

# Микробиом кожи больных акне средней степени тяжести при лечении с использованием фиксированной комбинации «бензоила пероксид 5 % + клиндамицин 1 %» в сочетании с фотодинамической терапией

О.Ю. Олисова, А.В. Шепелева, М.В. Каиль

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

## РЕЗЮМЕ

**Обоснование.** Вульгарные акне – один из самых распространенных дерматозов, поражающий до 85% людей в возрасте от 12 до 24 лет. В патогенезе заболевания выделяют четыре основных звена, среди которых воспаление и патогенная деятельность кутибактерий (*Cutibacterium acnes*), а также других микроорганизмов (*Staphylococcus* и *Malassezia* spp.).

**Цель исследования.** Изучить микробиом кожи лица у больных акне средней степени тяжести посредством газовой хромато-масс-спектрометрии до и по окончании терапии фиксированной комбинацией «бензоила пероксид 5 % + клиндамицин 1 %» в сочетании с фотодинамической терапией.

**Материалы и методы.** Изучение микробиома кожи 40 пациентов (24 мужчины, 16 женщин) с установленным диагнозом акне средней степени тяжести при помощи газовой хромато-масс-спектрометрии (ГХ-МС) проводили до и по окончании (3 месяца) терапии. Методом рандомизации, в равнозначные по общему количеству и соотношению полов, были сформированы две терапевтические группы (по 12 мужчин и 8 женщин соответственно) – основная, получавшая фиксированную комбинацию «бензоила пероксид 5 % + клиндамицин 1 %» (гель «Зеркалин Интенсив») в сочетании с фотодинамической терапией и группа сравнения (монотерапия гель «Зеркалин Интенсив»). Помимо качественного и количественного анализа по видам микроорганизмов производилась оценка соотношения результатов по группированным микроорганизмам (нагрузки по резидентной, транзиторной, aerobicной, анаэробной биоте, нагрузки по грамположительным и грамотрицательным бактериям, общая бактериальная нагрузка).

**Результаты.** Установлено, что у пациентов с акне общая бактериальная нагрузка (ОБН) в сравниваемых группах превышена на 8% и 7,9% соответственно. В обеих терапевтических группах выявлен выраженный дисбиоз, который характеризовался дисбалансом между суммарными aerobicами и anaerobами. Контаминация первыми была превышена на 310,6% (гр. I) и 187,5% (гр. II) ( $p<0,05$ ), а обсемененность anaerobами, напротив, в гр. I снижена на 6,9% и повышена на 21,3% в гр. II ( $p<0,005$ ). Суммарное количество грамположительных бактерий было превышено на 21,4% (гр. I) и 9,7% (гр. II) ( $p<0,05$ ), грамотрицательных – снижено на 90,1% и 89,9% ( $p>0,5$ ) соответственно. По окончании 3-х месяцев лечения количественные показатели всех шести aerobicов и четырех anaerobов резидентной микробиоты в обеих группах вернулись к значениям близким нормативных показателей, характерных для здоровой кожи ( $p>0,05$ ). Наибольшая редукция в обеих терапевтических группах отмечалась у *Propionibacterium* spp. (на 90,4% и 78,8% соответственно ( $p<0,05$ )). Более выраженная редукция колоний anaerobов транзиторной микробиоты за 12 недель терапии отмечалась в основной терапевтической группе: лидировали *Propionibacterium acnes* (78,4% – против 68,9% в гр. II,  $p<0,05$ ). В основной терапевтической группе снижение контаминации резидентной биоты несколько превалировало над таковой в группе сравнения (70,5% в гр. I и 68,9% в гр. II ( $p>0,05$ )).

**Заключение.** Лечение больных с акне средней степени тяжести с использованием фиксированной комбинацией «бензоила пероксида 5 % + клиндамицина 1 %» в сочетании с фотодинамической терапией оказывает достоверно более выраженное влияние на элиминацию anaerobов как резидентной, так и транзиторной микробиоты.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** акне средней степени тяжести, микробиом кожи, фотодинамическая терапия, фиксированная комбинация бензоила пероксида и клиндамицина, Зеркалин Интенсив.

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с проведённым исследованием и публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования и подготовке публикации.

## ***Skin microbiome of patients with moderate acne treated with a fixed combination of “benzoyl peroxide 5% + clindamycin 1%” in combination with photodynamic therapy***

O. Yu. Olysova, A. V. Shepeleva, M. V. Kail

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

## SUMMARY

**Background.** Vulgar acne is one of the most common dermatoses, affecting up to 85% of people aged 12 to 24 years. Four main links are distinguished in the pathogenesis of the disease, including inflammation and pathogenic activity of cutibacteria (*Cutibacterium acnes*), as well as other microorganisms (*Staphylococcus* and *Malassezia* spp.).

**Objective of the study.** To study the facial skin microbiome in patients with moderate acne using gas chromatography-mass spectrometry before and after therapy with a fixed combination of «benzoyl peroxide (BP) 5% + clindamycin 1%» in combination with photodynamic therapy. Materials and methods. The skin microbiome of 40 patients (24 men, 16 women) with an established diagnosis of moderate acne was studied using gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS) before and after (3 months) therapy. By randomization, two therapeutic groups were formed in equal numbers and gender ratios (12 men and 8 women, respectively) – the main group, which received a fixed combination of «benzoyl peroxide 5% + clindamycin 1%» (Zerkalin Intensive gel) in combination with photodynamic therapy, and a comparison group (monotherapy with «Zerkalin Intensive» gel). In addition to the qualitative and quantitative analysis by microorganism types, an assessment was made of the ratio of results for grouped microorganisms (loads of resident, transient, aerobic, anaerobic biota, loads of gram-positive and gram-negative bacteria, total bacterial load).

**Results.** It was found that in patients with acne, the total bacterial load (TBL) in the compared groups was exceeded by 8% and 7.9%, respectively. In both therapeutic groups, pronounced dysbiosis was revealed, which was characterized by an imbalance between total aerobes and anaerobes. Contamination with the former was exceeded by 310.6% (group I) and 187.5% (group II) ( $p<0.05$ ), and the contamination with anaerobes, on the contrary, was reduced by 6.9% in group I and increased by 21.3% in group II ( $p<0.005$ ). The total number of gram-positive bacteria was exceeded by 21.4% (group I) and 9.7% (group II) ( $p<0.05$ ), gram-negative bacteria were reduced by 90.1% and 89.9% ( $p>0.5$ ), respectively. At the end of 3 months of treatment, the quantitative indices of all six aerobes and four anaerobes of the resident microbiota in both groups returned to values close to the normative indices characteristic of healthy skin ( $p>0.05$ ). The greatest reduction in both therapeutic groups was observed in *Propionibacterium spp.* (by 90.4% and 78.8%, respectively ( $p<0.05$ )). A more pronounced reduction in the colonies of anaerobes of the transient microbiota over 12 weeks of therapy was observed in the main therapeutic group: *Propionibacterium acnes* was in the lead (78.4% versus 68.9% in group II,  $p<0.05$ ). In the main therapeutic group, the reduction in resident biofilm contamination slightly prevailed over that in the comparison group (70.5% in group I and 68.9% in group II ( $p>0.05$ )).

**Conclusion.** Treatment of patients with moderate acne using a fixed combination of «benzoyl peroxide 5% + clindamycin 1%» in combination with photodynamic therapy has a significantly more pronounced effect on the elimination of anaerobes of both resident and transient microbiota.

**KEYWORDS:** moderate acne, skin microbiome, photodynamic therapy, fixed combination of benzoyl peroxide and clindamycin, Zerkalin Intensive.

**CONFLICT OF INTEREST.** The authors declare no obvious or potential conflicts of interest related to the study and publication of this article.

**Source of funding.** The authors declare no external funding when conducting research and preparing publication.

## Обоснование

Вульгарные акне – один из самых распространенных дерматозов, поражающий до 9% населения Земли, с наибольшей вовлеченностью лиц в возрасте 12–24 лет (85%) [1].

В патогенезе заболевания выделяют четыре звена: гиперпродукция кожного сала (на фоне относительной гиперандрогении), фолликулярный гиперкератоз в протоке сально-волосяного фолликула (СВФ), гиперколонизация *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*) и воспаление [2,3].

Повышенная секреция кожного сала в сочетании с гиперкератинизацией обеспечивает богатую липидами анаэробную среду, необходимую для пролиферации *C. acnes*. Биопленка *C. acnes* проникает в кожное сало, действуя как адгезив для корнеоцитов и способствует образованию комедонов. В свою очередь, липазы *C. acnes* преобразуют триглицериды кожного сала в жирные кислоты, которые могут стимулировать фолликулярную кератинизацию и воспалительные медиаторы [4,5].

В настоящее время воспаление считается ключевым компонентом и может быть обнаружено при гистопатологическом и иммуногистохимическом исследовании в невоспалительных акне (комедоны) и даже в окружающей коже без видимых клинических проявлений. Микроорганизмы играют решающую роль в активации воспалительных реакций и способствуют формированию папул и пустул. Микробиота, присутствующая в нормальном СВФ, подобна той, что обнаруживается в комедонах. Она включает три сосуществующие группы бактерий, а именно коагулазоотрицательные стафилококки (*Staphylococcus epidermidis*), анаэробные дифтероиды (*C. acnes* и *Propionibacterium granulosum*) и лиофильные дрожжи (виды *Pityrosporum*). Было показано, что дисбаланс данных микроорганизмов, особенно среди филотипов *C. acnes*, видов *Staphylococcus* и рода *Malassezia*, играет ключевую роль в патофизиологии акне [6, 7].

*Cutibacterium acnes*, ранее известная как *Propionibacterium acnes*, является представителем резидентной микробиоты, наиболее распространенной в сальной железе. *Cutibacterium acnes* важна для гомеостаза кожи, поскольку она предотвращает колонизацию патогенными микроорганизмами и помогает поддерживать оптимальный pH на поверхности кожи. Однако в некоторых случаях она может действовать оппортунистически [8,9].

*C. acnes* активирует процессы врожденного иммунитета, взаимодействуя с TLR2 и TLR4. Рецептор TLR2 индуцирует

путь NF-Б с экспрессией цитокинов (IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-12 и TNF $\alpha$ ). Цитокины IL-1 и IL-6 стимулируют пролиферацию кератиноцитов, IL-1 увеличивает выработку себума, а также снижает содержание линолевой кислоты. *C. acnes*, благодаря наличию липазы, гидролизуют ди- и триглицериды, входящие в состав кожного сала, в свободные жирные кислоты, оказывающие раздражающее и провоспалительное действие, а также усиливают фолликулярный кератоз. Кроме того, *C. acnes* продуцируют протеазу, гиалуронидазу и нейраминидазу, которые также оказывают провоспалительное действие [10,11].

Несмотря на то, что *C. acnes* часто доминирует в фолликулярном микробиоме, этот вид бактерий существует и с другими микроорганизмами. В настоящее время, благодаря популяризации технологии высокопроизводительного секвенирования, исследователи обнаружили, что развитие акне связано со снижением разнообразия микробиома. Другие микроорганизмы, включая *Staphylococcus*, *Demodex spp.* и *Malassezia spp.* могут быть вовлечены в патогенез акне. При акне относительное обилие *St. epidermidis* увеличивается за счет элевации определенных филотипов *C. acnes*. Последние данные показывают, что *St. epidermidis* и *C. acnes* взаимодействуют и имеют решающее значение для регуляции гомеостаза кожи. Было показано, что *St. epidermidis* секretирует липотейхоевую кислоту, которая может уменьшать воспаление, вызванное *C. acnes*, путем индукции экспрессии miR-143 и ингибирования экспрессии TLR 2 в кератиноцитах. Напротив, *C. acnes* подавляет развитие *St. epidermidis*, поддерживая кислый pH в СВФ, гидролизуя триглицериды кожного сала и секреции пропионовую кислоту [12–14].

**Цель исследования:** изучить состав микробиома кожи лица у больных с акне средней степени тяжести посредством газовой хромато-масс-спектрометрии до и по окончании терапии с использованием фиксированной комбинации «бензоила пероксид 5% + клиндамицин 1%» в сочетании с фотодинамической терапией.

## Материал и методы

### Дизайн исследования

Открытое рандомизированное сравнительное исследование оценки влияния на микробиом кожи основного

терапевтического метода – фиксированной комбинации «бензоила пероксид 5 % + клиндамицин 1 %» (гель «Зеркалин Интенсив», Ядран Галенский Лабораторий, Хорватия) в сочетании с фотодинамической терапией (группа I) в сравнении с монотерапией гелем «Зеркалин Интенсив» (группа II).

#### **Критерии соответствия**

**Критерии включения:** пациенты мужского и женского пола в возрасте старше 18 лет с акне средней степени тяжести и локализаций высыпаний на коже лица.

**Критерии невключения:** наличие повышенной чувствительности на любой из компонентов препарата, возраст участников менее 18 лет, период беременности и кормления грудью, наличие иных дерматоза с локализацией на коже лица, спины, груди, участие в других клинических исследованиях.

**Критерии исключения:** отказ от проводимой терапии и/или участия в исследовании, нарушение схемы применения препарата или появление тяжелых нежелательных побочных реакций, требующих отмены препарата.

**Условия проведения.** Исследование проводилось на базе кафедры Клиники кожных и венерических болезней имени В. А. Рахманова и Института клинической медицины имени Н. В. Склифосовского Первого МГМУ имени И. М. Сеченова (Сеченовский Университет). Продолжительность периода наблюдения пациентов – 12 недель.

#### **Описание медицинского вмешательства**

Изучение микробиома кожи лица у 40 пациентов (24 мужчины, 16 женщин) с установленным диагнозом акне средней степени тяжести при помощи газовой хромато-масс-спектрометрии (ГХ-МС) проводили до и по окончании (3 месяца) терапии. Методом рандомизации в равнозначные по общему количеству и соотношению полов были сформированы две терапевтические группы (по 12 мужчин и 8 женщин соответственно) – основная (группа I), получавшая фиксированную комбинацию «бензоила пероксид 5 % + клиндамицин 1 %» (гель «Зеркалин Интенсив») в сочетании с фотодинамической терапией и группа сравнения (группа II) – монотерапия гелем «Зеркалин Интенсив».

Патологический материал с поверхности кожи (чешуйки, кожное сало, отделяемое воспалительных элементов) транспортировался для исследования в лабораторию, где с использованием масс-спектрометрии проводилась идентификация веществ, с определением концентрации различных компонентов в нем (изотопный, элементный или химический состав). Основой для данного измерения служит ионизация компонентов, позволяющая физически различать компоненты на основе характеризующего их отношения массы к заряду и, измеряя интенсивность ионного тока, производить отдельный подсчет доли каждого из компонентов (получать *mass-spectrum* вещества). Изотопная масс-спектрометрия углеродных атомов микроорганизмов применяется для прямой диагностики контаминации кожи и является самым надежным из всех существующих методов определения микробиома [15].

Качественная (аэробы, анаэробы, грамположительные, грамотрицательные) и количественная (более  $\text{кл}/\text{г} \times 10^3$ ) оценка состава резидентной и транзиторной микробиоты кожи лица производилась до и по окончании терапии.

Помимо качественного и количественного анализа по видам микроорганизмов производилась оценка соотношения результатов по сгруппированным бактериальным агентам:

- нагрузка по резидентной биоте;
- нагрузка по транзиторной биоте;
- нагрузка по аэробной биоте;
- нагрузка по анаэробной биоте;
- нагрузка по грамположительным бактериям;
- нагрузка по грамотрицательным бактериям;
- общая бактериальная нагрузка (ОБН).

Клиндамицин – антибиотик (группа линкозамиды), обладающий бактериостатическим действием в отношении грамположительных аэробных микроорганизмов и широкого спектра анаэробных бактерий. Клиндамицин связывается с 50S субъединицей рибосом восприимчивых бактерий и, препятствуя транспорту пептидила, предотвращает удлинение пептидных цепей. Действие клиндамицина является в основном бактериостатическим, тем не менее, высокие концентрации могут оказывать медленное бактерицидное воздействие в отношении чувствительных к нему штаммов. Клиндамицин активен *in vitro* в отношении кутибактерий (*C. acnes*), ингибируя их с минимальной подавляющей концентрацией (МПК) – 0,4 мкг/мл. После нанесения на поверхность кожи клиндамицин снижает содержание свободных жирных кислот приблизительно с 14 % до 2 %, что опосредованно приводит к уменьшению воспаления и, тем самым, косвенно способствует уменьшению комедоногенеза. Помимо этого данный антибактериальный препарат способен напрямую нивелировать воспаление путем ингибиции хемотаксиса лейкоцитов [16].

Бензоила пероксид (БП) является высоколипофильным окислителем с бактерицидным и слабым кератолитическим действием. БП обладает неспецифическим антибактериальным механизмом действия, образуя активные формы кислорода. Эффективность БП в терапии акне в основном объясняется его бактерицидной активностью, особенно в отношении *C. acnes*, которая вызвана высвобождением активных или свободных кислородных радикалов, способных окислять бактериальные белки. Эффективность БП обусловлена также противовоспалительным и комедонолитическим действием. По данным (*in vitro* и *in vivo*) разработчика включение БП в состав комбинированного препарата гель «Зеркалин Интенсив» позволяет снизить количество резистентных к клиндамицину штаммов *C. acnes* [17].

«Зеркалин Интенсив» был использован в качестве основного терапевтического средства у всех пациентов с его применением по следующей методике: 1 раз в сутки (вечером) тонким слоем на предварительно очищенное, сухое лицо в течение 12 недель.

Фотодинамическая терапия (ФДТ) – метод лечения некоторых дерматозов, основанный на применении светочувствительных веществ (фотосенсибилизаторов) и света определенной длины волн. Сенсибилизатор вводится в организм чаще всего внутривенно, но может применяться аппликационно или *per os*. Вещества для ФДТ обладают

свойством избирательного накопления в тканях. Затем пораженные патологическим процессом участки тела облучают светом с длиной волны, соответствующей или близкой к максимуму поглощения красителя. Поглощение молекулами фотосенсибилизатора квантов света в присутствии кислорода приводит к фотохимическим реакциям, в результате которых молекулярный триплетный кислород превращается в синглетный, либо образуется большое количество высокоактивных кислородсодержащих радикалов. Синглетный кислород и радикалы индуцируют апоптоз клеток, в том числе и воспалительного инфильтрата [18].

Для проведения ФДТ был задействован светодиодный аппарат «Revixan DUO LIGHT COMBI-lite». Медицинский прибор представляет собой пяти-панельный излучатель-трансформер, состоящий из 900 светодиодов (300 синего света:  $\lambda=400\pm2\text{nm}$ , до  $200\text{mBt/cm}^2$ ; красный,  $\lambda=660\pm2\text{nm}$ , до  $200\text{mBt/cm}^2$ ), соединенный при помощи складываемого кронштейна к стойке на шасси. В качестве наружно наносимого фотосенсибилизатора использовался гель «Revixan Derma Acne».

Пациенты основной группы в качестве терапии акне получали курс ФДТ с периодичностью 1 раз в неделю в течение 12 недель, то есть суммарно 12 процедур. С каждой последующей процедурой интенсивность синего света уменьшалась с  $80\text{mBt/cm}^2$  до  $60\text{mBt/cm}^2$ , а красного – увеличивалась (с  $60\text{mBt/cm}^2$  до  $100\text{mBt/cm}^2$ ).

### Этическая экспертиза

Проведение данного исследования было одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России.

### Статистический анализ

Статистический анализ полученных данных проводился на компьютере с использованием программ Microsoft Excel 11 и SPSS Statistics 17.0. Для количественных данных рассчитывали средние значения ( $M$ ), стандартные отклонения ( $M\pm\sigma$ ). Для оценки различий между двумя зависимыми выборками использовали непараметрический статистический критерий Вилкоксона. Уровень значимости ( $p$ ) принимался как достоверный при различиях величин  $<0,05$ .

### Результаты исследования

На этапе скрининга до начала терапии контаминация аэробной резидентной микробиоты, количественные показатели которых превышали референсные значения, не носила статистически значимых ( $p>0,5$ ) различий как по половой принадлежности пациентов, так и в сравниваемых терапевтических группах. Вместе с тем, межгрупповой анализ состава аэробной резидентной микробиоты в среднем выявил, что в 100 % случаев в обеих группах определялись микроорганизмы *Bacillus cereus* и *Pseudonocardia spp.*. Также следует отметить, что, если в основной группе *Corineform CDC-group XX* и *Rhodococcus spp.* обнаруживались у всех пациентов, то в группе сравнения их выявляемость составила 95 % и 90 % соответственно. Напротив, если в группе сравнения встречаемость *Bacillus megaterium*

и *Nocardia asteroides* составляла 100 %, то в основной группе эти микроорганизмы были обнаружены только в 90 % и 95 % случаев соответственно. Все выделенные микроорганизмы были грамположительные.

Анализ встречаемости (по абсолютному показателю) микроорганизмов на коже лица в обеих группах выявил существенное превышение нормативных показателей по некоторым тестируемым агентам. Более чем в четыре и три раза соответственно отмечено превышение контаминации *Bacillus cereus* и *Corineform CDC-group XX* (в 4,73 и 3,06 раза – в гр. I; в 4,24 и 3,39 раза – в гр. II соответственно,  $p<0,05$ ). Превышение референсных значений по *Bacillus megaterium*, *Pseudonocardia spp.* и *Rhodococcus spp.* зарегистрировано в 2,97, 2,46 и 1,96 раз соответственно – в гр. I, и в 3,26, 2,19 и 2,2 раза – в гр. II ( $p>0,5$ ).

Анализ встречаемости представителей резидентной анаэробной микробиоты у мужчин и женщин обеих групп продемонстрировал, что в 100 % случаев в основной группе выявлялись *Clostridium hystolyticum*, *Clostridium perfringens* и *Propionibacterium spp.*, а в группе сравнения – *Actinomyces viscosus*, *Clostridium ramosum* и *Propionibacterium spp.* (основной фактор микробного звена патогенеза акне). Вторыми по частоте выявления в основной группе были микроорганизмы *Actinomyces viscosus* и *Clostridium ramosum*, а в группе сравнения – *Actinomyces spp.*, *Clostridium difficile* и *Clostridium hystolyticum*. Третье по частоте встречаемости место в обеих терапевтических группах поделили *Clostridium coccoides* и *Ruminococcus spp.*. Реже всего в обеих группах встречались *Clostridium propionicum* и *Lactobacillus spp.* Все обнаруженные микроорганизмы являлись грамположительными.

Среди обнаруженной анаэробной резидентной микробиоты встречаемость (по абсолютному показателю) микроорганизмов на коже лица в обеих группах показала наибольшее превышение по *Propionibacterium spp.* (в 7,89 – гр. I гр. и 6,42 раза – гр. II соответственно,  $p>0,05$ ). На втором месте был анаэроб *Clostridium hystolyticum* (превышение в 4,2 – гр. I гр. и в 4,1 раза – гр. II соответственно,  $p>0,5$ ). Замыкали тройку лидеров *Ruminococcus spp.* (превышение в 3,11 – гр. I гр. и в 3,46 раза – гр. II соответственно,  $p>0,05$ ) и *Actinomyces spp.* (превышение в 2,65 – гр. I гр. и в 3,19 раза – гр. II соответственно,  $p>0,05$ ).

Наибольший дефицит среди резидентных анаэробов в обеих терапевтических группах продемонстрировали *Lactobacillus spp.* (снижение на 94,3 % – в гр. I и 91,5 % – в гр. II,  $p>0,5$ ), *Clostridium tetani* (снижение на 88,3 % и 90,9 % соответственно,  $p>0,5$ ) и *Clostridium coccoides* (снижение на 89,2 % и 87,6 % соответственно,  $p>0,5$ ). Второе место в обеих терапевтических группах поделили *Clostridium difficile* (снижение на 64,6 % и 67,5 % соответственно,  $p>0,5$ ), *Clostridium perfringens* (снижение на 67,5 % и 76,1 % соответственно,  $p>0,5$ ) и *Clostridium propionicum* (снижение на 71 % и 73,9 % соответственно,  $p>0,5$ ). Наименьшее отклонение от нормативного значения продемонстрировал *Clostridium ramosum* (снижение на 17,4 % и 24,9 % соответственно,  $p>0,05$ ), при этом в основной группе количество *Actinomyces spp.* было на 30 % ниже нормы, а в группе сравнения его концентрация была выше на 4,2 % ( $p<0,05$ ).

Из представителей транзиторной аэробной микробиоты у мужчин и женщин обеих групп было зафиксировано наличие лишь грамотрицательного микроорганизма *Acinetobacter spp.*. В основной группе он обнаруживался в 33 % случаев у мужчин и в 50 % – у женщин (по группе в среднем – 40 %). В группе сравнения его встречаемость составила 25 % у мужчин и 37 % у женщин (в группе в среднем – 30 %). Если средний групповой показатель (как и между мужчинами обеих групп) не имел статистически достоверных отличий ( $p>0,05$ ), то частота обнаружения микроорганизма у женщин в основной группе была достоверно выше таковой в группе сравнения ( $p<0,05$ ). В обеих терапевтических группах средний количественный показатель не имел статистически достоверных различий ( $61,5\pm1,66$  кл/г $\times10^5$  – гр. I против  $62,4\pm1,39$  кл/г $\times10^5$  – гр. II,  $p>0,05$ ). Вместе с тем, отмечалось незначительно превалирование оцениваемого показателя у женщин основной группы над таким в группе сравнения ( $68,7\pm1,25$  кл/г $\times10^5$  против  $65,8\pm1,51$  кл/г $\times10^5$ ), а также у мужчин гр. II над основной группой ( $59,1\pm1,28$  кл/г $\times10^5$  против  $54,3\pm1,44$  кл/г $\times10^5$ ), что, однако, также не имело статистически достоверных ( $p>0,05$ ) различий.

Среди представителей транзиторной анаэробной микробиоты у всех пациентов зафиксировано наличие пяти грамположительных микроорганизмов. Выявлено, что в 100 % случаев в обеих группах (равно у мужчин и женщин) обнаруживался микроорганизм *Propionibacterium acnes*, гла-венствующий фактор в микробном звене патогенеза акне. Второе место по частоте в основной группе поделили *Staphylococcus epidermidis* (ср. по группе 90 %) и *Peptostreptococcus anaerobius* 17642 (ср. по группе 85 %). В группе сравнения в равном проценте случаев (среднее по группе 85 %) также выявлялись *Staphylococcus epidermidis* и *Peptostreptococcus anaerobius* 17642.

Если межгрупповые отличия по частоте встречаемости микроорганизмов не имели критерия статистической достоверности, то для двух видов были выявлены значимые

гендерные отличия: *Peptostreptococcus anaerobius* 18623 чаще обнаруживался у мужчин (гр. I – в 1,47 раза, в гр. II – в два раза); *Peptostreptococcus anaerobius* 17642 в группе сравнения в 1,48 раз чаще выявлялся у женщин. Реже остальных фиксировался *Streptococcus spp.* (гр. I – 75 %, гр. II – 70 %).

Среди обнаруженной анаэробной транзиторной микробиоты встречаемость (по абсолютному показателю) микроорганизмов на коже лица в обеих группах продемонстрировала наибольшее превышение по *Propionibacterium acnes* (в 6,5 – гр. I гр. I и 6,9 раза – гр. II соответственно,  $p>0,05$ ). На втором месте оказался *Peptostreptococcus anaerobius* 17642 (превышение в 5,1 – гр. I гр. I и в 4,7 раза – гр. II соответственно,  $p>0,05$ ). На третьем месте – *Staphylococcus epidermidis* (превышение в 2,7 – гр. I гр. I и в 2,4 раза – гр. II соответственно,  $p>0,05$ ).

Заключительным этапом оценки состояния микробиома кожи до начала терапии в обеих группах являлся анализ соотношения результатов по сгруппированности микроорганизмов. Как в основной группе, так и в группе сравнения ( $p>0,05$ ) все показатели имели отклонения от нормативных значений. ОБН в сравниваемых группах была превышена в 1,2 и 1,1 раза соответственно. Суммарное количество резидентных микроорганизмов превышало нормативный показатель в 1,19 (гр. I) и 1,06 (гр. II) раз, а транзиторной микробиоты – в 1,31 и 1,33 раз, соответственно. Если среднее суммарное значение аэробов было превышено в 4,11 и 2,87 раз соответственно по терапевтическим группам, то среднее суммарное значение анаэробов оказалось снижено в 1,07 раза в основной группе и превышено в группе сравнения в 1,21 раза соответственно. Суммарное количество грамположительных микроорганизмов как в основной группе, так и в группе сравнения было превышено в 1,21 и 1,1 раза соответственно, а количество грамотрицательной микробиоты, снижено в 10,08 и 9,9 раз соответственно.

Проводимое лабораторное исследование позволило констатировать, что в обеих терапевтических группах отмечен выраженный дисбиоз по сравниваемым показателям (рис. 1). Если суммарный показатель присутствия резидентной микробиоты повышен в обеих группах на 18,7 % и 6,4 % ( $p<0,05$ ), то суммарная нагрузка по транзиторным микроорганизмам была увеличена на 31,5 % и 32,5 % ( $p>0,05$ ) соответственно. Таким образом, был зарегистрирован дисбаланс между суммарным количеством аэробов и анаэробов. Контаминация первыми была превышена на 310,6 % (гр. I) и 187,5 % (гр. II) ( $p<0,05$ ), а обсемененность анаэробами, напротив, в гр. I снижена на 6,9 % и повышена на 21,3 % в гр. II ( $p<0,005$ ). Разнонаправленные изменения также характеризуют и микроорганизмы, по-разному воспринимающих окраску по Граму. Если суммарное количество грамположительных было превышено на 21,4 % (гр. I) и 9,7 % (гр. II) ( $p<0,05$ ), то грамотрицательных – было снижено на 90,1 % и 89,9 % ( $p>0,05$ ) соответственно.

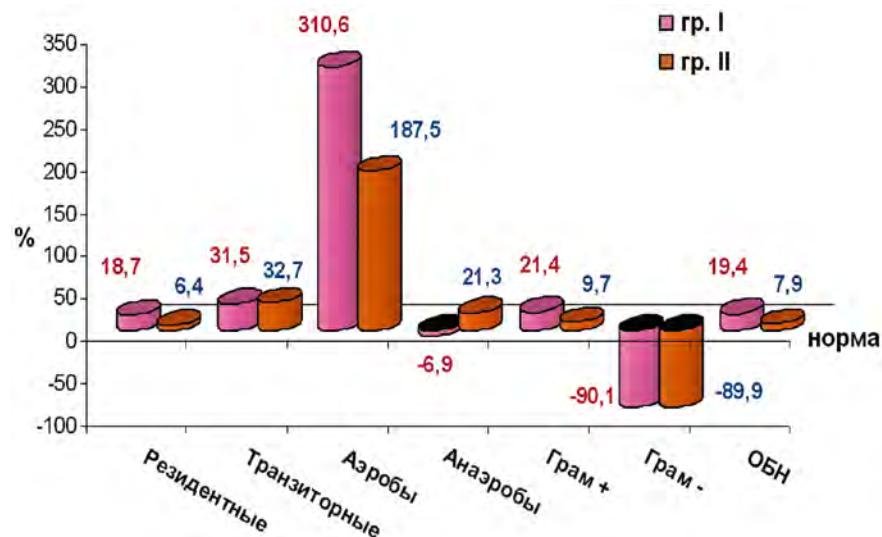


Рисунок 1. Относительные (%) изменения сводных показателей микробиома до лечения

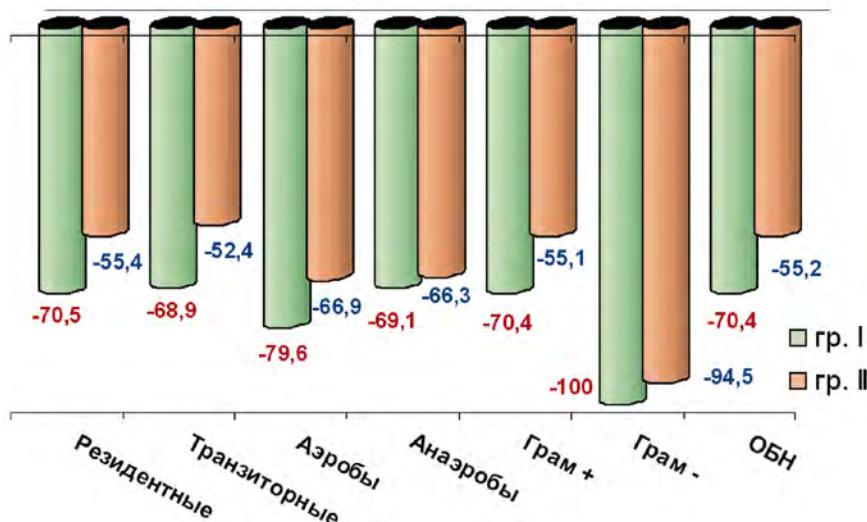


Рисунок 2. Относительные (%) изменения сводных показателей микробиома после лечения

По окончании 3-х месяцев лечения количественные показатели всех шести аэробов резидентной микробиоты в обеих группах вернулись к значениям близким нормативным показателям здоровой кожи ( $p>0,05$ ). По сравнению с исходными значениями количество *Bacillus cereus* в гр. I и гр. II уменьшилось в 4,6 и 4,8 раза ( $p>0,05$ ); *Bacillus megaterium* – в 3,4 и 2,9 раза ( $p>0,05$ ); *Corineform CDC-group XX* – в 3,6 и 2,9 раза ( $p>0,05$ ); *Nocardia asteroides* – в 3,4 и 2 раза ( $p<0,05$ ); *Pseudonocardia spp.* – в 2,9 и 3,2 раза ( $p>0,05$ ); *Rhodococcus spp.* – в 2,9 и 3,1 раза ( $p>0,05$ ) соответственно.

Количественные показатели четырех анаэробов резидентной микробиоты также приблизились к нормативным показателям здоровой кожи ( $p>0,05$ ). По сравнению с исходными значениями количество *Actinomyces spp.* в гр. I и гр. II уменьшилось в 3,2 и 2,3 раза ( $p>0,05$ ); *Clostridium hystolyticum* – в 4,9 и 2,9 раза ( $p<0,05$ ); *Propionibacterium spp.* – в 10,4 и 4,7 раза ( $p<0,005$ ); *Ruminococcus spp.* – в 4,5 и 2,5 раза ( $p<0,05$ ) соответственно.

Динамика количественного состава остальных представителей анаэробной резидентной микробиоты, чьи абсолютные показатели изначально отличались от нормы в сторону уменьшения, также претерпели ожидаемое снижение под действием препарата с антибактериальной активностью как при монотерапии, так и в сочетании с ФДТ. Наибольшей редукции в обеих терапевтических группах подверглись *Propionibacterium spp.* (на 90,4% и 78,8% соответственно,  $p<0,05$ ). Динамика по остальным трем микроорганизмам, количественные показатели которых изначально были существенно превышены, оказалась также весьма выраженной: снижение *Clostridium hystolyticum* (79,4% в гр. I – против 65,9% в гр. II,  $p<0,05$ ), *Ruminococcus spp.* (77,9% в гр. I – против 59,9% в гр. II,  $p<0,05$ ), *Actinomyces spp.* (68,4% в гр. I – против 56,7% в гр. II,  $p>0,05$ ).

Если в основной группе среди лидеров по динамике регресса был также *Clostridium perfringens* (77,1%), то в группе сравнения его динамика была в три раза ниже (24,1%,  $p<0,005$ ). На втором месте по выраженности регресса в основной группе оказались *Clostridium difficile* (75,1% – против 54,8% в гр. II,  $p<0,05$ ), *Clostridium propionicum* (67% – против 45,6% в гр. II,  $p<0,05$ ) и *Clostridium coccoides* (62,7% – против 56,8% в гр. II,  $p>0,05$ ). Минимальный регресс отмечался в отношении количественного состава *Actinomyces viscosus* (37,6% и 31,8% соответственно,  $p>0,05$ ), а также *Lactobacillus spp.* (37,7% в гр. I – против 59,1% в гр. II,  $p<0,05$ ), *Clostridium tetani* (21,2% в гр. II – против 44% в гр. I,  $p<0,05$ ) и *Clostridium perfringens* (24,1% в гр. II – против 77,1% в гр. I,  $p<0,05$ ). Следует отметить, что в основной группе регресс по всем микроорганизмам опережал таковой в группе сравнения, доходя в разнице до 3,2 раз (*Clostridium perfringens*).

Регресс грамотрицательного микроорганизма *Acinetobacter spp.* (представитель транзиторной микробиоты аэробов) составил 100% в основной группе и 94,5% (снижение до  $3,4 \pm 0,18 \text{ кл/г} \times 10^5$ ) – в группе сравнения.

Количественные показатели анаэробов транзиторной микробиоты по окончании терапии по сравнению с исходными значениями в основной группе снизились более чем в четыре раза по трем микроорганизмам (*Peptostreptococcus anaerobius* 17642 и *Propionibacterium acnes* – в 4,6 раза, *Staphylococcus epidermidis* – в 4,1 раза) и более 2,5 раза – у двух видов (*Peptostreptococcus anaerobius* 18623 – в 2,8 раза, *Streptococcus spp.* – в 2,6 раза). В группе сравнения количественные показатели по указанным анаэробам транзиторной микробиоты уменьшились в 1,9, 3,2, 2,1, 1,6 и 2,3 раза соответственно.

Более выраженная редукция анаэробов транзиторной микробиоты отмечалась в основной терапевтической группе. Лидировали *Propionibacterium acnes* (78,4% – против 68,9% в гр. II,  $p<0,05$ ), *Peptostreptococcus anaerobius* 17642, (78,3% – против 48,9% в гр. II,  $p<0,05$ ) и *Staphylococcus epidermidis* (75,4% – против 52,1% в гр. II,  $p<0,05$ ). Если колонии *Peptostreptococcus anaerobius* 18623 и *Streptococcus spp.* в основной группе уменьшились примерно одинаково (на 64,7% и 61,3%, ( $p>0,05$ )), то в группе сравнения данные показатели отличались почти вдвое (36,9% и 56,1% ( $p>0,05$ ) соответственно).

Из данных, представленных на рисунке 2, следует, что как в основной группе, так и в группе сравнения снижение контаминации резидентной биоты несколько превалировало над таковой в отношении транзиторных микроорганизмов (70,5% – гр. I и 68,9% – гр. II, ( $p>0,05$ ) против 55,4% гр. I и 52,4% – гр. II, ( $p>0,05$ ) соответственно). Динамика уменьшения общего числа колоний аэробов в обеих сравниваемых терапевтических группах также преобладала на таковой в отношении анаэробов (79,6% – гр. I и 69,1% – гр. II, ( $p<0,05$ ) против 69,1% гр. I и 66,3% – гр. II, ( $p>0,05$ ) соответственно). Регресс грамотрицательной биоты в обеих группах существенно преобладал над элиминацией грамположительных микроорганизмов (100% – гр. I и 94,5% – гр. II, ( $p>0,05$ ) против 70,4% гр. I и 55,1% – гр. II, ( $p<0,05$ ) соответственно). Общая

бактериальная нагрузка в основной терапевтической группе снизилась в 1,27 раз, что было достоверно существеннее, нежели в группе сравнения (70,5 % против 55,2 %,  $p < 0,05$ ).

В целом, динамика практически всех, за исключением анаэробов ( $p > 0,05$ ) и грамотрицательной биоты ( $p > 0,05$ ), была достоверно более выражена в основной группе: 70,5 % против 55,4 % (резидентная биота, соотношение 1,27,  $p < 0,05$ ), 68,9 % против 52,4 % (транзиторная биота, соотношение 1,31,  $p < 0,05$ ), 79,6 % против 66,9 % (суммарные аэробы, соотношение 1,19,  $p < 0,05$ ), 70,4 % против 55,1 % (суммарные грамположительные, соотношение 1,28,  $p < 0,05$ ).

По окончании 12 недель терапии сводные микробиологические показатели ни в основной группе, ни в группе сравнения не вернулись к нормативным значениям, что согласуется с концепцией антибактериальной направленности проведенного лечения. Дефицит резидентной биоты составил 65 % и 52 % (гр. I и гр. II,  $p < 0,05$ ), транзиторной микробиоты – 59 % и 36,7 % ( $p < 0,005$ ), анаэробов – 71,2 % и 59,1 % ( $p < 0,05$ ), грамположительных микроорганизмов – 64 % и 50,8 % ( $p < 0,05$ ) соответственно по группам. Практически полностью в результате лечения были элиминированы грамотрицательные микроорганизмы – 100 % (гр. I) и 99,4 % (гр. II) ( $p > 0,5$ ). Ближе всего к нормативным значениям приблизились аэробы, отставая от показателей здоровой кожи на 16,4 % – в основной группе и на 4,9 % – в группе сравнения ( $p < 0,05$ ). Динамика показателя общей бактериальной нагрузки отставала от нормативных значений более чем в два раза (64,7 % – гр. I и 51,7 % – гр. II,  $p < 0,05$ ).

## Обсуждение

Среди представителей аэробов резидентной биоты *Bacillus cereus* широко распространены в окружающей среде, считаются непатогенными, но их эндоспоры могут быть агентами поддержания воспалительного процесса в тканях в ассоциациях с другими микроорганизмами. *Corineform CDC-group XX* – входят в группу коринеформных бактерий, относятся к условно-патогенным представителям нормальной микробиоты человека, но относительно маловирулентных. *Pseudonocardia* – малоизученная грамположительная бактерия, принадлежащая к сообществу актиномицетов и хорошо приспособлена к формированию симбиозов с макроорганизмами. *Rhodococcus* – факультативные внутриклеточные актинобактерии, способные персистировать и вегетировать в макрофагах и других клетках высших организмов, вызывая в конечном счете их разрушение. Результирующее действие родококков вызывает поражение тканей, аналогичное микобактериям туберкулеза. Данные микроорганизмы вырабатывают токсичные ферменты, гидролизующие липиды (холестеролоксидаза) [19].

Из представителей анаэробов резидентной микробиоты *Propionibacterium* являются доминирующим родом бактерий на себорейных участках кожи (лицо, область декольте, межлопаточная область). *Propionibacterium* также присутствуют в толстой кишке человека. Являются представителями нормобиоценоза кожи, конъюнктивы, наружного уха, рогоглотки, гениталий у женщин. Находят в качестве вторичных агентов инфицированных пазух, ран и абсцессов. К роду *Clostridium* относятся более 100 видов бактерий. Часто

обнаруживаются у человека в кишечнике, на коже, слизистой оболочке ротовой полости, женской половой системы и респираторного тракта. Многие из данного рода бактерий – возбудители опасных заболеваний, но благодаря барьерным функциям кожи и барьерному действию водно-липидной мантии трансэпидермального проникновения возбудителя в организм не происходит. Особенностью клостридий является выработка экзотоксинов, зачастую одних из самых сильных (*Cl. botulinum*, *Cl. tetani*, *Cl. perfringens*). Вторым фактором агрессии является инвазивность – способность локального повреждения тканей за счет выработки ряда протеолитических ферментов, повреждающих окружающие ткани (в том числе структуры эпидермиса и дермы). Представители рода *Ruminococcus* являются доминантной микробиотой толстой кишки человека, выявляются при акне и вагинозах. Актиномицеты – обычные обитатели желудочно-кишечного тракта и ротовой полости, однако при определенных условиях могут приобретать агрессивные свойства. Довольно часто сочетаются с кокковыми бактериями (стафилококки, анаэробные стрептококки *St. mutans* и *Peptostreptococcus anaerobius*), провоцируя устойчивую синергическую инфекцию [20].

Из представителей транзиторной аэробной микробиоты у мужчин и женщин был выявлен лишь один грамотрицательный микроорганизм – *Acinetobacter spp.*, широко распространенный в природе (выделяется из воды, почвы, пастеризованного молока, замороженных продуктов, из воздуха стационаров и смызов с различного медицинского оборудования, растворов и препаратов). Данные микроорганизмы обнаружены на поверхности кожных покровах (особенно медицинского персонала), а также на слизистой оболочке носоглотки. Ацинетобактер отличается высокой и поливалентной резистентностью к антибиотикам, что крайне затрудняет эффективное лечение больных [21].

Из выявленных представителей анаэробной транзиторной биоты *Propionibacterium acnes* играет ключевую роль как фактор в звене патогенеза акне (микробная гиперколонизация протока сально-волосяного фолликула). *Peptostreptococcus anaerobius* относятся к представителям нормобиоценоза кожи человека, обитаю в ротовой полости, в кишечнике (в основном в толстом). Выделены из абсцессов мозга, челюсти, органов таза, брюшной полости, плевральной полости, крови, суставной жидкости, при одонтогенном сепсисе, инфекциях мочеполовой системы, постимплантационном эндокардите. *Staphylococcus epidermidis* – часть микробиома здорового человека. Представляет опасность при иммунодефицитных состояниях, способствуя появлению на коже глубокой пиодермии (карбункул, фурункул), а также ответственен за появление акнеформных высыпаний [22].

В рамках исследования было установлено, что комбинация клиндамицина и бензоила пероксида способствовала снижению микробной нагрузки в двух сравниваемых группах, при этом в основной группе противомикробная активность потенцировалась фотодинамическим эффектом ФДТ. Результат более выраженного регресса анаэробов резидентной и транзиторной микробиоты в основной группе

(по сравнению с группой сравнения,  $p<0,05$ ) объясняется активацией ФДТ апоптоза кератиноцитов сально-волосяного фолликула, увеличением десквамации в прото-ке сальной железы (воздействие на фактор патогенеза акне – фолликулярный гиперкератоз) и, как следствие, повышением аэрации – условия, неприемлемого для жизнедеятельности анаэробов.

## Заключение

Таким образом, комбинированное лечение фиксированной комбинацией «бензоила пероксид 5% + клиндамицин 1%» в сочетании с фотодинамической терапией оказывает достоверно более выраженное влияние на элиминацию анаэробов как резидентной, так и транзиторной микробиоты, благодаря воздействию на все основные звенья патогенеза заболевания.

## Список используемой литературы

- Tan J.K., Bhate K. A global perspective on the epidemiology of acne. *Br. J. Dermatol.* 2015; 172 (Suppl. 1): 3–12. DOI: 10.1111/bjhd.13462
- Кубанов А.А., Сысоева Т.А., Бышарова А.С., Мерцалова И.Б. Аспекты патогенеза и современной терапии акне. *Лечебный врач*. 2016; 10: 30–38.  
Kubanov A. A., Syssoeva T. A., Bisharova A. S., Mertsalova I. B. Aspects of the pathogenesis and modern therapy of acne. *Attending physician*. 2016; Vol.: 30–38. (In Russ.).
- Сидоренко Е.Е., Львов А.Н. Современные тенденции в исследовании патогенеза акне. *Фармактика*. 2021; 28 (14): 10–14. DOI: 10.18565/pharmateca.2021.14.10–14  
Sidorenko E. E., Lvov A. N. Modern trends in the study of acne pathogenesis. *Pharmateca*. 2021; 28 (14): 10–14. (In Russ.). DOI: 10.18565/pharmateca.2021.14.10–14
- Cardenas-de-la Garza J. A., Haidari W., Feldman S. R. Microbiome, probiotics and dermatology. *Br. J. Dermatol.* 2020; 182 (Suppl. 1): 8–9. DOI: 10.1111/bjhd.18350
- Del Rosso J. Q., Kircik L. The primary role of sebum in the pathophysiology of acne vulgaris and its therapeutic relevance in acne management. *J. Dermatolog. Treat.* 2024; 35 (Suppl. 1): 22–29. DOI: 10.1080/09546634.2023.2296855.
- Бурцева Г.Н., Сергеев А.Ю., Аразумян В.Г., Сергеев Ю.Ю. Перифолликулярная микробиота кожи при акне. Часть I. Общие характеристики колонизации и резистентность к системным антибиотикам. *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2013; 2: 84–93.  
Burtseva G. N., Sergeev A. Yu., Arzumanyan V. G., Sergeev Yu. Yu. Perifollicular skin microbiota in acne. Part I. General characteristics of colonization and resistance to systemic antibiotics. *Immunopathology, allergology, infectology*. 2013; 2: 84–93. (In Russ.).
- Yang Y., Qu L., Mijakovic I., Wei Y. Advances in the human skin microbiota and its roles in cutaneous diseases. *Microb. Cell. Fact.* 2022; 21 (1): 176. DOI: 10.1186/s12934-022-01901-6.
- Дворянкова Е.В., Дениева М.И., Хисматуллина З.Р. Микробиом кожи у пациентов с акне. *Медицинский Совет*. 2023; 14: 45–50. <https://doi.org/10.21518/ms2023-264>  
Dvoryankova E. V., Denieva M. I., Khismatullina Z. R. Skin microbiome in patients with acne. *Medical Council*. 2023; 14: 45–50. – <https://doi.org/10.21518/ms2023-264>
- Yu Y., Dunaway S., Chamer J., Kim J., Alkhan A. Changing our microbiome: probiotics in dermatology. *Br. J. Dermatol.* 2020; 182 (Suppl. 1): 39–46. (In Russ.). DOI: 10.1111/bjhd.18088
- Chilicka K., Dziedziora-Urbinska I., Szygula R., Asanova B., Nowicka D. Microbiome and Probiotics in Acne Vulgaris. A Narrative Review. *Life (Basel)*. 2022; 12 (Suppl. 3): 422. DOI: 10.3390/life12030422
- Schneider A. M., Nolan T. Z., Banerjee K., Paine A. R., Cong Z., Gettle S. L., Longenecker A. L., Zhan X., Agak G. W., Nelson A. M. Evolution of the facial skin microbiome during puberty in normal and acne skin. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2023; 37 (Suppl. 1): 166–175. DOI: 10.1111/jdv.18616
- Dreno B., Martin R., Moyal D., Henley J. B., Khammari A., Seité S. Skin microbiome and acne vulgaris: *Staphylococcus*, a new actor in acne. *Exp. Dermatol.* 2017; 26 (Suppl. 9): 798–803. DOI: 10.1111/exd.13296
- Christensen G. J., Scholz C. F., Enghild J., Rohde H., Kilian M., Thürmer A., Bruszkiewicz E., Lomholt H. B., Brüggemann H. Antagonism between *Staphylococcus epidermidis* and *Propionibacterium acnes* and its genomic basis. *BMC Genomics*. 2016; 17: 152. DOI: 10.1186/s12864-016-2489-5
- Wang Y., Kuo S., Shu M., Yu J., Huang S., Dai A., Two A., Gallo R. L., Huang C. M. *Staphylococcus epidermidis* in the human skin microbiome mediates fermentation to inhibit the growth of *Propionibacterium acnes*: implications of probiotics in acne vulgaris. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2014; 98 (Suppl. 1): 411–24. DOI: 10.1007/s00253-013-5394-8
- Лебедев А.Т., Артеменко К.А., Самгина Т.Ю. Основы масс-спектрометрии белков и пептидов. М.: Техносфера; 2012. (In Russ.).  
Lebedev A. T., Artemenko K. A., Samgina T. Yu. Basics of Mass Spectrometry of Proteins and Peptides. Moscow: Tekhnosfera; 2012. (In Russ.).
- Олисова О.Ю., Шепелева А.В., Каюмова А.Н. Опыт применения геля бензоила пероксида и клиндамицина в лечении акне лёгкой и средней степени тяжести // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2023; 26 (6): 605–621. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv611037>  
Olisova O. Yu., Shepeleva A. V., Kayumova L. N. Experience with the Use of Benzoyl Peroxide Gel and Clindamycin in the Treatment of Mild to Moderate Acne // *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2023; 26 (6): 605–621. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17816/dv611037>
- Schaller M., Sebastian M., Ress C., et al. A multicentre, randomized, single-blind, parallel-group study comparing the efficacy and tolerability of benzoyl peroxide 3%/clindamycin 1% with azelaic acid 20% in the topical treatment of mild-to-moderate acne vulgaris // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016; 30 (6): 966–973. DOI: 10.1111/jdv.13541
- Андреев Д. А., Завьялов А. А., Ермолова Т. Н., Фисун А. Г., Полякова К. И., Дубовцева В. А., Максимова Т. Е. Фотодинамическая терапия – актуальная медицинская технология в лечении вульгарных акне. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2019; 95 (6): 44–54. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-6-44-54>  
Andreev D. A., Zavyalov A. A., Ermolova T. N., Fisun A. G., Polyakova K. I., Dubovtseva V. A., Maksimova T. E. Photodynamic therapy is a current medical technology in the treatment of acne vulgaris. *Bulletin of dermatology and venereology*. 2019; 95 (6): 44–54. (In Russ.). <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-6-44-54>
- Евдокимова Н. В., Шогриадзе Л. Д., Покхлебкина А. А., Петренко Ю. В., Михнина Е. А., Новикова В. П., Беженарь В. Ф. Микробиота тонкой кишки у девочек-подростков, страдающих ожирением. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2023; 215 (7): 34–41. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-215-7-34-41  
Evdokimova N. V., Shogridze L. D., Pokhlebkina A. A., Petrenko Yu. V., Mikhnina E. A., Novikova V. P., Bezenhar V. F. Microbiota of the small intestine in obese adolescent girls. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023; 215 (7): 34–41. (In Russ.). DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-215-7-34-41
- Евдокимова Н. В., Шогриадзе Л. Д., Покхлебкина А. А., Петренко Ю. В., Михнина Е. А., Новикова В. П., Беженарь В. Ф. Микробиота тонкой кишки у девочек-подростков, страдающих ожирением. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2023; 215 (7): 34–41. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-215-7-34-41  
Evdokimova N. V., Shogridze L. D., Pokhlebkina A. A., Petrenko Yu. V., Mikhnina E. A., Novikova V. P., Bezenhar V. F. Small intestinal microbiota in adolescent girls suffering from obesity. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023; 215 (7): 34–41. (In Russ.). DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-215-7-34-41
- Visca P., Seifert H., Tower K. J. Acinetobacter infection – an emerging threat to human health. *IUBMB Life*. 2011; 63 (12): 1048–1054.
- Силина Л. В., Бибичева Т. В., Митенко Н. И., Переображенова И. В. Структура, функции и значение микробиома кожи в норме и при патологических состояниях. *РМЖ*. 2018; 8 (II): 92–96.  
Silina L. V., Bibicheva T. V., Myatenko N. I., Pereverzeva I. V. Structure, functions and significance of the skin microbiome in norm and in pathological conditions. *RMJ*. 2018; 8 (II): 92–96. (In Russ.).

**Вклад авторов.** Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: О. Ю. Олисова – концепция и дизайн исследования, внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности работы; А. В. Шепелева, М. В. Каиль – анализ полученных данных, подготовка и написание текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors confirm that their authorship meets the international ICMJE criteria (all authors made a significant contribution to the development of the concept, the conduct of the study, and the preparation of the article, read and approved the final version before publication). The largest contribution is distributed as follows: O. Yu. Olisova – the concept and design of the study, making significant (important) edits to the manuscript to improve the scientific value of the work; A. V. Shepeleva, M. V. Kail – analysis of the obtained data, preparation and writing of the article.

Статья поступила / Received 17.03.2025

Получена после рецензирования / Revised 19.05.2025

Принята в печать / Accepted 23.05.2025

## Сведения об авторах

**Олисова Ольга Юрьевна**, д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН. E-mail: olisovaolga@mail.ru.; eLibrary SPIN: 2500–7989. ORCID: 0000-0003-2482-1754  
**Шепелева Анастасия Владимировна**. E-mail: dr.shepelevaav@gmail.com. ORCID: 0009-0001-5251-5394;  
**Каиль Мария Владимировна**, к.м.н. E-mail: ultra1147@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1023-4279

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

**Автор для переписки:** Шепелева Анастасия Владимировна. E-mail: dr.shepelevaav@gmail.com

**Для цитирования:** Олисова О.Ю., Шепелева А.В., Каиль М.В. Микробиом кожи больных акне средней степени тяжести при лечении с использованием фиксированной комбинации «бензоила пероксид 5% + клиндамицин 1%» в сочетании с фотодинамической терапией. *Медицинский алфавит*. 2025; (8): 61–68. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-8-61-68>

## About authors

**Olisova Olga Yu.**, DM Sci (habil.), professor, RAS corresponding member. E-mail: olisovaolga@mail.ru.; eLibrary SPIN: 2500–7989. ORCID: 0000-0003-2482-1754  
**Shepeleva Anastasia V.** E-mail: dr.shepelevaav@gmail.com. ORCID: 0009-0001-5251-5394;

**Kail Maria V.**, PhD Med. E-mail: ultra1147@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1023-4279

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

**Corresponding author:** Shepeleva Anastasia V. E-mail: dr.shepelevaav@gmail.com

**For citation:** Olisova O. Yu., Shepeleva A. V., Kail M. V. Skin microbiome of patients with moderate acne treated with a fixed combination of "benzoyl peroxide 5% + clindamycin 1%" in combination with photodynamic therapy. *Medical alphabet*. 2025; (8): 61–68. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-8-61-68>

