

Л.С. Круглова, Н.В. Грязева, А.В. Тамразова

Центральная государственная медицинская академия, Москва, Российская Федерация

# Состав микробиоты кожи у детей и его влияние на патогенез акне

## Контактная информация:

Грязева Наталья Владимировна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии ЦГМА

Адрес: 121359, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1А, e-mail: tynrik@yandex.ru

Статья поступила: 28.05.2021, принята к печати: 22.10.2021

Акне — распространенное в подростковом возрасте хроническое воспалительное заболевание кожи. Поражение косметически значимых зон неизбежно приводит к снижению качества жизни пациентов. В обзоре рассмотрены современные методы определения микробиоты кожи, описаны видовой состав микроорганизмов у новорожденных и его изменение в ходе взросления человека. Рассмотрено участие в патогенезе акне микроорганизмов *Cutibacterium acnes*, доминирующих в микробиоте тех областей кожи, в которых преобладают сальные железы.

**Ключевые слова:** акне, микробиом, микробиота, *Cutibacterium acnes*, геном, секвенирование

**Для цитирования:** Круглова Л.С., Грязева Н.В., Тамразова А.В. Состав микробиоты кожи у детей и его влияние на патогенез акне. *Вопросы современной педиатрии*. 2021;20(5):430–434. doi: 10.15690/vsp.v20i5.2319

430

## ВВЕДЕНИЕ

Акне — хроническое воспалительное заболевание кожи, сопровождающееся поражением волосных фолликулов и сальных желез [1]. Распространено акне преимущественно среди подростков и молодых людей, однако в последние годы регистрируется все больше случаев заболевания у взрослых [2]. У многих пациентов развиваются рубцы постакне [3]. Поражение кожи лица часто приводит к развитию депрессии и другим психологическим нарушениям [4].

Микробиота кожи — важный этиопатогенетический фактор развития акне [5]. Бактерии являются наиболее многочисленными и наиболее изученными представителями микробиома кожи. Из более чем 40 родов бактерий на коже человека в основном были идентифицированы принадлежащие к 4 типам: *Actinobacteria* (например, *Corynebacterineae*, *Propionibacterineae*), *Firmicutes* (например, *Staphylococcaceae*), *Proteobacteria* и *Bacteroidetes* [5].

Соотношение бактерий различается в зависимости от возраста, участка тела, а также микроокружения [6]. В области кожи с большим количеством сальных желез (лоб, ретроаурикулярная область, спина и крылья носа)

преобладают пропионобактерии, поскольку они могут выжить в анаэробных условиях [7], на влажной коже (например, в подмышечных впадинах, паховой области, подколенной ямке) — стафилококки и коринебактерии, на сухой коже — грамотрицательные бактерии [8]. На всех участках тела наиболее распространены *Malassezia* spp. [9].

Кожные бактерии различаются не только по таксономии, но и по количеству. Предполагается, что общее количество колониеобразующих единиц на 1 см<sup>2</sup> кожи взрослого человека варьирует от  $3,7 \times 10^4$  до  $1,2 \times 10^6$  [10], больше на влажной коже (аэробных бактерий до  $10^6$  в сравнении с  $10^2$  на сухой коже; анаэробных  $10^3$  и  $10^6$  соответственно) [11]. Из числа вирусов на коже чаще всего присутствуют *Circoviridae*, *Polyomaviridae* и *Papillomaviridae* [12, 13].

## МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ МИКРОБИОТЫ КОЖИ

Для оценки количественных и качественных характеристик микробиоты используют различные методы отбора проб, методы секвенирования, биоинформационные конвейеры. Однако общепринятого «золотого стандарта» не существует. Различные методы отбора проб и опреде-

Larisa S. Kruglova, Natalia V. Gryazeva, Anait V. Tamrazova

Central State Medical Academy, Moscow, Russian Federation

## Skin Microbiota Content in Children and its Effect on Acne Pathogenesis

Acne is a common chronic inflammatory skin disease in adolescence. The involvement of cosmetically important zones inevitably leads to decrease in our patients' quality of life. This review considers modern methods of skin microbiota analysis, describes the microorganisms' composition in newborns and its changes during growing-up. *Cutibacterium acnes* (that dominates in the microbiota of skin areas with sebaceous glands) role in acne pathogenesis is described.

**Keywords:** acne, microbiome, microbiota, *Cutibacterium acnes*, genome, sequencing

**For citation:** Kruglova Larisa S., Gryazeva Natalia V., Tamrazova Anait V. Skin Microbiota Content in Children and its Effect on Acne Pathogenesis. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2021;20(5):430–434. (In Russ). doi: 10.15690/vsp.v20i5.2319

ления состава микробиоты кожи у одного и того же человека дают неодинаковые результаты [14].

Детям чаще всего берут соскоб с кожи, позволяющий оценить микробиоту на поверхности кожи и в верхней части волосяного фолликула [14].

В последние годы идентификация микроорганизмов была усовершенствована за счет появления таких инновационных технологий, как секвенирование гена 16S субъединицы рибосомальной РНК (рРНК) (для диагностики бактерий), внутреннее секвенирование с использованием транскрибируемого спейсера (ITS1 или ITS2, для диагностики грибов) и полногеномное секвенирование (для диагностики бактерий, грибов и вирусов). Как и в случае с методами отбора проб, методы секвенирования не дают идентичных результатов у одного и того же человека, поэтому корректная интерпретация данных затруднена [15]. Полногеномное секвенирование считается «золотым стандартом», так как позволяет получить представление обо всем спектре микроорганизмов. Вместе с тем это самый дорогой метод исследования микробиоты [15]. В настоящее время широко используется секвенирование гена 16S субъединицы рРНК. Однако следует понимать, что интерпретация по результатам данного секвенирования во многом зависит от существующих баз данных и биоинформационных конвейеров (pipeline — способ обработки данных, при котором формируется последовательность задач, где заключительные данные предыдущей задачи становятся исходными для последующей) [16]. Для оценки результатов исследования необходимо оценивать показатели разнообразия:  $\alpha$ -разнообразие (различие внутри микробных сообществ) и  $\beta$ -разнообразие (различие между микробными сообществами).

### МИКРОБИОМ КОЖИ У НОВОРОЖДЕННЫХ

Вопросы формирования микробных сообществ в пренатальном периоде активно исследуются [17]. Считается, что присутствие микробов в пренатальном периоде подготавливает иммунную систему организма к контакту с микроорганизмами внешней среды [18]. Проведено большое количество исследований, описывающих микробиом кишечника младенцев и его влияние на организм. В то же время микробиом кожи младенцев малоизучен, а в проведенных исследованиях использовали методы секвенирования гена 16S рРНК или ITS2 [19, 20].

В течение первых нескольких дней жизни кожа младенцев, рожденных посредством кесарева сечения, в основном колонизируется комменсалами (стафилококками, стрептококками), а рожденных через естественные родовые пути — обычными вагинальными бактериями (*Lactobacillus*, *C. albicans*) [20]. При рождении через естественные родовые пути состав бактерий и грибов и их распространение на коже относительно однородны [20]. Напротив, кесарево сечение нарушает нормальную последовательность колонизации микроорганизмами кожи младенцев [21], происходят отсроченная колонизация кишечной микробиоты [21] или ее нарушение из-за использования антибиотиков [19, 21]. Более того, кесарево сечение увеличивает колонизацию кишечника микроорганизмами рода *Staphylococcus* и *Clostridium* [19]. Считается, что это связано с риском развития атопического дерматита, бронхиальной астмы и ожирения [19]. Необходимо отметить, что колонизация вагинальными бактериями кожи младенцев, родившихся посредством кесарева сечения, может быть восстановлена путем протирания новорожденных вагинальными выделениями рожениц [21].

На состав микробиома кожи также влияет и зрелость внутриутробного ребенка на момент рождения. Так, у доношенных младенцев отмечается большее видовое разнообразие микроорганизмов, чем у недоношенных (< 37 нед) [22]. Также у доношенных было повышено количество специфических кожных и кишечных бактерий, включая стафилококки, стрептококки, коринебактерии, эшерихии и энтерококки [22]. Причины этих различий в составе микробиома кожи различны. Во-первых, кожа недоношенного ребенка не полностью развита, и поэтому возможна колонизация нетипичными бактериями [23]. Во-вторых, на колонизацию кожи влияют такие факторы, как способ родоразрешения, антибиотикотерапия и микроэкология в больнице [24].

В настоящее время предложена концепция «ось кишечник–кожа», предполагающая взаимодействие кишечника и кожи посредством микробиоты, метаболитов, иммунных медиаторов и диеты [25]. Нарушение взаимодействий в этой оси способствует развитию в том числе и акне [25]. Эта концепция, вероятно, применима к младенцам, а значит, при оценке здоровья кожи у детей в этих возрастных группах необходимо оценивать и здоровье кишечного микробиома.

### СОСТАВ МИКРОБИОТЫ КОЖИ У ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ

Микробиом кожи здоровых взрослых достаточно стабилен [26]. Понимание последовательности изменения микробиома кожи с возрастом необходимо для установления механизмов взаимодействий между макро- и микроорганизмами [27, 28]. У каждого человека свой уникальный состав микробиома [29]. Он обусловлен как врожденными характеристиками кожи, включая влажность, содержание липидов, pH, температуру, так и факторами окружающей среды, в т.ч. средств по уходу за кожей [29].

Как отмечалось выше, при рождении распределение микроорганизмов на коже неспецифично, неоднородность колонизации различных участков кожи начинает появляться в течение нескольких дней или недель после рождения [30]. В течение первого года жизни качественный состав микробиоты не меняется, увеличивается только количество микроорганизмов [31]. В дальнейшем происходит уменьшение количества стафилококков и стрептококков и, напротив, увеличение количества других видов бактерий, таких как пропионо- и коринебактерии. [31]. Эта тенденция сохраняется в отношении детей от 4 до 12 лет, у которых бактериальное и грибковое разнообразие выше, чем у взрослых [31]. Видовой состав микробиоты кожи у подростков становится похожим на состав микробиоты взрослых [31]. Связано это с половым созреванием, гормональной стимуляцией активности сальных и апокриновых желез, в результате чего увеличивается синтез липидов в коже, а это, в свою очередь, способствует росту и размножению *Cutibacterium acnes* [29]. Кроме того, на состав микробиоты кожи влияет общее состояние иммунитета, который постепенно адаптируется и тем самым обеспечивает стабильность микробиома кожи, специфичного для каждого локуса тела в зрелом возрасте [32].

### CUTIBACTERIUM ACNES

*Cutibacterium acnes* (*C. acnes*) является распространенным кожным комменсалом. Этот грамположительный анаэроб доминирует в составе микробиоты сально-волосяного фолликула, составляя примерно 85–90% всех идентифицируемых микроорганизмов [33]. Известно, что *C. acnes* нормализует микробиом кожи за счет выработки

короткоцепочечных жирных кислот с активным аденозинмонофосфатом (АМФ) [34]. Однако связь количества *C. acnes* с развитием акне и тяжестью болезни остается неустановленной. Тем не менее исследования подтверждают, что *C. acnes* является фактором патогенеза акне [35].

Секвенирование микробиоты кожи показывает, что внутри вида *C. acnes* можно выделить подгруппы (штаммы). Так, S. Fitz-Gibbon и соавт. описали различные штаммы фило типа IA-2 *C. acnes*, названные риботипами (RT). В здоровой коже присутствуют RT6, в коже с акне — RT4 и 5 [5]. Филотипы *C. acnes*, выделяемые у пациентов с акне (IB-1, IA-2, IC), стимулируют выработку провоспалительных цитокинов, IL-17 и IFN- $\gamma$  у здоровых людей. Напротив, филотипы, выделяемые из здоровой кожи (II-RT6, III), стимулируют синтез противовоспалительных цитокинов (IL-10) [36]. Субпопуляции Т-лимфоцитов Th<sub>17</sub>, активированные штаммами II-RT6 и III, проявляют сильную антибактериальную активность, а штаммами IB-1, IA-2, IC — нет [4].

Для пациентов с акне характерно большее, чем у здоровых людей, разнообразие филотипов *C. acnes* [37]. Повышают разнообразие бактерий в целом на коже препараты, используемые в терапии пациентов с акне, такие как бензоила пероксид и клиндамицин (при местном использовании), изотретиноин и миноциклин (при пероральном использовании) [38]. Вместе с тем эти препараты уменьшают бактериальную нагрузку [38]. Изотретиноин увеличивает число риботипов *C. acnes* с бактерицидной активностью в течение 5 мес после начала терапии [38]. Считается, что изотретиноин действует опосредованно, лишая *C. acnes* источника «питания» и увеличивая продукцию АМФ [39]. Тем не менее, чтобы понять точные механизмы влияния терапии акне на состояние микробиома кожи, необходимы дополнительные исследования.

При длительном системном или местном лечении тяжелого акне у некоторых пациентов развивается граммотрицательный фолликулит, вызванный условно-патогенными микроорганизмами [40]. Неселективное воздействие на *C. acnes* может способствовать длительному и устойчивому дисбиозу после терапии [40]. Целенаправленный подход, нацеленный на штаммы, ассоциированные с угрями, мог бы быть полезен.

### ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ МИКРОБИОТЫ

Микробиота кожи подавляет активность генов вирусов и активирует гены комменсалов [41]. Кроме того, путем продукции биоактивных молекул микробиота влияет на развитие придатков кожи, туморогенез, старение, функцию чувствительных нервов, внутреннюю иммунную систему [41]. Согласно эпиммунной теории, кожный барьер играет фундаментальную роль для обеспечения защиты и поддержания иммунной системы [42]. Такие кожные заболевания, как акне, розацеа, атопический дерматит, ассоциированы с нарушением кожного барьера, и восстановление его приводит к значимым клиническим улучшениям [43].

Локальное применение пробиотиков, таких как *L. bulgaricus*, *L. acidophilus* и *L. plantarum*, улучшает результаты лечения акне, снижая колонизацию *C. acnes* [44]. Нанесение на кожу *L. paracasei* снижает концентрацию растворимых провоспалительных молекул, а именно субстанции Р [45], а местное применение *Streptococcus salivarius* K12 приводит к ингибированию экспрессии в кератиноцитах NF- $\kappa$ B [45]. Также после локального применения экстракта *Vitreoscilla filiformis* увеличивается продукция дендритными клетками провоспалительного IL-10 [46]. *In vitro* исследования продемонстрировали способ-

ность пробиотиков, *Streptococcus salivarius* и *Enterococcus faecalis*, напрямую ингибировать рост *C. acnes* и подавлять воспалительный ответ через антимикробные пептиды, такие как бактериоциноподобная ингибирующая субстанция (BLIS) [47]. Кроме того, пробиотики способны снижать выраженность побочных эффектов от основной терапии акне [47]. Подавляет рост *C. acnes* также и *Staphylococcus epidermidis*, ингибирующее действие которого обусловлено ферментацией глицерола [48].

Исследование, проведенное J. Oh и соавт., показало *in vitro* ингибирующий эффект бактериоцина, продуцируемого *Lactococcus* sp. HY 499 на рост *S. epidermidis*, *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), *Streptococcus pyogenes* и *C. acnes* [49]. Исследование, проведенное A. Gueniche и соавт., продемонстрировало ингибирующий эффект на кожное воспаление *Lactobacillus paracasei* CNCM I-2116 [45]. B.S. Kang и соавт. протестировали анти-*C. acnes*-эффект лосьона, приготовленного из *Enterococcus faecalis* SL-5. Получен выраженный положительный эффект — значительно уменьшилось количество воспалительных элементов [50]. N. Muizzuddin и соавт. наблюдали уменьшение выраженности легкой степени акне с уменьшением эритемы и восстановлением кожного барьера в ходе клинического исследования с использованием *Lactobacillus plantarum* [44].

Пероральные пробиотики также могут влиять на состояние кожи с помощью различных механизмов, включая уменьшение системного воспаления — важного фактора патогенеза при акне [47]. Исследование подтвердило уменьшение высыпаний при акне на 38,6% по сравнению с плацебо, а также селективное снижение уровня поверхностных триацилглицеринов кожи у лиц с акне после ежедневного приема в течение 12 нед ферментированного молока, обогащенного 200 мг лактоферрина [51]. Пероральные пробиотики могут улучшить состояние кожи через ось «кишечник–мозг–кожа». Улучшается абсорбция нутриентов, что влияет на барьерную функцию [52]. Пероральный прием *Lactobacillus reuteri* уменьшает перифолликулярное воспаление [53]. Другие пробиотики также влияют на атопический дерматит, заживление ожогов, рубцов [54].

Микробиота кишечника влияет на абсорбцию и метаболизм в печени и продуцирует активные метаболиты, которые не могут синтезироваться в печени [55]. Кроме того, пробиотики влияют на выраженность побочных эффектов. В-глюкуронидазы, продуцируемые *Escherichia coli*, *Bacteroides vulgatus* и *Clostridium ramosum*, реактивируют иринотекан из неактивного глюкуронида, который выводится с желчью в желудочно-кишечный тракт и отвечает за тяжелую пищеварительную токсичность [56].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Микробиом кожи у детей изучен недостаточно. Вместе с тем не вызывает сомнений, что микробиом кожи здорового ребенка сильно отличается от такового у взрослых. По мере взросления ребенка состав его микробиоты значительно изменяется. Мониторинг изменений микробиоты у детей необходим для усовершенствования лечения кожных заболеваний. Видовой состав микробиоты кожи, а также выполняемые им функции, такие как синтез АМФ, производство метаболитов и липидов, влияют на стратегию лечения. Пробиотики являются относительно новым методом лечения кожных заболеваний. Многие исследования с выраженным положительным эффектом проведены пока *in vitro*. Таким образом, изучение микробиома и его возможностей — актуальная задача для будущих исследований.



## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

## FINANCING SOURCE

Not specified.

## РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

## DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

## ORCID

Л.С. Круглова

<https://orcid.org/0000-0002-5044-5265>

Н.В. Грязева

<https://orcid.org/0000-0003-3437-5233>

А.В. Тамразова

<https://orcid.org/0000-0002-4672-697X>

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Gollnick H, Cunliffe W, Berson D, et al. Management of acne: a report from a Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49(Suppl 1):S1–S37. doi: 10.1067/mjd.2003.618
2. Gao Z, Tseng CH, Pei Z, Blaser MJ. Molecular analysis of human forearm superficial skin bacterial biota. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007;104(8):2927–2932. doi: 10.1073/pnas.0607077104
3. Chuah SY, Goh CL. The Impact of Post-Acne Scars on the Quality of Life Among Young Adults in Singapore. *J Cutan Aesthet Surg*. 2015;8(3):153–158. doi: 10.4103/0974-2077.167272
4. Agak GW, Kao S, Ouyang K, et al. Phenotype and Antimicrobial Activity of Th17 Cells Induced by Propionibacterium acnes Strains Associated with Healthy and Acne Skin. *J Invest Dermatol*. 2018;138(2):316–324. doi: 10.1016/j.jid.2017.07.842
5. Fitz-Gibbon S, Tomida S, Chiu BH, et al. Propionibacterium acnes strain populations in the human skin microbiome associated with acne. *J Invest Dermatol*. 2013;133(9):2152–2160. doi: 10.1038/jid.2013.21
6. Barnard E, Shi B, Kang D, Craft N, Li H. The balance of metagenomic elements shapes the skin microbiome in acne and health. *Sci Rep* 2016;6:39491. doi: 10.1038/srep39491
7. Achermann Y, Goldstein EJ, Coenye T, Shirtliff ME. Propionibacterium acnes: From commensal to opportunistic biofilm-associated implant pathogen. *Clin Microbiol Rev*. 2014;27(3):419–440. doi: 10.1128/CMR.00092-13
8. Ferčec I, Lugović-Mihic L, Tambić-Andrašević A, et al. Features of the Skin Microbiota in Common Inflammatory Skin Diseases. *Life (Basel)*. 2021;11(9):962. Published 2021 Sep 14. doi: 10.3390/life11090962
9. Gaitanis G, Magiatis P, Hantschke M, Bassukas ID, Velegriaki A. The Malassezia genus in skin and systemic diseases. *Clin Microbiol Rev*. 2012;25(1):106–141. doi: 10.1128/CMR.00021-1
10. Dekio I, Hayashi H, Sakamoto M, et al. Detection of potentially novel bacterial components of the human skin microbiota using culture-independent molecular profiling. *J Med Microbiol*. 2005;54(Pt 12):1231–1238. doi: 10.1099/jmm.0.46075-0
11. Leyden JJ, McGinley KJ, Nordstrom KM, Webster GF. Skin microflora. *J Invest Dermatol*. 1987;88(3 Suppl):65s–72s. doi: 10.1111/1523-1747.ep12468965
12. Ma Y, Madupu R, Karaoz U, et al. Human papillomavirus community in healthy persons, defined by metagenomics analysis of human microbiome project shotgun sequencing data sets. *J Virol*. 2014;88(9):4786–4797. doi: 10.1128/JVI.00093-14
13. Foulongne V, Sauvage V, Hebert C, et al. Human skin microbiota: high diversity of DNA viruses identified on the human skin by high throughput sequencing. *PLoS One*. 2012;7(6):e38499. doi: 10.1371/journal.pone.0038499
14. Hall JB, Cong Z, Imamura-Kawasawa Y, et al. Isolation and Identification of the Follicular Microbiome: Implications for Acne Research. *J Invest Dermatol*. 2018;138(9):2033–2040. doi: 10.1016/j.jid.2018.02.038
15. Clooney AG, Fouhy F, Sleator RD, et al. Comparing Apples and Oranges?: Next Generation Sequencing and Its Impact on Microbiome Analysis. *PLoS One*. 2016;11(2):e0148028. Published 2016 Feb 5. doi: 10.1371/journal.pone.0148028
16. Kong HH, Andersson B, Clavel T, et al. Performing Skin Microbiome Research: A Method to the Madness. *J Invest Dermatol*. 2017;137(3):561–568. doi: 10.1016/j.jid.2016.10.033
17. Leiby JS, McCormick K, Sherrill-Mix S, et al. Lack of detection of a human placenta microbiome in samples from preterm and term deliveries. *Microbiome*. 2018;6(1):196. Published 2018 Oct 30. doi: 10.1186/s40168-018-0575-4
18. Dunn AB, Jordan S, Baker BJ, Carlson NS. The Maternal Infant Microbiome: Considerations for Labor and Birth. *MCN Am J Matern Child Nurs*. 2017;42(6):318–325. doi: 10.1097/NMC.0000000000000373
19. Montoya-Williams D, Lemas DJ, Spiryda L, et al. The Neonatal Microbiome and Its Partial Role in Mediating the Association between Birth by Cesarean Section and Adverse Pediatric Outcomes. *Neonatology*. 2018;114(2):103–111. doi: 10.1159/000487102
20. Ward TL, Dominguez-Bello MG, Heisel T, Al-Ghalith G, Knights D, Gale CA. Development of the Human Mycobiome over the First Month of Life and across Body Sites. *mSystems*. 2018;3(3):e00140–17. Published 2018 Mar 6. doi: 10.1128/mSystems.00140-17
21. Dominguez-Bello MG, De Jesus-Laboy KM, Shen N, et al. Partial restoration of the microbiota of cesarean-born infants via vaginal microbial transfer. *Nat Med*. 2016;22(3):250–253. doi: 10.1038/nm.4039
22. Younge NE, Araújo-Pérez F, Brandon D, Seed PC. Early-life skin microbiota in hospitalized preterm and full-term infants. *Microbiome*. 2018;6:98. doi: 10.1186/s40168-018-0486-4
23. Nikolovski J, Stamatias GN, Kollias N, Wiegand BC. Barrier function and water-holding and transport properties of infant stratum corneum are different from adult and continue to develop through the first year of life. *J Invest Dermatol*. 2008;128(7):1728–1736. doi: 10.1038/sj.jid.5701239
24. Underwood MA, Sohn K. The Microbiota of the Extremely Preterm Infant. *Clin Perinatol*. 2017;44(2):407–427. doi: 10.1016/j.clp.2017.01.005
25. O'Neill CA, Monteleone G, McLaughlin JT, Paus R. The gut-skin axis in health and disease: A paradigm with therapeutic implications. *Bioessays*. 2016;38(11):1167–1176. doi: 10.1002/bies.201600008
26. Byrd AL, Belkaid Y, Segre JA. The human skin microbiome. *Nat Rev Microbiol*. 2018;16(3):143–155. doi: 10.1038/nrmicro.2017.157
27. Hannigan GD, Meisel JS, Tyldsley AS, et al. The human skin double-stranded DNA virome: topographical and temporal diversity, genetic enrichment, and dynamic associations with the host microbiome. *mBio*. 2015;6(5):e01578–15. Published 2015 Oct 20. doi: 10.1128/mBio.01578-15
28. Jo JH, Deming C, Kennedy EA, et al. Diverse Human Skin Fungal Communities in Children Converge in Adulthood. *J Invest Dermatol*. 2016;136(12):2356–2363. doi: 10.1016/j.jid.2016.05.130
29. Mukherjee S, Mitra R, Maitra A, et al. Sebum and Hydration Levels in Specific Regions of Human Face Significantly Predict the Nature and Diversity of Facial Skin Microbiome. *Sci Rep*. 2016;6:36062. Published 2016 Oct 27. doi: 10.1038/srep36062
30. Chu DM, Ma J, Prince AL, Antony KM, Seferovic MD, Aagaard KM. Maturation of the infant microbiome community structure and function across multiple body sites and in relation to mode of delivery. *Nat Med*. 2017;23(3):314–326. doi: 10.1038/nm.4272
31. Shi B, Bangayan NJ, Curd E, et al. The skin microbiome is different in pediatric versus adult atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(4):1233–1236. doi: 10.1016/j.jaci.2016.04.053
32. Oh J, Freeman AF, NISC Comparative Sequencing Program, et al. The altered landscape of the human skin microbiome in patients with primary immunodeficiencies. *Genome Res*. 2013;23(12):2103–2114. doi: 10.1101/gr.159467.113
33. Lee YB, Byun EJ, Kim HS. Potential Role of the Microbiome in Acne: A Comprehensive Review. *J Clin Med*. 2019;8(7):987. Published 2019 Jul 7. doi: 10.3390/jcm8070987

34. Nakamura K, O'Neill AM, Williams MR, et al. Short chain fatty acids produced by *Cutibacterium acnes* inhibit biofilm formation by *Staphylococcus epidermidis*. *Sci Rep*. 2020;10(1):21237. Published 2020 Dec 4. doi: 10.1038/s41598-020-77790-9
35. Kelh  la HL, Aho VTE, Fyh  rquist N, et al. Isotretinoin and lymecycline treatments modify the skin microbiota in acne. *Exp Dermatol*. 2018;27(1):30–36. doi: 10.1111/exd.13397
36. Agak GW, Qin M, Nobe J, et al. *Propionibacterium acnes* Induces an IL-17 Response in Acne Vulgaris that Is Regulated by Vitamin A and Vitamin D. *J Invest Dermatol*. 2014;134(2):366–373. doi: 10.1038/jid.2013.334
37. Yu Y, Champer J, Agak GW, Kao S, Modlin RL, Kim J. Different *Propionibacterium acnes* Phylotypes Induce Distinct Immune Responses and Express Unique Surface and Secreted Proteomes. *J Invest Dermatol*. 2016;136(11):2221–2228. doi: 10.1016/j.jid.2016.06.615
38. McCoy WH 4th, Otchere E, Rosa BA, Martin J, Mann CM, Mitreva M. Skin Ecology during Sebaceous Drought-How Skin Microbes Respond to Isotretinoin. *J Invest Dermatol*. 2019;139(3):732–735. doi: 10.1016/j.jid.2018.09.023
39. Lumsden KR, Nelson AM, Dispenza MC, et al. Isotretinoin increases skin-surface levels of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in patients treated for severe acne. *Br J Dermatol*. 2011;165(2):302–310. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10362.x
40. Bni R, Nehrhoff B. Treatment of gram-negative folliculitis in patients with acne. *Am J Clin Dermatol*. 2003;4(4):273–276. doi: 10.2165/00128071-200304040-00005
41. Belkaid Y, Tamoutounour S. The influence of skin microorganisms on cutaneous immunity. *Nat Rev Immunol*. 2016;16(6):353–366. doi: 10.1038/nri.2016.48
42. Swamy M, Jamora C, Havran W, Hayday A. Epithelial decision makers: in search of the 'epimunome'. *Nat Immunol*. 2010;11(8):656–665. doi: 10.1038/ni.1905
43. Deng Z, Chen M, Xie H, et al. Claudin reduction may relate to an impaired skin barrier in rosacea. *J Dermatol*. 2019;46(4):314–321. doi: 10.1111/1346-8138.14792
44. Muizzuddin N, Maher W, Sullivan M, Schnittger S, Mammone T. Physiological effect of a probiotic on skin. *J Cosmet Sci*. 2012;63(6):385–395.
45. Gueniche A, Benyacoub J, Philippe D, et al. *Lactobacillus paracasei* CNCM I-2116 (ST11) inhibits substance P-induced skin inflammation and accelerates skin barrier function recovery in vitro. *Eur J Dermatol*. 2010;20(6):731–737. doi: 10.1684/ejd.2010.1108
46. Breton A, Novikov A, Martin R, Tissieres P, Caroff M. Structural and biological characteristics of different forms of *V. filiformis* lipid A: use of MS to highlight structural discrepancies. *J Lipid Res*. 2017;58(3):543–552. doi: 10.1194/jlr.M072900
47. Kober MM, Bowe WP. The effect of probiotics on immune regulation, acne, and photoaging. *Int J Womens Dermatol*. 2015;1(2):85–89. Published 2015 Apr 6. doi: 10.1016/j.ijwd.2015.02.001
48. Wang Y, Kuo S, Shu M, et al. *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(1):411–424. doi: 10.1007/s00253-013-5394-8
49. Oh S, Kim SH, Ko Y, et al. Effect of bacteriocin produced by *Lactococcus* sp. HY 449 on skin-inflammatory bacteria. *Food Chem Toxicol*. 2006;44(8):1184–1190. doi: 10.1016/j.fct.2005.08.008
50. Kang BS, Seo JG, Lee GS, et al. Antimicrobial activity of enterocins from *Enterococcus faecalis* SL-5 against *Propionibacterium acnes*, the causative agent in acne vulgaris, and its therapeutic effect. *J Microbiol*. 2009;47(1):101–109. doi: 10.1007/s12275-008-0179-y
51. Kim J, Ko Y, Park YK, Kim NI, Ha WK, Cho Y. Dietary effect of lactoferrin-enriched fermented milk on skin surface lipid and clinical improvement of acne vulgaris. *Nutrition*. 2010;26(9):902–909. doi: 10.1016/j.nut.2010.05.011
52. Bowe WP, Logan AC. Acne vulgaris, probiotics and the gut-brain-skin axis — back to the future? *Gut Pathog*. 2011;3(1):1. Published 2011 Jan 31. doi: 10.1186/1757-4749-3-1
53. Gueniche A, Philippe D, Bastien P, et al. Randomised double-blind placebo-controlled study of the effect of *Lactobacillus paracasei* NCC 2461 on skin reactivity. *Benef Microbes*. 2014;5(2):137–145. doi: 10.3920/BM2013.0001
54. Krutmann J. Pre- and probiotics for human skin. *Clin Plast Surg*. 2012;39(1):59–64. doi: 10.1016/j.cps.2011.09.009
55. Spanogiannopoulos P, Bess EN, Carmody RN, Turnbaugh PJ. The microbial pharmacists within us: A metagenomic view of xenobiotic metabolism. *Nat Rev Microbiol*. 2016;14(5):273–287. doi: 10.1038/nrmicro.2016.17
56. Guthrie L, Gupta S, Daily J, et al. Human microbiome signatures of differential colorectal cancer drug metabolism. *npj Biofilms Microbiomes*. 2017;3:27. doi: https://doi.org/10.1038/s41522-017-0034-1