

e-ISSN: 2345-0592 Online issue Indexed in <i>Index Copernicus</i>	Medical Sciences Official website: www.medicisciences.com	
--	--	---

The correlation between gut microbiota and acne: benefits of probiotics as adjuvant therapy in the treatment of acne

Adelė Antanaitytė¹, Ieva Radavičiūtė¹, Tatjana Karmazienė^{1,2}

¹Vilnius University, Faculty of Medicine, Vilnius, Lithuania

¹Vilnius University, Faculty of Medicine, Institute of Clinical Medicine, Clinic of Infectious diseases and Dermatovenereology, Center of Dermatovenereology, Vilnius, Lithuania

Abstract

Introduction. *Acne vulgaris* is a persistent inflammatory skin condition with multiple causes. The pathophysiology of acne is influenced by inflammation, excessive sebum production, abnormal keratinisation of the pilosebaceous follicles and colonisation by *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*). Acne can also be influenced by a complex population of microorganisms that live in the human gut, known as the gut microbiota.

Objective. To review scientific literature on the correlation between gut microbiota and acne and the benefits of probiotics in the treatment of acne.

Methods. The search of scientific literature was conducted in „PubMed“ and „Google Scholar“ databases. 140 articles were found by using keywords „gut microbiota“, „acne“, „dysbiosis“, „gut–skin axis“, „probiotics“. After excluding publications that did not meet the criteria, 30 articles were reviewed.

Results. There is a significant effect of the gut microbiota in acne development. The protective and risk-enhancing bacterial species were identified. Protective bacteria contribute to the production of acetic, butyric, propionic acids, which have anti-inflammatory properties. Acne risk increasing bacteria enhance the inflammatory response, promote angiogenesis. Probiotics with lactic acid and bifidobacteria are beneficial treating acne, both when used alone and in combination with antibiotics.

Conclusions. Human microbiota have a major role in the development of acne. Protective bacteria inhibit inflammation, suppress proliferation of pathogens and reduce intestinal permeability, while acne risk enhancing bacteria activate inflammation, cause intestinal dysbiosis and trigger immune response. Probiotics could be used as an adjuvant therapy due to their anti-inflammatory properties.

Keywords: „gut microbiota“, „leaky gut“, „acne“, „dysbiosis“, „gut–skin axis“, „probiotics“.

Žarnyno mikrobiotos ir aknės koreliacija: probiotikų kaip adjuvantinės terapijos nauda aknės gydyme

Adelė Antanaitytė¹, Ieva Radavičiūtė¹, Tatjana Karmazienė^{1,2}

¹Vilniaus Universiteto, Medicinos fakultetas, Vilnius, Lietuva

²Vilniaus Universiteto, Medicinos fakultetas, Klinikinės Medicinos Institutas, Infekcinių ligų ir Dermatovenerologijos Klinika, Dermatovenerologijos Centras, Vilnius, Lietuva

Santrauka

Įvadas. *Acne vulgaris* (liet. paprastieji spuogai, aknė) yra persistuojanti uždegiminė odos liga, kurios etiologija yra daugialypė. Aknės patofiziologijoje vieni svarbiausių veiksnių yra uždegimas, padidėjęs sebacinų liaukų aktyvumas, nenormali folikulų keratinizacija bei *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*) kolonizacija. Naujausi tyrimai parodė, kad aknę gali lemti ir vidiniai organizmo veiksniai – žmogaus žarnyne gyvenanti sudėtinga mikroorganizmų populiacija, vadinamoji žarnyno mikrobiota.

Tikslas. Apžvelgti mokslinę literatūrą apie žarnyno mikrobiotos ir aknės tarpusavio ryšį, probiotikų naudą gydant akne sergančius pacientus.

Metodai. Mokslinės literatūros paieška vykdyta duomenų bazėse „PubMed“ ir „Google Scholar“. Paieškai naudojant raktinius žodžius „žarnyno mikrobiota“ (*gut microbiota*), „aknė“, „disbiozė“ (*dysbiosis*), „žarnyno–odos ašis“ (*gut–skin axis*), „probiotikai“ (*probiotics*) buvo rasta 140 straipsnių. Atmetus tikslo neatitinkančias publikacijas, buvo atrinkta ir peržvelgta 30 straipsnių.

Rezultatai. nustatytas reikšmingas žarnyno mikrobiotos poveikis aknės vystymuisi. Išskirtos aknės riziką didinančios bei apsauginės bakterijų rūšys. Apsauginės bakterijos prisideda prie priešūždegiminėmis savybėmis pasižyminčių acto, sviesto ir propiono rūgščių, gamybos. Aknės riziką didinančios bakterijos sustiprina uždegiminį atsaką ir skatina angiogenezę. Įrodyta pieno rūgšties ir bifido bakterijomis praturtintų probiotikų nauda gydant aknę, tiek vartojant juos atskirai, tiek kartu su antibiotikais.

Išvados. Žmogaus žarnyno bakterijos turi didelę įtaką aknės vystymuisi. Apsauginės bakterijos slopina uždegimą, stabdo patogenų dauginimąsi, mažina žarnyno pralaidumą. Aknės riziką didinančios bakterijos aktyvina uždegimą, sukelia žarnyno disbiozę ir imuninį atsaką. Probiotikai dėl savo priešūždegiminių savybių galėtų būti naudojami kaip adjuvantinė terapija akne sergantiems pacientams.

Raktažodžiai: žarnyno mikrobiota, žarnyno pralaidumas, aknė, disbiozė, žarnyno–odos ašis, probiotikai.

1. Įvadas

Acne vulgaris yra lėtinė uždegiminė odos liga, pasireiškianti ne tik paauglystėje, bet ir suaugusiems asmenims. Aknė yra aštunta labiausiai paplitusi liga pasaulyje, kuria serga maždaug 9% [1] pasaulio gyventojų. Aknės patogenezė dar nėra iki galo aiški, tačiau nustatyta, kad ji susijusi su hiperaktyvia riebalinių liaukų veikla, nenormalia plaukų folikulų ir riebalinių liaukų keratinizacija, odos mikrobiotos įvairovės sutrikimais bei susilpnėjusia organizmo imunine sistema. Pastebėta, jog kai kurie aknės atvejai gali būti susiję su netinkama mityba, patiriamu stresu, paveldėjimu, hormoninės pusiausvyros sutrikimais, bei tam tikrų vaistų vartojimu. Šia liga dažniau serga moterys, tačiau sunkūs aknės atvejai dažniau būdingi vyrams. Ypač nuo aknės kenčia ekonomiškai išsivysčiusių šalių gyventojai. Dėl lėtinio uždegimo bei kenksmingo UV spindulių poveikio, sergantiesiems akne gali atsirasti hiperpigmentacija bei susiformuoti randai. Tai gali neigiamai paveikti pacientų psichinę sveikatą, sukelti nepilnavertiškumo jausmą, depresiją ir net socialinę izoliaciją [2].

Žmogaus virškinimo trakte gyvena sudėtinga ir dinamiška simbiotinių, komensalinių ir patogeninių mikroorganizmų populiacija, vadinamoji žarnyno mikrobiota, kuri daro didelę įtaką šeimnininkui tiek aktyvios ligos, tiek remisijos metu [3]. Žarnyne gyvenančių bakterijų, archėjų ir eukarijų visuma per tūkstančius metų kartu su šeimnininku evoliucionavo, sudarydama sudėtingus ir abipusiai naudingus santykius. Žarnyno mikrobiotos formavimąsi lemia daugybė veiksnių, vienu iš pagrindinių yra laikoma mityba. Vidutiniškai per gyvenimą žmogaus virškinamuoju traktu pereina apie 60 t maisto kartu su gausybe mikroorganizmų iš aplinkos. Apskaičiuota, kad virškinimo trakte gyvena daugiau nei 10^{14} mikroorganizmų. Žarnyno bakterijoms tenka lemiamas vaidmuo palaikant imuninę ir medžiagų apykaitos homeostazę. Sutrikus žarnyno

mikrobiotos reguliacijai kyla pavojus žarnyno vientisumui. Pakitusi žarnyno bakterijų sudėtis – disbiozė siejama su daugelio uždegiminių ligų ir infekcijų patogenezė [4]. Naujausi tyrimai atskleidė, kad žarnyno mikrobiotos poveikis neapsiriboja tik virškinimo sistema, bet veikia ir odą. Dėl to atsirado žarnyno ir odos ašies (angl. *gut-skin axis*, *GSA*) sąvoka. GSA apibūdina ryšį, per kurį žarnynas savo imunologinėmis ir metabolinėmis savybėmis gali daryti įtaką odos sveikatai. Nors ir sudėtinga griežtai priskirti priežastinį ryšį tarp žarnyno mikrobiotos ir dermatologinių susirgimų, daugybė tyrimų tai patvirtina: kelios odos ligos, tarp jų ir aknė, yra susijusios su virškinimo trakto sutrikimais [5]. Žarnyno mikrobiotos ir geriamųjų probiotikų gebėjimas daryti įtaką sisteminiam uždegimui, oksidaciniam stresui, glikemijos kontrolei bei audinių lipidų kiekiui gali būti svarbus aknės gydymui [6]. Daugėjant informacijos apie žarnyno mikrobiotos ir odos tarpusavio ryšį, kyla klausimas, ar aknės gydymui skiriami antibiotikai, kurie dažnai sutrikdo žarnyno mikroorganizmų įvairovę, nepablogina aknės patogenezės. Todėl labai svarbu suvokti tiek išorinius, tiek vidinius veiksnius, lemiančius aknę ir pagal *gut-skin axis* sampratą sukurti naujus ir efektyvesnius gydymo metodus.

2. Metodika

Siekiant išsiaiškinti žarnyno mikrobiotos ir aknės koreliaciją bei galimą adjuvantinės probiotikų terapijos aknės gydyme naudą, buvo peržvelgti 2010-2025m. anglų kalba publikuoti moksliniai straipsniai duomenų bazėse „PubMed“ ir „Google Scholar“. Naudojant raktinius žodžius ir jų derinius: „žarnyno mikrobiota“ (*gut microbiota*), „disbiozė“ (*dysbiosis*), „aknė“ (*acne*), „žarnyno–odos ašis“ (*gut-skin axis*), „probiotikai“ (*probiotics*) buvo rasta 140 straipsnių. Atlikus nuoseklią šių straipsnių peržiūrą pagal pavadinimus, atmesti besidubliuojantys, temos neatitinkantys straipsniai,

klinikiniai atvejai ar klinikinių atvejų serijos. Galiausiai buvo atrinkti ir peržvelgti 30 straipsnių.

3. Rezultatai

Atlikta dar nedaug tyrimų, kuriuose tirta akne sergančių pacientų žarnyno mikrobiota. Pirmasis bandymas buvo atliktas 1955 m.: iš 10 pacientų, sergančių sunkia pustuline akne, buvo išaugintos išmatų kultūros, tačiau reikšmingų skirtumų lyginant su 10 sveikų kontrolinių asmenų grupe nenustatyta [7]. Didesnio tyrimo, atlikto 2001m., taikant mikrobiologinius išmatų pasėlių tyrimus, metu, nustatyti akne sergančių pacientų žarnyno mikrobiotos skirtumai: iš 114 pacientų 54% nustatyta žarnyno disbiozė [8], dėl kurios sumažėja žarnyno mikrobiotos įvairovė, atsiranda metabolinių reakcijų disbalansas, padidėja žarnyno barjero

pralaidumas, kas lemia organizmo endotoksemiją. Žarnyne esančios bakterijos, metabolitai, toksinai iš žarnyno per kraujotaką patenka į odą ir kaupdamiesi joje, sutrikdo homeostazę – dėl ko gali sustiprėti uždegiminės reakcijos, bei pasireikšti aknės paūmėjimai [9].

Atliekant žarnyno mikrobiotos tyrimus buvo išskirtos apsauginės ir aknės atsiradimo riziką didinančios bakterijos (1 lentelė) [9–14]. Pastebėta, kad akne sergančiųjų žarnyno mikrobiota pasižymi *Bacteroidetes* ir *Proteobacteria* bakterijų įvairovės padidėjimu ir *Firmicutes*, *Lachnospiraceae*, *Ruminococcaceae*, *Actinobacteria*, *Bifidobacterium*, *Butyricoccus*, *Coprobacillus*, *Lactobacillus*, *Allobaculum*, *Clostridia*, *Clostridiales* bakterijų įvairovės sumažėjimu [2,9,12,14–16].

Lentelė 1. Apsauginės ir aknės riziką didinančios bakterijos

APSAUGINĖS BAKTERIJOS	AKNĖS RIZIKĄ DIDINANČIOS BAKTERIJOS
<i>Ruminiclostridium</i> 5	<i>Cyanobacteria</i>
<i>Ruminococcus</i> 1	XIII šeima
<i>Bifidobacterium</i>	<i>Proteobacterium</i>
<i>Ruminococcus torques</i>	<i>Enterobacterium</i>
<i>Candidatus soleaferrea</i>	<i>Allisonella</i>
<i>Eubacterium coprostanoligenes</i>	<i>Bacteroides</i>
<i>Desulfovibrionaceae</i>	<i>Bacteroidaceae</i>
<i>Lactobacillaceae</i>	<i>Clostridiaceae</i> 1
<i>Fusicatenibacter</i>	<i>Oxalobacteraceae</i>
<i>Lactobacillus</i>	<i>Coprococcus</i> 3
<i>Eubacterium hallii</i>	<i>Butyricimonas</i>
	<i>Clostridium</i>

3.1 Apsauginės bakterijos

Žmogaus žarnyne reziduojančios bakterijos pasižymi individualiomis savybėmis bei atlieka tam tikras funkcijas, kurios turi teigiamą arba neigiamą poveikį aknės patogenezės vystymuisi. Žarnyno mikroflora dalyvauja daugybėje medžiagų apykaitos procesų, kurių metu susidaro trumpos grandinės riebalų rūgštys (angl. *short chain fatty acids*, SCFA), tokios kaip acto rūgštis, sviesto rūgštis ir propiono rūgštis [17]. SCFA atlieka svarbų

vaidmenį mažinant akne sergančių pacientų uždegimą: jos slopina *Propionibacterium acnes* bakterijų 2 tipo *toll-like* receptoriaus (angl. *toll-like receptor 2*, TLR–2) aktyvaciją, todėl sumažėja uždegimą sukeliančių medžiagų, tokių kaip interleukinas–6 (angl. *interleukin–6*, IL–6), IL–8 ir TNF–α, išsiskyrimas [18]. Be to, minėtos acto, sviesto ir propiono rūgštys žarnyne sukuria santykinai žemo pH aplinką, neleidžiančią daugintis patogenams [19]. SCFA taip pat pasižymi stipriomis

priešuždegiminėmis savybėmis dėl jų sąveikos su imuninėmis ląstelėmis, reaktyviomis deguonies molekulėmis ir citokinų išsiskyrimu. Nustatyta, kad viena iš jų – sviesto rūgštis – mažina uždegimą slopindama prouždegiminio interleukino–12 (angl. *interleukin–12*, IL–12) ir didindama priešuždegiminio interleukino–10 (angl. *interleukin–10*, IL–10) gamybą monocituose [20]. Pastebėta, kad viena iš žarnyno mikrobiotos rūšių – *Candidatus soleaferrea* – gali ne tik gaminti SCFA, bet ir išskirti į gliukagoną panašų peptidą–2 (angl. *glucagon–like peptide–2*, GLP–2), hormoną, atsakingą už žarnyno epitelio, apsaugančio nuo didėjančio pralaidumo, funkcijos ir struktūros palaikymą [21], o kartu ir nuo citokinų ir uždegimo mediatorių išsiskyrimo [22]. Įvertinus minėtus tyrimus, galima daryti išvadą, jog bakterijos, gaminančios SCFA, mažina lėtinį uždegimą ir taip didina pasveikimo nuo aknės prognozę.

Nustatyta, kad priešuždegiminio citokino egzogeninio IL–10 įvedimas į periferinio kraujo mononuklearinių ląstelių kultūras gali atkurti fagocitinį aktyvumą [23]. *Fusicatenibacter* genties atstovai stimuliuoja IL–10 gamybą žarnyno sienelės monocituose [24], tokiu būdu atlikdami apsauginį vaidmenį nuo aknės [25].

3.2 Aknės riziką didinančios bakterijos

Vienos gausiausiai žmogaus žarnyne aptinkamų *Bacteroides* genties bakterijų yra ne tik būtinos įvairiems biologiniams procesams, bet gali prisidėti ir prie aknės vystymosi skaidydamos polisacharidus. Taip pat jos sustiprina uždegiminį atsaką, skatina angiogenezę bei silpnina imuninę apsaugą. Nustatyta, kad šių bakterijų gausiau aptinkama tarp asmenų, sergančių sunkia akne. Šis pastebėjimas leidžia manyti, kad per didelis *Bacteroides* augimas gali prisidėti prie aknės paūmėjimo ir sunkesnės paciento odos būklės [10]. Taip pat nustatyta, kad *Bacteroides* gaminami toksinai aktyvuotose B

ląstelėse sužadina branduolio faktoriaus – kappa B (angl. *nuclear factor kappa B*, NF–κB) ir adenosino monofosfato aktyvuoto baltymo kinazės (angl. *adenosine monophosphate–activated protein kinase*, AMPK) signalinius kelius, dėl kurių išsiskiria uždegimą skatinantys citokinai: interleukinas–8 (angl. *interleukin–8*, IL–8) ir tumor nekrozės faktorius–α (angl. *tumour necrosis factor α*, TNF–α) [26].

Naujausias 2024 m. tyrimas [13] parodė, kad melsvabakterės (*Cyanobacteria*), sudarančios didelę žarnyno mikrobiotos dalį, gali būti susijusios su aknės progresavimo reguliavimu per lipopolisacharidus (angl. *lipopolysaccharide*, LPS). Cianobakterijų išorinės membranos turi unikalią lipopolisacharidų struktūrą – gali sužadinti 4 tipo *toll–like* receptorių (angl. *toll–like receptor 4*, TLR4) ir tokiu būdu sukelti imuninį atsaką [27].

2018 m. Yan ir kt. savo tyrime taikydami bakterijų 16S rRNR geno naujos kartos sekoskaitą, pastebėjo, kad pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo ir sunkia akne, sumažėjo *Actinobacteria* ir padaugėjo *Proteobacteria*. Viena iš *Actinobacteria* genčių – *Bifidobacterium* užtikrina žarnyno mikrobiotos balansą, skatina oligosacharidų virškinimą, mažina patogeninių bakterijų aktyvumą [14], o *Proteobacteria* grupei priklausančios patogeninės bakterijos *Escherichia coli*, *Salmonella* ir *Vibrio cholerae*, sutrikdo žarnyno bakterijų pusiausvyrą ir sukelia uždegimą. Taigi, sutrikus *Bifidobacterium* ir *Proteobacteria* balansui, didėja aknės išsivystymo rizika [28]. Padidėjęs *Proteobacteria* ir *Actinobacteria* genčių santykis pacientų, sergančių akne, žarnyne taip pat pastebėtas ir kito tyrimo metu [16].

Dėl *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) aktyvinančio poveikio, akne sergančių asmenų periferinio kraujo mononuklearinėse ląstelėse, sustiprėja TNF–α ir prouždegiminio IL–8 sekrecija, o priešuždegiminio IL–10 žymiai sumažėja. Be to,

asmenų su akne CD14 ląstelių gebėjimas absorbuoti *P. acnes* bakterijas yra susilpnėjęs [23] .

Histaminas gyvuose organizmuose yra plačiai paplitusi medžiaga, vienas iš pagrindinių neurotransmiterų, susijusių su nutukimu, diabetu ir kitomis endokrininėmis patologijomis. *Allisonella* gentis geba metabolizuoti histaminą, kuris yra leptino veikimą aktyvuojančio kelio sudedamoji dalis, atliekanti svarbų vaidmenį reguliuojant mitybos elgseną ir medžiagų apykaitos procesus organizme. Kuomet leptinas yra aktyvus, riebalinės liaukos taip pat suaktyvėja, skatindamos uždegiminį atsaką, kurį rodo padidėjusi sebumo gamyba, signalų perdavėjas ir transkripcijos aktyvatorius 3 (angl. *signal transducer and activator of transcription 3*, STAT-3), NF-κB kelių aktyvinimas ir padidėjusi citokinų IL-6 ir IL-8 sekrecija. Šios išvados rodo, kad leptino signalinis kelias gali reguliuoti sebumo apykaitą ir taip daryti įtaką aknės vystymuisi [11,29–33].

3.3 Probiotikų nauda aknės gydyme

Probiotikai, gyvi organizmai, praturtinantys žarnyno mikrobiotos įvairovę. Jie gali būti vartojami kaip maistas, vaistai ir maisto papildai. Probiotikai gali užkirsti kelią žarnyno kolonizacijai patogenais ir palaikyti priešuždegimines reakcijas, gamindami priešuždegiminėmis savybėmis pasižyminčias medžiagas. Šiuo metu vis populiarsnis tampa probiotikų naudojimas žarnyno mikrobiotai praturtinti, gydant aknę. Daugėja tyrimų, siekiančių išsiaiškinti, ar įmanoma pakeisti kenksmingų ir naudingų mikrobų santykį žmogaus organizme ir taip prisidėti prie aknės gydymo. Dažniausiai vartojami probiotikai priklauso *Bacillus*, *Bifidobacterium*, *Enterococcus*, *Escherichia*, *Lactobacillus*, *Saccharomyces* ir *Streptococcus* gentims. Įrodytas teigiamas probiotikų vartojimo poveikis daugeliui dermatologinių būklių, kas patvirtina žarnyno ir odos sąsijos egzistavimą, pvz.,

nustatyta, kad kasdien geriant *Lactobacillus paracasei* sumažėja odos jautrumas ir reikšmingai atkuriamą odos barjero funkcija, o *Escherichia coli* padermės *Nissle* vartojimas pagerina odos būklę pacientams, sergantiems akne [34].

Pieno rūgšties bakterijos, priklausančios *Lactobacillus* genčiai, gebančios skaidyti laktozę ir baltymus, atlieka svarbų vaidmenį žarnyno mikrobiotoje. Nustatyta, kad tam tikros *Lactobacillus* padermės gali gaminti SCFA. Šios SCFA atlieka reguliacinį vaidmenį signaliniuose keliuose, susijusiuose su lipidų sinteze, lipidų metabolismu ir energijos reguliavimu, įskaitant žinduolių rapamicino taikinį (angl. *mammalian target of rapamycin*, mTOR), adenosino monofosfato aktyvuojamą baltymo kinazę (angl. *adenosine monophosphate-activated protein kinase*, AMPK) ir kt [35–37]. 2016 m. Monfrecola ir kt. pirmą kartą įrodė esminį mTOR kelio vaidmenį aknės patogenezėje. mTOR priklauso PI3K/Akt signaliniam keliui (angl. *PI3K/AKT/mTOR pathway*) ir yra susijęs su hormonų, augimo veiksnių signalais, taip pat labai svarbus odos ląstelių augimui, proliferacijai ir diferenciacijai. Aplinkos signalų aktyvinamas mTOR kelias reguliuoja anabolinius procesus ir normaliam ląstelių augimui bei dauginimuisi būtinų makromolekulių sintezę. 1 rapamicino komplekso žinduolių taikiny (angl. *mammalian target of rapamycin complex 1*, mTORC1) ir 2 rapamicino komplekso žinduolių taikiny (angl. *mammalian target of rapamycin complex 2*, mTORC2) sužadina makromolekulių biosintezės mechanizmą, fosforilindami substratus, kurie dalyvauja lipidų gamyboje [38]. Suaktyvintas mTORC1 ypač skatina lipidų biosintezę, sterolų reguliuojantį elementą jungiantį baltymą 1/2 (angl. *sterol-regulated element binding protein 1/2*, SREBP1/2) perkeldamas į branduolį, kur jis reguliuoja genus, dalyvaujančius *de novo* lipidų ir cholesterolio gamyboje [39]. Taigi, mTOR kelias

atlieka svarbų vaidmenį aknės patogenezėje, skatindamas riebalinių liaukų veiklą, uždegimą ir nenormalų odos ląstelių dauginimąsi. Slopinant šį kelią galima pasiekti teigiamų rezultatų aknės gydyme. Priešingai nei mTOR kelias, AMPK gali reguliuoti lipidų apykaitą slopindama sterolius reguliuojančių baltymų (angl. *sterol regulatory element-binding protein* SREBP) aktyvumą. AMPK aktyvinimas gali slopinti riebalų hiperprodukciją riebalinėse liaukose taip sumažindamas aknės pažeidimus. Įrodyta, kad AMPK slopina uždegiminių kelių, tokių kaip NF- κ B, aktyvavimą. Monfrecola ir kt. atlikto tyrimo metu pastebėta, jog AMPK kelio slopinimas didina SREBP-1 raišką ir adipogenezę ir taip prisideda prie aknės išsivystymo [40]. *Lactobacillus acidophilus* slopina mTOR kelią ir kartu aktyvina AMPK kelią, todėl veikia kaip apsauginis veiksnys aknės patogenezėje [11]. Kim ir kt. tyrimas, kuriame dalyvavo 36 pacientai, atskleidė, kad 12 savaičių vartojant fermentuotą pieno gėrimą su laktoferinu, pagerėjo klinikiniai aknės simptomai, sumažėjo aknės sunkumo laipsnis, bendras bei uždegiminių pažeidimų skaičius. Tokie rezultatai buvo pasiekti, nes sumažėjęs triacilglicerolių kiekis reikšmingai koreliavo su sumažėjusiu riebalų kiekiu dėl susilpnėjusios sebumo sekrecijos [41]. Labai svarbūs ir įdomūs rezultatai gauti 2023m. atliktame Irshad ir kt. tyrime, kuriame dalyvavo 75 akne sergantys pacientai, suskirstyti į tris grupes: A grupei buvo skiriamas azitromicinas, B grupei – probiotikai, o C grupei – ir azitromicinas, ir probiotikai. Gydymas minėtais preparatais truko 3 mėnesius. Praėjus šiam laikui, visiems pacientams pastebėtas vidutinis pažeidimų skaičiaus sumažėjimas. A grupėje – 83,3%, B grupėje – 84,4%, o C grupėje – 90,3%. Tai rodo, kad probiotikai yra beveik tokie pat veiksmingi kaip ir azitromicinas, o gydymas vienu metu vartojant azitromiciną ir probiotikus buvo geriausias [42].

Anot Y. Huang ir kt., publikuotos literatūros apžvalgos, vartojant fermentuotų daržovių, įskaitant kimčį patiekalą, kuriame gausu probiotikų, į organizmą patenka *Lactobacillus plantarum* padermės, galinčios pagerinti aknės pacientų būklę, nes pasižymi įvairiomis priešuždegiminėmis ir antibakterinėmis savybėmis, veiksmingai reguliuojančiomis odos bakterinę florą [43]. Be to, buvo nustatyta, kad *Lactobacillus* fermentuotas arbatmedžio aliejus geriau nei įprastas arbatmedžio aliejus pagerino aknės būklę, sumažindamas uždegimo žymenis bei į insuliną panašaus augimo faktoriaus 1 (angl. *insulin-like growth factor 1*, IGF-1) receptorių kiekį, turintį neigiamą poveikį aknės patogenezei [43]. Aktyvindamas riebalines liaukas, jis skatina sebumo produkciją, keratinocitų proliferaciją ir uždegimą [43]. Padidėjus žarnyno probiotikų, tokių kaip *Lactobacillus* ir *Bifidobacterium*, kiekiui, buvo nustatyta, kad susidaro galutiniai triptofano metabolitai, kurie slopina imuninį uždegiminį atsaką, reguliuoja sebumo sintezę ir sumažina žarnyno pralaidumą [43]. Be to, *Lactobacillus* palaiko imuninę homeostazę per T reguliuojančias (angl. *regulatory T cell*, Treg) ląsteles bei mažina prouždegiminių citokinų sekreciją [44]. Žarnyno mikrobu tyrimo metu, tarp vidutinio sunkumo ir sunkia akne sergančių pacientų, pastebėtas sumažėjęs *Lactobacillus* kiekis, tik patvirtina probiotikų svarbą ir poreikį kovojant su šia liga [45].

Bifidobakterijos (*Bifidobacteriales*) yra pripažintos kaip apsauginis veiksnys nuo aknės. Jos stiprina žarnyno gleivinės barjerą ir mažina LPS kiekį žarnyne [25], kurie patekę į kraują, veikia kaip endotoksinais – aktyvina imunines reakcijas ir gali sukelti sisteminį uždegimą, kurio išraiška odoje – aknė. Tyrimų metu akne sergančių pacientų, pasižyminčių itin dideliu reaktyvumu į LPS, kraujyje rasta būtent šios medžiagos [6].

4. Išvados

Žmogaus žarnyne gyvenančios bakterijos turi didelę įtaką aknės patogenezės vystymuisi. Apsauginės bakterijos pasižymi priešuždegiminėmis savybėmis, geba sukurti santykinai žemo pH aplinką, neleidžiančią daugintis patogenams, išskiria medžiagas, palaikančias žarnyno funkciją ir struktūrą, taip mažindamos žarnyno pralaidumą ir gerindamos pasveikimo nuo aknės išėitis. Aknės riziką didinančios bakterijos skatina lėtinį uždegimą, gamina toksinus, kurie aktyvina prouždegiminių citokinų išsiskyrimą bei sukelia imuninį atsaką. Sutrikus žarnyno bakterijų pusiausvyrai, didėja žarnyno pralaidumas, o tai dar labiau blogina aknės prognozę. Probiotikai, praturtinti pieno rūgšties bei bifido bakterijomis, pasižymi priešuždegiminėmis savybėmis, palaiko imuninę homeostazę, stiprina žarnyno gleivinės barjerą ir mažina lipopolisacharidų kiekį žarnyne, reguliuoja odos ląstelių proliferaciją ir riebalinių liaukų veiklą taip darydami teigiamą poveikį akne sergančių pacientų odos būklei. Vis dėlto reikalingi tolimesni tyrimai siekiant įvertinti probiotikų naudą aknės gydyme.

Literatūros šaltiniai

1. Tan JKL, Bhate K. A global perspective on the epidemiology of acne. *Br J Dermatol*. 2015 Jul;172 Suppl 1:3–12.
2. Navarro-López V, Núñez-Delegido E, Ruzafa-Costas B, Sánchez-Pellicer P, Agüera-Santos J, Navarro-Moratalla L. Probiotics in the Therapeutic Arsenal of Dermatologists. *Microorganisms*. 2021 Jul 15;9(7):1513.
3. Widhiati S, Purnomosari D, Wibawa T, Soebono H. The role of gut microbiome in inflammatory skin disorders: A systematic review. *Dermatol Rep*. 2021 Dec 28;14(1):9188.
4. Thursby E, Juge N. Introduction to the human gut microbiota. *Biochem J*. 2017 May 16;474(11):1823–36.
5. Sinha S, Lin G, Ferenczi K. The skin microbiome and the gut-skin axis. *Clin Dermatol*. 2021 Sep 1;39(5):829–39.
6. Bowe WP, Logan AC. Acne vulgaris, probiotics and the gut-brain-skin axis - back to the future? *Gut Pathog*. 2011 Jan 31;3(1):1.
7. Loveman DE, Noojin RO, Winkler CH. Comparative studies of enteric bacterial flora in acne vulgaris. *J Invest Dermatol*. 1955 Sep;25(3):135–7.
8. Volkova LA, Khalif IL, Kabanova IN. [Impact of the impaired intestinal microflora on the course of acne vulgaris]. *Klin Med (Mosk)*. 2001;79(6):39–41.
9. Sánchez-Pellicer P, Navarro-Moratalla L, Núñez-Delegido E, Ruzafa-Costas B, Agüera-Santos J, Navarro-López V. Acne, Microbiome, and Probiotics: The Gut–Skin Axis. *Microorganisms*. 2022 Jul;10(7):1303.
10. Cao Q, Guo J, Chang S, Huang Z, Luo Q. Gut microbiota and acne: A Mendelian randomization study. *Skin Res Technol*. 2023;29(9):e13473.
11. Ji X, Wu S, Zhao D, Bai Q, Wang Y, Gong K, et al. Revealing the Impact of Gut Microbiota on Acne Through Mendelian Randomization Analysis. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2024 Feb 8;17:383.
12. Polkowska-Pruszyńska B, Gerkowicz A, Krasowska D. The gut microbiome alterations in allergic and inflammatory skin diseases - an update. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2020 Mar;34(3):455–64.
13. Wu Y, Wang X, Wu W, Yang J. Mendelian randomization analysis reveals an independent causal relationship between four gut microbes and acne vulgaris. *Front Microbiol*. 2024 Feb 2;15:1326339.
14. Yan HM, Zhao HJ, Guo DY, Zhu PQ, Zhang CL, Jiang W. Gut microbiota alterations in moderate to

severe acne vulgaris patients. *J Dermatol*. 2018 Oct;45(10):1166–

15.Deng Y, Wang H, Zhou J, Mou Y, Wang G, Xiong X. Patients with Acne Vulgaris Have a Distinct Gut Microbiota in Comparison with Healthy Controls. *Acta Derm Venereol*. 2018 Aug 29;98(8):783–90.

16.Sivamani RK, Maloh J, Nong Y. Correlating the Gut Microbiota and Circulating Hormones with Acne Lesion Counts and Skin Biophysical Features. *Microorganisms*. 2023 Aug 9;11(8):2049.

17.Rauf A, Khalil AA, Rahman UU, Khalid A, Naz S, Shariati MA, et al. Recent advances in the therapeutic application of short-chain fatty acids (SCFAs): An updated review. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2022;62(22):6034–54.

18.Wang Y, Kao MS, Yu J, Huang S, Marito S, Gallo RL, et al. A Precision Microbiome Approach Using Sucrose for Selective Augmentation of *Staphylococcus epidermidis* Fermentation against *Propionibacterium acnes*. *Int J Mol Sci*. 2016 Nov 9;17(11):1870.

19.Fang Z, Li L, Zhang H, Zhao J, Lu W, Chen W. Gut Microbiota, Probiotics, and Their Interactions in Prevention and Treatment of Atopic Dermatitis: A Review. *Front Immunol*. 2021;12:720393.

20.Ryguła I, Pikiewicz W, Grabarek BO, Wójcik M, Kaminiów K. The Role of the Gut Microbiome and Microbial Dysbiosis in Common Skin Diseases. *Int J Mol Sci*. 2024 Feb 6;25(4):1984.

21.Cai J, Zhou L, Song X, Yin M, Liang G, Xu H, et al. Alteration of Intestinal Microbiota in 3-Deoxyglucosone-Induced Prediabetic Rats. *BioMed Res Int*. 2020;2020:8406846.

22.Meyer F, Wendling D, Demougeot C, Prati C, Verhoeven F. Cytokines and intestinal epithelial permeability: A systematic review. *Autoimmun Rev*. 2023 Jun;22(6):103331.

23.Caillon F, O'Connell M, Eady EA, Jenkins GR, Cove JH, Layton AM, et al. Interleukin-10 secretion

from CD14+ peripheral blood mononuclear cells is downregulated in patients with acne vulgaris. *Br J Dermatol*. 2010 Feb 1;162(2):296–303.

24.Takeshita K, Mizuno S, Mikami Y, Sujino T, Saigusa K, Matsuoka K, et al. A Single Species of *Clostridium* Subcluster XIVa Decreased in Ulcerative Colitis Patients. *Inflamm Bowel Dis*. 2016 Dec;22(12):2802–10.

25.Long J, Gu J, Yang J, Chen P, Dai Y, Lin Y, et al. Exploring the Association between Gut Microbiota and Inflammatory Skin Diseases: A Two-Sample Mendelian Randomization Analysis. *Microorganisms*. 2023 Oct 19;11(10):2586.

26.Kim JM, Cho SJ, Oh YK, Jung HY, Kim YJ, Kim N. Nuclear factor-kappa B activation pathway in intestinal epithelial cells is a major regulator of chemokine gene expression and neutrophil migration induced by *Bacteroides fragilis* enterotoxin. *Clin Exp Immunol*. 2002 Oct;130(1):59–66.

27.Hu C, Rzymiski P. Non-Photosynthetic Melainabacteria (Cyanobacteria) in Human Gut: Characteristics and Association with Health. *Life Basel Switz*. 2022 Mar 25;12(4):476.

28.Shin NR, Whon TW, Bae JW. Proteobacteria: microbial signature of dysbiosis in gut microbiota. *Trends Biotechnol*. 2015 Sep;33(9):496–503.

29.Etemad A, Ramachandran V, Pishva SR, Heidari F, Aziz AFA, Yusof AKM, et al. Analysis of Gln223Agr polymorphism of Leptin Receptor Gene in type II diabetic mellitus subjects among Malaysians. *Int J Mol Sci*. 2013 Sep 18;14(9):19230–44.

30.Furusawa T, Naka I, Yamauchi T, Natsuhara K, Kimura R, Nakazawa M, et al. The Q223R polymorphism in LEPR is associated with obesity in Pacific Islanders. *Hum Genet*. 2010 Mar;127(3):287–94.

31.Garner MR, Gronquist MR, Russell JB. Nutritional requirements of *Allisonella*

histaminiformans, a ruminal bacterium that decarboxylates histidine and produces histamine. *Curr Microbiol.* 2004 Oct;49(4):295–9.

32.Törőcsik D, Kovács D, Camera E, Lovászi M, Cseri K, Nagy GG, et al. Leptin promotes a proinflammatory lipid profile and induces inflammatory pathways in human SZ95 sebocytes. *Br J Dermatol.* 2014 Dec;171(6):1326–35.

33.Watanabe T, Yanai K. Studies on functional roles of the histaminergic neuron system by using pharmacological agents, knockout mice and positron emission tomography. *Tohoku J Exp Med.* 2001 Dec;195(4):197–217.

34.Mahmud MR, Akter S, Tamanna SK, Mazumder L, Esti IZ, Banerjee S, et al. Impact of gut microbiome on skin health: gut-skin axis observed through the lenses of therapeutics and skin diseases. *Gut Microbes.* 2022;14(1):2096995.

35.Castañeda-Márquez AC, Díaz-Benítez CE, Bahena-Roman M, Campuzano-Benítez GE, Galván-Portillo M, Campuzano-Rincón JC, et al. *Lactobacillus paracasei* as a protective factor of obesity induced by an unhealthy diet in children. *Obes Res Clin Pract.* 2020;14(3):271–8.

36.Li Y, Liang X, Lyu Y, Wang K, Han L, Wang Y, et al. Association between the gut microbiota and nonalcoholic fatty liver disease: A two-sample Mendelian randomization study. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver.* 2023 Nov;55(11):1464–71.

37.Wang H, Cheng X, Zhang L, Xu S, Zhang Q, Lu R. A surface-layer protein from *Lactobacillus acidophilus* NCFM induces autophagic death in HCT116 cells requiring ROS-mediated modulation of mTOR and JNK signaling pathways. *Food Funct.* 2019 Jul 17;10(7):4102–12.

38.Karagianni F, Pavlidis A, Malakou LS, Piperi C, Papadavid E. Predominant Role of mTOR Signaling in Skin Diseases with Therapeutic Potential. *Int J Mol Sci.* 2022 Feb 1;23(3):1693.

39.Peterson TR, Sengupta SS, Harris TE, Carmack AE, Kang SA, Balderas E, et al. mTOR complex 1 regulates lipin 1 localization to control the SREBP pathway. *Cell.* 2011 Aug 5;146(3):408–20.

40.Monfrecola G, Lembo S, Caiazzo G, De Vita V, Di Caprio R, Balato A, et al. Mechanistic target of rapamycin (mTOR) expression is increased in acne patients' skin. *Exp Dermatol.* 2016 Feb;25(2):153–5.

41.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. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif.* 2010 Sep;26(9):902–9.

42.Irshad M, Syed AW, Shahid MW, Naeem U, Mirza M, Naeem S. Comparative Effects of Azithromycin and Probiotics for Treatment of Acne Vulgaris. *J Coll Physicians Surg--Pak JCPSP.* 2023 May;33(5):516–20.

43.Huang Y, Liu L, Hao Z, Chen L, Yang Q, Xiong X, et al. Potential roles of gut microbial tryptophan metabolites in the complex pathogenesis of acne vulgaris. *Front Microbiol.* 2022;13:942027.

44.Azad MAK, Sarker M, Li T, Yin J. Probiotic Species in the Modulation of Gut Microbiota: An Overview. *BioMed Res Int.* 2018;2018:9478630.

45.Cha H, Kim SK, Kook M, Yi TH. *Lactobacillus paraplantarum* THG-G10 as a potential anti-acne agent with anti-bacterial and anti-inflammatory activities. *Anaerobe.* 2020 Aug;64:102243.