

К.О. Бардова, к.м.н., кафедра дерматовенерології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, м. Київ;  
В.О. Костенко, д.м.н., кафедра патофізіології Полтавського державного медичного університету

## Перспективи застосування пробіотиків на основі спор бактерій роду *Bacillus* у дерматології та косметології



К.О. Бардова



В.О. Костенко

Згідно з консенсусом, запропонованим Міжнародною науковою асоціацією пробіотиків і пребіотиків (International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics, ISAPP), термін «пробіотики» слід використовувати для визначення живих мікроорганізмів, які при надходженні в адекватних кількостях позитивно впливають на здоров'я організму господаря [1]. Це визначення використовується також Всесвітньою гастроентерологічною організацією (World Gastroenterology Organization, WGO) [2].

Останніми роками поширюється застосування пробіотиків у дерматології та косметології як засобів, що забезпечують профілактичний і терапевтичний вплив на шкіру. Цьому, зокрема, присвячено низку сучасних оглядових публікацій [3-9]. Така дія досягається не лише в разі перорального надходження пробіотичних мікроорганізмів, а й за їх місцевого контакту зі шкірою. Показано, що не тільки ушкоджена шкіра, а й здорова позитивно реагує на пероральне надходження до організму пробіотичних бактерій [10].

Широкому застосуванню пробіотиків у дерматології та косметології сприяють результати фундаментальних досліджень, що встановили існування функціонально-метаболических зв'язків між мікробіотою кишечника і станом шкіри (віль «кишечник – шкіра»), а також антиоксидантна, протизапальна, антипроліферативна та гістопротекторна функції нормальної кишкової / шкірної мікробіоти, її здатність забезпечувати захист біополімерів сполучної тканини й стримувати старіння шкіри.

### Сучасні уявлення про взаємозв'язок між мікробіотою кишечника та станом шкіри

Шлунково-кишковий тракт людини містить >100 трлн мікроорганізмів (більшість з них є бактеріями, але виявляються також віруси, гриби та найпростіші) [11, 12]. Щільність бактеріальних клітин у товстій кишці оцінюється від  $10^{11}$  до  $10^{12}$ /мл, що робить цей відділ кишечника одним із найгустонаселеніших середовищ існування мікробів на Землі [13]. Майже 10 млн генів уже ідентифіковано в мікробіомі кишечника [14], тоді як геном людини складається з ≈23 000 генів [12].

Кишкова мікробіота виконує такі важливі функції, як ферментативне розщеплення клітковини, крохмалю, залишків харчових білків і жирів, органічних кислот, біосинтез вітамінів групи В, К, нікотинової кислоти, амінокислот та інших метаболітів, захист організму господаря від патогенних мікроорганізмів (через мікробний антагонізм, модифікацію рН, секрецію антимікробних сполук, клітинну сигналізацію), вплив на вроджений і адаптивний імунітет [15, 16].

Порушення видового та територіального складу кишкової мікробіоти (дисбіоз) спричиняє розлади бар'єрної функції товстої кишки [15, 17], бере участь у патогенезі низки захворювань, як-от псевдомембранозний (антибіотикоасоційований) коліт [18], виразковий коліт [19], колоректальний рак [20], ожиріння та цукровий діабет 2 типу [21], атеросклероз [22], стеатогепатит [23], автоімунні захворювання [24, 25], остеоартрит [26], патологія нервової системи (розсіяний склероз, нейродегенеративні захворювання, епілепсія, депресія, аутизм, шизофренія) [27-29].

Як відомо, мікроорганізми колонізують кишечник людини при народженні [30]. В ранньому віці склад його мікробіому змінюється із часом, доки він не стає відносно стабільним [31]. Кишечник містить ≈1000 різних видів бактерій, які належать до таких відділів, як *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Verrucomicrobia*, *Fusobacteria*, *Tenericutes*, *Spirochaetes*, *Cyanobacteria* та *Saccharibacteria* [30-32]. Однією з найпомітніших змін у мікробіомі кишечника є співвідношення між *Firmicutes* і *Bacteroidetes*, оскільки

в разі ожиріння повідомляється про збільшення представників відділу *Firmicutes* [33].

Нині відомо, що мікробіом кишечника виробляє щонайменше 30 біорегуляторних сполук, як-от коротколанцюгові жирні кислоти, вторинні жовчні кислоти, триметиламін, кортизон, глюкагоноподібний пептид-1, пептид YY, грелін, лептин, деякі нейромедіатори (гамма-аміномасляна кислота (ГАМК), серотонін, дофамін і норадреналін) [34]. Деякі представники кишкової мікробіоти здатні реагувати на гормони, що секретуються господарем. Біорегулятори, які продукуються мікробіотою кишечника, вивільнюються в кров і можуть діяти на віддалені органи та системи, в т. ч. на шкіру [35].

В таблиці 1 перераховано продукти метаболізму кишкової мікробіоти, що мають здатність долати кишковий бар'єр, надходити до системного кровотоку та впливати на шкіру [35].

Таблиця 1. Потенційний вплив метаболітів, що виробляються кишковою мікробіотою, на кишечник і шкіру (адаптовано за [35])

Бактеріальні метаболіти	Задokumentований або можливий ефект на кишечник	Задokumentований або можливий ефект на шкіру
Коротколанцюгові жирні кислоти	Протизапальна дія	Протизапальна дія
ГАМК	Модуляція нейро-медіаторів	Обмеження свербіння
Дофамін	Модуляція нейро-медіаторів	Пригнічення росту волосся
Серотонін	Модуляція нейро-медіаторів	Меланогенез
Фенол і паракрезол	Біомаркер дисбіозу кишечника	Порушення бар'єрної функції епідермісу

За допомогою численних досліджень доведено існування взаємних зв'язків між мікробіотою товстої кишки та функціонально-метаболическим станом і структурою шкіри через вплив на імунну систему організму [36-38].

Коротколанцюгові жирні кислоти (монокарбонові кислоти з довжиною ланцюга до 6 атомів карбону) є продуктами бродиння неперетравлених полісахаридів кишковими бактеріями. Найпоширеніші з цих сполук у шлунково-кишковому тракті (≥95%) – ацетат, пропіонат і бутират, тоді як формиат, валерат, капроат та інші складають решту [39]. Ацетат і пропіонат продукуються здебільшого представниками відділу *Bacteroidetes*, тоді як бактерії відділу *Firmicutes*, у т. ч. представники рядів *Bacillales* і *Lactobacillales*, є основними джерелами бутирату [40]. Саме він найбільшою мірою посилює функцію епітеліального бар'єра [41, 42], при цьому надмірне споживання жиру та цукру за дефіциту в раціоні клітковини (дієта «західного типу») порушує нормальне співвідношення *Firmicutes* / *Bacteroidetes*. Це супроводжується підвищенням проникності кишкового бар'єра [43], що сприяє розвитку запальних та імунних захворювань [44]. Кількість коротколанцюгових жирних кислот зменшується також за розвитку кишкового дисбіозу, пов'язаного із застосуванням антибіотиків широкого спектра [45].

Нещодавно було показано, що харчові волокна і коротколанцюгові жирні кислоти здатні модулювати імунну відповідь при

різних запальних станах не лише в кишечнику, а й дистантно в таких органах, як легені [46] та шкіра [47]. Протизапальну дію цих кислот пов'язують із пригніченням бутиратом, пропіонатом ферменту гістондеацетилази [48, 49] та / або активацією метаболічних G-білок-зв'язувальних рецепторів GPR109A (ніацинового рецептора) бутиратом [50], а також GPR41 (відомого як рецептор вільних жирних кислот 3, FFAR3) і GPR43 (або FFAR2) ацетатом, пропіонатом, бутиратом [49, 51]. Наслідком пригнічення гістондеацетилази з одночасною активацією гістонацетилази є епігенетичні посттранскрипційні модифікації, що супроводжується зниженням експресії прозапальних цитокінів та обмеженням системної запальної відповіді [52, 53].

Продемонстровано, що GPR109A здатний активувати макрофаги товстої кишки та дендритні клітини, індукувати диференціювання T-регуляторних лімфоцитів – продуцентів протизапального цитокіну інтерлейкіну (IL)-10 [54]. Цей самий рецептор здатний блокувати ліпополісахарид (LPS)-індуковану активність транскрипційного фактора каппа-В (NF-κB) [55]. Пов'язаний з ним сигнальний шлях відіграє ключову роль не тільки в запаленні товстої кишки, а також у розвитку низки захворювань шкіри, включаючи псоріаз, запальні процеси, як-от синдром Блоха – Сульцбергера (лат. *incontinentia pigmenti* – нетримання пігменту), сонячні опіки, алергічний контактний дерматит, автоімунні захворювання, рак шкіри [56, 57]. Це надає підстави вважати, що GPR109A може бути потенційною терапевтичною мішенню для лікування захворювань шкіри.

Слід зазначити, що нещодавно отримані докази свідчать про те, що в дітей і немовлят, які страждають на atopічний дерматит або схильні до розвитку алергічної сенсibiliзації, виявляється кишкова мікробіота зі зниженою здатністю виробляти коротколанцюгові жирні кислоти, зокрема бутират [58, 59]. Ці результати підтверджують думку про те, що низьке споживання клітковини, характерне для західного способу життя, може лежати в основі дисфункції шкірного бар'єра та подальшої схильності до ранньої алергенної сенсibiliзації. Дійсно, A. Trompette та співавт. [60] із використанням експериментальної моделі atopічного дерматиту виявили, що дієта, збагачена ферментованими харчовими волокнами, зменшує системну алергенну сенсibiliзацію та тяжкість захворювання. Автори пов'язують це явище саме із продукцією коротколанцюгових жирних кислот, зокрема бутирату, який посилює функцію не лише кишкового, а й шкірного бар'єра (шляхом індукування диференціювання епідермальних кератиноцитів і продукування ключових структурних компонентів епідермісу).

Нині підтверджено вплив інших метаболітів, що виробляються кишковою мікробіотою, на функціонування шкіри. Так, ГАМК (як і її ендогенний аналог, котрий виконує роль гальмівного нейромедіатора) виявляє здатність пригнічувати нейрони, які сигналізують про свербіж шкіри [61]. На мишачій моделі atopічного дерматиту було продемонстровано здатність ГАМК пом'якшувати ураження шкіри через урівноваження рівнів T-хелперних клітин 1 (Th1) та 2 (Th2) типів за переважання Th1 [62].

ГАМК також здатна пригнічувати матриксну металопротеїназу-1 (MMP-1), що руйнує колаген I типу, та збільшувати експресію колагену I типу людини (COL1A1 і COL1A2). Ці процеси є важливими для підтримки еластичності шкіри [63].

Своєю чергою, дофамін чинить прямиий вплив на волоссяні фолікули людини, обмежуючи ріст волосся шляхом індукції катагену (стадії відпочинку), що є важливим для попередження гірсутизму та гіпертрихозу [64]. Серотонін демонструє здатність посилювати меланогенез через активацію 5-HT2A-рецепторів [65].

Розвиток кишкового дисбіозу змінює характер системної дії метаболітів мікробіоти кишечника. За цих умов у плазмі крові зростає концентрація біоактивних токсинів, які є метаболітами ароматичних амінокислот, а саме фенолу та паракрезолу. Ці сполуки в наш час розглядаються як біомаркери дисбіозу кишечника. Нещодавно встановлено їхню здатність зменшувати гідратацію шкіри та порушувати бар'єрну функцію епідермісу через розлади диференціації кератиноцитів [66].

### Патогенетичне значення осі «кишечник – шкіра»

Регулювання взаємодії господаря з мікробіотою є фундаментальною функцією імунної системи, тому регіони, колонізовані комменсалами, як-от шкіра та кишечник, містять значний об'єм імунних клітин в організмі. Завдяки домінуючій активності імунної системи комменсальні мікробні спільноти відіграють важливу роль у функціонуванні мукозального імунітету. Обмеження контакту між мікроорганізмами та кишковою епітеліальною мембраною для мінімізації запальних реакцій і мікробної транслокації має вирішальне значення з метою збереження гомеостатичного балансу господаря. Щоб досягти цієї сергерації, епітеліальний клітинний бар'єр кишечника, шар слизу, T-клітини, секреторні імунoglobуліни А та дендритні клітини спільно створюють своєрідний екран під назвою «фаєрвол слизової оболонки». Ця структура обмежує переміщення комменсальних бактерій до лімфоїдних тканин, запобігаючи розвитку запального процесу [30]. Крім того, клітини кишечника в нормальному стані характеризуються досить слабкою експресією Toll-подібних рецепторів 2 та 4 типів, із чим пов'язана нечутливість до дії бактеріальних LPS, яка посилюється виробленням слизовою оболонкою товстої кишки IL-10 [67], TLR-інгібувального пептиду [68].

Захисту організму господаря від запальної реакції на комменсальні мікроорганізми також сприяє здатність симбіотичної мікробіоти пригнічувати транслокацію NF-κB до ядра й усувати в такий спосіб експресію генів низки прозапальних і прооксидантних білків, а також гістолітичних ферментів [69].

Однак будь-яка зміна мікробного різноманіття кишечника здатна підвищувати уразливість організму господаря та порушувати імунологічну толерантність слизової оболонки [70], що згодом може впливати на здоров'я шкіри [71].

Наразі повідомляється про зв'язок запальних захворювань шкіри з розвитком дисбіозу кишечника (табл. 2). Наявність останнього істотно зменшує протизапальні властивості нормальної мікробіоти та створює умови для надходження молекулярних структур, пов'язаних із мікроорганізмами (Microbe-Associated Molecular Patterns, MAMPs), як-от LPS, пептидоглікан, фла-

гелін, бактеріальна ДНК тощо, через порушений епітеліальний клітинний бар'єр кишечника до системного кровотоку з подальшим розвитком системної запальної відповіді [72]. Так, ДНК представників кишкової мікробіоти було ідентифіковано в зразках плазми пацієнтів із псоріазом. У дослідженні 54 пацієнтів і 27 здорових осіб контрольної групи бактеріальна ДНК була виявлена в 16 із 54 хворих на псоріаз і не спостерігалася в жодній контрольній групі. Крім того, в хворих на псоріаз також було виявлено збільшення маркерів системної запальної відповіді (інтерферону- $\gamma$ , ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6, ІЛ-12 і фактора некрозу пухлини) порівняно зі здоровим контролем. Секвенування бактеріальної ДНК ідентифікувало той самий тип мікроорганізмів, які зазвичай зустрічаються в кишковій мікробіоті [30].

**Таблиця 2. Сучасні уявлення щодо зв'язку кишкової мікробіоти з патологією шкіри (адаптовано за [35])**

Захворювання	Характер асоціації з кишковою мікробіотою	Зауваження
Акне (acne vulgaris)	Зменшення <i>Firmicutes</i> і збільшення <i>Bacteroides</i>	Зміна складу мікробіому кишечника та зменшення його різноманітності
Атопічний дерматит	Збільшення <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> , <i>Clostridium</i> і <i>Escherichia</i> (в немовлят), зниження <i>Akkermansia</i> , <i>Bacteroidetes</i> , та <i>Bifidobacterium</i>	Позитивний ефект пробіотиків
Псоріаз	Значна різниця в бета-різноманітності. Мікробіом кишечника змінюється у відповідь на біологічні препарати	Підвищений ризик розладів місцевого імунітету. Дієта та мікробіом кишечника впливають на інтенсивність запального процесу
Гнійний гідраденіт	Невідомий	Підвищений ризик розвитку хвороби Крона
Розацеа	Може бути пов'язаний з чинниками синдрому надмірного бактеріального росту тонкої кишки, збільшенням <i>Acidaminococcus</i> і <i>Megasphaera</i> , зниженням <i>Peptococcaceae</i> <i>Methanobrevibacter</i>	Може бути асоційований з інфікуванням <i>H. pylori</i>
Лупа та себорейний дерматит	Невідомий	Споживання пробіотиків може полегшувати помірну та тяжку лупу
Вогнищева алопеція	Без істотних відмінностей	Трансплантація фекальної мікробіоти в 2 пацієнтів продемонструвала відновлення росту волосся
Рак шкіри	Не повідомляється	Інші види раку також можуть бути пов'язані з кишковим дисбіозом
Ускладнення загоєння ран	Не повідомляється	Не повідомляється

Отже, наслідком надходження МАРPs до тканин шкіри є розвиток запалення, uszkodження її структур і порушення бар'єрної функції епідермісу [35].

За сучасними уявленнями, розвиток кишкового дисбіозу передбачає подальший комплекс патофізіологічних подій, що зумовлюють uszkodження шкіри [30, 73]:

1) збільшується проникність кишкового бар'єра, що спричиняє проходження через нього мікроорганізмів та їхніх продуктів, формується гіперчутливість В-клітин, погіршується диференціювання Т-клітин, зменшується секреція секреторних імуноглобулінів А;

2) дисбіотична кишкова мікробіота, токсичні продукти, нейротрансмітери та змінені імунні клітини через кровосносну систему досягають тканин шкіри, змінюють її стан зі здорового, що має збалансований склад мікроорганізмів і належну кількість антимікробних пептидів людського й бактеріального походження, на дисбіотичний;

3) МАРPs дисбіотичної кишкової та шкірної мікробіоти викликають через включення відповідних сигнальних каскадів (наприклад, NF- $\kappa$ B-залежного) деструкцію сполучної тканини шкіри, порушення бар'єрної функції епідермісу, запальне й імунне ураження шкіри, розвиток її захворювань та/або старіння.

Звертає на себе увагу двоспрямований характер функціонування осі «кишечник – шкіра». Виявлено, що дія на шкіру ультрафіолетового випромінювання В (UVB) збільшує різноманіття мікробіому кишечника, що, на думку дослідників, опосередковується виробленням вітаміну D [74]. Так, концентрація вітаміну D у сироватці крові людей корелювала з відносною кількістю родів *Lachnospira* та *Fusicatenibacter*.

Окрім того, порушення шкірного бар'єра може також сприяти розвитку патологічних процесів у кишечнику, безпосередньо не пов'язаних з його дисбіозом. Наприклад, сенсibiliзація організму за епікутанного впливу протеїну арахісу

призводить до опосередкованої імуноглобуліном Е інфільтрації кишечника мастоцитами [75].

### Застосування пробіотиків у дерматології та косметології

Найчастіше в дерматології та косметології як пробіотики використовуються деякі види лактобацил (*Lactobacillus*), біфідобактерій (*Bifidobacterium*), ентерококів (*Enterococcus*), а також окремі представники роду бацил (*Bacillus*). Повідомляється, що системний курс пробіотиків може вважатися новим підходом щодо підтримки структури та функції шкіри.

Останніми роками було опубліковано результати низки рандомізованих плацебо-контрольованих клінічних досліджень, що виявили ефективність застосування пероральних пробіотиків у разі атопічного дерматиту [76-81] та псоріазу [82, 83]. Повідомляється, що введення пробіотичних мікроорганізмів значно покращує якість життя пацієнтів і перебіг захворювань, зменшує


їхню тяжкість та ризик рецидивів, коригує концентрації біомаркерів запалення. Одне дослідження підтверджує ефективність місцевого терапевтичного впливу препарату, що містить продукти бродіння *Enterococcus faecalis*, на мікробіом шкіри та перебіг acne vulgaris [84].

Італійський дерматолог С. Diehl проаналізував механізми протизапальної та антиоксидантної дії пробіотиків на організм людини і ссавців [5], головними з яких виявилися такі:

- продукція пробіотичними мікроорганізмами (*Bifidobacteria*, *Lactobacillus fermentum*) різних метаболітів із протизапальною та антиоксидантною активністю, як-от бутират, фолат і глутатіон;


- пригнічення NF- $\kappa$ B-залежної продукції прозапальних цитокінів, матриксних металопротеїназ, активних форм кисню та нітрогену (*Bacillus spp.*);

Продовження на стор. .




## МЕТАПРОБІОТИК З СИСТЕМНИМ ВПЛИВОМ НА ОРГАНІЗМ

# Ремедіум



**УНІКАЛЬНЕ ПОЄДНАННЯ  
РІЗНИХ ЗА ФУНКЦІЯМИ  
ШТАМІВ *BACILLUS*  
З КОМПЛЕКСНОЮ ДІЄЮ,  
ЩО НОРМАЛІЗУЄ МІКРОБІОМ  
КИШЕЧНИКА ТА ШКІРИ<sup>1,2</sup>**



*B. subtilis*

*B. megaterium*

*B. amyloliquefaciens*

*B. pumilus*

*B. licheniformis*

1. Листок-вкладки «РЕМЕДИУМ» добавка дієтична, ТУ У 10.8-41827238-001:2020.  
2. Л. А. Сафронова. Потенціал бактерій роду *Bacillus* як пробіотиків/№ 13-14 (506-507) – 07.2022- Гастроентерологія. Наука – практиці. Інформація для професійної діяльності професіоналів фармацевтичної та лікарняної справи. Для поширення на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Дієтична добавка до раціону харчування. Не є лікарським засобом. На правах реклами. Інформація подана в скороченому вигляді. Повна інформація міститься в листі-вкладці. ТОВ «БІОТЕХНОС». 08129, Київська обл., Києво-Святошинський район, с. Петропавлівська Борщагівка, вул. Соборна, будинок 2В, офіс 86. Тел.: (044) 33-48-777, E-mail: info@biotehnos.com.ua

[www.remedium.in.ua](http://www.remedium.in.ua)

К.О. Бардова, к.м.н., кафедра дерматовенерології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, м. Київ;  
В.О. Костенко, д.м.н., кафедра патофізіології Полтавського державного медичного університету

## Перспективи застосування пробіотиків на основі спор бактерій роду *Bacillus* у дерматології та косметології

Продовження. Початок на стор. .

- індукція сигнального шляху Nrf2 – Keap1 – антиоксидант-респонсивний елемент (*Bacillus sp. strain LBP32*);
- гістопротекторна дія – інгібування експресії матриксних металопротеїназ (*L. acidophilus*, *L. plantarum*), антиелазазна та антиколагеназна активність (*L. casei*, *L. diolivorans*, *L. rhamnosus*, *L. exopolysaccharides*);
- гальмування ферментів, що продукують активні форми кисню, наприклад, NADPH-оксидази, циклооксигенази-2 (*L. fermentum CECT5716*, *L. coryniformis CECT5711*, *L. gasseri CECT5714*);
- хелатування іонів металів, зокрема катіонів Fe<sup>2+</sup> і Cu<sup>2+</sup> (*Streptococcus thermophilus* 821, *L. casei* KCTC3260, *L. helveticus* CD6);
- експресія ферментативних антиоксидантів – супероксиддисмутази, каталази, глутатіонпероксидази (*L. fermentum*, *L. lactis*).

В експериментах на тваринах доведено здатність пробіотичних бактерій при їхньому нанесенні на шкіру забезпечувати фотопротекторну дію (*Bifidobacterium breve*, *L. johnsonii*, *L. plantarum* HY7714, *L. acidophilus*) та прискорювати загоєння ран шкіри (*L. plantarum*), покращувати функціонування шкірного бар'єра (*Streptococcus thermophilus*, *L. plantarum*, *Bifidobacterium breve*), поліпшувати гідратацію шкіри (*Bifidobacterium*) [5]. Здатність пробіотиків покращувати зволоження шкіри та запобігати фотостарінню було підтверджено в рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому клінічному дослідженні з пероральним вживанням *L. plantarum* HY7714 добровольцями, які мають суху шкіру, а також зморшки [85].

У лабораторії Theofilos Poutahidis було встановлено омолоджувальний ефект пробіотичних бактерій на шкіру та хутро літніх мишей [86]. Вживання пробіотичного йогурту, за даними дослідників, викликає зсув фази анагену (активної фази росту волосся) із себоцитогенезу, що спричиняє формування густого блискучого хутра через індукцію бактеріями протизапального IL-10 та нейрогормона окситоцину [86, 87]. Старі самці, що вживали пробіотики, демонструють посилені субкутикулярний фолікулогенез порівняно з відповідними контрольними тваринами [86]. Дослідники розглядають наявність більш блискучого волосся в дослідній групі самок як ознаку, що корелює з їхньою фертильністю.

Водночас пробіотичні бактерії при пероральному вживанні можуть мати побічну дію – аж до виникнення септичних станів (за дисфункції кишкового бар'єра й імунodefіциту), імунних і метаболічних розладів, наслідків горизонтального перенесення генів [88, 89]. Описано випадки бактеріємії та сепсису, пов'язаних із надходженням до крові *L. acidophilus*, *L. casei*, *S. boulardii*, *L. rhamnosus*, *Bifidobacterium breve* та *Bacillus subtilis* [88].

Певний ризик у разі застосування пробіотиків при запальних захворюваннях шкіри можуть мати лактобацили внаслідок їхньої властивості активувати вироблення Т-хелперами 1 типу прозапальних цитокінів [90]. Окрім того, виявлено здатність *L. reuteri* стимулювати автоімунні реакції при моделюванні в експерименті на мишах червоного вовчака [91].

Сучасні літературні джерела критикують думку щодо можливості пробіотичних мікроорганізмів прищеплюватися до стабільної біоплівки, яку утворює резидентна мікробіота. Крім того, представники родів *Lactobacillus* і *Bifidobacterium* за перорального вживання характеризуються дуже повільним ростом та значною чутливістю до шлункового соку, що суттєво порушує їхній транзит шлунково-кишковим трактом [92]. Вважається, що ефекти пробіотичних бактерій пов'язані насамперед із безпосереднім впливом на епітеліальні й імунні клітини, підтримкою проблемної мікробіоти через обмін генами та метаболітами [93].

Отже, сучасна наукова література обґрунтовує необхідність розширення пошуку ефективних пробіотичних засобів для перорального та місцевого застосування в дерматології та косметології, що відрізняються високим профілем безпечного вживання. Перспективним шляхом у цьому напрямі може бути застосування як пробіотиків представників транзитної мікробіоти, зокрема споруутворювальних бактерій роду *Bacillus*. Ці мікроорганізми, незважаючи на обмежений час перебування в кишечнику та неможливість входження до біоплівки, здатні позитивно впливати на функціонування останньої, посилювати епітеліальні бар'єри, протидіяти імунним, запальним і метаболічним розладам, пов'язаним із дисбіозом кишечника та шкіри, основним захворюванням, а також віковим змінам.

### Бактерії роду *Bacillus* як пробіотики і перспективи їхнього застосування в дерматології та косметології

Рід *Bacillus* налічує 77 видів і поєднує велику групу аеробних або факультативно анаеробних грампозитивних мікроорганізмів паличкоподібної форми, що утворюють термостійкі ендоспори [94]. Бактерії цього роду разом із лактобацилами є головними складовими мікробіоценозу товстої кишки [95, 96], при цьому завдяки виробленню каталази та субтилізину бацили можуть посилювати ріст і життєздатність культури *Lactobacillus* [97]. Показово, що деякі з бацил (наприклад, *B. subtilis natto*) споконвіку використовуються у ферментованих продуктах азійської кухні [95]. Більшість з комерційних пробіотиків містить *B. subtilis*, *B. polyfermenticus*, *B. clausii*, деякі – *B. cereus*, *B. coagulans*, *B. pumilus*, *B. licheniformis* [98], спори яких є стабільними при зберіганні та резистентними до температурного чинника, кислотності шлункового соку, жовчі [94, 95].

На слизових оболонках ротової порожнини, глотки, а потім і шлунка спори активуються та зазнають вегетативного росту. Аналіз фекалій показав, що пробіотичні штами *B. cereus*, *B. clausii* та *B. pumilus* можуть зберігатися в шлунково-кишковому тракту мишей до 16 діб [99].

Низка оглядових і оригінальних публікацій висвітлює переваги пробіотичних штамів *Bacillus*, головними з яких є їхня нешкідливість навіть у високих концентраціях, антагонізм щодо широкого спектра патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів, здатність синтезувати корисні біологічно активні сполуки, позитивний вплив на імунологічний статус організму господаря, антимутагенні, антиоксидантні, протизапальні, гістопротек-

торні, антипроліферативні властивості, стійкість до літичних ферментів та обумовлена цим висока життєздатність під час перебування в шлунково-кишковому тракту, екологічна безпека [94-96, 98, 100].

За даними дослідників, ≈800 речовин, що можуть генеруватися бацилами, виявляють антибактеріальну активність. До таких сполук належать бактеріоцини – рибосомальні пептиди чи білки, що зазнають посттрансляційної модифікації (субтилін, ерицин S, коагулін, мегацин), або антибіотики (бацилізин, сурфактин) [101].

Перспективи використання в дерматології та косметології бактерій роду *Bacillus* як пробіотиків значно зростають через їхню антиоксидантну, протизапальну, імуномодулювальну, гістопротекторну та антипроліферативну дію. Така активність значною мірою пов'язана із продукуванням бацилами екзополісахаридів (EPS) – високомолекулярних екзогенних продуктів метаболізму бактерій [102-104]. Так, EPS *B. subtilis* модулюють вироблення цитокінів Т-хелперами 1 і 2 типів [105], поляризують макрофаги в напрямку M2 фенотипу [106], зменшують експресію компонентів прозапальних сигнальних шляхів – трансскрипційних факторів NF-κB і STAT6, а також янус-кінази 1 (JAK1) [107]. Ці транскрипційні фактори беруть провідну участь у патогенезі псоріазу та запальних захворювань шкіри [108, 109], а також вікових розладів [110].

При внесенні *B. subtilis* до культури ентероцитів було виявлено суттєве зменшення продукції прозапального IL-8 та індукційної ізоформи NO-синтази на різні стимули (IL-1β, дезоксиніваленол і флагелін) унаслідок пригнічення активації NF-κB шляхом порушення деградації інгібіторного білка IκB [111]. Автори показали, що деякі штами *B. subtilis* можуть значно покращувати цілісність кишкового бар'єра, посилюючи експресію білків щільного з'єднання. Водночас пробіотичні штами цього виду виявляють здатність обмежувати деструкцію сполучнотканинних компонентів екстрацелюлярного матриксу [112].

Цікавою особливістю *B. subtilis* є потенційна здатність уповільнювати старіння та подовжувати тривалість життя, що було виявлено під час дослідження модельного організму – нематоди *Caenorhabditis elegans* [113]. Важливо відзначити, що цей ефект *B. subtilis* насамперед викликається негативною регуляцією сигнальної системи, пов'язаною з інсуліноподібним фактором росту, характерною для здорового довголіття людей, що досягають столітнього віку.

EPS *B. amyloliquefaciens* також знижують експресію прозапальних цитокінів, фагоцитарну активність та окисний стрес, що

пов'язують з гальмуванням NF-κB-сигналіну і позаклітинних сигнальних регуляторів протеїнкінази 1/2 [114]. Крім того, EPS активує антагоністичну щодо NF-κB сигнальну систему – Nrf2 (Nuclear Factor Erythroid 2-related Factor 2) / антиоксидант-респонсивний елемент. Разом усі ці механізми істотно зменшують ознаки окисного стресу та тяжкість запалення.

Нещодавно виявлено здатність *Bacillus spp.* блокувати сигнальну систему колоній патогенних мікроорганізмів, що реалізується через механізм підтримки «соціальної поведінки бактерій», відомий як quorum sensing (відчуття кворуму) [115]. Така дія бацил виявляється вкрай важливою з метою корекції дисбіозу шкіри та створює передумови для включення певних штамів представників роду *Bacillus* до складу пробіотиків для місцевого застосування й засобів особистої гігієни (спрей для тіла, мило для рук, креми для шкіри, пасти, засоби для чищення зубних щіток тощо). Нині для цих цілей уже застосовуються такі види, як *B. subtilis*, *B. licheniformis* і *B. pumilus* [101].

Одним із найперспективніших шляхів оптимізації позитивної дії бацил за уникнення, пов'язаних з їхнім надходженням, побічних ефектів (ризик утворення ентеротоксину, формування антибіотикорезистентності, вироблення біогенних амінів) є створення і використання багатокомпонентних композицій пробіотиків. Збалансованим складом пробіотичних штамів бацил, що забезпечують антиоксидантну, протизапальну, імуномодулювальну, гістопротекторну та антипроліферативну дію за достатнього профілю безпеки, характеризується дієтична добавка Ремедіум (сировина Chriscal NV, Бельгія), який містить 5 видів полірезистентних до антибіотиків штамів бактерій роду *Bacillus* (*B. subtilis*, *B. amyloliquefaciens*, *B. licheniformis*, *B. pumilus* і *B. megaterium*) [116]. Безпечність пробіотичної композиції підтверджено висновками Управління з контролю за якістю продуктів харчування та лікарських засобів США (Food and Drug Administration, FDA). 1 доза препарату містить 1,7×10<sup>9</sup> КУО/флакон живих пробіотичних бактерій.

Показово, що Ремедіум містить два види бацил (*B. subtilis*, *B. amyloliquefaciens*) із доведеним механізмом фармакологічної дії, пов'язаним зі впливом на сигнальну систему NF-κB, STAT і Nrf2 [107, 111, 114]. Іншим важливим ефектом дієтичної добавки Ремедіум є її антибактеріальні властивості, пов'язані з антагонізмом пробіотичних штамів щодо широкого спектра умовно-патогенних мікроорганізмів, зокрема до бактерій роду *Staphylococcus*, *Proteus* і грибів роду *Candida* [117].

### Висновки

- 1 Коменсальна мікробіота товстої кишки постійно знаходиться у функціональному зв'язку із клітинами шкіри, складовими її мікробіоценозу (вісь «кишечник – шкіра»), що відбувається через продукцію бактеріями біорегуляторних сполук (коротколанцюгових жирних кислот, ГАМК, серотоніну, дофаміну тощо), метаболітів і за участю ефektorів природного та адаптивного імунітету.
- 2 Розвиток кишечного дисбіозу змінює характер системної дії метаболітів мікробіоти кишечника, збільшує проникність кишкового бар'єра, що спричиняє надходження до внутрішнього середовища мікроорганізмів, токсичних продуктів, нейротрансмітерів і змінених імунних клітин, які через кровоносну систему досягають тканини шкіри, порушуючи її мікробіоценоз, структуру сполучної тканини, бар'єрну функцію епідерми, що є чинниками патогенезу захворювань шкіри та її прискороного старіння.
- 3 Сучасні літературні джерела підтверджують доцільність перорального й місцевого застосування пробіотиків у дерматології та косметології, результатом чого є покращення якості життя пацієнтів і перебігу запальних, імунних, гіперпроліферативних захворювань

- 4 шкіри (акне, atopічний дерматит, псоріаз, гнійний гідраденіт, розацеа, себорейний дерматит, вогнищева алопеція, рак шкіри), зменшення їхньої тяжкості, ризику рецидивів, забезпечення захисту від дії чинників навколишнього середовища, прискорення загоєння ран шкіри.
- 5 Сучасні літературні джерела обґрунтовують доцільність застосування пробіотичних штамів споруутворювальних бактерій роду *Bacillus* у дерматології та косметології на підставі їхніх властивостей відновлювати нормальне функціонування осі «кишечник – шкіра», пригнічувати ріст патогенних мікроорганізмів, уповільнювати старіння, забезпечувати суттєву антиоксидантну, протизапальну, імуномодулювальну, гістопротекторну та антипроліферативну дію, пов'язану зі впливом на системи внутрішньоклітинної сигналізації.
- 6 Використання багатокомпонентних пробіотиків на основі композицій найперспективніших штамів бактерій роду *Bacillus* є далекосяжним шляхом оптимізації позитивної дії цих мікроорганізмів у дерматологічній і косметологічній практиці та уникнення їхніх небажаних ефектів.

Список використаної літератури знаходиться в редакції.