

## ВЛИЯНИЕ ШИРОКОПОЛОСНОГО ИМПУЛЬСНОГО СВЕТА НА СОСТАВ МИКРОБИОТЫ КОЖИ У ПАЦИЕНТОВ С АКНЕ

А.Р. Назаренко\*

Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения города Москвы

## THE EFFECT OF BROADBAND PULSED LIGHT AT THE COMPOSITION OF SKIN MICROBIOTA IN ACNE PATIENTS

A.R. Nazarenko\*

Moscow Scientific and Practical Center for Dermatovenerology and Cosmetology, Moscow, Russian Federation

\* E-mail: anazarenko@mail.ru

### Аннотация

До настоящего времени не исследованы роль микробиоты кожи при различных клинических формах акне, а также влияние методов терапии на состав микробиоты кожи, участвующей в патогенезе акне. В то же время перспективным является использование широкополосного импульсного света, механизм действия которого основан на способности излучения проникать в биоткани и избирательно воздействовать на различные структуры, вызывая противовоспалительное и репаративное действие, а также оказывать положительный эффект на микробиоту кожи. **Цель исследования** – изучить эффективность применения комбинированного метода терапии широкополосным импульсным светом и низкими дозами миноциклина у пациентов с папуло-пустулезной формой акне среднетяжелой степени тяжести, с учетом состава микробиоты кожи. **Материалы и методы.** В исследование было включено 100 больных с папуло-пустулезной формой акне среднетяжелой степени тяжести в возрасте от 18 до 45 лет, из них женщин – 76%. Длительность заболевания варьировала от года до 15 лет и в среднем составила  $8.9 \pm 0.8$  года. В зависимости от исходного нарушения микробиоты кожи, которую исследовали с помощью метода газовой хромато-масс-спектрометрии (ГХМС), были сформированы две равные группы: первая группа с исходно измененными показателями ГХМС – гиперколонизацией *Staphylococcus aureus* и грибов рода *Malassézia* – 50 пациентов и вторая группа – 50 пациентов с неизменным составом микробиоты кожи. Каждая группа была разделена на две подгруппы, по 25 человек в каждой, в зависимости от вида терапии: одним применяли только медикаментозную терапию (миноциклин в суточной дозировке 50 мг в течение 10 недель и наружный препарат из группы ретиноидов), в другой – проводили комбинированное лечение – медикаментозная терапия и широкополосный импульсный свет (один раз в две недели курсом четыре – шесть процедур). Изучали корреляционную зависимость между нарушениями микробиоты кожи и риском формирования рубцов постакне, а также влияние комбинированного лечения на состав микробиоты. **Результаты.** Анализ данных ГХМС показал, что гиперколонизация *S. aureus* и грибов рода *Malassézia* характерна для тяжелой степени тяжести акне и может рассматриваться как фактор риска развития рубцов постакне: выявлена связь тяжелых форм акне и риска формирования рубцов постакне с гиперколонизацией *S. aureus* ( $p=0.013$ ) и грибов рода *Malassézia* ( $p=0.019$ ). **Заключение.** Комбинированное лечение с применением низких доз миноциклина и широкополосного импульсного света положительно влияет на качественный состав микробиоты кожи у пациентов с исходно измененными показателями ГХМС и не вызывает отрицательных изменений у пациентов с исходно неизменными показателями ГХМС.

**Ключевые слова:** широкополосный импульсный свет, миноциклин, микробиота кожи, папуло-пустулезная форма акне, газовая хромато-масс-спектрометрия, ГХМС

### Abstract

Up to now, the role of skin microbiota in various clinical forms of acne, as well as the impact of different curative techniques at the skin microbiota, which is involved in acne pathogenesis, have not been studied yet. So far, there is a promising technique with broadband pulsed light, which has the ability to penetrate into biological tissues and to selectively affect various structures causing anti-inflammatory and reparative effects. The light also positively impacts the skin microbiota. **Purpose.** To study the effectiveness of combined therapy with broadband pulsed light and low doses of Minocycline in patients with papulopustular acne of moderate severity, taking into account the composition of their skin microbiota. **Materials and methods.** 100 patients with papulopustular acne of moderate severity, aged 18–45, (women – 76%) were enrolled in the study. Disease duration varied from 1 to 15 years (average  $8.9 \pm 0.8$  years). Two equal groups were formed depending on the initial impairments in the skin microbiota which was examined with gas chromatography-mass spectrometry (GCMS): Group 1 – skin microbiota with GCMS initially changed parameters – hypercolonization of *Staphylococcus aureus* and *Malassezia fungi* ( $n=50$  patients); Group 2 – skin microbiota with unchanged parameters ( $n=50$  patients). Each group was divided into two subgroups (25 participants in each) depending on the type of therapy: in one group participants were prescribed only medicamentous therapy – Minocycline, daily dosage 50 mg for 10 weeks and a preparation from the retinoid group for external application; in the other group participants received combined treatment – medicamentous therapy plus broadband pulsed light (once in two weeks, course of 4–6 sessions). The researchers studied correlation between impairments in the skin microbiota and the risk of post-acne scarring, as well as the influence of the combined treatment at microbiota composition. **Results and conclusions.** The

discussed combined therapy with low doses of Minocycline and broadband pulsed light provided a positive effect at the qualitative composition of the skin microbiota in patients with initially altered GCMS indicators and does not cause negative changes in patients with initially unchanged GCMS indicators.

**Key words:** broadband pulsed light, Minocycline, skin microbiota, papulopustular acne, gas chromatography-mass spectrometry, GCMS

**Ссылка для цитирования:** Назаренко А.Р. Влияние широкополосного импульсного света на состав микробиоты кожи у пациентов с акне. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2023; 3: 73–77.

На сегодняшний день кожу человека рассматривают, с одной стороны, как барьер, защищающий макроорганизм от внешних воздействий, а с другой – как микробиом, где сообщества микроорганизмов живут в диапазоне определенных физиологических условий [1]. В классических микробиологических и современных молекулярно-генетических исследованиях показано, что на состав микробиома кожи влияют возраст, пол, участок кожи, уровень гигиены и тип используемых моющих средств, климат, раса, профессия и другие факторы [2]. Филогенетический анализ последовательностей генов 16S рНК выявил большее видовое разнообразие, чем при использовании культурального исследования [3], что можно объяснить тем, что большинство жизнеспособных микроорганизмов, населяющих кожу, не дают роста на питательных средах [4]. В целом установлено, что физиологически сопоставимые участки кожи заселены сходными сообществами микроорганизмов. Среди крупных таксонов преобладают *Actinobacteria* (51.8%), *Firmicutes* (24.4%), *Proteobacteria* (16.5%), *Bacteroidetes* (6.3%). Среди 205 выявленных родов бактерий более чем 62% исследуемого материала пришлось на *Corynebacterium* (22.8%; *Actinobacteria*), *Cutibacterium* (23.0%; *Actinobacteria*), *Staphylococcus* (16.8%; *Firmicutes*) [5]. С 1980-х гг. изучается роль этих групп бактерий и дрожжей рода *Malassezia* при наиболее распространенных ассоциированных с ними заболеваниях кожи – акне, атопическом дерматите, себорейном дерматите и др. Особой формой организации микробиома является биопленка – подвижное, непрерывно изменяющееся гетерогенное сообщество [6]. Концентрации большинства антибиотиков, требуемые для удаления или уничтожения бактериальной биопленки, фактически превышают максимальные терапевтические дозы [7]. Также возможна передача генов устойчивости к антибиотикам, в том числе между различными видами и родами бактерий [8]. Выявлена передача генов кожными стафилококками, от симбионта *S. epidermidis* к высокопатогенному штамму резистентного к метициллину (MRSA) *Staphylococcus aureus* [9].

На участках кожи, богатых сальными железами, преобладают кутибактерии и стафилококки [10]. Сальная железа формирует почти лишнюю кислородную нишу, заселяемую у основания такими факультативными анаэробами, как *Cutibacterium spp.*, а в области устья – липофильными аэробами, например *Malassezia spp.* Плотность заселения кожи кутибактериями на лице и голове может достигать  $1 \times 10^5$  КОЕ/см<sup>2</sup>, заметно возрастая в пубертатном периоде и стабилизируясь к 25 годам [11].

Для оценки микробиома сально-волосяного фолликула используются методы микроскопии, отпечатков, посев на питательные среды или пункционная биопсия отдельных фолликулов. Однако даже последний, эффективный и трудоемкий метод показывает, что не из каждого фолликула могут быть выделены микроорганизмы. J. Leeming и соавт. показали, что в норме лишь из 12% фолликулов выделяются кутибактерии. Выделяемость из фолликулов стафилококков, в основном *S. epidermidis*, составляет около 4%, а грибов *Malassezia* – 13%, не менее трети фолликулов являются стерильными. При акне

кутибактерии и стафилококки выделяются из 17 и 10% фолликулов соответственно [12]. Оценка микробиома из очагов акне также может давать расходящиеся и не всегда легко интерпретируемые результаты [13]. По данным С.Н. Рахмановой и соавт., из 34 видов микроорганизмов, выделенных из комедонов, чаще встречались кутибактерии, *Malassezia spp.*, стафилококки и *Candida spp.*; из пустул – стафилококки, *Candida spp.*, *Malassezia spp.* и кутибактерии (в порядке уменьшения частоты выявления) [14]. Общеизвестны липофильность и участие в метаболизме кожного сала *Malassezia spp.*; взаимодействие кожных стафилококков с рецепторами иммунокомпетентных клеток кожи и кератиноцитов подробно изучено на моделях псориаза, атопического дерматита и пиодермий. Кроме того, данные исследований о потенциальной роли и характеристиках тех или иных микроорганизмов в патогенезе акне следует рассматривать применительно к представлениям как о фазах протекающего во времени процесса, так и о различной популяции пациентов с акне. Очевидно, что состав микробиома на начальных стадиях развития элементов акне и в хронической стадии воспаления, в комедональной, пустулезной и узловой формах заболевания может различаться [15]. Точно так же можно предположить, что у подростков с дебютом акне и у зрелых пациентов с многолетним анамнезом и опытом лечения, в том числе антимикробными препаратами, состав микробиома может быть различным.

Один из таких препаратов, обладающих противовоспалительным и нормализующим эффектами в отношении микробиоты кожи, – миноциклин. В результате высокой биодоступности миноциклина возможно использование более низких доз, что минимизирует риск развития нарушений колонияльной резистентности [16]. Препарат обладает выраженным бактериостатическим эффектом и высоким уровнем липофильности, быстро проникает через липидный слой бактерий и интенсивно кумулируется в сальных железах, что обосновывает его применение в противовоспалительных дозах при акне.

Многочисленные исследования воздействия светового излучения на биологические структуры и ткани позволили ученым предположить, что оно будет также способно оказывать влияние на патогенез акне. Именно этим обусловлен активный поиск новых методов терапии, приверженность к которым у пациентов была бы выше. По мнению большинства специалистов, одним из наиболее перспективных методов является фототерапия широкополосным импульсным светом. При IPL-терапии можно фотохимически, фототермически и фотоиммунологически воздействовать на патогенез акне. Фотохимический эффект – уничтожение бактерий, фототермический эффект – воздействие на сальную железу (уменьшается объем сальной железы и выделение кожного сала), фотоиммунологический эффект – изменение иммунного ответа на бактерии, снижение воспаления и поствоспалительной пигментации. Эффективность фототерапии широкополосным импульсным светом при лечении акне заключается в следующем: световую энергию (405–420 нм), которую генерируют

Таблица 1

Статистический анализ ГХМС (количество *S. aureus*) у пациентов с рубцами и без рубцов постакне

Оцениваемый параметр	Значение	Степени свободы	Асимптотическая значимость (двусторонняя)	Точная значимость (двусторонняя)	Точная значимость (односторонняя)
Хи-квадрат Пирсона	30.000 <sup>a</sup>	1	0.0001		
Хи-квадрат с поправкой Йетса на непрерывность <sup>b</sup>	25.427	1	0.0001		
Отношения правдоподобия	36.652	1	0.0001		
Точный критерий Фишера				0.0001	0.0001

Примечание. <sup>a</sup> Не подразумевается истинность нулевой гипотезы; <sup>b</sup> вычисляется только для таблицы 2×2.

Таблица 2

Статистический анализ ГХМС (количество дрожжевых грибов рода *Malassézia*) у пациентов с рубцами и без рубцов постакне

Оцениваемый параметр	Значение	Степени свободы	Асимптотическая значимость (двусторонняя)	Точная значимость (двусторонняя)	Точная значимость (односторонняя)
Хи-квадрат Пирсона	17.857 <sup>a</sup>	1	0.0001		
Хи-квадрат с поправкой Йетса на непрерывность <sup>b</sup>	14.464	1	0.0001		
Отношения правдоподобия	18.703	1	0.0001		
Точный критерий Фишера				0.0001	0.0001

Примечание. <sup>a</sup> Не подразумевается истинность нулевой гипотезы; <sup>b</sup> вычисляется только для таблицы 2×2.

аппараты IPL, прекрасно поглощают пигменты класса порфиринов, являющиеся продуктами жизнедеятельности бактерии *Propionibacterium acnes* (*C. acnes*), одной из главных виновниц появления воспалительных процессов при акне. Затем облученные порфирины вступают в химическое взаимодействие с породившей их бактерией и уничтожают ее [17]. Другой ценный эффект аппаратов широкополосного импульсного света относится уже к верхней планке диапазона (800–1200 нм): эта часть излучения инфракрасного спектра оказывает тепловое воздействие на сальные железы, уменьшая выработку себума. Кроме того, широкополосный импульсный свет обеспечивает противовоспалительный эффект и способствует нормализации микробиоты кожи.

### Материалы и методы

В исследование были включены больные с диагнозом «папуло-пустулезная форма акне среднетяжелой степени тяжести» в возрасте от 18 до 45 лет, не участвовавшие в других исследованиях в течение последних трех месяцев, при отсутствии психических заболеваний. Все дали письменное согласие на участие в исследовании. В исследовании приняли участие 100 пациентов, из них женщин 76%. Длительность заболевания варьировала от года до 15 лет и в среднем составила  $8.9 \pm 0.8$  года.

В зависимости от исходного состояния микробиоты кожи пациенты были разделены на две группы (основная первая группа с измененным составом микробиоты кожи – 50 пациентов и вторая группа с изначально неизменной микробиотой кожи).

До лечения пациентам было проведено исследование с помощью метода газовой хромато-масс-спектрометрии (ГХМС) с целью установления корреляционной зависимости между гиперколонизацией *S. aureus* и грибов рода *Malassézia* и тяжестью заболевания с риском формирования рубцов постакне. В каждой группе в зависимости от терапии пациенты были разделены на подгруппы: А – пациенты, получавшие миноциклин в суточной дозировке 50 мг в течение 10 недель, наружный препарат из группы ретиноидов; Б – пациенты, получавшие миноциклин в суточной дозировке 50 мг в течение 10 недель, наружный препарат из группы ретиноидов и широкополосный импульсный свет один раз в две недели, курсом четыре – шесть процедур.

Методы исследования включали определение микроорганизмов по химическим маркерам с применением метода хро-

мато-масс-спектрометрии. Цифровые данные клинических и специальных методов исследования заносили в таблицы Excel и обрабатывали с помощью программы Statistica 10 (MS Office Excel 2010). Значения количественных величин представлены в виде  $M \pm m$ , где  $M$  – выборочное среднее арифметическое и  $m$  – стандартная ошибка среднего. Значения качественных признаков представлены в виде процентов. В случаях нормального распределения для сравнения выборок использовали t-критерий Стьюдента.

### Результаты

Анализ данных ГХМС до лечения у пациентов с папуло-пустулезной формой акне выявил корреляцию между гиперколонизацией *S. aureus* и грибов рода *Malassézia* в зависимости от степени тяжести и риска формирования рубцов постакне. Таким образом, гиперколонизация *S. aureus* и грибов рода *Malassézia* характерна для тяжелой степени тяжести акне и может рассматриваться как фактор риска развития рубцов постакне.

В результате анализа были выявлены статистически значимые различия в наличии в ГХМС *S. aureus* в группах у пациентов с рубцами и без рубцов ( $p < 0.001$ , точный односторонний критерий Фишера) (табл. 1).

Таким образом, была выявлена корреляция между гиперколонизацией *S. aureus* и наличием рубцов постакне: статистически значимые различия в наличии в ГХМС стафилокока в группах с рубцами и без рубцов ( $p < 0.001$ , точный односторонний критерий Фишера).

Также в результате статистического анализа были выявлены статистически значимые различия в наличии в ГХМС грибов рода *Malassézia* в группах пациентов с рубцами и без рубцов ( $p < 0.001$ , точный односторонний критерий Фишера) (табл. 2). Больше количество грибов рода *Malassézia* отмечалось у пациентов с рубцами.

Анализ данных ГХМС в зависимости от степени тяжести также выявил корреляцию между гиперколонизацией *S. aureus* и грибов рода *Malassézia* (табл. 3, 4).

Таким образом, гиперколонизация *Staphylococcus aureus* и грибов рода *Malassézia* в большей степени характерна для тяжелой степени тяжести акне и может рассматриваться как фактор риска развития рубцов постакне.

Таблица 3

Статистический анализ ГХМС (количество *S. aureus*) у пациентов с акне в зависимости от степени тяжести

Оцениваемый параметр	Значение	Степени свободы	Асимптотическая значимость (двусторонняя)	Точная значимость (двусторонняя)	Точная значимость (односторонняя)
Хи-квадрат Пирсона	31.284 <sup>a</sup>	1	0.0001		
Хи-квадрат с поправкой Йетса на непрерывность <sup>b</sup>	26.572	1	0.0001		
Отношения правдоподобия	37.196	1	0.0001		
Точный критерий Фишера				0.0001	0.0001

Примечание. <sup>a</sup> Не подразумевается истинность нулевой гипотезы; <sup>b</sup> вычисляется только для таблицы 2×2.

Таблица 4

Статистический анализ ГХМС (количество дрожжевых грибов рода *Malassézia*) у пациентов в зависимости от степени тяжести акне

Оцениваемый параметр	Значение	Степени свободы	Асимптотическая значимость (двусторонняя)	Точная значимость (двусторонняя)	Точная значимость (односторонняя)
Хи-квадрат Пирсона	18.053 <sup>a</sup>	1	0.0001		
Хи-квадрат с поправкой Йетса на непрерывность <sup>b</sup>	13.872	1	0.0001		
Отношения правдоподобия	19.058	1	0.0001		
Точный критерий Фишера				0.0001	0.0001
Линейно-линейная связь	17.154	1	0.0001		
Количество допустимых наблюдений	30				

Примечание. <sup>a</sup> Не подразумевается истинность нулевой гипотезы; <sup>b</sup> вычисляется только для таблицы 2×2.

Таблица 5

Количество пациентов (подгруппы 1А и 1Б) с выявленным *S. aureus* по данным ГХМС до и после лечения

ГХМС	Подгруппы					
			1А		1Б	
			до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
<i>S. aureus</i> до и после лечения	есть	абс.	25	8	25	0
		%	100	32	100	0.00
	нет	абс.		17		25
		%		68		100
Vcero	абс.	25	25	25	25	
	%	100	100	100	100	

Таблица 6

Количество пациентов (подгруппы 1А и 1Б) с выявленными дрожжевыми грибами рода *Malassézia* по данным ГХМС до и после лечения

ГХМС	Подгруппы					
			1А		1Б	
			до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
<i>Malassézia</i> до и после лечения	есть	абс.	25	9	25	0
		%	100	36	100	0
	нет	абс.		16		25
		%		64		100
Vcero	абс.	25	25	25	25	
	%	100	100	100	100	

Данные микробиоты кожи до и после различных методов терапии у пациентов с папуло-пустулезной формой акне среднетяжелой степени тяжести выявили статистически значимые различия в наличии в ГХМС *Staphylococcus aureus* после лечения в подгруппе 1Б ( $p < 0.001$ , точный односторонний критерий Фишера).

При анализе полученных данных было выявлено значительное снижение колонизации *S. aureus* в подгруппе 1Б, что подтверждено статистически значимой динамикой показателей ГХМС после лечения ( $p < 0.001$ ) с учетом точного одностороннего критерия Фишера. В подгруппе 1А с исходно измененным составом по данным ГХМС элиминация *S. aureus* отмечалась у 68% пациентов (табл. 5), что свидетельствует о целесообразности включения в терапевтический комплекс фототерапии. В то же время следует отметить, что противовоспалительные дозы миноциклина у большинства пациентов (68%) также способствуют элиминации *S. aureus*.

Также в работе по результатам анализа была выявлена полная элиминация дрожжевых грибов рода *Malassézia* после лечения в подгруппе 1Б ( $p < 0.001$ , точный односторонний критерий Фишера) (табл. 6).

Таким образом, комбинированная терапия с применением широкополосного импульсного света и противовоспалительных доз миноциклина способствует нормализации количественного состава микробиоты кожи, что, по-видимому, лежит в основе высокого терапевтического эффекта данного метода.

По результатам определения микроорганизмов по химическим маркерам с применением метода ГХМС у пациентов с папуло-пустулезной формой акне среднетяжелой степени тяжести между подгруппами 2А и 2Б (с изначальной неизменной микробиотой кожи) выявлено, что статистически значимых различий в показателях количественного состава микробиоты кожи до и после терапии не отмечалось ( $p < 0.001$ , точный односторонний критерий Фишера) (табл. 7).

Также не было выявлено статистически значимых различий в наличии в ГХМС дрожжевых грибов рода *Malassézia* после лечения между подгруппами 2А и 2Б ( $p < 0.001$ , точный односторонний критерий Фишера) (табл. 8).

Полученные данные свидетельствуют об отсутствии отрицательного влияния противовоспалительных доз миноциклина, в том числе в комбинации с терапией широкополосным

импульсным светом, на качественный состав микробиоты кожи у пациентов с исходным отсутствием изменений микробиоты. Таким образом, в подгруппах 1А и 1Б (с изначальной измененной микробиотой кожи) после лечения наблюдалось улучшение количественного и качественного состава микробиоты кожи, однако более высокий терапевтический эффект был достигнут в подгруппе 1Б, где был применен комбинированный метод терапии в сочетании с широкополосным импульсным светом.

Таблица 7

Количество пациентов (подгруппы 2А и 2Б) с выявленным *S. aureus* по данным ГХМС до и после лечения

ГХМС			Подгруппы			
			2А		2Б	
			до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
<i>S. aureus</i> до и после лечения	есть	абс.	0	0	0	0
		%	0	0	0	0
	нет	абс.		25		25
		%		100		100
Всего		абс.	25	25	25	25
		%	100	100	100	100

Таблица 8

Количество пациентов (подгруппы 2А и 2Б) с выявленными дрожжевыми грибами рода *Malassézia* по данным ГХМС до и после лечения

ГХМС			Подгруппы			
			2А		2Б	
			до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
<i>Malassézia</i> до и после лечения	есть	абс.	0	0	0	0
		%	0	0	0	0
	нет	абс.		25		25
		%		100		100
Всего		абс.	25	25	25	25
		%	100	100	100	100

Следует отметить, что в подгруппах 2А и 2Б (с изначально неизменной микрофлорой кожи) в конце лечения отсутствовала отрицательная динамика в отношении качественного состава микробиоты, и это подтверждает, что низкие дозы противовоспалительных препаратов не влияют на микробиоту кожи.

### Выводы

У пациентов с акне выявлена связь тяжелых форм акне и риска формирования рубцов постакне с гиперколонизацией *S. aureus* ( $p=0.013$ ) и грибов рода *Malassézia* ( $p=0.019$ ).

Применение комбинированного метода лечения с использованием низких доз миноциклина и широкополосного импульсного света положительно влияет на качественный состав микробиоты кожи у пациентов с исходно измененными показателями ГХМС и не вызывает отрицательных изменений у пациентов с исходно неизменными показателями ГХМС.

### Литература

1. Потеекаев Н.Н. и др. Акне и розацеа. – Под ред. Н.Н. Потеекаева. – М.: Бином, 2007. – 213 с. [Potekaev N.N. et al. Acne and rosacea. – Ed. by N.N. Potekaev. – Moscow: Binom, 2007. – 213 p. In Russian].
2. Акне и розацеа. – Под ред. Л.С. Кругловой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 207 с. [Acne and rosacea. – Ed. by L.S. Kruglova. – Moscow: GEOTAR-Media, 2021. – 207 p. In Russian].
3. Кохан М.М. и др. Обоснованный выбор наружной терапии различных форм акне // Вестник дерматологии и венерологии. – 2016. – № 2. – С. 81–86. [Kokhan M.M. et al. Reasonable choice of external therapy for various forms of acne // Bulletin of Dermatology and Venereology. – 2016. – № 2. – P. 81–86. In Russian].

4. Круглова Л.С. и др. Актуальные вопросы терапии больных акне // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2019. – № 1. – С. 122–128. [Kruglova L.S. et al. Topical issues in the treatment of acne patients // Kremlin medicine J. – 2019. – № 1. – P. 122–128. In Russian].
5. Джораева С.К. и др. Состав и функции микробиоценозов различных биотопов макроорганизма и клиническая значимость их нарушений // Дерматология и венерология. – 2015. – № 2. – С. 5–19. [Dzhoraeva S.K. et al. The composition and functions of microbiocenoses of various biotopes of the macroorganism and the clinical significance of their disorders // Dermatology and venereology. – 2015. – № 2. – P. 5–19. In Russian].
6. Жукова О.В. и др. Акне: современные тенденции ведения пациентов // Клиническая дерматология и венерология. – 2016. – Т. 15. – № 5. [Zhukova O.V. et al. Acne: current trends in patient management // Clinical dermatology and venereology. – 2016. – T. 15. – № 5. In Russia].
7. Кайбышева В.О. и др. Микробиом человека: возрастные изменения и функции // Доказательная гастроэнтерология. – 2020. – Т. 9. – № 2. – С. 42–55. [Kaibysheva V.O. et al. Human microbiome: age-related changes and functions // Evidence-based gastroenterology. – 2020. – V. 9. – № 2. – P. 42–55. In Russian].
8. Круглова Л.С. и др. Состав микробиоты кожи у детей и его влияние на патогенез акне // Вопросы современной педиатрии. – 2021. – Т. 20. – № 5. – С. 430–435. [Kruglova L.S. et al. The composition of the skin microbiota in children and its impact on the pathogenesis of acne // Issues of modern pediatrics. – 2021. – V. 20. – № 5. – P. 430–435. In Russian].
9. Beylot C. et al. Propionibacterium acnes: an update on its role in the pathogenesis of acne // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. – 2014. – V. 28. – № 3. – P. 271–278.
10. Ashkenazi H. et al. Eradication of propionibacterium acnes by its endogenic porphyrins after illumination with high intensity blue light // FEMS Immunol Med Microbiol. – 2003. – V. 35. – № 1. – P. 17–24.
11. Parks W.C. et al. Matrix metalloproteinases as modulators of inflammation and innate immunity // Nat Rev Immunol. – 2004. – V. 4. – № 8. – P. 617–629.
12. Dréno B. et al. Microbiome in healthy skin, update for dermatologists // J Eur Acad Dermatol Venereol. – 2016. – V. 30. – № 12. – P. 2038–2047.
13. Papageorgiou P. et al. Treatment of rosacea with intense pulsed light: significant improvement and long-lasting results // Br J Dermatol. – 2008. – V. 159. – № 3. – P. 628–632.
14. Рахманова С.Н., Шаркова В.А., Юцковский А.Д. Структура и иерархия таксономических групп микрофлоры кожи больных угревой болезнью в Приморском крае // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2011. – № 3. – С. 34–35. [Rakhmanova S.N., Sharkova V.A., Yutkovsky A.D. Structure and hierarchy of taxonomic groups of skin microflora in patients with acne in Primorsky Krai // Pacific Medical Journal. – 2011. – № 3 – P. 34–35. In Russian].
15. Picosse F.R. et al. Early chemabrasion for acne scars after treatment with oral isotretinoin // Dermatol Surg. – 2012. – V. 38. – № 9. – P. 1521–1526.
16. Rahmayani T. et al. The effect of oral probiotic on the interleukin-10 serum levels of acne vulgaris // Open Access Maced J Med Sci. – 2019. – V. 7. – № 19. – P. 3249.
17. Lou W.W. et al. Dermatologic laser surgery // Semin Cutan Med Surg. – 2002. – V. 21. – № 2. – P. 107–128.