



Probiotics role in the treatment and prevention of inflammatory skin diseases

*Dominyka Stragytė*¹

¹*Lithuanian university of health sciences, faculty of Medicine*

Abstract

Human microbiome is a community of microorganisms inhabiting the human body. Symbiotic relationship between skin and microbiome forms protective barrier between environment and skin. Interest has recently expanded about microbiome in the treatment, prevention and pathogenesis of inflammatory skin diseases. Therefore, review was conducted to investigate effects of probiotics on skin diseases. **Aim:** to select and analyze of clinical trials in probiotics and inflammatory skin diseases, to assess the effect of probiotics on skin diseases. **Methods:** review of the literature was conducted using the electronic medical database "PubMed" (MEDLINE), selecting clinical trials which describes effects of probiotics on inflammatory skin diseases. Combination of the key terms “*probiotics*”, “*microbiome*”; “*inflammatory skin disease*” and “*dermatology*” was used. **Results:** nearly 7000 subjects included in clinical trials which estimated effectiveness of oral probiotics for treatment of AD and disease prevention. AD severity significantly improved by oral *Bifidobacterium lactis*, *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus spp.* Oral probiotics also had a preventive effect on the incidence of children AD. In all included studies, topical probiotics improved severity and symptoms of AD such as itching, erythema, scaling, local inflammation. Topical probiotics with *S. epidermidis*, *S. hominis*, *S. capitis*, *S. warneri* and *L. johnsonii* reduced *S. aureus* amounts on the skin, which correlates with the severity of the disease. Antibiotics and oral probiotics significantly improved acne vulgaris treatment efficacy to compare with monotherapy with antibiotics or probiotics. 12 weeks of daily oral probiotics with *L. bulgaricus*, *S. thermophilus* significantly reduced acne vulgaris inflammatory lesions and sebum secretion. The number of acne vulgaris lesions also significantly diminished after 12 weeks treatment with topical probiotics. CRB, TNF- α decreased significantly for patients with psoriasis who received probiotics, but no clinical improvement observed. **Conclusion:** Clinical studies have established the relationship between inflammatory diseases and microbiome. Probiotics were effective in the clinical course of atopic dermatitis and acne vulgaris. Investigated preventive effect of probiotics on atopic dermatitis.

Keywords: Probiotics, microbiome, inflammatory skin diseases.

Probiotikų vaidmuo odos uždegiminių ligų gydymui ir prevencijai

Dominyka Stragytė¹

¹Medicinos akademija, Medicinos fakultetas, Lietuvos sveikatos mokslų universitetas.

Santrauka

Mikroflora yra žmogaus kūne esančių mikroorganizmų visuma. Odoje ji sudaro barjerą tarp aplinkos ir epidermio ir simbioziniais ryšiais apsaugo organizmą nuo patogenų. Daugėja tyrimų apie mikrofloros svarbą uždegiminių odos ligų patogenezėje bei vietinių ir per burną vartojimų probiotikų taikymą dermatologinių ligų gydymui ir prevencijai, todėl svarbu išsiaiškinti jų veiksmingumą ir pritaikymą uždegiminių odos ligų kontrolei. **Tikslas:** Atrinkti ir išanalizuoti klinikinius tyrimus apie probiotikų poveikį uždegiminėms odos ligoms, nustatyti jų veiksmingumą uždegiminių odos ligų gydymui ir prevencijai. **Metodai:** naudojantis „PubMed“ (MEDLINE), atlikta literatūros apžvalga, atrinkti klinikiniai tyrimai apie probiotikus ir uždegimines odos ligas. Paieškai pasirinkti šie raktiniai žodžiai ir jų kombinacijos: „probiotics“, „inflammatory skin disease“, „dermatology“, „microbiome“. **Rezultatai:** Apie geriamųjų probiotikų efektyvumą AD gydymui ir ligų prevencijai, atlikti tyrimai su beveik 7 tūkstančiais tiriamųjų. AD eiga reikšmingai pagerėjo vartojant geriamuosius *Bifidobacterium lactis*, *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus spp.* Geriamieji probiotikai turėjo prevencinį poveikį AD pasireiškimo dažniui – nėščiąjų, vartojusių probiotikus, vaikams AD pasireiškė rečiau. Visuose tyrimuose su vietiniais probiotikais stebima teigiama AD eigos dinamika: sumažėjęs niežėjimas, SCORAD, eritema, pleiskanojimas, vietinio uždegimo požymiai. Po probiotikų su *S. epidermidis*, *S. hominis*, *S. capitis*, *S. warneri* ir *L. johnsonii* naudojimo ant odos stebėtas *S. aureus* sumažėjimas, kuris koreliuoja su ligos sunkumu. Nustatyta, kad gydant antibiotikoterapija ir geriamaisiais probiotikais, pasiektas reikšmingai geresnis jaunatvinių spuogų gydymo efektas lyginant su monoterapija antibiotikais ar probiotikais. 12 savaičių kasdien vartojant per oralinius probiotikus su *L. bulgaricus*, *S. thermophilus* nustatytas trečdaliu sumažėję uždegiminiai pažeidimai ir per pusę sumažėjęs išskiriama sebumo kiekis. Tiriant vietinį probiotikų poveikį jaunatviniams spuogams, po 12 savaičių naudojimo, nustatytas reikšmingai sumažėjęs odos pažeidimų skaičius. Psoriaze sergantiesiems, vartojusiems probiotikus, sumažėjo CRB, TNF- α rodikliai, ligos simptomai nesumažėjo. **Išvados:** Atliktuose klinikiniuose tyrimuose nustatomas uždegiminių ligų ryšys su mikroflora ir jos pokyčiais. Probiotikai atkurdami organizmo mikroflorą turėjo teigiamą poveikį atopinio dermatito, jaunatvinių spuogų klinikinei eigai bei prevencinį poveikį atopinio dermatito pasireiškimui.

Raktiniai žodžiai: Probiotikai, mikroflora, uždegiminės odos ligos.

Įvadas

Žmogus nuolat kontaktuoja su įvairiais patogenais, todėl neišgyventų be imuninės sistemos, palaikančios organizmo homeostazę. Imunitetas būna įgimtas (nespecifinis) ir įgytas (specifinis), nespecifinis imunitetas egzistuoja prieš susiduriant su patogenu, jis svarbus kaip pirminis, greito atsako barjeras. Vienas iš įgimtos imuninės sistemos komponentų – mikroflora, kuri yra žmogaus kūne esančių mikroorganizmų (bakterijų, grybelių, virusų) visuma. Mikroflora sudarydama simbiozinius ryšius su žmogaus organizmu, apsaugo nuo patogeninių padermių. Dėl mikrofloros disbalanso įvyksta patogeninių mikroorganizmų kolonizacija, susijusi su įvairių ligų atsiradimu. Vienas iš disbiozės korekcijos būdų – probiotikai. Žarnyno mikrofloros svarba neabejojama, gerai žinomas virškinamojo trakto sutrikimų ryšys su žarnyno mikrofloros pokyčiais. Geriamieji probiotikai yra vienas iš būdų žarnyno mikrofloros atkūrimui. Daugėja tyrimų apie mikrofloros svarbą odos ligų patogenezėje bei vietinių ir per burną vartojimų probiotikų taikymą dermatologinių ligų gydymui ir prevencijai, todėl svarbu išsiaiškinti jų veiksmingumą įvairioms odos ligoms.

Metodai

Atlikta mokslinė literatūros apžvalga naudojant PubMed (medline) medicininę duomenų bazę. Naudoti raktiniai žodžiai ir šių žodžių kombinacijos: „microbiome“, „microbiota“, „probiotic“, „skin“, „dermatology“. Įtraukimo kriterijai nustatyti pagal PRISMA gairėse rekomenduojamą PICOS duomenų metodą. Įtraukti atsitiktinių imčių, atvejo-kontrolės,

eksperimentiniai tyrimai, mokslinės publikacijos, kuriose pateikiamas odos ligų ir probiotikų ryšys ir probiotikų įtaka populiacijos daliai, kuriai nustatyta odos liga, neįtraukti tyrimai, kuriuose neidentifikuojamas probiotikų ryšys su odos ligomis. Remiantis įtraukimo ir atmetimo kriterijais įtraukta 17 klinikinių tyrimų.

Rezultatai

Odos mikroflora ir vietiniai probiotikai

Žmogus ant odos turi daugiau nei tūkstantį bakterijų rūšių. Dažniausiai šie mikroorganizmai nekenkia organizmui [1], o yra naudingi ligų prevencijoje ir jų gydyme [2, 3, 4]. Odos mikroflora apsaugo organizmą keliais mechanizmais [5, 6, 7, 8].

1. Apsauginę funkciją atlieka pasyviai, dėl konkurencinių ryšių užimdama patogeninių mikroorganizmų ekologinę nišą, taip išvengiama kolonizacijos nepageidaujamais mikrobais.
2. Apsauginę funkciją atlieka aktyviai, išskirdama antimikrobines medžiagas, inhibuojančias nepageidaujamų mikrobu augimą.
3. Apsauginę funkciją atlieka moduliudama imuninį atsaką, patogeniniams mikroorganizmams kontaktuojant su mikroflora, išvengiama tiesioginio jų kontakto su imuninėmis žmogaus ląstelėmis, mažėja uždegiminių reakcijų intensyvumas.

Dėl disbiozės sutrinka apsauginio odos barjero funkcija. Vietiniai probiotikai yra vienas iš tiesioginių metodų modifikuoti odos mikroflorą ir imuninį atsaką [2, 3]. Atliktuose klinikiniuose tyrimuose, kuriuose naudojami vietiniai probiotikai, stebima teigiama odos ligų dinamika [9-17], odos ligų gydymo vietiniais probiotikais gydymo rezultatai pateikiami pirmoje lentelėje.

1 lentelė. Geriamųjų probiotikų įtaka odos uždegiminių ligų kontrolei

Tyrimas	Probiotikų m/o	Rezultatai
Atopinis dermatitas		
Navarro-Lopez ir kt., 2018 [28] n=50	<i>Bifidobacterium lactis</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>L. casei</i>	Po 12 sav. SCORAD ↓ 19,2 b. daugiau lyginant su kontroline grupe (p<0,001).
Damm ir kt. (2017) [29] n=527	<i>L. rhamnosus</i> , <i>Bifidobacterium lactis</i> .	AD pasireiškimas probiotikus gaunančių ir kontrolinėje grupėje nesiskyrė (p=0,33).
Wu ir kt. (2015) [31] n=66	<i>L. rhamnosus</i>	Po 8 sav. SCORAD ↓ -23,2±15,2 lyginant su placebo grupe - 12,4±12,8 (p<0,02).
Huang ir kt. (2017) [26] M (13) n=1070	<i>Lactobacillus spp.</i> , <i>Bifidobacterium spp.</i>	SCORAD ↓ gavusiems <i>L. fermentum</i> ir <i>L. salivarius</i> (p<0,001).
Chang ir kt. (2016) [27] M (8) n=1689	<i>Lactobacillus spp.</i> , <i>Bifidobacterium spp.</i> , <i>Streptococcus thermophilus</i> , <i>Propionibacterium</i> .	Reikšmingas SCORAD ↓ tik vartojant kelių bakterijų derinį (p=0,03) ir, kai vartoja ≥1 m. vaikai (p=0,048).
Pandaru ir kt. (2014) [48] M (16) n=3495	<i>Lactobacillus spp.</i> , <i>Bifidobacterium spp.</i> , <i>P. freudenreichii</i> , <i>Lactococcus lactis</i> .	Vartojusiems probiotikus ↓ AD pasireiškimas (p<0,001), tik su <i>L.</i> (p=0,004), su <i>Bifidobacterium</i> ir <i>L.</i> (p<0,001).
Jaunatviniai spuogai		
Fabbrocini ir kt. (2016) [34] n=20	<i>L. rhamnosus</i>	Po 12 sav. tiriamųjų teigimu dažniau pagerėjo ar žymiai pagerėjo, lyginant su placebo grupe (p<0,05).
Jung ir kt. (2013) [32] n=45	<i>L. acidophilus</i> , <i>L. delbrueckii bulgaricus</i> , <i>Bifidobacterium bifidum</i> .	Po 12 sav. 67% ↓ pažeidimų skaičius (p<0,001). Derinyje su a/b simptomai ↓82%, bėrimai ↓ labiau lyginant su monoterapija a/b ar probiotikais (p<0,001).
Kim ir kt. (2010) [33] n=56	<i>L. bulgaricus</i> , <i>Streptococcus thermophilus</i> .	Po 12 sav. sebumo išskyrimas ↓ 50% (p=0,043), odos pažeidimas ↓ 33% (p=0,033).
Psoriazė		
Grogeris ir kt. (2013) [35] n=26	<i>Bifidobacterium infantis</i>	Po 8 sav. ↓ CRB (p = 0,0425) ir TNF-α (p = 0,0405). Žvynelinės sunkumo pokyčių nerasta.

M (x) – meta-analizė (įtrauktų tyrimų skaičius), n – tiriamųjų skaičius, L. – *Lactobacillus*, a/b – antibiotikas, ↓ - sumažėjo.

Odos mikroflora ir geriamieji probiotikai

Geriamieji probiotikai naudojami žarnyno mikrofloros balansui palaikyti. Žarnyno mikroflora turi įtakos sisteminio uždegimo, oksidacinių reakcijų, glikemijos kontrolei [18]. Žarnyno disbiozė skatina lėtinį uždegimą, kuris gali lemti onkologinių procesų atsiradimą [19, 20]. Tinkama

mikroflora, dėl antioksidacinio poveikio, T ląstelių reguliacijos [21, 22], navikus supresuojančių genų indukcijos [23], mažina uždegiminius procesus ir piktybinių navikų atsiradimo riziką [19, 23]. Dalis mechanizmų, dėl kurių žarnyno mikroflora apsaugo nuo ligų, dalyvauja odos ligų prevencijoje ir gydyme. Žarnyno mikrofloros disbalansas buvo aprašytas,

pacientams, kurie sirgo odos uždegiminėmis ligomis [18, 24, 25]. Žarnyno mikrofloros atstatymas geriamaisiais probiotikais lėmė odos efektyvesnius gydymo rezultatus lyginant su kontroline grupe. Daugiausiai tyrimų atlikta apie geriamųjų probiotikų

įtaką AD gydymui [26, 27, 28, 29, 30, 31], tyrimuose geriamieji probiotikai taikyti jaunatvinių spuogų [32, 33, 34, 14], psoriazės [35], seborėjinio dermatito [36] gydymui. Geriamųjų probiotikų įtakos ligos eigai rezultatai pateikiami antroje lentelėje.

2 lentelė. Vietinio naudojimo probiotikų įtaka odos uždegiminių ligų kontrolei

Tyrimas	Probiotikų m/o	Rezultatai
Atopinis dermatitas		
Nakatsuji ir kt., 2018 [9] n=14	<i>S. epidermidis</i> , <i>S. hominis</i> , <i>S. capitis</i> , <i>S. warneri</i>	Po sav. > 90% ↓ <i>S. aureus</i> (p = 0,013) ir EASI (p = 0,029).
Myles ir kt., 2018, [10] n=15	<i>Roseomonas mucosa</i>	↓ niežėjimas (p < 0,01), ↓ SCORAD reikšmės ir steroidų vartojimas (p < 0,05).
Blanchet ir kt., 2017 [11] n=31	<i>L. johnsonii</i>	↓ <i>S. aureus</i> kiekis, koreliavo su vidutiniu SCORAD reikšmės ↓ 4,93 ± 8,23 (p = 0,012).
Di Marzio ir kt., 2003, [12] n=11	<i>Streptococcus thermophilus</i>	Po 2 sav. ↓ eritema, niežėjimas, pūslelės ir pleiskanojimas (p = 0,003). ↑ <i>Stratum corneum</i> (12,86 ± 1,97pmol/cm ² ; p = 0,002).
Gueniche ir kt., 2008 [13] n=75	<i>Vitreoscilla filiformis</i>	↓ SCORAD balai (p = 0,0044), niežėjimas (p = 0,0161), nemiga (p = 0,0074).
Jaunatviniai spuogai		
AOBiome, 2018 [14] n=358	<i>Nitrosomonas eutropha</i>	Po 12 sav. ↓ uždegiminių odos pažeidimų (p = 0,028). Nepageidaujamų reiškinų nenustatyta.

L. – *Lactobacillus*., S. – *Staphylococcus*. n – tiriamųjų skaičius, ↓ - sumažėjo.

Uždegiminių odos ligų prevencija ir gydymas vietiniais ir geriamaisiais probiotikais

Atopinis dermatitis

Sergant atopiniu dermatitu (AD), dėl barjerinės ir imuninės odos disfunkcijos, susidaro palanki terpė patogeninių bakterijų kolonizacijai. Nustatyta, kad AD metu sumažėja odos mikrofloros įvairovė, pažeistos odos paviršiuje daugėja *S. aureus* [37, 38]. Naujausių tyrimų duomenimis mikrofloros odos paviršiuje esančių mikroorganizmų įvairovė sumažėja ne tik pažeistos odos plotuose, bet ir sveikoje odoje [39]. Tarp AD sunkumo ir mikrobinės odos įvairovės stebima atvirkštinė koreliacija. Esant sunkesniai AD ir jo paūmėjimo metu stebima mažesnė mikroorganizmų įvairovė, o gyjant AD pažeidimams mikroorganizmų įvairovė

didėja [37, 38, 39]. AD paūmėjimo metu labiausiai daugėja stafilokokų, vienas iš jų *S. epidermidis*, jo kiekio didėjimas siejamas su kompensaciniu mechanizmu, siekiant sumažinti *S. aureus* kiekį [37, 40, 38]. Pastebėta, kad daugiau *S. aureus* odoje randama pacientams su sunkesniu AD, didesni *S. epidermidis* kiekiai dažnesni sergantiems lengvesniu AD [41]. Žarnyno mikroflora taip pat gali turėti įtakos AD patogenezėje. Pastebėta, kad ankstyva kūdikių žarnyno kolonizacija *E. Coli* sumažina vaikų AD riziką [42]. Taigi, mikrofloros moduliavimas ateityje gali būti nauja AD prevencinė ir gydymo priemonė. Apie geriamųjų probiotikų efektyvumą gydymui ir ligų prevencijai, atlikti tyrimai su beveik 7 tūkstančiais naujagimių, kūdikių, vaikų ir nėsčiųjų. Gydymo rezultatai vertinti pagal SCORAD – atopinio dermatito sunkumo įvertinimo skalę (*angl. SCORing*

Atopic Dermatitis). Naujausiame tyrime, kuriame tiriamųjų grupei AD gydymui papildomai naudoti geriamieji probiotikai su *Bifidobacterium lactis*, *Bifidobacterium longum*, *L. casei*, lyginant su kontroline grupe, kuri gavo įprastą gydymą, po 12 savaičių nustatyti statistiškai reikšmingai geresni gydymo rezultatai. [28]. 2015 m. atliktame tyrime su geriamaisiais probiotikais su *L. rhamnosus* pastebėtas didesnis SCORAD sumažėjimas lyginant su placebo grupe [31]. Į mokslinę apžvalgą įtrauktos trys meta-analizės, kuriose išanalizuoti 37 tyrimų rezultatai [26, 27, 48]. Reikšmingas SCORAD sumažėjimas stebėtas su *L. fermentum* ir *L. salivarius* [26]. Nustatyta, kad probiotikai turi prevencinį poveikį AD pasireiškimui, nėščiąjų, vartojusių probiotikus vaikams AD pasireiškė rečiau [48]. Jų rezultatai pateikiami pirmoje lentelėje. AD ryšys su probiotikais yra labiausiai išnagrinėtas lyginant su kitomis uždegiminėmis odos ligomis, daugumoje tyrimų stebėta teigiamas probiotikų poveikis, didesnis SCORAD sumažėjimas lyginant su placebo ar standartinį gydymą gaunančiomis grupėmis.

Vietinių probiotikų poveikis ligos eigai aprašomas keliuose klinikiniuose tyrimuose. Visuose tyrimuose su vietiniais probiotikais stebima teigiama ligos eigos dinamika: sumažėjęs niežėjimas, SCORAD [10], eritema, pleiskanojimas [12], vietinio uždegimo požymiai [9]. Tyrimuose [9, 11] po probiotikų su *S. epidermidis*, *S. hominis*, *S. capitis*, *S. warneri* ir *L. johnsonii* naudojimo ant odos stebėtas *S. aureus* sumažėjimas, kuris koreliuoja su ligos sunkumu. Be to probiotikų kremas su *Vitreoscilla filiformis* bakterija, kuri randama ir terminiuose vandenyse, taip pat turėjo teigiamą įtaką ligos dinamikai [13]. Patvirtinti vietiniais naudojimais probiotikų naudą, reikalinga daugiau didesnės imties tyrimų, tačiau tai gali būti perspektyvus gydymo būdas, keliuose klinikiniuose tyrimuose parodęs teigiamą poveikį ligos eigai.

Psoriazė

Psoriazė – uždegiminė, autoimuninė liga, kurios patogenezėje dalyvauja citokinai, T ląstelės. Teigiama, kad odos mikrofloros pokyčiai, gali aktyvuoti Th17 ląsteles dalyvaujančias psoriazės patogenezėje [43, 44]. Keliuose tyrimuose pastebėti mikrofloros skirtumai tarp mažesnę mikroorganizmų įvairovę turinčios, psoriaze sergančiųjų odos ir sveikos odos. Psoriazės pažeistose vietose nepastebėtas didesnis patogeninių mikroorganizmų kiekis lyginant su sveika oda [45, 46].

Mūsų duomenimis, atlikti du tyrimai vertinantys probiotikų poveikį ligos eigai, todėl nepakankama duomenų nuspręsti apie probiotikų vaidmenį ligos kontrolei. Vienas tyrimas atliktas su pelėmis, jame naudoti geriamieji probiotikai su *L. pentosus*, kurie sumažino TNF- α , IL-23/IL-17 citokinų kiekius ir eriteminius, pleiskanojančius odos bėrimus [47]. Aštuonių savaičių trukmės tyrime su psoriaze sergančiais pacientais, stebėtas reikšmingas uždegiminių rodiklių ir TNF- α sumažėjimas, nebuvo pasiektas reikšmingas klinikinis psoriazės pagerėjimas, tokį rezultatą galėjo lemti į tyrimą įtraukti lengva ir vidutinio sunkumo psoriaze sergantieji pacientai. Vertinant tyrimų rezultatus galimas teigiamas probiotikų poveikis ligos eigai, tačiau reikalinga daugiau tyrimų apie mikrofloros vaidmenį ligos patogenezėje ir probiotikų naudą ligos valdyme.

Jaunatviniai spuogai

Jaunatvinių spuogų (*acne vulgaris*) patogenezė yra susijusi su *Cutibacterium acnes*. Kaip ir anksčiau aptartose uždegiminėse odos ligose, žarnyno mikroflora taip pat siejama ir su jaunatvinių spuogų patogenezė [18]. Patogenezių panašumai, sisteminio uždegimo mažinimas probiotikais, leidžia daryti prielaidą, kad per burną vartojami probiotikai gali turėti teigiamą efektą jaunatvinių spuogų gydyme. Atliktuose tyrimuose apie jaunatvinių spuogų kontrolę probiotikais stebimi teigiami ligos eigos pokyčiai. Pastebėta, kad jaunatvinių spuogų gydant

antibiotikoterapija kartu su geriamaisiais probiotikais, pasiektas statistiškai reikšmingai geresnis gydymo efektas lyginant su monoterapija antibiotikais, ar probiotikais [32]. 12 savaičių kasdien vartojant per oralinius probiotikus su *L. bulgaricus*, *S. thermophilus* nustatytas trečdaliu sumažėję uždegiminiai pažeidimai ir per pusę sumažėjęs išskiriamas sebumo kiekis [33]. Dar viename dvylikos savaičių trukmės tyrime su *L. rhamnosus* stebėtas reikšmingas nugaros spuogų sumažėjimas lyginant su placebo grupe [34]. Tiriant vietinį probiotikų poveikį, po dvylikos savaičių naudojimo, nustatytas reikšmingai sumažėjęs odos pažeidimų skaičius.

Išvados

Mikroflora ir jos pokyčiai yra svarbi imuniteto ir ligų patogenezės dalis. Atliktuose klinikiniuose tyrimuose nustatomas uždegiminių ligų ryšys su mikroflora ir jos pokyčiais. Probiotikai palaikydami ir atkurdami įvairių organizmo mikroflorą turėjo teigiamą poveikį ligos eigai. Daugiausiai tyrimų atlikta, vertinant atopinio dermatito eigą naudojant vietinius ir geriamuosius probiotikus, kurie turėjo teigiamą poveikį ligos dinamikoje. Probiotikai turi prevencinį poveikį AD pasireiškimui, nėščiujų, vartojusių probiotikus, vaikams. Jaunatviniams spuogais sergančiųjų būklė pagerėjo naudojant probiotikus, vartojant juos kartu su antibiotikais pasiekti geriausi gydymo rezultatai. Psoriazės ir probiotikų ryšys mažiausiai išnagrinėtas, klinikinių pokyčių psoriazės eigai nenustatyta, tačiau stebėtas uždegiminių rodiklių mažėjimas. Reikalingas detalesnis ištyrimas apie mikrofloros dalyvavimą odos uždegiminių ligų patogenezėje ir probiotikų taikymą dermatologinių ligų gydymui ir prevencijai.

Literatūros šaltiniai

1. Park YJ, Lee HK. The Role of Skin and Orogenital Microbiota in Protective Immunity and Chronic Immune-Mediated Inflammatory Disease. *Front Immunol.* 2018; 8:1955.
2. Al-Ghazzewi FH, Tester RF. Impact of prebiotics and probiotics on skin health. *Benef Microbes.* 2014;5(2):99-107.
3. Krutmann J. Pre- and probiotics for human skin. *Clin Plas Surg.* 2012; 39(1):59-64.
4. Christensen GJ, Bruggemann H. Bacterial skin commensals and their role as host guardians. *Benef Microbes* 2014;5(2):201-15.
5. Belkaid Y, Hand TW. Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell.* 2014;157(1):121-141.
6. Grice EA, Kong HH, Conlan S. Topographical and temporal diversity of the human skin microbiome. *Science.* 2010;324:1190-2.
7. Lai Y, Cogen AL, Radek KA. Activation of TLR2 by a small molecule produced by *Staphylococcus epidermidis* increases antimicrobial defense against bacterial skin infections. *J Invest Dermatol.* 2010;130(9):2211-21.
8. Lai Y, Di Nardo A, Nakatsuji T. Commensal bacteria regulate Toll-like receptor 3-dependent inflammation after skin injury. *Nat Med.* 2009;15(12):1377-82.
9. Nakatsuji T, Chen TH, Narala S. Antimicrobials from human skin commensal bacteria protect against *Staphylococcus aureus* and are deficient in atopic dermatitis. *Sci Transl Med.* 2017;22:9(3780).
10. Myles IA, Earland NJ, Anderson ED et al. First-in-human topical microbiome transplantation with *Roseomonas mucosa* for atopic dermatitis. *JCI insight.* 2018;3.
11. Blanchet-Rethore S, Bourdes V, Mercenier A et al. Effect of a lotion containing the heat-treated probiotic strain *Lactobacillus johnsonii* NCC 533 on *Staphylococcus aureus* colonization in atopic dermatitis. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2017;10:249-57.
12. Di Marzio L, Centi C, Cinque B et al. Effect of the lactic acid bacterium *Streptococcus thermophilus* on stratum corneum ceramide levels and signs and symptoms of atopic dermatitis patients. *Exp Dermatol.* 2003;12:615-20.
13. Gueniche A, Knaudt B, Schuck E et al. Effects of nonpathogenic gram-negative bacterium *Vitreoscilla filiformis* lysate on atopic dermatitis: a prospective, randomized, double-blind, placebo-

- controlled clinical study. *Br J Dermatol*. 2008;159:1357-63.
14. AOBiome Therapeutics Reports Positive Efficacy Results from Phase 2b Clinical Trial of Ammonia Oxidizing Bacteria (AOB) for the Treatment of Acne Vulgaris, (<https://www.aobiome.com/pressreleases/aobiome-therapeutics-reports-positive-efficacy-results-from-phase-2b-clinical-trial-of-ammonia-oxidizing-bacteria-aob-for-the-treatment-of-acne-vulgaris>). Accessed 2019.
 15. Gueniche A, Cathelineau AC, Bastien P et al. *Vitreoscilla filiformis* biomass improves seborrheic dermatitis. *J EADV*. 2008;22:1014-5.
 16. Peral MC, Rachid MM, Gobbato NM. Interleukin-8 production by polymorphonuclear leukocytes from patients with chronic infected leg ulcers treated with *Lactobacillus plantarum*. *Clin Microbiol Infect*. 2010;16:281-6.
 17. Peral MC, Martinez MA, Valdez JC. Bacteriotherapy with *Lactobacillus plantarum* in burns. *Int Wound J*. 2009;6:73-81.
 18. Bowe W, Patel NB, Logan AC. Acne vulgaris, probiotics and the gut-brain-skin axis: from anecdote to translational medicine. *Benef Microbes*. 2014;5:185-99.
 19. Palm NW, de Zoete MR, Flavell RA. Immune-microbiota interactions in health and disease. *Clin Immunology*. 2015;159:122-7.
 20. Schwabe RF, Jobin C. The microbiome and cancer. *Nat Rev Cancer*. 2013;13(11):800-12.
 21. Herten LC, Joensuu H, Haahtela T. Microbial deprivation, inflammation and cancer. *Cancer Metastasis Rev*. 2011;30:211-23.
 22. Geuking MB, Cahenzli J, Lawson MA. Intestinal bacterial colonization induces mutualistic regulatory T cell responses. *Immunity*. 2011;34:794-806.
 23. Zhong L, Zhang X, Covasa M. Emerging roles of lactic acid bacteria in protection against colorectal cancer. *WJG*. 2014;20:7878-86.
 24. Abrahamsson TR, Jakobsson HE, Andersson AF. Low diversity of the gut microbiota in infants with atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol*, 2012;129(2):434-40.
 25. Parodi A, Paolino S, Greco A et al. Small intestinal bacterial overgrowth in rosacea: clinical effectiveness of its eradication. *Clin gastroenterology and hepatology* 2008;6:759-64.
 26. Huang R, Ning H, Shen M et al. Probiotics for the Treatment of Atopic Dermatitis in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Frontiers in cellular and infection microbiology* 2017;7:392.
 27. Chang YS, Trivedi MK, Jha A et al. Synbiotics for Prevention and Treatment of Atopic Dermatitis: A Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *JAMA pediatrics* 2016;170:236-42.
 28. Navarro-Lopez V, Ramirez-Bosca A, Ramon-Vidal D et al. Effect of Oral Administration of a Mixture of Probiotic Strains on SCORAD Index and Use of Topical Steroids in Young Patients With Moderate Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2018;154:37-43.
 29. Damm JA, Smith B, Greisen G et al. The influence of probiotics for preterm neonates on the incidence of atopic dermatitis-results from a historically controlled cohort study. *Arch Dermatol Res* 2017;309:259-264.
 30. Rosenfeldt V, Benfeldt E, Nielsen SD et al. Effect of probiotic *Lactobacillus* strains in children with atopic dermatitis. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2003;111:389-95.
 31. Wu YJ, Wu WF, Hung CW et al. Evaluation of efficacy and safety of *Lactobacillus rhamnosus* in children aged 4-48 months with atopic dermatitis: An 8-week, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Microbiol Immun Inf* 2015.
 32. Jung GW, Tse JE, Guiha I et al. Prospective, randomized, open-label trial comparing the safety, efficacy, and tolerability of an acne treatment regimen with and without a probiotic supplement and minocycline in subjects with mild to moderate acne. *Journal of cutaneous medicine and surgery* 2013;17:114-22.
 33. Kim J, Ko Y, Park YK et al. Dietary effect of lactoferrin-enriched fermented milk on skin surface lipid and clinical improvement of acne vulgaris. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)* 2010;26:902-9.

34. Fabbrocini G, Bertona M, Picazo O et al. Supplementation with *Lactobacillus rhamnosus* SP1 normalises skin expression of genes implicated in insulin signalling and improves adult acne. *Beneficial microbes* 2016;7:625-30.
35. Groeger D, O'Mahony L, Murphy EF et al. *Bifidobacterium infantis* 35624 modulates host inflammatory processes beyond the gut. *Gut microbes* 2013;4:325-39.
36. Reygagne P, Bastien P, Couavoux MP et al. The positive benefit of *Lactobacillus paracasei* NCC2461 ST11 in healthy volunteers with moderate to severe dandruff. *Beneficial microbes* 2017;8:671-80.
37. Williams MR, Gallo RL. The role of the skin microbiome in atopic dermatitis. *Current allergy and asthma reports* 2015;15:65.
38. Kong HH, Oh J, Deming C et al. Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. *Genome research* 2012;22:850-9.
39. Clausen ML, Agner T, Lilje B et al. Association of Disease Severity With Skin Microbiome and Filaggrin Gene Mutations in Adult Atopic Dermatitis. *JAMA dermatology* 2018;154:293-300.
40. Dybboe R, Bandier J, Skov L et al. The role of the skin microbiome in atopic dermatitis: A systematic review. *Br J Dermatol* 2017.
41. Byrd AL, Deming C, Cassidy SKB et al. *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis* strain diversity underlying pediatric atopic dermatitis. *Science translational medicine* 2017;9.
42. Orivuori L, Mustonen K, de Goffau MC et al. High level of fecal calprotectin at age 2 months as a marker of intestinal inflammation predicts atopic dermatitis and asthma by age 6. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 2015;45:928-39.
43. Fry L, Baker BS, Powles AV et al. Is chronic plaque psoriasis triggered by microbiota in the skin? *Br J Dermatol* 2013;169:47-52.
44. Martin DA, Towne JE, Kricorian G et al. The emerging role of IL-17 in the pathogenesis of psoriasis: preclinical and clinical findings. *J Invest Dermatol* 2013;133:17-26.
45. Fahlen A, Engstrand L, Baker BS et al. Comparison of bacterial microbiota in skin biopsies from normal and psoriatic skin. *Arch Dermatol Res* 2012;304:15-22.
46. Gao Z, Tseng CH, Strober BE et al. Substantial alterations of the cutaneous bacterial biota in psoriatic lesions. *PLoS One* 2008;3:e2719.
47. Chen YH, Wu CS, Chao YH et al. *Lactobacillus pentosus* GMNL-77 inhibits skin lesions in imiquimod-induced psoriasis-like mice. *Journal of food and drug analysis* 2017;25:559-66.
48. Panduru M, Panduru NM, Salavastru CM et al. Probiotics and primary prevention of atopic dermatitis: a meta-analysis of randomized controlled studies. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV* 2015;29:232-42.