

DOI 10.26886/2523-6938.1(2)2018.2

UDC 616.53-002.25-08:577.23

BIOENERGY ASPECTS IN THE TREATMENT OF ACNE

V. V. Bocharova, MD, PhD

Odessa National Medical University, Ukraine, Odessa

Subject of the study is the bioenergetic processes of microbiota of skin activity in patients with acne. Purpose of the work is to analyze influence microbiota of skin energetic metabolism mechanisms on formation of their associations and pathogenesis of the acne. Patients with acne have shown changes in the ratio of normal and conditionally pathogenic microflora of skin, which may depend on differences in the energy metabolism of different types of microorganisms. Consideration of bioenergetic aspects of microbial associations formation and activity at acne is necessary for adequate treatment of patients.

Keywords: acne, microbiota, Sanguirhytrin.

В. В. Бочарова, кандидат медицинских наук. Биоэнергетические аспекты лечения акне / Одесский национальный медицинский университет, Украина, Одесса

Предмет исследования – биоэнергетические процессы жизнедеятельности микробиоты у больных угревой болезнью. Цель работы – анализ влияния механизмов энергетического метаболизма микробиоты на формирование их ассоциаций и патогенез акне. У больных угревой болезнью выявлены изменения соотношения нормальной и условно патогенной микрофлоры кожи, которые могут зависеть и от отличий энергетического метаболизма разных видов микроорганизмов. Учет биоэнергетических аспектов формирования и жизнедеятельности микробных ассоциаций при акне необходим для проведения адекватной терапии больным.

Ключевые слова: угревая болезнь, микробиота, сангвиритрин.

Введение. Акне (от греч. *ἀκμή*; синонимы – вульгарные угри, угревая болезнь) является одним из самых распространенных заболеваний кожи в пубертатный период, поражающего практически 100% юношей и 90% девушек с пиком заболеваемости в возрасте от 14 до 17 лет. Применение разнообразных методов лечения этого дерматоза не привело к достоверной тенденции к снижению уровня заболеваемости и, в то же время, повышается частота случаев его тяжелых форм [1, 2]. Одной из причин этого может быть и недостаточное выяснение отдельных аспектов патогенеза угревой болезни [3-5], в том числе –и роли микробных ассоциаций при этом [6, 7].

В большинстве исследований, посвященных проблемам взаимоотношений организма человека и микробов, обращается внимание на то, что последние, благодаря выраженной адаптации к внешним воздействиям, могут обитать в различных средах, прежде всего – благодаря разнообразию механизмов утилизации источников питания. Однако, не менее важным свойством микроорганизмов является их выраженные адаптивные способности к биоэнергетическим процессам [8].

Цель работы – анализ влияния механизмов энергетического метаболизма микробиоты на формирование их ассоциаций и патогенез акне.

Материалы и методы. Под наблюдением находилось 98 больных угревой болезнью в возрасте от 18 до 25 лет. Мужчин – 38, женщин – 60; длительность заболевания от 3 до 8 лет. Определение количественно-видового состава микробиоты кожи проводили при помощи общепринятой микробиологической методики исследования.

Группа контроля состояла из 35 практически здоровых лиц-добровольцев (репрезентативных по полу и возрасту).

Статистическая обработка материала осуществлялась при помощи лицензионной программы «STATISTICA® 6.0».

Результаты и их обсуждение. Результаты микробиологического обследования кожи больных угревой болезнью выявили наличие количественных и качественных изменений соотношений видов микробиоты у пациентов на коже по сравнению со здоровыми лицами, при этом достоверно ($p < 0,05 - 0,001$) повышенным оказалось содержание эпидермальных стафилококков, пропионбактерий, грибов рода *Candida*. Наиболее значимым является выявление на коже больных угревой болезнью патогенных стафилококков, которые не являются характерными обитателями данного биотопа организма человека, что диктует необходимость в системе комплексного лечения больных включать препараты, которые бы влияли на данные нарушения микробиоты кожи при акне.

В связи с этим все больные были разделены на две репрезентативные группы: леченные стандартным методом (33) и с применением сангвиритрина (65). Выбор данного препарата учитывал комплекс факторов патогенности золотистого стафилококка, а так же биоэнергетические аспекты жизнедеятельности микробиоты.

В частности, золотистый стафилококк, обладает множеством факторов патогенности: адгезины, капсула, компоненты клеточной стенки, токсины и ферменты. Хотя с действием ферментов *Staphylococcus aureus* патогенетические эффекты непосредственно часто и не связаны, но «биоэнергетические» механизмы могут иметь важное значение для патогенеза акне: 1) липазы – облегчают не только адгезию, но и проникновение в ткани, и способны разрушать «сальные пробки»; 2) коагулаза – образует тромбиноподобное

вещество, необходимое для образования фибриновой пленки, играющей роль дополнительной капсулы, защищающей бактерию; 3) каталаза – разрушает H_2O_2 и этим защищает бактерии от действия токсических кислородных радикалов; 4) бета-лактамазы разрушают молекулы бета-лактамных антибиотиков, но их синтез кодирует плазмидные гены, из которых чрезвычайно важен дополнительный ген, кодирующий синтез пептидогликановой транспептидазы.

В этой связи патогенетически обоснованным становится применение средств, которые могут влиять на эти факторы золотистого стафилококка, и в то же время не относились бы к антибиотикам. К одним из таких средств относится сангвиритрин, бактериостатический эффект которого как раз и обусловлен угнетением бактериальной нуклеазы, нарушением перегородок деления и строения нуклеотида клетки бактерии.

Данный препарат мы применяли в виде 0,2% раствора путем смазывания участков кожи с наличием акне 2 раза в сутки на протяжении 10-14 дней. По сравнению с результатами лечения больных с применением стандартной методики в группе пациентов, леченных с применением сангвиритрина, при исследовании микробиоты кожи отмечалось восстановление его видового и количественного состава до показателей группы здоровых лиц. Этот эффект отмечался и в отношении золотистого стафилококка, что может быть объяснено как вышеуказанным механизмом его влияния на угнетение бактериальной нуклеазы, проницаемость клеточной стенки перегородок деления и строения нуклеотида, так и более широким спектром антимикробной активности, поскольку в состав этого препарата входит смесь как бисульфитов сангвиритрина, так и холеритрина.

Предложенная нами методика учитывает и биоэнергетические аспекты патогенетической обоснованности лечения больных акне. На сегодняшний день это считается одним из актуальных направлений, так как согласно рекомендаций международных экспертов подкомитета «Аспе» Европейского дерматологического форума (2011) подчеркивается важность наружной комбинированной терапии этого заболевания, влияющей на максимальное количество патогенетических звеньев болезни, снижающей резистентность микроорганизмов к антимикробным средствам, уменьшающим срок лечения акне. Эти рекомендации основывались на различных аспектах изучения патогенеза заболевания, в том числе – на биоэнергетических (как со стороны клеток кожи человека, так и бактериальных клеток), что продиктовано следующими обстоятельствами. Биоэнергетические механизмы – важнейшая часть жизнедеятельности микроорганизмов и они играют роль в основных 5 факторах их патогенности / вирулентности: 1) способность к колонизации; 2) устойчивость к действию микробицидных факторов организма хозяина; 3) инвазивность; 4) токсикогенность; 5) способность к персистенции.

Уже закрепление (адгезия, от лат. ad-hasio – прикрепляться) микроорганизмов на поверхности эпителиальной клетки, обеспечиваемое различными факторами колонизации (адгезины – молекулы адгезии, белки, липополисахариды, липотейхоевые кислоты), осуществляется с помощью нескольких типов связей (в том числе – «биоэнергетических») – электростатические силы, гидрофобность поверхности, лиганд-рецепторные взаимодействия. В частности, уменьшение электростатических сил отталкивания происходит за счет того, что несмотря на то, что и бактериальные и эукариотические клетки заряжены отрицательно, однако микроворсинки грамотрицательных бактерий снижают заряд бактерий.

В случаях с безкапсульными бактериями адгезивность усиливается в результате их высокой гидрофобности, к тому же гидрофобные участки имеют сродство к лигандам на поверхности эукариотических клеток, что усиливает прочность адгезии. Капсулы выполняют роль защиты от действия микробицидных факторов хозяина (механизмы «экранизации» бактериальных структур, «гидрофильность», «отделяемость» от поверхности бактерий).

Особое значение биоэнергетические механизмы имеют для процессов активного переноса (транспорта) многих веществ в бактериальную клетку он требует затрат энергии и реализуется при помощи специфических переносчиков (пермеазы и др.). При активном транспорте увеличивается свободная энергия, и она составляет $5,71 \text{ lg } C_2/C_1 \text{ кДж} \cdot \text{ моль}$. Данный энергозависимый транспорт поступления веществ (сахаров, белков и др.) у бактерий доминирует (C_2 и C_1 – это обозначение более высокой и более низкой концентраций).

Энергозависимым является и транспорт, обусловленный фосфорилированием (необходим при утилизации углеводов). В физиологических условиях энергия активации нуждается в снижении, что обеспечивают ферменты (от лат. fermentum – закваска) или энзимы (от греч. enzyme – дрожжи), являющиеся белковыми катализаторами и присутствующие во всех живых клетках. За скорость протекания реакций превращения одного соединения в другое всегда отвечает особый фермент, сокращая полупериод в 300 лет до одной секунды (!). «Узнают» свой субстрат ферменты не только по пространственному расположению его молекулы, но и по распределению зарядов в ней, причем некоторые из них (оксидоредуктазы) катализируют именно реакции переноса электронов.

Для микроорганизмов разделение по способу питания (которое применяется в отношении растений и животных: ауто- и гетеротрофы) является недостаточным, так как многообразие способов их питания нуждается в учете происхождения клеточного углерода как источника энергии (наиболее доступны – аминокислоты и углеводы).

Особую роль в энергетическом обмене бактерий играет фосфор, который в их клетках присутствует в виде фосфатов в составе нуклеотидов и нуклеозидов, основными же природными источниками его являются неорганические фосфаты и нуклеиновые кислоты.

Сера играет важную роль для регуляции окислительно-восстановительного потенциала в цитоплазме бактерий, а для некоторых бактерий сульфаты, сульфиты и тиосульфаты используются как терминальные акцепторы электронов.

Многие бактерии удовлетворяют свои энергетические потребности за счет кислорода (дыхания), который выступает терминальным акцептором не только электронов, но и протонов в дыхательной цепи. Получение энергии путем окислительного фосфорилирования у всех дышащих бактерий осуществляется ферментами, локализованными в мембранах и связанными простетическими группами. При движении электронов по этой дыхательной цепи создается градиент протонов, энергия которого так же запасается в виде АТФ. При этом, если конечным акцептором электронов служит молекулярный кислород, такой тип метаболизма называют «аэробное дыхание» (характерен для комменсалов и патогенов). При отсутствии кислорода в качестве акцептора электронов некоторые бактерии используют нитраты (т. н. «анаэробное дыхание», характерное для факультативных и строгих анаэробов).

В зависимости от этого бактерии разделяют на группы [8]:

а) аэробы облигатные – способны получать энергию только путем дыхания, обязательно нуждаются в молекуле кислорода;

б) анаэробы факультативные (например, энтеробактерии и многие дрожжи) могут переключаться с дыхания в присутствии кислорода на брожение (без кислорода);

в) аэротолерантные бактерии – растут в присутствии кислорода, но не используют его в качестве источника энергии; источник энергии для них – брожение (например, молочная кислота бактерий);

г) капнофильные (от греч. *karnos* – дым, *philos* – любовь) – нуждаются в кислороде для получения энергии, но лучше растут при повышенном содержании CO_2 (например, *Helicobacter*).

Особое значение энергетические процессы играют при метаболизме (от греч. *metabole* – изменение) объединяющим катаболизм (энергетический метаболизм) и анаболизм (конструктивный метаболизм). Биоэнергетическими исследованиями последних лет доказано, что у бактерий реакции, связанные с затратой энергии, реализуются не только через АТФ, но и через еще два типа «энергетической валюты» – протонный и натриевый потенциалы на биологических мембранах. Следует обратить внимание на то, что кроме ката- и анаболизма выделяют и амфиболизм – промежуточный обмен веществ. При различных реакциях промежуточного метаболизма может происходить субстратное фосфорилирование.

АТФ – термодинамически неустойчивая молекула, что и позволяет ей выполнять функцию переносчика химической энергии, необходимой для потребностей клетки, при этом энергия каждой из двух ее фосфатных связей равна приблизительно 7,5 ккал. Гетеротрофные бактерии разлагают глюкозу (содержащий около 690 ккал/моль энергии) и «запасают» ее в универсальном хранителе – АТФ.

Важным свойством большинства бактерий является способность длительно выживать при отсутствии экзогенных источников энергии, что объясняется их свойством продуцировать энергию окислением внутриклеточных компонентов (липидов, липополисахаридов, поли-бета-масляной кислоты); это – т. н. «эндогенный энергетический метаболизм».

Энергетический и конструктивный обмены являются тесно взаимосвязанными, при этом связующими звеньями процессов распада и биосинтеза становятся продукты неполного окисления, и они ценны для бактерий и как строительный материал, и в плане последующего выделения энергии; бактериальная клетка всегда поддерживает «гибкий метаболизм».

Возникновение анаэробных условий (из-за закупорки сально-волосяного фолликула и механического затруднения проникновения воздуха в выводной проток сальной железы) при акне создает благоприятную почву для размножения и развития различных представителей микрофлоры: 1) факультативных анаэробов (*Propionibacterium acnes* и *Propionibacterium granulosum*); 2) сапрофитной и условно патогенной микрофлоры (*Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Pityrosporum ovale*).

Представители этой микрофлоры продуцируют липазу – фермент, расщепляющий глицериды до свободных жирных кислот и глицерина. Как следствие этого развивается воспалительная реакция, приводящая к разрушению стенки сальной железы, выходом ее секрета в дерму и присоединением гнойной микрофлоры к процессу (стафило-, стрептококки) и пустулизацией воспалительных элементов сыпи.

В физиологических условиях от такого проникновения микробов в организм через кожу защищают ее многочисленные соответствующие факторы, в том числе «биоэнергетические»:

1) плотный и прочный роговой слой (кератин которого является химически неактивным веществом) постоянно слущивающийся (процесс механического удаления микроорганизмов); и клетки кожи, и бактериальные клетки имеют положительный электрический заряд, что способствует удалению микробов с эпидермиса;

2) высокая концентрация водородных ионов свежесекретированного секрета сальной железы (рН 3,5-6,7) неблагоприятно влияет на рост и размножение микробов, принимающих участие в развитии акне.

В случаях, когда микроорганизмы оказывают свое патогенетическое влияние в патологический процесс вовлекаются фагоциты, которые продуцируют провоспалительные цитокины, активируют циклооксигеназу, что способствует образованию различных медиаторов воспаления, в том числе – лейкотриенов, стимулирующих Т-лимфоциты, моноциты, эозинофилы, которые в свою очередь высвобождают гидролитические ферменты и монооксид азота, способствующие разрушению стенки сальной железы, выходом ее содержимого в дерму и развитию воспалительной реакции, в том числе – и пиогенизации.

В комедонах (от лат. *comedo*, *comedonis* – «обжора»; синоним – угорь черный; новолат. *acne comedonica*) всегда присутствует три группы микроорганизмов, которые считаются причиной воспалительного процесса в сальных железах (*Propionibacterium acne*, *Staphylococcus epidermidis* и другие кокки, липофильные дрожжи *Pityrosporum – ovale et orbiculare*). Они являются частью нормальной

микробиоты, в том числе – в так называемых «себорейных зонах» – участках кожи, где имеет место повышенное содержание крупных многоклеточных сальных желез (от 400 до 900 на см²).

При этом *Staphylococcus epidermidis* выявляется в основном в верхней части воронок волосяных фолликулов, где и открываются протоки потовых желез, но они не играют значимой роли в патогенезе акне. В то же время *Propionibacterium acne* считают основным инфекционным агентом при этом заболевании, так как в процессе своей жизнедеятельности они расщепляют кожное сало и продуцируют биохимические соединения, которые при контакте с окружающими тканями обладают сильными воспалительными свойствами. Эти бактерии не всегда вызывают формирование акне, однако при их комбинации с дрожжеподобной флорой (*Pityrosporum ovale*), продуцирующей липазу и активирующей комплемент, усиливаются десквамативные процессы в устье волосяного фолликула, что приводит к его закупорке.

В случаях нарушения количественного и качественного состава симбиотической микробиоты кожи снижаются возможности ее кооперации и метаболической активности, а следовательно – и противодействия колонизации патогенными микроорганизмами. Чаще всего такие нарушения отмечаются в отношении увеличения количественного содержания на коже *Staphylococcus aureus*, а так же *Staphylococcus haemolyticus* и уменьшение содержания эпидермальных стафилококков пропионбактерий. Патогенные и оппортунистические микробы, за счет повышенного патогенного потенциала, часто обладают устойчивостью и к применению антибактериальных препаратов.

С учетом значимости в патогенезе акне жизнедеятельности различных микроорганизмов антибактериальные средства являются

важным элементом лечения данного заболевания. «Биоэнергетические механизмы» играют роль и при антибиотикотерапии акне. Такие различные представители этого класса лекарств как макролиды, линкозамиды и стрептограмины, по своему механизму действия объединяют в одну группу, так как они при обратимом связывании с различными доменами каталитического пептидилтрансферазного центра 50S-субъединицы рибосом нарушают процессы транслокации/транспептидации, что приводит к преждевременному отщеплению растущей тРНК-полипептидной цепочки и обуславливает прекращение сборки белковой молекулы. Но основной проблемой при применении антибиотиков является развитие устойчивой микробной резистентности, а так же следует отметить, что более чем у 80% больных угревой болезнью со средней и тяжелой степенью проявления заболевания выявляются грибы рода *Candida*, что может быть обусловлено и предыдущим лечением таких пациентов, активизирующим этот вид сапрофитной флоры. Из других средств, которые используются для лечения акне и обладают «биоэнергетическим» влиянием на микроорганизмы, можно указать бензоил пероксид, хорошо проникающий в устья волосяного фолликула, где контактируя с клеточной мембраной *Propionibacterium acne*, оказывает свое бактерицидное действие, а образующаяся при разрушении бензоил пероксида бензойная кислота действует бактериостатически. Эти два средства нередко применяют комбинировано, чем оказывается воздействие на разные факторы патогенеза заболевания и обеспечивается значительное снижение потенциала появления устойчивых к антибиотикам форм микроорганизмов.

Выводы. Появление на коже у больных угревой болезнью несвойственных ей представителей микробиоты, в том числе –

патогенных стафилококков, диктует необходимость назначения топических препаратов, обладающих эволюционно приемлемым (по сравнению с синтетическими средствами) механизмом антимикробной активности, в т. ч. – с учетом «биоэнергетики» жизнедеятельности микроорганизмов. Применение в качестве такого средства препарата сангвиритрина позволяет восстановить в количественном и видовом отношении физиологический состав микробиоты кожи.

Литература:

1. *Simpson R. C. What's new in acne? An analysis of systematic reviews and clinically significant trials published in 2010-2011 / R. C. Simpson, D. J. Grindlay, H. C. Williams // Clin. Exp. Dermatol. – 2011. – Vol. 36 (8). – P. 840-843.*
2. *Georgia F. The use of oral antibiotics in treating acne vulgaris: a new approach / F. Georgia, T. Ernest // Dermatologic Therapy. – 2016. – Vol. 29, N. 5. – P. 377-384.*
3. *Zouboulis C. C. Neuroendocrine regulation of sebocytes – a pathogenetic link between stress and acne / C. C. Zouboulis // Exp. Dermatol. – 2004. – Vol. 13 (Suppl. 4). – P. 31-35.*
4. *Menha A. I. Evaluation of biomarkers of oxidant–antioxidant balance in patients with acne vulgaris / A. I. Menha, E. H. Manal, H. S. Hanan [et al.] // Journal of the Egyptian Women's Dermatologic Society. – 2015. – Vol. 12, N. 2. – P. 136-141.*
5. *Webster C. F. Inflammatory acne / C. F. Webster // Int. J. Dermatol. – 1990. – Vol. 29. – P. 313-317.*
6. *Pei-Feng L. Propionibacterium acnes in the Pathogenesis and Immunotherapy of Acne Vulgaris / L. Pei-Feng, H. Yao-Dung, L. Ya-Ching [et al.] // Current Drug Metabolism. – 2015. – Vol. 16, N. 4. – P. 245-254.*

7. Jahns A. C. *An increased incidence of Propionbacterium acnes biofilms in acne vulgaris: a case-control study* / A. C. Jahns, B. Lundskog, R. Ganceviciene [et al.] // *Br. J. Dermatol.* – 2012. – Vol. 167. – P. 50-58.

8. Поздеев О. К. *Медицинская микробиология* / ред. В. И. Покровского. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2008. – 768 с.

References:

1. Simpson R. C., Grindlay D. J., Williams H. C. (2011). What's new in acne? An analysis of systematic reviews and clinically significant trials published in 2010-2011. *Clin. Exp. Dermatol.*, 36(8), 840-843. [in English].

2. Georgia F., Ernest T. (2016). The use of oral antibiotics in treating acne vulgaris: a new approach. *Dermatologic Therapy*, 29(5), 377-384. [in English].

3. Zouboulis C. C. (2004). Neuroendocrine regulation of sebocytes – a pathogenetic link between stress and acne. *Exp. Dermatol.*, 13(4), 31-35. [in English].

4. Menha A. I., Manal E. N., Hanan H. S., et al. (2015). Evaluation of biomarkers of oxidant–antioxidant balance in patients with acne vulgaris. *Journal of the Egyptian Women's Dermatologic Society*, 12(2), 136-141. [in English].

5. Webster C. F. (1990). Inflammatory acne. *Int. J. Dermatol.*, 29, 313-317. [in English].

6. Pei-Feng L., Yao-Dung H., Ya-Ching L., et al. (2015). Propionibacterium acnes in the Pathogenesis and Immunotherapy of Acne Vulgaris. *Current Drug Metabolism*, 16(4), 245-254. [in English].

7. Jahns A. C., Lundskog B., Ganceviciene R., et al. (2012). An increased incidence of Propionbacterium acnes biofilms in acne vulgaris: a case-control study. *Br. J. Dermatol.*, 167, 50-58. [in English].

8. Pozdeev O. K. (2008) *Medicinskaya mikrobiologiya*; red. V. I. Pokrovskogo. Moscow: GEHOTAR-Media. [in Russian].

**BIOENERGETICS IN MEDICINE AND
BIOLOGY. – 2018. – 1(2). – p. 19-33**