роль во взаимодействии с иммунной системой, поддержании здоровья кожи и развитии дерматологических заболеваний, таких как атопический дерматит, акне и себорейный дерматит [8]. Таким образом, изучение микробиома кожи прошло путь от первых микроскопических наблюдений до комплексного молекулярного анализа микробных сообществ и их функций.

Современные данные о составе микробиома кожи при акне

В составе микробиома кожи выделяют два основных типа микроорганизмов: резидентная микробиота – комменсалы (*Cutibacterium acnes*, *Staphylococcus epidermidis*, *Corynebacterium*, *Proteobacterium*, *Bacteroides*, *Micrococcus*, *Streptococcus*, *Brevibacterium*, *Acinetobacterium* и *Pseudomonas*, *Malassezia spp.* и *Demodex spp.*) и транзитная микробиота – патогены из окружающей среды, присутствие на коже которых имеет временный характер с повышением вероятности развития инфекций кожи и мягких тканей или формирования микробной сенсибилизации (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* и *Enterobacteriaceae*, *Candida spp.*) [9–10].

Состав и соотношение представителей резидентной микробиоты зависит от топографической зоны поверхности кожи, а ферментативная активность данных микроорганизмов обеспечивает множество защитных функций [13–18]:

- формирование колонизационной резистентности;
- поддержание оптимальной pH;
- регуляция энергетических процессов на мембранах клеток;
- детоксикация;
- продукция и метаболизм аминокислот, белков, гормонов, жирных кислот и витаминов;

- участие в регуляции адаптивного и врожденного иммунного ответа;
- нейтрализация веществ, индуцирующих рост опухолевых клеток.

Микробный дисбаланс в сторону увеличения транзитной биоты является ключевым механизмом манифестации и хронизации многих заболеваний кожи [19].

Cutibacterium acnes грамположительная, анаэробная, неподвижная бактерия, которая способна метаболизировать жирные кислоты, поддерживая кислый pH кожи, и синтезировать вещества с бактерицидной активностью в отношении транзитной микробиоты (*S. aureus*). То есть *C. acnes* участвует в поддержании гомеостаза кожи, обеспечивая баланс микроорганизмов, защищая кожу от воздействий экспозом факторов. Несмотря на то, что *C. acnes* является основным комменсалом фолликулярного аппарата кожи, деятельность данного микроорганизма обеспечивает один из четырех патогенетических механизмов развития акне. Метагеномные исследования микробиома кожи в норме и при патологии позволили установить, что при формировании акне не наблюдается гиперколонизации кожи *C. acnes*, как считалось ранее, а количество данных бактерий у здоровых лиц больше, чем у пациентов с акне в том числе при воспалительных формах данного дерматоза [20].

В настоящее время (с 2020 года) выделяют три основных подтипа *C. acnes* [21]:

- *subspecies acnes* (тип I, включающий филоотипы IA, IB, IC) – обладают высокой адгезивной способностью к кератиноцитам и себоцитам и ассоциируются преимущественно с развитием воспалительных форм акне;
- *subspecies defendens* (тип II) – колонизируют кожу здоровых лиц и при инфекциях глубоких тканей, обладает меньшей вирулентностью, чем первый подтип;
- *subspecies elongatum* (тип III) – не показал значимой связи с развитием акне и чаще встречается при отсутствии поражения кожи.

Филоотипы *C. acnes* различаются по способности вырабатывать порфирины и формировать иммунный ответ. Акне-ассоциированные штаммы (особенно IA1) обуславливают экспрессию цитокинов (ИФ-γ, ИЛ-17) вызывая воспалительный иммунный ответ по Th1- и Th17-типам. Выработка данными бактериями ферментов (липаз, протеаз и гиалуронидазы) приводит к разрушению структур кожи и индукции воспаления через взаимодействие продуктов распада кожного сала с Toll-подобными рецепторами. Вирулентные штаммы *C. acnes* способны стимулировать секрецию сальных желез через систему кортикотропин-высвобождающего гормона и его рецептора, а ферменты и порфирины, продуцируемые ими, повышают восприимчивость кожи к колонизации *S. aureus*. Особенностью подтипа *subspecies acnes* является их способность чаще образовывать биопленки – плотные сообщества бактерий, которые повышают устойчивость к терапии и способствуют формированию микрокоммун. Было установлено, что активному образованию биопленок *C. acnes* способствует применение средств

с антибактериальной активностью, особенно при их продолжительном использовании. В свою очередь подтипы *C. acnes* II и III, которые преобладают в здоровой коже способны индуцировать продукцию противовоспалительного ИЛ-10, предотвращая развитие воспаления при воздействии факторов внешней среды [22].

Таким образом, при акне не происходит увеличение общего количества *C. acnes*, а снижается разнообразие подтипов данных бактерий в сторону доминирования патогенных и провоспалительных филоципов [23].

Данные метагеномных исследований установили, что взаимодействие *S. epidermidis* и *C. acnes* обеспечивают регуляцию гомеостаза микробиома кожи и ее придатков. *S. epidermidis* способны подавлять рост *C. acnes* и тем самым снижать активность воспалительных процессов, выделяя янтарную кислоту – продукт ферментации жирных кислот. Также противовоспалительное действие *S. epidermidis* опосредовано выработкой липотейхоевой кислоты, которая ингибирует активацию Toll-подобного рецептора (TLR-2), снижая уровень ИЛ-6 и фактора некроза опухоли альфа (TNF α). Однако, при определенных условиях, *Staphylococcus epidermidis* способны проявлять свои патогенные свойства. Данный вид бактерий также способен формировать биопленку, которая создает анаэробные условия – благоприятная среда для активизации деятельности *C. acnes*. Помимо этого, эпидермальный стафилококк участвует в производстве липазы и δ -гемолизина *S. aureus*, которые сейчас рассматривают как основные вирулентные факторы в формировании акне [24,25].

Причинно-следственная взаимосвязь активности грибов *Malassezia spp.* и развития акне продолжает изучаться. Липазная активность данных грибов в 100 раз выше, чем у *C. acnes*, что определяет ее выраженные антигенные свойства и способность индуцировать воспалительные процессы. Считается, что в результате увеличения продукции кожного сала и изменения его химического состава в сторону повышения концентрации сквалена и триглицеридов происходит гиперколонизация кожи грибами рода *Malassezia* и, главное, увеличение ее ферментативной деятельности. Повышение свободных жирных кислот при расщеплении себума дрожжевыми грибами способствует экспрессии Toll-подобных рецепторов 2 типа и, как следствие, миграции нейтрофилов, высвобождению ИЛ-8 и человеческих β -дефензинов 2 и 3 типов [26].

Дисбиоз кожи при длительном течении акне и пролонгированном применении топических и системных антибиотиков, особенно из группы тетрациклинов, может проявляться колонизацией грам-негативными бактериями (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Klebsiella* и *Proteus mirabilis*), что клинически характеризуется формированием поверхностного и глубокого фолликулита преимущественно в центральной части лица и на коже волосистой части головы, а также резистентностью к проводимой терапии. Однако данное состояние может развиваться как самостоятельный вариант течения акне у пациентов с иммунными

реакциями при снижении сыровоточного уровня IgM и α -1-антитрипсина, а также при повышенном уровне IgE, например у пациентов с анамнезом по atopическому дерматиту [27].

Таким образом, современные исследования микробиома кожи при акне позволяют заключить, что для устранения дисбиоза кожи недостаточно назначения антибактериальных препаратов, а их длительной применение может способствовать усугублению снижения разнообразия *C. acnes*, активации грибковой биоты и грам-негативных бактерий, что обуславливает формирование резистентных к традиционной терапии форм заболевания.

Влияние системного изотретиноина на состояние микробиома кожи при акне

Современные данные по изменению микробиоценоза кожи при акне побудили исследователей к разработке и научному обоснованию методов терапии дерматоза без использования антибиотиков: более широкое применение антисептиков (бензоила пероксида), использование в комплексе с традиционной терапией пробиотиков, косметических средств, способствующих нормализации pH кожи, эссенциальных масел и бактериофагов [23]. Однако врачи дерматовенерологи уже сегодня имеют эффективный инструмент, способствующий повышению микробного разнообразия микробиома на поверхности кожи и, главное, в фолликулярном аппарате кожи.

Синтетические производные витамина А применяются для лечения акне с 1971 года, когда FDA (Food and Drug Administration) одобрила применение третиноина. В том же году был синтезирован системный изотретиноин и в 1982 году, после проведения серий исследований на добровольцах и отработки оптимального режима дозирования препарата, он был введен в клиническую практику. По настоящее время системный изотретиноин обладает наибольшей терапевтической активностью в отношении акне (уровень доказательности и рекомендаций A1), а большой накопленный клинический опыт его применения позволил значительно расширить область показаний к его использованию [28,29]. Несмотря на длительность его присутствия на фармацевтическом рынке по сей день продолжается проведение клинических и лабораторных исследований по выявлению механизмов действия изотретиноина, но в существующих клинических рекомендациях указывается, что ретиноиды являются ключевой и неотъемлемой группой препаратов для терапии акне [30].

Было проведено несколько исследований о влиянии системного изотретиноина на микробиом кожи, резонным поводом для инициации которых явилось формирование клинического излечения акне у 80–85 % при применении изотретиноина, что предполагало и нормализацию соотношения бактериальной биоты. В исследовании, проведенном Ryan-Kewley AE, Williams DR, Hepburn N и Dixon RA (2017) в Манчестерском университете при участии 56 пациентов с тяжелыми формами акне при лечении системным изотретиноином в дозе 1 мг/кг в сутки культивируемые штаммы *C. acnes* с поверхности

кожи щек показали значительное снижение количества данных бактерий, в том числе резистентных штаммов к антибиотикам (на 1–2 порядка) по сравнению с их уровнем до лечения. Также в данном исследовании было установлено, что системный ретиноид не влиял на количество бактерий в других локусах (носовые ходы и межпальцевые промежутки). Таким образом, монотерапия изотретиноином оказывала дифференцированное антимикробное действие в зависимости от анатомически отдельного участка кожи [31].

В исследованиях Kelhala H.L. et al. (2018) и McCoy W.H. et al. (2019), в которых производился анализ образцов с поверхности кожи, было показано, что изотретиноин увеличивает α -разнообразие микробиома во время лечения, которое только непродолжительное время оставалось неизменным после прекращения приема [32,33].

В исследовании, проведенном Nolan ZT et al (2022) в Пенсильванском университетском колледже медицины, были определены основные характеристики изменения фолликулярного микробиома в результате лечения 18 пациентов со средней и тяжелой степенью тяжести акне с использованием изотретиноина в суточной дозе 0,5 мг/кг в первый месяц лечения с дальнейшим увеличением до 1 мг/кг в день. В рамках данного исследования было проведено полное геномное секвенирование слепков содержимого фолликулов с пораженных участков на коже лица до начала, через одну, четыре, восемь и 20 недель терапии. Также при оценке полученных данных использовался корреляционный анализ изменений состава фолликулярного микробиома с клиническим ответом на проведенное лечение через 20 недель от инициации терапии. Было установлено, что повышение β -разнообразия микробиома с увеличением D1 кластеров бактерий (тип III) совпадало с успешным ответом на проводимое лечение. Изотретиноин селективно изменял разнообразие штаммов *C. acnes*: относительное число *C. acnes* снизилось на 31 % у пациентов, с хорошим ответом на лечение (IGA 0–1 балла) ($p < 0,05$), при отсутствии значительного снижения данных бактерий у пациентов с недостаточным клиническим эффектом в течение 5 месяцев терапии. ДНК-секвенирование позволило также определить изменение метаболической активности *C. acnes* в результате проведенного лечения, которые характеризовались снижением биосинтеза аминокислот, метаболизма гистидина, биосинтеза фолатов и метаболизма пиримидина у пациентов с хорошим ответом на терапию. Полученные данные иллюстрировали, что микроорганизмы населяющие волосяные фолликулы при акне после терапии системным изотретиноином имеют ограниченную способность к росту или выживанию. Вероятнее всего изменение метаболической активности бактерий предотвращает дальнейшее развитие рецидива заболевания. Метагеномный анализ через 6 месяцев терапии показал, что проводимая терапия системным изотретиноином оказывала пролонгированный эффект как в отношении разнообразия анаэробов, так и их метаболической активности, что однозначно обеспечивало стойкую клиническую ремиссию. Особый интерес представляет

наблюдение в данном исследовании, что успешный ответ на лечение изотретиноином коррелировал конкретно с изменениями в количестве и разнообразии в волосах фолликуле именно *C. acnes*. Данный аспект, прежде всего, подтверждает важное патогенетическое значение данного микроорганизма в развитии акне, а также избирательное действие на микробиом изотретиноина в отличие от антибиотиков, не нарушая состав и количество других микроорганизмов [33].

Необходимо подчеркнуть, что в проведенных исследованиях влияния системного ретиноида на микробиоценоз кожи и ее придатков при акне применялся стандартный изотретиноин в суточных дозах от 0,5 мг/кг и больше, как указано в инструкции к препаратам и в клинических рекомендациях. Препарат Сотрет – стандартный изотретиноин с доказанной био- и клинической эквивалентностью бренду, эффективность которого показана в наблюдательных исследованиях, проведенных на территории Российской Федерации и за рубежом. Применение препарата Сотрет демонстрирует высокий профиль безопасности и, главное, клинической эффективности, с формированием длительной ремиссии более, чем у 90 % больных, которая положительно коррелировала с суточной дозой препарата [35]. Представляем клинический случай успешного опыта лечения акне с использованием препарата Сотрет (рис. 1–3).

Заключение

Высокая распространенность, хроническое течение, серьезная финансовая нагрузка на государство в целом и на пациентов в частности при длительном течении акне определяет актуальность глубокого изучения патофизиологии заболевания с целью совершенствования методов лечения. Несмотря на современные возможности лабораторной диагностики и оптимизации методов проведения клинических исследований, патофизиология дерматоза остается недостаточно изученной. В последние годы с появлением методов изучения генома микробиоты кожи особое внимание ученых устремлено на определение механизмов взаимодействия хозяина с резидентными и патогенными микроорганизмами при различной патологии, в том числе и при акне. Было установлено, что ни на поверхности кожи, ни в волосах фолликуле при акне количество *Cutibacterium acnes* не выше, а, даже ниже, чем у здоровых лиц. Современные исследования позволили констатировать ведущую роль в патофизиологии заболевания снижения разнообразия флотипов *C. acnes* с индукцией колонизации первого и наиболее вирулентного подтипа данного анаэроба. Особенностью вирулентных штаммов *C. acnes* является их способность влиять на активность процессов, опосредованных врожденным, и адаптивным иммунным ответом, что, по-видимому, являются центральным фактором манифестации и хронического течения дерматоза. В свою очередь стало известно, что как *Staphylococcus epidermidis*, так и *Cutibacterium acnes* являются двумя основными комменсалами кожи, обеспечивающими поддержание колонизационной резистентности, а активное

подавление их роста и размножения при антибиотикотерапии может способствовать не только усугублению дисбиоза, но и развитию суперинфекций с активизацией грибковых агентов или грам-негативной биоты, что предрасполагает к развитию резистентных к терапии форм заболевания.

В настоящее время применение системного изотретиноина показано при тяжелых формах акне, а также при отсутствии эффекта от наружной терапии при более легком течении заболевания. Было выдвинуто предположение, что эффективность данного препарата связана не только с его действием на активность продукции кожного сала и нормализации пролиферации кератиноцитов. В связи с чем был проведен ряд исследований определения влияния системного изотретиноина на микробиоценоз как на поверхности пораженных участков кожи, так и непосредственно в волосяном фолликуле при различных формах акне, в том числе с участием резистентных к антибиотикам штаммов. Исследования позволили установить, что применение ретиноидов в качестве монотерапии при акне в качестве системных терапевтических средств повышает разнообразие филотипов *S. acnes* с нормализацией их метаболической активности, способствуя достижению стабильного и долгосрочного клинического эффекта. Применение стандартных форм изотретиноина, таких как препарат Сотрет, в рекомендуемых терапевтических дозах патогенетически обосновано, способствует клиническому излечению большинства пациентов при благоприятном профиле безопасности.



Рисунок 1. Пациент М, 16 лет. Акне с 14 лет, неоднократные курсы системной антибиотикотерапии и наружного применения геля адапален+бензила пероксидом с незначительным эффектом. По данным лабораторных исследований без отклонений. Вес 67 кг, целевая курсовая доза изотретиноина 8040мг, начальная доза 0,5мг/кг – 30мг в сутки, разделенная на два приема 10мг+20мг во время еды. 1-й день терапии препаратом Сотрет



Рисунок 2. Пациент М, 16 лет. По данным лабораторных исследований без отклонений. 12-я неделя терапии препаратом Сотрет (всего принял к данному визиту 2520мг) – отсутствие новых высыпаний, активное разрешение воспалительных элементов акне, ретиноидный хейлит. Суточная доза препарата Сотрет увеличена до 1мг/кг – 60мг в сутки: 20мг+ 40мг во время еды



Рисунок 3. Пациент М, 16 лет. По данным лабораторных исследований без отклонений. 26-я неделя терапии препаратом Сотрет (всего принял к данному визиту 8400мг). Курс терапии препаратом Сотрет закончен в связи с достижением курсовой дозы и формированием клинической ремиссии. Назначена поддерживающая терапия с использованием наружного применения крема с адапаленом (0,1 %) (Адаклин) 1 раз в день на ночь на очищенную кожу в течение 6 месяцев

Список литературы / References

1. Kutschera U, Antonie van Leeuwenhoek (1632–1723): Master of Fleas and Father of Microbiology. *Microorganisms*. 2023; 11(8): 1994. <https://doi.org/10.3390/microorganisms11081994>
2. Smith K. A. Louis pasteur, the father of immunology? *Front Immunol*. 2012; 3: 68. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2012.00068>
3. Kong H.H., Andersson B., Clavel T., et al. Performing Skin Microbiome Research: A Method to the Madness. *J Invest Dermatol*. 2017; 137 (3): 561–568. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2016.10.033>
4. Lederberg J. Infectious history. *Science*. 2000; 288(5464): 287–293. <https://doi.org/10.1126/science.288.5464.287>
5. Николаева М.Ю., Монахов К.Н., Соколовский Е.В. Нарушения микробиома кожи при atopическом дерматите и псориазе. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2021; 97 (6): 33–43. <https://doi.org/10.25208/vdv1282>
6. Николаева М. Ю., Монахов К. Н., Sokolovsky E. V. Skin microbiome disturbances in atopic dermatitis and psoriasis. *Bulletin of Dermatology and Venereology*. 2021; 97 (6): 33–43. (In Russ.). <https://doi.org/10.25208/vdv1282>
7. Хушпудьян Д. М., Никулин С. В., Захарянц А. А., и др. Микробиом и in vitro модели кишечника. *Биотехнология*. 2023; 39 (5): 82–96. <https://doi.org/10.56304/S0234275823050071>
8. Khushpulyan D. M., Nikulin S. V., Zakharyants A. A., et al. Microbiome and in vitro models of the intestine. *Biotechnology*. 2023; 39 (5): 82–96. (In Russ.). <https://doi.org/10.56304/S0234275823050071>
9. Ильина Е. Н., Майорова Е. М., Манолов А. И., и др. Микробиом кишечника и метаболизм лекарственных соединений. *Biomedical Chemistry: Research and Methods*. 2021; 4 (1). (In Russ.). e00146. <https://doi.org/10.18097/bmcr00146>
10. Ilyina E. N., Mayorova E. M., Manolov A. I., et al. Gut microbiome and metabolism of drug compounds. *Biomedical Chemistry: Research and Methods*. 2021; 4 (1): e00146. <https://doi.org/10.18097/bmcr00146>

8. Schommer N.N., Gallo R.L. Structure and function of the human skin microbiome. *Trends Microbiol.* 2013; 21(12): 660–668. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2013.10.001>.
9. Grice E.A., Kong H.H., Conlan S., et al. Topographical and temporal diversity of the human skin microbiome. *Science.* 2009; 324 (5931): 1190–1192. <https://doi.org/10.1126/science.1171700>
10. Findley K., Oh J., Yang J., et al. Topographic diversity of fungal and bacterial communities in human skin. *Nature.* 2013; 498 (7454): 367–370. <https://doi.org/10.1038/nature12171>
11. Lacey N., Ní Raghallaigh S., Powell F.C. Demodex mites – commensals, parasites or mutualistic organisms? *Dermatology.* 2011; 222 (2): 128–130. <https://doi.org/10.1159/000323009>
12. Cogen A.L., Nizet V., Gallo R.L. Skin microbiota: a source of disease or defence? *Br J Dermatol.* 2008; 158 (3): 442–455. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2008.08437.x>
13. Panda S., Guameri F., Manichanh C. Structure and functions of the gut microbiome. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2014; 14 (4): 290–299. <https://doi.org/10.2174/1871530314666140714120744>
14. Pimentel M., Mathur R., Chang C. Gas and the microbiome. *Curr Gastroenterol Rep.* 2013; 15 (12): 356. <https://doi.org/10.1007/s11894-013-0356-y>
15. Giles K., Pluvillage B., Boraston A.B. Structure of a glycoside hydrolase family 50 enzyme from a subfamily that is enriched in human gut microbiome bacteroidetes. *Proteins.* 2017; 85 (1): 182–187. <https://doi.org/10.1002/prot.25189>
16. Gloux K., Leclerc M., Ilizier H., et al. Development of high-throughput phenotyping of metagenomic clones from the human gut microbiome for modulation of eukaryotic cell growth. *Appl Environ Microbiol.* 2007; 73 (11): 3734–3737. <https://doi.org/10.1128/AEM.02204-06>
17. Sudo N. Microbiome, HPA axis and production of endocrine hormones in the gut. *Adv Exp Med Biol.* 2014; 817: 177–194. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-0897-4_8
18. Wolf A., Moissl-Eichinger C., Perras A., et al. The salivary microbiome as an indicator of carcinogenesis in patients with oropharyngeal squamous cell carcinoma: A pilot study. *Sci Rep.* 2017; 7(1): 5867. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-06361-2>
19. Аравийская Е.Р., Соколовский Е.В. Микробиом: новая эра в изучении здоровой и патологически измененной кожи. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2016; 92 (3): 102–109. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2016-92-3-102-109>
20. Araviyskaya E.R., Sokolovsky E.V. Microbiome: a new era in the study of healthy and pathologically altered skin. *Bulletin of Dermatology and Venereology.* 2016; 92 (3): 102–109. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2016-92-3-102-109> (In Russ.). <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2016-92-3-102-109>
21. Орлова Е.В., Зыбарева А.С., Смирнова Л.М., и др. Современное представление о структуре микробиоты кожи при различных дерматозах. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2019; 22 (3–4): 97–103.
22. Orlova E.V., Zybareva A.S., Smirnova L.M., et al. Modern understanding of the structure of skin microbiota in various dermatoses. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases.* 2019; 22 (3–4): 97–103. (In Russ.).
23. Kim H., Lee K., Lee J.Y., et al. Distinct *Cutibacterium acnes* subspecies *defendens* strains classified by multi-omics dissection alleviate inflammatory skin lesions of a rosacea-like mouse model. *Front Microbiomes.* 2024; 3: 1362408. <https://doi.org/10.3389/fmibi.2024.1362408>
24. Boyanova L. *Cutibacterium Acnes* (Formerly *Propionibacterium Acnes*): Friend or Foe? *Future Microbiol.* 2023; 18 (4): 235–244. <https://doi.org/10.2217/fmb-2022-0191>
25. Dréno B., Dagnelie M.A., Khammari A., Corvec S. The Skin Microbiome: A New Actor in Inflammatory Acne. *American Journal of Clinical Dermatology.* 2020; 21 (S1): 18–24. <https://doi.org/10.1007/s40257-020-00531-1>
26. Christensen G.J., Scholz C.F., Enghild J., et al. Antagonism between *Staphylococcus epidermidis* and *Propionibacterium acnes* and its genomic basis. *BMC Genom.* 2016; 29 (17): 152. <https://doi.org/10.1186/s12864-016-2489-5>
27. Claudel J.P., Auffret N., Leccia M.T., et al. *Staphylococcus epidermidis*: a potential new player in the physiopathology of acne? *Dermatology.* 2019; 235 (4): 287–294. <https://doi.org/10.1159/000499858>
28. Nied'zwiedzka A., Micallef M.P., Biazio M., Podrini C. The Role of the Skin Microbiome in Acne: Challenges and Future Therapeutic Opportunities. *Int J Mol Sci.* 2024; 25 (21): 11422. <https://doi.org/10.3390/ijms252111422>
29. Böni R., Nehrhoff B. Treatment of Gram-Negative Folliculitis in Patients with Acne. *Am J. Clin Dermatol.* 2003; 4 (4): 273–276. <https://doi.org/10.2165/00128071-200304040-00005>
30. Semba R.D. On the 'discovery' of vitamin A. *Ann Nutr Metab.* 2012; 61 (3): 192–198. <https://doi.org/10.1159/000343124>
31. Reynolds R.V., Yeung H., Cheng C.E., et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 2024; 90 (5): 1006.e1–1006.e30. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2023.12.017>
32. Thiboutot D.M., Dréno B., Abanmi A., et al. Practical management of acne for clinicians: An international consensus from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. *J Am Acad Dermatol.* 2018; 78 (2 Suppl 1): S1–S23.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.09.078>
33. Ryan-Kewley A.E., Williams D.R., Hepburn N., Dixon R.A. Non-antibiotic Isotretinoin Treatment Differentially Controls *Propionibacterium acnes* on Skin of Acne Patients. *Front Microbiol.* 2017; 8: 1381. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.01381>
34. Kelhala H.L., Aho V.T.E., Fyhrquist N., et al. Isotretinoin and lymecycline treatments modify the skin microbiota in acne. *Exp Dermatol.* 2018; 27 (1): 30–36. <https://doi.org/10.1111/exd.13397>
35. McCoy W.H. 4th, Otchere E., Rosa B.A., et al. Skin ecology during sebaceous drought-how skin microbes respond to isotretinoin. *J Invest Dermatol.* 2019; 139 (3): 732–735. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2018.09.023>
36. Nolan Z.T., Banerjee K., Cong Z., et al. Treatment response to isotretinoin correlates with specific shifts in *Cutibacterium acnes* strain composition within the follicular microbiome. *Exp Dermatol.* 2023; 32 (7): 955–964. <https://doi.org/10.1111/exd.14798>
37. Перламутров Ю.Н., Ольховская К.Б. Клиническая эффективность и профиль безопасности системного изотретиноина в терапии акне. *Клиническая дерматология и венерология.* 2020; 19 (5): 730–736. <https://doi.org/10.17116/klinderm202019051730>
38. Perlamutrov Yu.N., Olkhovskaya K.B. Clinical efficacy and safety profile of systemic isotretinoin in acne therapy. *Clinical dermatology and venereology.* 2020; 19 (5): 730–736. <https://doi.org/10.17116/klinderm202019051730> (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/klinderm202019051730>

Статья поступила / Received 12.05.2025
Получена после рецензирования / Revised 19.05.2025
Принята в печать / Accepted 23.05.2025

Сведения об авторах

Круглова Лариса Сергеевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой дерматовенерологии и косметологии, ректор. E-mail: kruglovals@mail.ru. ORCID: 0000-0002-5044-5265

Ольховская Кира Брониславовна, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии. E-mail: olhovskaya_kira@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4920-5288

ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия»
Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия

Автор для переписки: Ольховская Кира Брониславовна.
E-mail: olhovskaya_kira@mail.ru

About authors

Kruglova Larisa S., DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Dermatovenereology and Cosmetology, rector. E-mail: kruglovals@mail.ru. ORCID: 0000-0002-5044-5265

Olkhovskaya Kira B., PhD Med, associate professor at Dept of Dermatovenereology and Cosmetology. E-mail: olhovskaya_kira@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4920-5288

Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia, Moscow, Russia

Corresponding author: Olkhovskaya Kira B. E-mail: olhovskaya_kira@mail.ru

Для цитирования: Круглова Л.С., Ольховская К.Б. Влияние системного изотретиноина на состояние микробиома кожи у больных с акне. *Медицинский алфавит.* 2025; (8): 33–38. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-8-33-38>

For citation: Kruglova L.S., Olkhovskaya K.B. The effect of systemic isotretinoin on the state of the skin microbiome in patients with acne. *Medical alphabet.* 2025; (8): 33–38. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-8-33-38>

