

Кишечный барьер и дерматологические заболевания

А. В. Лялюков, В. А. Охлопков, Е. А. Лялюкова, Е. В. Надей, Е. Н. Чернышева

Резюме. Целью обзора является проведение анализа литературных данных о связи нарушений микробиоценоза кишечника с заболеваниями кожи, а также влиянии диеты на состояние кожи и особенности течения некоторых дерматологических заболеваний. При проведении анализа литературных данных была подтверждена тесная связь нарушений микробиоценоза кишечника и состояния кишечного барьера с заболеваниями кожи. Западный тип питания, низкое содержание клетчатки, витамина D, высокое содержание жира, избыток глютена и простых углеводов могут значительно изменять состав микробиома и проницаемость кишечника. В условиях нарушенного микробного баланса и изменения барьерной функции кишечника увеличивается проникновение в системный кровоток иммуногенных молекул, включая пищевые антигены, бактериальные токсины и патогены, которые могут накапливаться в коже, нарушать эпидермальный барьер, приводя к хроническому воспалению. Исходя из этого, важной целью в лечении дерматологических заболеваний является устранение повышенной проницаемости кишечника. Существует несколько путей, позволяющих восстановить функцию кишечного барьера: 1) уменьшение или исключение поступления антигенов, особенно в молодом возрасте (например, аглютеновая диета); 2) изменение состава микробиоты (пре-, про- и антибиотики); 3) модификация белков барьера кишечника и других регуляторных белков (цитопротекторы); 4) устранение воспаления, приводящего потенциально к иммунным реакциям.

Кишечник и кожа являются органами, уникально взаимосвязанными по назначению и функциям – поддержание физиологического гомеостаза и основной интерфейс взаимодействия с внешней средой. Микробный дисбаланс и нарушения кишечного барьера негативно влияют на структуру и функцию кожи, что подтверждается манифестностью кожных проявлений при обострении ряда воспалительных заболеваний кишечника [1, 2]. Однако механизмы влияния нарушенной кишечной микробиоты на течение дерматологических заболеваний до конца не изучены, а применение специальных диет, в том числе пребиотической направленности, в течение ряда лет остается предметом непрекращающихся дискуссий.

Целью данного обзора является проведение анализа литературных данных о связи нарушений микробиоценоза кишечника с заболеваниями кожи, а также о влиянии диеты на состояние кожи и особенности течения некоторых дерматологических заболеваний.

Кишечная микробиота

Микробиота кишечника – эволюционно сложившееся сообщество микроорганизмов, которое функционирует как сбалансированная микрoэкологическая система, состоящая из более чем 100 триллионов клеток и 5 миллионов генов. Генетический материал, «предоставленный» человеку бактериями, в 360 раз превосходит объемы, закодированные в его собственном геноме. Симбиотная кишечная микрофлора находится в постоянном динамическом равновесии, формирует микробные ассоциации, занимающие определенную экологическую нишу, и относится к важнейшим факторам, влияющим на здоровье человека [3]. Каждый человек имеет свою четкую картину бактериальной композиции, частично обусловленную его генотипом, первичной колонизацией при рождении путем вертикальной передачи и диетическими привычками.

Обычно идентифицируемые кишечные комменсальные бактерии включают микроорганизмы, относящиеся к типу Firmicutes (такие виды, как *Lactobacillus*, *Clostridium*, *Enterococcus*), *Bacteroidetes* (такие виды, как *Bacteroides*), *Proteobacteria* (*Escherichia coli*) и *Actinobacteria* (такие виды, как *Bifidobacteria*). Грибы, археи, простейшие и вирусы также входят в состав кишечной микробиоты. В экосистеме человеческого кишечника доминируют две бактериальные группы – *Bacteroidetes* и *Firmicutes*, которые представляют собой 90% всех микробов. Остаточные 10% – это *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Verrucomicrobia* и *Fusobacteria* [4]. Микробиота кишечника выполняет множество функций – накопление энергии, защита от патогенов, регулирование иммунитета хозяина и многие другие, большая часть из которых до конца не изучена.

Кишечный барьер

Роль кишечных бактерий в барьерной функции кишечника подтверждается присутствием большого количества организованных лимфоидных структур в слизистой оболочке тонкого (пейеровы бляшки) и толстого кишечника (изолированные лимфоидные фолликулы). Кишечный барьер представляет собой многослойную систему, обеспечивающую как физический, так и функциональный барьер. Множественные слои этого барьера, начиная с просвета кишечника и заканчивая системным кровотоком, включают:

- 1) щелочную фосфатазу просвета кишечника (IAP), которая дефосфорилирует липополисахарид бактериального эндотоксина (LPS) для его детоксикации;

- 2) слизистый слой, который обеспечивает физический барьер, предотвращающий взаимодействие между кишечными бактериями и кишечными эпителиальными клетками;
- 3) плотные контакты между эпителиальными клетками, которые ограничивают межклеточный перенос бактерий и/или бактериальных продуктов в системный кровоток;
- 4) антибактериальные белки, секретируемые специализированными эпителиальными клетками кишечника – клетками Панета, и иммуноглобулины A (IgA), секретируемые иммунными клетками.

В физиологических условиях кишечные эпителиальные клетки препятствуют внутриклеточному транспорту бактерий или бактериальных компонентов, таких как LPS. Межклеточный транспорт ограничен белками плотных контактов, таких как окклюдин, клаудин и зонулин (ZO-1). Кроме того, экспрессия кишечной щелочной фосфатазы дефосфорилирует и детоксифицирует LPS в просвете кишки. Собственная пластинка, расположенная ниже эпителиального слоя, содержит иммунные клетки как врожденной иммунной системы (например, макрофаги и дендритные клетки), так и адаптивной иммунной системы (например, Т-лимфоциты и плазматические клетки, продуцирующие IgA).

Когда целостность эпителиального барьера кишечника нарушается, происходит повышение кишечной проницаемости, возникает состояние, называемое в зарубежной литературе «синдромом дырявого кишечника» [5].

Причиной нарушения кишечного барьера может быть несбалансированное питание, нарушения микробиоценоза кишечника, воздействие патогенных бактерий, хроническое воспаление. При этом плотные межклеточные контакты нарушаются, что делает возможным межклеточный транспорт LPS и просветных бактерий. Доказано, что диеты западного типа с высоким содержанием жиров и углеводов могут увеличивать кишечную проницаемость. Кишечная микробиота синтезирует огромное количество метаболитов, которые в условиях повышенной проницаемости кишечника поступают в системный кровоток, воздействуют на отдаленные участки организма и инициируют развитие иммуноопосредованных реакций [6].

Микробиота кишечника и системный иммунный ответ

Микробиота принимает непосредственное участие в формировании и функционировании кишечного барьера, защищая организм от вторжения патогенов. При этом напрямую обеспечивает трофику и цитопротекцию эпителиоцитов, конкурентно связываясь с эпителиальными клетками кишечника, и косвенно может вызвать иммунопротективные реакции [7].

Представители микробного сообщества, особенно некоторые виды микроорганизмов, обладают достаточно высокой иммуногенностью, что стимулирует развитие не только местного, но и системного иммунитета. Активация местного звена иммунитета осуществляется за счет усиления синтеза секреторного иммуноглобулина A (sIgA), в свою очередь бактериальная нагрузка на лимфоидный аппарат кишечника стимулирует клеточный и гуморальный иммунитет [8].

Являясь источником пептидогликана, микробиота способна изменять экспрессию Toll-подобных рецепторов (англ. Toll-like receptors, TLR) – рецепторов распознавания микроорганизмов на поверхности многих клеток врожденного иммунитета.

Вклад кишечного микробиома в адаптивную иммунную систему включает не только индукцию секреции иммуноглобулина A, но и поддержание гомеостаза между эффекторными (Th1, Th2 и Th17) и регуляторными Т-клетками. Th1-клетки отвечают за хроническое воспаление и тем самым обеспечивают помощь цитотоксическим Т-клеткам в защите против внутриклеточных патогенов. В то время как Th2-клетки играют важную роль в выработке антител и таким образом защищают хозяина от внеклеточных патогенов. Снижение числа и функции регуляторных Т-клеток ассоциируется с развитием аутоиммунных и воспалительных заболеваний [9]. Определенные представители кишечного микробного сообщества (*Bacteroides fragilis*, *Faecalibacterium prausnitzii*) и бактерии, принадлежащие к кластеру IV и XI *Clostridium*, и их метаболиты способствуют накоплению регуляторных Т-клеток, лимфоцитов, ответственных за противовоспалительный ответ [1].

Короткоцепочечные жирные кислоты (от англ. Short-chain fatty acids, SCFA) – продукты ферментации микробиомом пищевых волокон. *Bacteroides* и *Clostridium*, относящиеся к типу *Firmicutes*, являются одним из основных видов комменсальных бактерий – продуцентов короткоцепочечных жирных кислот. Короткоцепочечные жирные кислоты считаются связующим звеном между микробиотой и хозяином. Особый интерес среди SCFA представляют ацетат, пропионат и бутират, которые присутствуют в просвете толстой кишки человека в высоких концентрациях (от 50 до 150 mM) и в совокупности составляют более 95% от популяции SCFA. Короткоцепочечные жирные кислоты, особенно бутират, обеспечивают до 80% энергетических потребностей клеток толстой кишки, стимулируют секрецию муцинов, регенерацию эпителиоцитов, оказывая трофический и цитопротективный эффекты. Сокращение продуцентов бутирата и пропионата может повлиять на противовоспалительное состояние кишечника и, как следствие, на потерю целостности кишечного барьера [10]. Пролиферацию кишечных эпителиальных клеток и экспрессию белков плотного соединения вызывает глюкагоноподобный белок GLP2, вырабатываемый L-клетками в кишечнике. Ингибирование продукции GLP2 приводит к нарушению кишечного барьера и бактериальной транслокации в крови. Бутират защищает от повышенной проницаемости эпителия именно

зависимым от рецептора GPR109a механизмом. Повышение проницаемости кишечного барьера сопровождается развитием системного воспаления и метаболических нарушений.

Короткоцепочечные жирные кислоты способны стимулировать выработку слизи, которая жизненно важна для создания барьера между внешней средой и нижележащим эпителиальным слоем кишечника. SCFA в модулировании синтеза муцина служат важным механизмом, с помощью которого они могут вытеснить патогенные бактерии и предотвратить воспаление и инфекцию. Кроме этого, данные кислоты оказывают прямое действие на эпителиальные клетки, модулируя образование белков плотных клеточных контактов (клаудина-3, окклюдина и зонулина ZO1), и являются важными модуляторами нескольких воспалительных цитокинов, таких как интерферон- γ (ИФН- γ) и фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), которые усиливают проницаемость кишечного барьера [10].

Эффекты SCFA в кишечнике и других тканях обусловлены их способностью стимулировать три рецептора, сопряженных с G-белком (GPR), GPR41, GPR43 и GPR109a, а также их способностью действовать как ингибиторы гистондеацетилазы (HDACi) [10]. Рецептор GPR41, связанный с синтезом циклического антимикробного пептида, имеет самое высокое сродство к пропионату, меньше к бутирату и ацетату, экспрессируется во многих клетках и тканях, но обнаруживается в заметных количествах в моноцитах периферической крови, дендритных клетках и полиморфноядерных нейтрофилах, селезенке, лимфатических узлах, костном мозге, легких, тонком кишечнике и жировой ткани. Рецептор GPR41 экспрессируется также на энтероэндокринных клетках ЖКТ, системе постганглионарных симпатических и сенсорных нейронов как в вегетативной, так и в соматической периферической нервной системе, интегрируя работу периферической нервной системы. Экспрессия GPR43 более ограничена, поскольку он локализуется в основном в кишечнике и в определенных иммунных популяциях, таких как моноциты и лимфоциты. Рецептор GPR43 имеет сродство ко всем SCFA, больше всего к пропионату, в меньшей степени – к ацетату и бутирату, и способствует секреции глюкагоноподобного пептида 1 (GLP-1). С рецептором GPR109a взаимодействует только бутират, одновременно являясь эндогенным рецептором ниацина. Рецептор GPR109a экспрессируется в кишечнике, макрофагах, моноцитах, адипоцитах [10].

Ингибитором гистондеацетилазы HDACi в большей степени является бутират, в меньшей – пропионат и ацетат. HDACi играет роль в модуляции генов, ацетилировании гистонов, что обеспечивает улучшенный доступ транскрипционного аппарата к промоторам генов за счет расслабления структуры хроматина. Таким образом, гистоновые ацетилтрансферазы посредством ацетилирования позволяют получить более открытый и доступный хроматин, тогда как HDAC удаляют ацетилирование, что приводит к закрытому хроматину и репрессии генов. Бутират, действуя как донор углерода для ацетил-КоА, способствует пролиферации колоноцитов. Низкие дозы бутирата на дне крипты управляют пролиферацией, тогда как высокие дозы наверху крипты приводят к апоптозу и отслоению клеток в просвет кишечника [10].

Короткоцепочечные жирные кислоты специфически взаимодействуют не только с кишечными эпителиальными клетками, но и регулируют активность клеток врожденной и адаптивной иммунной системы, модифицируя различные клеточные процессы, а также экспрессию генов, дифференцировку, пролиферацию, апоптоз. Короткоцепочечные жирные кислоты подавляют местные иммунные ответы, пролиферацию, миграцию, адгезию и выработку провоспалительных цитокинов, модулируя функции эпителиальных и иммунных клеток, а также регулируют ацетилирование гистонов, тем самым влияя на процессы эпигенеза. Они напрямую влияют на фенотип и активность различных врожденных и адаптивных иммунных клеток, в дополнение к лигандам TLR могут модулировать иммунный ответ хозяина [10].

Короткоцепочечные жирные кислоты подавляют продуцирование дендритными клетками интерлейкина-6 (ИЛ-6) и стимулируют выработку ретиноевой кислоты дендритными клетками, что индуцирует и стабилизирует экспрессию белка Foxp3 (forkhead box p3). Белок Foxp3 – транскрипционный фактор, играющий решающую роль в развитии, поддержании и функционировании регуляторных Т-клеток. Дефицит Foxp3 вызывает тяжелые системные воспалительные заболевания, характеризующиеся аутоиммунными реакциями и аллергией. Короткоцепочечные жирные кислоты, стабилизируя экспрессию транскрипционного фактора Foxp3, стимулируют дифференцировку и супрессивную функцию регуляторных клеток [10]. Короткоцепочечные жирные кислоты являются важными модуляторами нескольких воспалительных цитокинов, таких как ИФН- γ и ФНО- α , которые усиливают проницаемость кишечного барьера [10].

Метаболиты, продуцируемые микробиотой кишечника, обладают иммуномодифицирующим потенциалом, способным изменять баланс между иммунной толерантностью и воспалением за счет своего влияния на дифференциацию наивных Т-клеток в регуляторные линии или линии Th17. Эффекторные Т-клетки обычно анаболически и зависят от гликолиза как источника аденозинтрифосфата (АТФ). Однако Т-клетки памяти считаются катаболическими и используют жирные кислоты и аминокислоты, помимо глюкозы, для выработки АТФ посредством окислительного фосфорилирования. Основными факторами транскрипции липогенного и гликолитического путей являются аденозинмонофосфат-активированная киназа и рапамицин. Оба служат донаторами энергии и регулируются доступностью питательных веществ в кишечной среде, которая может регулироваться микробиотой кишечника [11].

Таким образом, образующиеся в результате ферментации клетчатки в кишечнике метаболиты обеспечивают стабильность и функциональную полноценность кишечного эпителиального барьера, стимулируют секрецию

муцинов, регенерацию эпителиоцитов, оказывая трофический и цитопротективный эффекты, формируют противовоспалительный местный и системный иммунный ответ.

Ось «кишечник–кожа»: роль повышенной проницаемости кишечного эпителия

В условиях нарушенного микробного баланса и изменения барьерной функции кишечника увеличивается проникновение в системный кровоток иммуногенных молекул, включая пищевые антигены, бактериальные токсины и патогены, которые могут накапливаться в коже, приводя к хроническому воспалению кожи и постоянному иммунному ответу [1].

В последние годы появились доказательства того, что у пациентов с заболеваниями кожи имеет место повышенная кишечная проницаемость, а микробиота кишечника напрямую влияет на физиологические свойства, патологию и иммунный ответ кожи посредством метастазирования компонентов микробиоты и их метаболитов в кожу [12]. По последним данным, пребиотическая терапия и восстановление баланса *Bifidobacterium breve* снижают уровень общего фенола в сыворотке и улучшают гидратацию кожи. Пероральный прием пробиотических штаммов *Lactobacillus paracasei* снижает чувствительность кожи и повышает ее барьерную функцию, указывая на важность пероральных пробиотиков для здоровья кожи [1]. Хотя механизмы, с помощью которых кишечная микробиота влияет на гомеостаз кожи, до конца не изучены, по-видимому, они связаны с несколькими значимыми факторами, среди которых – измененный модулирующий эффект кишечных комменсалов на системный иммунный ответ и нарушение кишечного барьера, всасывание молекулярных паттернов из кишечника с развитием эндотоксемии.

Фенол и паракрезол могут нарушить целостность эпидермального барьера за счет снижения экспрессии кератина 10 в кератиноцитах [1].

Транслокация бактериальной ДНК в образцах крови описана при ряде кожных заболеваний. ДНК кишечных бактерий была успешно выделена из плазмы больных псориазом [1].

В случае нарушения микробиоценоза и кишечного барьера кишечные бактерии, а также метаболиты кишечной микробиоты получают доступ к кровотоку, накапливаются в коже и нарушают ее гомеостаз. В ответ на эти стимулы дендритные клетки и/или макрофаги активируются, вырабатываются провоспалительные цитокины, которые усиливают дальнейшую инфильтрацию иммунными клетками, активируют циркулирующие макрофаги. Параклеточно переносимые бактерии и LPS попадают в системный кровоток, что приводит к усилению системного воспаления.

На физиологические свойства кожи также оказывают влияние желчные кислоты, синтез и поступление которых в системный кровоток напрямую зависят от метаболической активности бактерий *Bacteroidetes* и *Firmicutes* в кишечнике [1]. Так, концентрация литохолевой кислоты зависит от функциональной активности *Firmicutes*. Было доказано, что избыток литохолевой кислоты влияет на адаптивный иммунный ответ и активацию Th1-клеток [1]. Это лишь один из аспектов, демонстрирующих, как микробное сообщество через регуляцию метаболизма вторичных желчных кислот поддерживает гомеостаз кожи, а полученные данные дают основание использовать пребиотическую терапию для коррекции состава желчных кислот в кишечнике.

Из вышеизложенного следует, насколько многогранна связь между микробиомом кишечника и гомеостазом кожи. В целом полученные данные подтверждают причинно-следственную связь между микробиоценозом кишечника и заболеваниями кожи, подчеркивают важность поддержания функции кишечного барьера как новой терапевтической стратегии в лечении кожных заболеваний.

Пребиотическая терапия: дерматологические эффекты

Благоприятное влияние кишечных бактерий на здоровье и внешний вид кожи было документально подтверждено в ряде экспериментальных и клинических исследований [12, 13]. У мышей, получавших добавку *Lactobacillus reuteri*, наблюдалось увеличение толщины дермы, усиление фолликулогенеза и увеличение выработки себоцитов. Пребиотики увеличивали синтез регуляторных Т-клеток в лимфатических узлах кожи, предотвращали выработку IgE [14]. У добровольцев, которые принимали добавки *Lactobacillus paracasei* NCC2461 в течение 2 месяцев, регистрировалось снижение чувствительности кожи и увеличение циркулирующего трансформирующего фактора роста бета (ТФР-β) – цитокина, который, оказывает благоприятное влияние на целостность кожного барьера [1, 15]. Пероральный прием *Lactobacillus brevis* SBC8803 приводил к снижению тонуса кожных артериальных симпатических нервов и увеличению кожного кровотока. Значительно снижалась степень трансэпидермальной потери воды (TEWL), маркера барьерной функции кожи [16]. Наблюдалось дозозависимое увеличение белка профилагрина, участвующего в терминальной дифференцировке кератиноцитов.

Добавки пребиотиков предотвращали эритему кожи благодаря экспрессии CD44, а также ингибитора металлопептидазы-1 (TIMP-1) и коллагена типа 1 (Col1), улучшающих защитные свойства кожи, подавляли лишнюю выработку тимусного стромального лимфопоэтина (TSLP), вещества Р, интерлейкина-10 (ИЛ-10), интерлейкина-4 (ИЛ-4) и ФНО-α, что приводило к снижению трансэпидермальной потери воды, предотвращению истощения кератина, улучшало показатели биофизических параметров эпидермиса, восстанавливало уровни кожного жира,

ограничивало степень кожной бактериальной транслокации.

Модуляция микробиома кишечника может влиять на иммунные сигнальные пути таким образом, чтобы противодействовать ультрафиолетовому (УФ) повреждению. Липотейхоевая кислота (LTA), компонент клеточной стенки видов *Lactobacillus*, известна своими противовоспалительными свойствами [17]. В одном корейском исследовании пероральное введение *Lactobacillus plantarum* HY7714 привело к предотвращению УФ-индуцированного фотостарения у мышей за счет ингибирования экспрессии MMP-1 в фибробластах кожи [18]. Этот антивозрастной эффект был воспроизведен в исследованиях на людях. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании пероральный прием *L. Plantarum* HY7714 у 110 корейских субъектов среднего возраста в течение 12 недель привел к улучшению эластичности и увлажнения кожи [19]. Другое исследование продемонстрировало, что *Lactobacillus sakei* LTA способен обращать вспять вызванное УФ-излучением старение кожи за счет своего иммуномодулирующего действия на моноциты [20].

Модуляция микробиоты кишечника для лечения и профилактики кожных заболеваний (реабилитация экосистемы кишечника)

На микробиом кишечника большое влияние оказывает диета, что дает возможность намеренно модифицировать микробиом в терапевтических целях. Хотя долгосрочные диетические привычки формируют состав бактерий, изменение диеты даже в краткосрочной перспективе может быть очень полезным.

Акне

В последние годы убедительно доказано, что характер питания является потенциальной причиной развития акне [21]. Доказана роль ряда продуктов и компонентов пищи, в частности, молочных продуктов, а также рациона питания с высокой гликемической нагрузкой (западный тип питания). Западный тип питания имеет более высокую гликемическую нагрузку и может являться потенциальной причиной появления акне. При этом акне крайне редко регистрируется у жителей Папуа – Новой Гвинеи и Парагвая [22]. Продукты с высоким гликемическим индексом, такие как сахар, белый хлеб и белый рис, быстро всасываются, что приводит к более высокому уровню глюкозы в сыворотке и, соответственно, повышению уровня инсулина. Инсулин и инсулиноподобный фактор роста 1 (ИФР-1) увеличивают выработку кожного жира, стимулируют синтез андрогенов надпочечниками и увеличивают их биодоступность. Все указанные факторы играют роль в патогенезе акне [23]. Эта теория была проверена с помощью рандомизированных контролируемых исследований (РКИ). В одном из них 10-недельная диета с низкой гликемической нагрузкой привела к уменьшению угревой сыпи, а гистопатологическое исследование образцов кожи показало уменьшение воспаления и уменьшение размера сальных желез [23]. В другом случае 12-недельная диета с низкой гликемической нагрузкой привела к уменьшению угревой сыпи с соответствующим улучшением чувствительности к инсулину, уменьшением биодоступности тестостерона и уменьшением выработки андрогенов надпочечниками [23].

В последние годы было опубликовано несколько обсервационных исследований о связи потребления молока, молочных продуктов и акне. Возрастные группы – дети, подростки и молодые люди (7-30 лет). Любые молочные продукты, а также цельное молоко, обезжиренное молоко и йогурт независимо от количества выпитого и частоты повышали вероятность появления акне [24-30].

Предполагается несколько механизмов такой связи.

Первый – ИФР-1. В период полового созревания уровни ИФР-1 увеличиваются под влиянием гормона роста, и это ухудшает течение акне. Многих молочных коров лечат бычьим гормоном роста для увеличения надоев молока. Молоко этих коров содержит более высокие уровни ИФР-1 [31]. Концентрация ИФР-1 в крови варьируется в зависимости от тяжести угревой болезни. Самые высокие концентрации ИФР-1 обнаружены у женщин с акне, а количество воспалительных элементов положительно коррелировало с уровнями ИФР-1 в плазме. ИФР-1 стимулирует волосяной фолликул и себоциты, что приводит к развитию воспаления.

Второй возможный механизм – стимуляция инсулиноподобным фактором роста синтеза андрогенов яичниками и яичками. У пациентов с акне наблюдалась положительная корреляция между концентрациями ИФР-1, сульфата дегидроэпиандротестостерона, дигидротестостерона, количеством воспалительных элементов и секрецией кожного жира. Молоко из магазинов богато не только прогестероном, полученным из плаценты, но и другими предшественниками дигидротестостерона – 5 α -прегнандиолом и 5 α -андростендионом. Молоко содержит 5 α -восстановленные стероиды, которые являются предшественниками дигидротестостерона. Предполагается, что они повышают комедогенность, стимулируя выработку кожного жира и вызывая гиперкератинизацию.

Третий механизм – модуляция активности фактора транскрипции (FoxO). Исследования, проведенные американскими дерматологами, показали, что молоко и молочные продукты через ИФР-1/путь фосфоинозитид-3-киназы (PI3K)/Akt модулирует активность фактора транскрипции FoxO1, что усугубляет воспаление. Установлено, что FoxO1 регулирует работу генов, ассоциированных с акне, и секрецию сальных желез, и его активация играет важную роль в патогенезе заболевания.

Атопический дерматит

Исследования показали, что чувствительность к глютену была связана с тяжелыми кожными проявлениями, напоминающими атопический дерматит, а некоторые пробиотики демонстрировали способность гидролизовать полипептиды глютена. По мнению исследователей, использование пробиотиков в качестве адъювантной терапии при атопическом дерматите, связанной с чувствительностью к глютену, представляется весьма перспективным подходом [23].

Важное направление в аспекте диетотерапии при заболеваниях кожи – это демонстрация того, что низкий уровень витамина D коррелирует с тяжестью кожных проявлений, в частности, с атопическим дерматитом. Известно, что микробиота кишечника может регулировать системный метаболизм витамина D. Пробиотики могут повышать уровень витамина D в сыворотке и экспрессию рецептора витамина D, оказывая выраженный протективный эффект [23].

Герпетиформный дерматит Дюринга

Непереносимость глютена – ключевой фактор в развитии еще одного заболевания – герпетиформного дерматита Дюринга (ГД), нередко ассоциированного с целиакией. При этом у всех пациентов с герпетиформным дерматитом наблюдается повышенная проницаемость кишечника, в том числе и у пациентов без признаков кишечного заболевания [32].

Псориаз

В современной литературе появились данные о коморбидности псориаза и целиакии (глютеновой энтеропатии), о предрасположенности части пациентов с псориазом к развитию непереносимости глютена. Получены данные, свидетельствующие о снижении выраженности клинических проявлений псориаза и лабораторных маркеров целиакии при соблюдении безглютеновой диеты [33, 34]. Гипотезы о взаимосвязи псориаза и целиакии основываются на общих генетических факторах нарушения врожденного и приобретенного иммунного ответа, повышении кишечной проницаемости, дефиците витамина D, абсорбция которого снижается при глютеновой энтеропатии [35-38].

Розацеа

Ключевым фактором является хроническое воспаление кожи, триггером которого могут выступать стресс, нарушения вегетативной нервной системы, тревожные расстройства, инсомния, особенности характера питания, прием некоторых лекарственных препаратов, аллергены. Их влияние на появление симптомов розацеа объясняется дисбалансом вазоактивных молекул с повышенной продукцией вазодилатирующих веществ, таких как простагландин E2, способствующих приливу крови и расширению сосудов кожи [39].

Хочется сделать акцент на том, что наибольшее внимание исследователей из всех возможных микробных агентов – соучастников патогенеза розацеа привлекают *Helicobacter pylori* и микробные нарушения при синдроме избыточного бактериального роста в кишечнике. Показана связь розацеа с хронической патологией кишечника – язвенным колитом, целиакией. Воспалительные изменения в тонком кишечнике выявляются примерно у 30%.

Согласно наблюдениям многих авторов, есть несколько продуктов, которые усугубляют течение розацеа. К ним относят: печень, молочные продукты (йогурт, сметана, сыр), овощи (баклажаны, помидоры, шпинат, горох, белая фасоль), фрукты (авокадо, бананы, сливы, виноград, инжир, цитрусовые), приправы и ароматизаторы (шоколад, ваниль, соевый соус, уксус) [45].

Закключение

При проведении анализа литературных данных нами была подтверждена очень тесная связь нарушений микробиоценоза кишечника и состояния кишечного барьера с заболеваниями кожи.

Западный тип питания, низкое содержание клетчатки, витамина D, высокое содержание жира, избыток глютена и простых углеводов могут значительно изменять состав микробиома и проницаемость кишечника.

Общие рекомендации пациентам с дерматологическими проблемами включают хорошо известные и грамотно обоснованные советы по здоровому питанию: увеличение потребления клетчатки (овощей, цельнозерновых продуктов), ограничение потребления сахара и насыщенных жиров, потребление продуктов без предварительной термической обработки. При этом следует подчеркнуть, что при лечении кожных заболеваний важный аспект принадлежит именно диетическим вмешательствам, при которых снижение массы тела не является основной целью. Само по себе снижение массы тела не может улучшить состояние кожи и течение заболеваний. Целью должно быть именно здоровое питание.

В условиях нарушенного микробного баланса и изменения барьерной функции кишечника увеличивается проникновение в системный кровоток иммуногенных молекул, включая пищевые антигены, бактериальные токсины

и патогены, которые могут накапливаться в коже, нарушать эпидермальный барьер, приводя к хроническому воспалению. Исходя из этого, важной целью в лечении дерматологических заболеваний является устранение повышенной проницаемости кишечника. Существует несколько путей, позволяющих восстановить функцию кишечного барьера: 1) уменьшение или исключение поступления антигенов, особенно в молодом возрасте (например, аглютиновая диета); 2) изменение состава микробиоты (пре-, про- и антибиотики); 3) модификация белков барьера кишечника и других регуляторных белков (цитопротекторы); 4) устранение воспаления, приводящего потенциально к иммунным реакциям.

Улучшение барьерной функции кишечника может стать основополагающей задачей как в предотвращении, так и в противодействии патофизиологическим механизмам. Более полное понимание особенностей молекулярного транспорта и его функций при регуляции активности кишечного барьера будет иметь важное клиническое значение, открывая новые горизонты в лечении и профилактике ряда системных заболеваний, включая кожные.

Литература/References

1. O'Neill C. A., Monteleone G., McLaughlin J. T., Paus R. The gut-skin axis in health and disease: a paradigm with therapeutic implications // *Bioessays*. 2016; 38: 1167-1176. 10.1002/bies.201600008 [PubMed] [CrossRef].
2. Wesemann D. R., Nagler C. R. The microbiome, timing, and barrier function in the context of allergic disease // *Immunity*. 2016; 44: 728-738. 10.1016/j.immuni.2016.02.002 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
3. Mandal R. S., Saha S., Das S. // *Genomics Proteomics Bioinformatics*. 2015. Vol. 13, № 3. P. 148-158. Putignani L., Del Chierico F., Petrucca A., Vernocchi P., Dallapiccola B. // *Pediatr Res*. 2014. Vol. 76, № 1. P. 2-10.
4. Frei R., Lauener R. P., Cramer R., O'Mahony L. Microbiota and dietary interactions: an update to the hygiene hypothesis? // *Allergy*. 2012; 67: 451-461. 10.1111/j.1398-9995.2011.02783.x [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
5. Maguire M., Maguire G. The role of microbiota, and probiotics and prebiotics in skin health // *Arch Dermatol Res*. 2017; 309: 411-421.
6. Schroeder B. O., Bäckhed F. Signals from the gut microbiota to distant organs in physiology and disease // *Nat. Med*. 2016; 22: 1079-1089.
7. Groeger D., O'Mahony L., Murphy E. F., Bourke J. F., Dinan T. G., Kiely B., et al. *Bifidobacterium infantis* 35624 modulates host inflammatory processes beyond the gut // *Gut Microbes*. 2013; 4: 325-333.
8. Sullivan A., Edlund C, Nord CE. Effect of antimicrobial agents on the ecological balance of human microflora // *Lancet Infect Dis*. 2001; 1 (2): 101-104.
9. Purchiaroni F., Tortora A., Gabrielli M., Bertucci F., Gigante G., Ianiro G., et al. The role of intestinal microbiota and the immune system // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci*. 2013; 17: 323-333. [PubMed] [Google Scholar].
10. Meijer K., de Vos P., Priebe M. G. Butyrate and other short-chain fatty acids as modulators of immunity: what relevance for health? // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*. 2010; 13: 715-721. 10.1097/MCO.0b013e32833eebe5 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
11. Macpherson A. J., Harris N. L. Interactions between commensal intestinal bacteria and the immune system // *Nat. Rev. Immunol*. 2004; 4: 478-485. 10.1038/nri1373 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
12. Krutmann J. Pre-and probiotics for human skin // *J. Dermatol. Sci*. 2009; 54: 1-5. 10.1016/j.jdermsci.2009.01.002 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
13. Lee S., Yoon J., Kim Y., Jeong D., Park S., Kang D. Therapeutic effect of tyndallized *Lactobacillus rhamnosus* IDCC 3201 on atopic dermatitis mediated by down-regulation of immunoglobulin E in NC/Nga mice // *Microbiol. Immunol*. 2016; 60: 468-476. 10.1111/1348-0421.12390 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
14. Levkovich T., Poutahidis T., Smillie C., Varian B. J., Ibrahim Y. M., Lakritz J. R., et al. Probiotic bacteria induce a 'glow of health' // *PLoS One*. 2013; 8: e53867. 10.1371/journal.pone.0053867 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
15. Guéniche A., Philippe D., Bastien P., Reuteler G., Blum S., Castiel-Higounenc I., et al. Randomised double-blind placebo-controlled study of the effect of *Lactobacillus paracasei* NCC 2461 on skin reactivity // *Benef. Microbes*. 2013; 5: 137-145. 10.3920/BM2013.0001 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
16. Horii Y., Kaneda H., Fujisaki Y., Fuyuki R., Nakakita Y., Shigyo T., et al. Effect of heat-killed *Lactobacillus brevis* SBC8803 on cutaneous arterial sympathetic nerve activity, cutaneous blood flow and transepidermal water loss in rats // *J. Appl. Microbiol*. 2014; 116: 1274-1281. 10.1111/jam.12435 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
17. Jeong J. H., Lee C. Y., Chung D. K. Probiotic lactic acid bacteria and skin health // *Crit. Rev. Food Sci. Nutr*. 2016; 56: 2331-2337. 10.1080/10408398.2013.834874 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
18. Kim H. M., Lee D. E., Park S. D., Kim Y., Kim Y. J., Jeong J. W., et al. Oral administration of *Lactobacillus plantarum* HY7714 protects hairless mouse against ultraviolet B-induced photoaging // *J. Microbiol. Biotechnol*. 2014; 24: 1583-1591. 10.4014/jmb.1406.06038 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
19. Lee D. E., Huh C., Ra J., Choi I., Jeong J., Kim S., et al. Clinical evidence of effects of *Lactobacillus plantarum* HY7714 on skin aging: a randomized, double blind, placebo-controlled study // *J. Microbiol. Biotechnol*. 2015; 25: 2160-2168. 10.4014/jmb.1509.09021 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
20. You G. E., Jung B. J., Kim H. R., Kim H. G., Kim T. R., Chung D. K. *Lactobacillus sakei* lipoteichoic acid inhibits MMP-1 induced by UVA in normal dermal fibroblasts of human // *J. Microbiol. Biotechnol*. 2013; 23: 1357-1364. 10.4014/jmb.1306.06026 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
21. Zouboulis C. C. Acne as a chronic systemic disease // *Clin. Dermatol*. 2014; 32: 389-396. 10.1016/j.clindermatol.2013.11.005 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].

22. Uhde M., Ajamian M., Caio G., de Giorgio R., Indart A., Green P. H., Verna E. C., Volta U., Alaedini A. // Gut. 2016; 65: 1930.
23. De Sousa Moraes L. F., Grzeskowiak L. M., de Sales Teixeira T. F., Gouveia Peluzio M. // Clin. Microbiol. Rev. 2014; 27: 482.
24. Adebamowo C., Spiegelman D., Danby F., et al. High school dietary dairy intake and teenage acne // J Am Acad Dermatol. 2005; 52: 207-214. [PubMed] [Google Scholar].
25. Adebamowo C., Spiegelman D., Berkey C., et al. Milk consumption and acne in teenaged boys // J Am Acad Dermatol. 2008; 58: 787-793. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].
26. Adebamowo C., Spiegelman D., Berkey C., et al. Milk consumption and acne in adolescent girls // Dermatol Online J. 2006; 12: 1. [PubMed] [Google Scholar].
27. Bowe W., Joshi S., Shalita A. Diet and acne // J Am Acad Dermatol. 2010; 63 (1): 124-141. [PubMed] [Google Scholar].
28. Di Landro A., Cazzaniga S., Parazzini F., et al. GISED Acne study group. Family history, body mass index, selected dietary factors, menstrual history, and risk of moderate to severe acne in adolescents and young adults // J Am Acad Dermatol. 2012; 67 (6): 1129-1135. [PubMed] [Google Scholar].
29. Ismail N. H., Manaf Z. A., Azizan N. Z. High glycemic load diet, milk and ice cream consumption are related to acne vulgaris in Malaysian young adults: a case control study // BMC Dermatol. 2012; 12: 13. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].
30. Danby F. W. Nutrition and acne // Clin Dermatol. 2010; 28 (6): 598-604. [PubMed] [Google Scholar].
31. <http://www.cancer.org/cancer/cancercauses/othercarcinogens/athome/recombinant-bovine-growth-hormone> [December 7, 2012].
32. Troncone R., Jabri B. Coeliac disease and gluten sensitivity // Journal of Internal Medicine. 2011; 269 (6): 582-590.
33. Michaëlsson G., Ahs S., Hammarström I. et al. Gluten-free diet in psoriasis patients with antibodies to gliadin results in decreased expression of tissue transglutaminase and fewer Ki67+ cells in the dermis // Acta Derm. Venereol. 2003. Vol. 83. № 6. P. 425-429.
34. Michaëlsson G., Gerdén B., Hagforsen E. et al. Psoriasis patients with antibodies to gliadin can be improved by a gluten-free diet // Br. J. Dermatol. 2000. Vol. 142. № 1. P. 44-51.
35. Addolorato G., Parente A., de Lorenzi G. et al. Rapid regression of psoriasis in a coeliac patient after gluten-free diet. A case report and review of the literature // Digestion. 2003. Vol. 68. № 1. P. 9-12.
36. Frikha F., Snoussi M., Bahloul Z. Osteomalacia associated with cutaneous psoriasis as the presenting feature of coeliac disease: a case report // Pan Afr. Med. J. 2012. Vol. 11. P. 58.
37. Humbert P., Bidet A., Treffel P. et al. Intestinal permeability in patients with psoriasis // J. Dermatol. Sci. 1991. Vol. 2. № 4. P. 324-326.
38. 10. Montalto M., Cuoco L., Ricci R. et al. Immunohistochemical analysis of ZO-1 in the duodenal mucosa of patients with untreated and treated celiac disease // Digestion. 2002. Vol. 65. № 4. P. 227-233.
39. Christian Diehl. Update on the management of rosacea // Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology. 2015. № 1. P. 52-57.

В. А. Охлопков*, доктор медицинских наук, профессор

Е. А. Лялюкова, 1**, доктор медицинских наук, профессор

Е. Н. Чернышева***, доктор медицинских наук

Е. В. Надей**, кандидат медицинских наук

А. В. Лялюков****

* ИВДПО ФНКЦ РР, Москва, Россия

** ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, Омск, Россия

*** ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, Астрахань, Россия

**** ФГБОУ ВО СГУ, Сочи, Россия

¹ Контактная информация: lyalykova@rambler.ru

DOI: 10.26295/OS.2020.98.91.010

Кишечный барьер и дерматологические заболевания/ В. А. Охлопков, Е. А. Лялюкова, Е. Н. Чернышева, Е. В. Надей, А. В. Лялюков

Для цитирования: Лечащий врач № 10/2020; Номера страниц в выпуске: 44-49

Теги: заболевания кожи, диета, микробный дисбаланс