

Микробиом кожи у онкологических пациентов при зуде и других кожных токсических реакциях на фоне противоопухолевой терапии

А.С. Полонская^{✉1}, А.В. Миченко^{1,2,3}, Л.С. Круглова¹, Е.А. Шатохина^{1,3}, А.Н. Львов^{1,3}

¹ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия;

²Международный институт психосоматического здоровья, Москва, Россия;

³Медицинский научно-образовательный центр Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

Аннотация

Современная противоопухолевая терапия характеризуется новыми таргетными и иммунотерапевтическими методами лечения, специфически воздействующими на мишени, экспрессирующиеся в опухолях. Однако многие из этих мишеней экспрессируются также и в постоянно пролиферирующем эпидермисе кожного покрова, что приводит к нарушению пролиферации и дифференциации кератиноцитов, развитию воспалительных реакций, снижению защитных функций кожи, нарушению синтеза антимикробных пептидов и развитию ряда кожных токсических реакций. В статье представлен обзор современных данных о нарушениях микробиома, сопровождающих развитие кожных токсических реакций. Рассмотрены потенциальные механизмы реализации влияния изменения микробиома кожи на формирование и поддержание высыпаний, формирующихся на фоне противоопухолевой терапии.

Ключевые слова: микробиом кожи, кожные токсические реакции, кожная токсичность, новообразования кожи, актинический кератоз, плоскоклеточный рак, лимфома

Для цитирования: Полонская А.С., Миченко А.В., Круглова Л.С., Шатохина Е.А., Львов А.Н. Микробиом кожи у онкологических пациентов при зуде и других кожных токсических реакциях на фоне противоопухолевой терапии. *Consilium Medicum*. 2023;25(6):400–405. DOI: 10.26442/20751753.2023.6.202302

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

Skin microbiome in cancer patients with pruritus and other skin toxic reactions related to anticancer therapy: A review

Aleksandra S. Polonskaia^{✉1}, Anna V. Michenko^{1,2,3}, Larisa S. Kruglova¹, Evgeniya A. Shatokhina^{1,3}, Andrey N. Lvov^{1,3}

¹Central State Medical Academy, Moscow, Russia;

²International Institute of Psychosomatic Health, Moscow, Russia;

³Medical Research and Educational Center (Lomonosov University Clinic), Moscow, Russia

Abstract

Modern antitumor therapy includes novel targeted and immunotherapeutic options specifically targeting tumor targets. However, many of these targets are also expressed in the constantly proliferating epidermis of the skin, leading to derangement of proliferation and differentiation of keratinocytes, inflammatory responses, skin barrier dysfunction, inhibition of antimicrobial peptides' synthesis, and toxic skin reactions. The article presents an overview of current data on microbiome disorders associated with toxic skin reactions. The potential mechanisms of skin microbiome changes inducing the occurrence and persistence of rashes during anticancer therapy are addressed.

Keywords: skin microbiome, skin toxicity, toxic skin reactions, skin neoplasms, actinic keratosis, squamous cell carcinoma, lymphoma

For citation: Polonskaia AS, Michenko AV, Kruglova LS, Shatokhina EA, Lvov AN. Skin microbiome in cancer patients with pruritus and other skin toxic reactions related to anticancer therapy: A review. *Consilium Medicum*. 2023;25(6):400–405. DOI: 10.26442/20751753.2023.6.202302

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Полонская Александра Сергеевна** – ассистент каф. дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО ЦГМА. E-mail: dr.polonskaia@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6888-4760

Миченко Анна Валентиновна – канд. мед. наук, доц. каф. дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО ЦГМА, дерматовенеролог МИПЗ, сотрудник МНОЦ МГУ им. М.В. Ломоносова. E-mail: amichenko@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2985-5729; SPIN-код: 8375-4620

Круглова Лариса Сергеевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО ЦГМА. E-mail: kruglovals@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5044-5265; SPIN-код: 1107-4372

Шатохина Евгения Афанасьевна – д-р мед. наук, проф. каф. дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО ЦГМА, вед. науч. сотр. отд. внутренних болезней МНОЦ МГУ им. М.В. Ломоносова. E-mail: e.a.shatokhina@gmail.com; ORCID: 0000-0002-0238-6563; SPIN-код: 3827-0100

[✉]**Aleksandra S. Polonskaia** – Assistant, Central State Medical Academy. E-mail: dr.polonskaia@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6888-4760

Anna V. Michenko – Cand. Sci. (Med.), Central State Medical Academy, International Institute of Psychosomatic Health, Medical Research and Educational Center (Lomonosov University Clinic). E-mail: amichenko@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2985-5729; SPIN-код: 8375-4620

Larisa S. Kruglova – D. Sci. (Med.), Prof., Central State Medical Academy. E-mail: kruglovals@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5044-5265; SPIN-код: 1107-4372

Evgeniya A. Shatokhina – D. Sci. (Med.), Prof., Central State Medical Academy, Medical Research and Educational Center (Lomonosov University Clinic). E-mail: e.a.shatokhina@gmail.com; ORCID: 0000-0002-0238-6563; SPIN-код: 3827-0100

Введение

На протяжении последних 20 лет неуклонно растет интерес к изучению микробиома человека [1]. Впервые данный термин предложил в 2000 г. нобелевский лауреат Джошуа Ледерберг для обозначения совокупного генома микроорганизмов, населяющих тело человека. На сегодняшний день термин «микробиом», как правило, используют в отношении генома микроорганизмов, объединенных определенным органом или анатомической зоной: ротовой полостью, полостью носа, желудка, тонкой и толстой кишки, влагалища и др.

«Микробиота» – термин, характеризующий микробное разнообразие отдельных органов и систем, взаимоотношения внутри экологической ниши в определенный период. Микробиота кожи представлена широким разнообразием микроорганизмов – бактерий, грибов (*Malassezia* spp., *Candida* spp.), вирусов, клещей (*Demodex* spp.). Наиболее подробно изучено бактериальное разнообразие микробиоты кожи. Установлено, что большая часть бактерий, обитающих на ее поверхности, относится к одному из 4 типов: *Actinobacteria*, *Firmicutes*, *Bacteroidetes* и *Proteobacteria*.

Молекулярные методы диагностики подтвердили, что состав микробиоты кожи зависит от топографической локализации микробного сообщества и физиологических особенностей занимаемого участка [2]. Так, наименьшее разнообразие микроорганизмов наблюдают в зонах, богатых сальными железами (кожа лба, заушной области, спины, крыльев носа), где преобладают *Cutibacterium* spp. (*Propionibacterium* spp.). В области складок кожи и на участках, где формируется влажная среда (аксиллярные впадины, паховые складки, стопы, подколенные ямки и другие) преобладают *Staphylococcus* spp. и *Corynebacterium* spp. На участках «сухой» кожи бактериальная популяция наиболее разнообразна, с присутствием *Staphylococcus* spp., *Cutibacterium* spp., *Micrococcus* spp., *Corynebacterium* spp., *Streptococcus* spp. и большого количества грамотрицательных бактерий. Основной формой организации микробиоты кожи является биопленка, что способствует поддержанию относительной стабильности состава резидентных микроорганизмов.

Влияние микробиома кожи на иммунные реакции

Согласно современным представлениям микробиота играет важную роль в поддержании гомеостаза и состояния иммунной системы кожи. Врожденные и адаптивные иммунные реакции модулируют состав микробиоты кожи, в то время как микробиота выполняет функцию «обучения» иммунной системы. Постоянное взаимодействие кератиноцитов, иммунных клеток и микроорганизмов кожи модулируется микробными и антимикробными пептидами, цитокинами, хемокинами.

Кератиноциты постоянно «оценивают» микробиоту кожи посредством рецепторов опознавания паттерна, к которым относятся Толл-подобные, маннозные и NOD-подобные рецепторы. Активация рецепторов опознавания паттерна кератиноцитов под действием патоген-ассоциированных молекулярных паттернов инициирует врожденный иммунный ответ, что приводит к секреции антимикробных пептидов, цитокинов и хемокинов. Антимикробные пептиды активируют адаптивный иммунный ответ, обладают непосредственным бактерицидным и фунгицидным действием.

T. Nakatsuji и соавт. [3] установили, что комменсальные бактерии в здоровой коже могут располагаться не только

на поверхности эпидермиса, но и в пределах дермы, – это позволяет микробиоте взаимодействовать с иммунными клетками без участия антиген-презентирующих клеток. Интересен тот факт, что кожа может различать комменсальные и патогенные микроорганизмы. Механизм распознавания до конца не изучен, но может быть связан с индукцией иммунной толерантности, десенсибилизацией или снижением экспрессии Толл-подобных рецепторов, активацией киназы 3, ассоциированной с интерлейкином-1, и супрессора сигнализации цитокинов-1.

Углубление понимания внутренних процессов в микробиоте кожи, тенденций, приводящих к изменению ее состава, и определение роли микроорганизмов в патогенезе ее заболеваний могут способствовать созданию новых профилактических и терапевтических подходов к лечению. Так, на сегодняшний день известно, что колонизация кожи *Staphylococcus aureus* играет значимую роль в патогенезе атопического дерматита, а *Cutibacterium acnes* участвуют в патогенезе акне. В последние годы опубликованы результаты ряда исследований, указывающих на возможную роль микробиома в развитии злокачественных новообразований, дерматологических токсических реакций на фоне противоопухолевой терапии [4, 5].

Микробиом при актиническом кератозе и злокачественных новообразованиях кожи

Ряд исследований посвящен изучению микробиома кожи при предраковых новообразованиях (актиническом кератозе) и ряде злокачественных новообразований [6]. Показано, что изменение микробиоты кожи, сопровождающееся увеличением содержания стафилококков, характерно для очагов актинического кератоза (АК) и плоскоклеточного рака кожи (ПКРК).

J. Kehrman и соавт. изучили 321 образец микробиома кожи 59 пациентов с АК, получавших лечение с 3% гелем диклофенака, в сравнении с пациентами, получавшими терапию холодной атмосферной плазмой. Микробную ДНК из мазков с кожи, взятых до начала лечения (0-я неделя), в конце лечения (24-я неделя) и через 3 мес после его окончания (36-я неделя), анализировали путем секвенирования области V3/V4 гена 16S рРНК. Относительную численность *S. aureus* детально изучили с помощью полимеразной цепной реакции TaqMan, специфичной для гена *tuf*.

Исследование показало общее снижение бактериальной нагрузки, а также относительной и абсолютной численности рода *Staphylococcus* при обоих видах терапии на 24 и 36-й неделях по сравнению с 0-й неделей. Авторы подчеркивают, что микробиом очагов поражения у пациентов, ответивших на терапию холодной плазмой на 24-й неделе, характеризовался повышением относительного обилия представителей рода *Corynebacterium* по сравнению с таковыми у не ответивших на терапию.

Более высокое относительное содержание золотистого стафилококка на 36-й неделе было характерно для пациентов, классифицированных как не отвечающие на оба вида лечения через 12 нед после его завершения. Снижение численности стафилококков после лечения поражений АК и изменения, связанные с реакцией на лечение, стимулируют дальнейшие исследования для изучения роли микробиоты кожи как в канцерогенезе эпителиального рака кожи, так и в его функции в качестве прогностического терапевтического биомаркера при АК [7].

В ряде исследований сравнивали микробиом кожи при АК, себорейном кератозе, ПКРК, базально-клеточной

карциноме и без каких-либо заболеваний [8–10]. Наличие ДНК *S. aureus* достоверно ассоциировалось с ПКРК, и также наблюдалась тенденция к ассоциации с АК, но никакой ассоциации с базалиомой или себорейным кератозом не обнаружено [9]. Другое исследование также не помогло определить возможную причинно-следственную связь между присутствием *S. aureus* с АК и ПКРК [8].

Неясно, играет ли *S. aureus* этиологическую или косвенную роль в развитии АК и прогрессировании АК в ПКРК, хотя оба процесса могут протекать одновременно. Изъязвление и снижение экскреции кожного сала как при АК, так и при ПКРК могут частично объяснить накопление *S. aureus* на поверхности этих новообразований. Выживание *Propionibacterium*, обычной бактерии, колонизирующей кожу при акне, зависит от выработки кожного сала, и уменьшение ее присутствия может усугубить тяжесть высыпаний вследствие нарушения гомеостаза микробиома и стимулирования роста *S. aureus* [9]. И наоборот, *S. aureus* может быть причиной прогрессирования АК и трансформации АК в ПКРК посредством индукции хронического воспаления с выработкой оксида азота и цитокинов, которые способствуют канцерогенезу [11].

Т-клеточные лимфомы кожи (ТКЛК) представляют собой гетерогенную группу злокачественных опухолей, связанных с моноклональной пролиферацией клеток лимфоидной ткани в коже [12]. Наиболее частой формой ТКЛК является грибовидный микоз. Диагностика ТКЛК представляет собой сложную задачу, особенно на ранних этапах, поскольку клиническая картина зачастую имитирует различные дерматозы.

Экзогенные факторы рассматриваются в качестве возможных триггеров прогрессирования ТКЛК, в число которых входит и микробиота кожи. При ТКЛК отмечается дисбаланс цитокинов, нарушение барьерной функции кожи со снижением продукции антимикробных пептидов. Наиболее изученным микроорганизмом в отношении ассоциации с ТКЛК является золотистый стафилококк (*S. aureus*). По результатам ряда исследований, в которых применяли как традиционный культуральный, так и современные методы секвенирования (метагеномное секвенирование методом «дробовика», whole-metagenomic shotgun sequencing, и секвенирование ампликонов, amplicon sequencing) в области очагов ТКЛК на ранних этапах заболевания, установлено избыточное присутствие *S. aureus*, ассоциация *S. aureus* с *Corynebacterium* spp.; при этом отмечалось уменьшение филогенетического бактериального разнообразия изучаемых участков кожи пациентов с ТКЛК по сравнению с кожей здоровых участников исследования.

В то же время, по данным А. Salava и соавт. [13], не отмечено достоверных различий в составе микробиома при сравнении участков здоровой кожи и очагов ТКЛК, однако авторы отмечали *Staphylococcus argenteus*, для которой, по результатам исследований, характерна высокая экспрессия экзотоксина альфа-гемолизина – в 4–6 раз выше, чем *S. aureus*, что может рассматриваться как значимый фактор патогенности, способный поддерживать хронический воспалительный процесс [13].

С. Harkins и соавт. [14] отмечали изменения бактериального состава микробиома кожи в области очагов грибовидного микоза и при синдроме Сезари, с увеличением численности *Corynebacterium* spp. и уменьшением относительной численности *Cutibacterium* spp. Наиболее высокая относительная численность *Corynebacterium tuberculo-tearicum* и *Corynebacterium simulans* определена у пациентов с синдромом Сезари. При сравнении состава микробиома у здоровых лиц, пациентов с грибовидным микозом и синдромом Сезари отмечена тенденция к увеличению относительной численности *Corynebacterium* spp. и уменьшению *Cutibacterium* spp. По мнению авторов, ука-

занные изменения могут коррелировать со стадией заболевания.

Меланома – редкая злокачественная опухоль кожи, но она наиболее опасна и ответственна за большинство смертей от рака кожи. J. Mrázek и соавт. предположили, что микробиом кожи может изменяться во время прогрессирования меланомы, и провели исследование для сравнения состава кожного микробиома в разных локализациях (в области непораженной кожи и на поверхности меланомы) на модели меланомы у свиньи MeLiM (миниpig Либехова, несущей меланому) [15].

Десятью образцов проанализировали с помощью полимеразной цепной реакции DGGE с праймерами, специфически нацеленными на область V3 гена *16S* рРНК. Авторы обнаружили, что как бактериальный состав, так и разнообразие значительно различались между микробиомами здоровой кожи и при меланоме. В образцах меланомы значительно увеличено содержание родов *Fusobacterium* и *Trueperella*, что свидетельствует о тесной взаимосвязи развития меланомы и изменений микробиома кожи [15].

Стоит также отметить исследование, продемонстрировавшее влияние микробиома кишечника на ответ пациентов с меланомой на терапию анти-PD-1 [16].

Микробиом кожи при кожных токсических реакциях на фоне противоопухолевой терапии

Известно, что противоопухолевое лечение направлено на подавление процессов пролиферации в опухолевых клетках, что достигается посредством недостаточно избирательно воздействующих методов (например, лучевой терапии) либо специфически влияющих на присутствующие в опухоли мишени (например, таргетной терапии). Последняя категория терапевтических методик применяется все чаще. Но, несмотря на таргетный механизм действия, препараты реализуют свой эффект не только в опухолевых клетках, но и в здоровых клетках человека, экспрессирующих мишень [17]. Таким образом, подавляется нормальное функционирование активно пролиферирующих тканей, в том числе эпидермиса кожи, выполняющего ряд защитных функций.

В норме в результате пролиферации и дифференциации эпидермоцитов на уровне шиповатого слоя эпидермиса формируются особые лизосомальные структуры – тельца Одланда. Они содержат предшественники липидов рогового слоя эпидермиса и антимикробных пептидов, которые в ходе дифференциации эпидермоцитов созревают и выделяются в межклеточное пространство в верхних слоях эпидермиса, откуда попадают на поверхность кожи, где и выполняют свои защитные функции: липиды обеспечивают сохранение воды и поддержание эластичности корнеоцитов, антимикробные пептиды регулируют состав микробиоты [18].

Подавление процессов пролиферации и дифференциации кератиноцитов, снижение естественной защитной функции вследствие дефицита антимикробных пептидов являются характерным нежелательным следствием применения препаратов из группы ингибиторов рецептора эпидермального фактора роста (epidermal growth factor receptor – EGFR): у пациентов почти в 100% случаев формируются папуло-пустулезные высыпания, а также паронихии (рис. 1).

Так, R. Ommori и соавт. показали снижение содержания бета-дефензинов 1, 2 и 3-го типа у пациентов с акнеформной сыпью на фоне терапии ингибиторами EGFR [19]. У пациентов без акнеформных высыпаний начало терапии не сопровождалось снижением содержания дефензинов в роговом слое, что может свидетельствовать о потенциально существующей роли лекарственно индуцированного изменения микробиоты в развитии кожных токсических реакций на фоне противоопухолевой терапии.

В ряде других исследований установлено, что в результате ингибирования EGFR отмечается снижение экспрессии белка плотных контактов клаудина-1 и компонентов врожденной антимикробной защиты кожи (кателицидина LL37, β -дефензина-3, рибонуклеазы-7), что обуславливает высокий риск развития местных вторичных бактериальных, грибковых и вирусных инфекционных процессов [20]. Кроме того, исследование P. Gerber и соавт. продемонстрировало значительное увеличение плотности сапрофита *Demodex folliculorum* в биоптатах кожи пациентов с акнеподобной сыпью [21].

Одним из осложнений акнеподобной сыпи при отсутствии сопроводительного лечения является формирование гнойных чешуйко-корок, которые наиболее часто располагаются в области волосистой части головы и лица. Важно отметить, что чешуйко-корки не всегда являются признаком инфекционного процесса. Тем не менее усиление субъективных симптомов, нарастание тяжести акнеподобной сыпи на фоне терапии может служить косвенным признаком вторичного инфицирования и требует дополнительных лабораторных исследований (бактериологического, и/или микологического, и/или вирусологического) в зависимости от клинической картины. Согласно данным M. Lascouture и соавт. (2014 г.), в 38% наблюдений у пациентов с акнеподобной сыпью имеет место вторичное инфицирование, наиболее часто – бактериальной природы (у 29%), при этом в 22,6% случаев установленным патогеном является золотистый стафилококк (*S. aureus*), а в 5,4% – его метициллинрезистентные штаммы.

При ингибировании EGFR базальных кератиноцитов наблюдается преждевременная дифференцировка клеток с повышением экспрессии маркеров терминальной дифференцировки STAT3 и KRT1. Под воздействием ингибиторов EGFR также активируется апоптоз кератиноцитов, что приводит к истощению пула эпидермальных стволовых клеток. Кроме того, отмечается уменьшение синтеза лорикрина – белка клеточной оболочки корнеоцитов, играющего ключевую роль в поддержании целостности кожного барьера. Указанные изменения приводят к нарушению архитектоники рогового слоя и барьерной функции кожи, что сопровождается увеличением трансэпидермальной потери воды. Ксероз кожи при таргетной терапии ингибиторами EGFR отмечается в 25–50% наблюдений уже в течение 1-го месяца, а через 6 мес развивается у 100% пациентов.

Наиболее тяжелое течение ксероза кожи наблюдают у пациентов, которые ранее получали противоопухолевое лечение цитостатическими препаратами, а также у лиц пожилого возраста и у страдающих атопическим дерматитом. У пациентов, получающих ингибиторы EGFR, данное состояние зачастую сопровождается зудом. Увеличение количества тучных клеток в коже при воздействии ингибиторов также может дополнительно поддерживать зуд. Присоединение вторичной инфекции (*S. aureus*) при ксерозе характеризуется развитием экссудативного кожного процесса с формированием корочек желтого цвета. Реже отмечают вирусные инфекции кожи.

Микробиом кожи и лучевой дерматит

В проспективном исследовании M. Ramadan и соавт. [22] изучали потенциальное влияние микробиома кожи на течение лучевого дерматита. По результатам, *Staphylococcus* spp. был основным родом бактерий как у здоровых лиц, так и у пациентов с лучевым дерматитом. Наибольшее его представительство наблюдали у пациентов с быстрым разрешением лучевого дерматита. При лучевом дерматите также выявлялась *Klebsiella pneumoniae*, при этом наибольшая численность данных микроорганизмов отмечена у пациентов с хроническими язвами и у страдающих сахарным диабетом.

Рис. 1. Папуло-пустулезные высыпания 3-й степени тяжести, ксероз и зуд 2-й степени тяжести по шкале Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v 5.0 на фоне таргетной химиотерапии в режиме De Gramont + панитумумаб.



Авторы отмечают, что при лучевом дерматите микробиом кожи характеризовался гораздо меньшим разнообразием микроорганизмов по сравнению с таковым у здоровых лиц. Более того, установлена корреляция между степенью разнообразия микробного представительства и длительностью течения лучевого дерматита: период разрешения положительно коррелировал с бактериальным разнообразием на различных таксономических уровнях. Полученные результаты могут указывать на защитную роль микробиоты кожи в поддержании эпидермальной целостности, что продемонстрировано ранее на животных моделях [23].

Не менее интересным результатом данного исследования является выявление коллективных корреляций между представителями бактериального сообщества. Авторы отметили высокую частоту сосуществования представителей родов *Pseudomonas*, *Staphylococcus* и *Stenotrophomonas*, особенно при длительном течении лучевого дерматита и наличии хронических язв. В исследованиях, посвященных ассоциации *S. aureus* и *P. aeruginosa* при муковисцидозе, установлено, что коинфекция данными бактериальными агентами ассоциирована с более длительным периодом госпитализации и обострения заболевания. Кроме того, при коинфекции *S. aureus* и *P. aeruginosa* отмечалось ингибирование фагоцитоза с формированием стафилококковой биопленки *P. aeruginosa* [24, 25].

Авторы также отмечали высокую частоту выявления *Stenotrophomonas maltophilia* у пациентов с лучевым дерматитом. Сосуществование данного микроорганизма и *P. aeruginosa* коррелировало с развитием хронических язв при лучевом дерматите. Таким образом, выявленные особенности микробиома кожи на фоне лучевого дерматита могут учитываться при оценке прогноза клинического исхода и при сопроводительном лечении данного нежелательного явления.

Заключение

Таким образом, микробиом кожи, находясь в тесном взаимодействии с иммунной системой, с одной стороны, может быть отражением патологических изменений в эпидермисе на фоне противоопухолевой терапии у онкологических пациентов. С другой стороны, микробиом потенциально способен влиять на воспалительные процессы в коже и вносить свой вклад в патологические изменения, развертывающиеся в рамках кожных токсических реакций. Дальнейшее изучение изменений микробиома кожи

у онкологических пациентов позволит оценить его патогенетическую роль и потенциально обосновать терапевтическую пользу нормализации микробиома у данной категории пациентов.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациент подписал форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Литература/References

- Grice EA, Segre JA. The skin microbiome [Erratum in Nat Rev Microbiol. 2011;9(8):626]. *Nat Rev Microbiol.* 2011;9(4):244-53. DOI:10.1038/nrmicro2537
- Costello EK, Lauber CL, Hamady M, et al. Bacterial community variation in human body habitats across space and time. *Science.* 2009;326(5960):1694-7. DOI:10.1126/science.1177486
- Nakatsuji T, Chiang HJ, Jiang SB, et al. The microbiome extends to subepidermal compartments of normal skin. *Nat Commun.* 2013;4:1431. DOI:10.1038/ncomms2441
- Хлебникова А.Н., Петрунин Д.Д. Физиологическая и патогенетическая роль кожной микробиоты. Алгоритмы лечения дерматозов, осложненных вторичным инфицированием. *Consilium Medicum. Дерматология (Прил.)*. 2016;4:18-25 [Khlebnikova AN, Petrunin DD. Physiological and pathogenic role of cutaneous microbiota. Treatment algorithms of secondary infected dermatoses. *Consilium Medicum. Dermatologia (Suppl.)*. 2016;4:18-25 (in Russian)].
- Мурашкин Н.Н., Епишев Р.В., Иванов Р.А., и др. Инновации в терапевтической коррекции микробиома кожи при atopическом дерматите в детском возрасте. *Вопросы современной педиатрии.* 2022;21(5):352-61 [Murashkin NN, Epshev RV, Ivanov RA, et al. Innovations in Therapeutic Improvement of the Cutaneous Microbiome in Children with Atopic Dermatitis. *Current Pediatrics.* 2022;21(5):352-61 (in Russian)]. DOI:10.15690/vsp.v21i5.2449
- Woo YR, Cho SH, Lee JD, Kim HS. The Human Microbiota and Skin Cancer. *Int J Mol Sci.* 2022;23(3):1813. DOI:10.3390/ijms23031813
- Kehrmann J, Koch F, Zumdieck S, et al. Reduced Staphylococcus Abundance Characterizes the Lesional Microbiome of Actinic Keratosis Patients after Field-Directed Therapies. *Microbiol Spectr.* 2023;11(3):e0440122. DOI:10.1128/spectrum.04401-22
- Kullander J, Forslund O, Dillner J. Staphylococcus aureus and squamous cell carcinoma of the skin. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009;18(2):472-8. DOI:10.1158/1055-9965.EPI-08-0905
- Wood DLA, Lachner N, Tan JM, et al. A natural history of actinic keratosis and cutaneous squamous cell carcinoma microbiomes. *mBio.* 2018;9(5):e01432-18. DOI:10.1128/mBio.01432-18
- Madhusudhan N, Pausan MR, Halwachs B, et al. Molecular profiling of keratinocyte skin tumors links Staphylococcus aureus overabundance and increased human b-defensin-2 expression to growth promotion of squamous cell carcinoma. *Cancers (Basel).* 2020;12(3):541. DOI:10.3390/cancers12030541
- Molina-García M, Malvey J, Granger C, et al. Exposome and Skin. Part 2. The Influential Role of the Exposome, Beyond UVR, in Actinic Keratosis, Bowen's Disease and Squamous Cell Carcinoma: A Proposal. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2022;12(2):361-80. DOI:10.1007/s13555-021-00644-3
- Олисова О.Ю., Грабовская О.В., Тетушкина И.Н., Косоухова О.А. Т-клеточная лимфома кожи: трудности диагностики. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2013;3:4-6 [Olisova OYu, Grabovskaya OV, Tetushkina IN, Kosoukhova OA. T-cell cutaneous lymphoma: diagnostic difficulties. *Russian journal of skin and venereal diseases.* 2013;3:4-6 (in Russian)].
- Salava A, Deptula P, Lyyski A, et al. Skin Microbiome in Cutaneous T-Cell Lymphoma by 16S and Whole-Genome Shotgun Sequencing. *J Invest Dermatol.* 2020;140(11):2304-8.e7. DOI:10.1016/j.jid.2020.03.951
- Harkins CP, MacGibeny MA, Thompson K, et al. Cutaneous T-Cell Lymphoma Skin Microbiome Is Characterized by Shifts in Certain Commensal Bacteria but Not Viruses when Compared with Healthy Controls. *J Invest Dermatol.* 2021;141(6):1604-8. DOI:10.1016/j.jid.2020.10.021
- Mírázek J, Mekadim C, Kučerová P, et al. Melanoma-related changes in skin microbiome. *Folia Microbiol (Praha).* 2019;64(3):435-42. DOI:10.1007/s12223-018-00670-3
- Gopalakrishnan V, Spencer CN, Nezi L, et al. Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients. *Science.* 2018;359(6371):97-103. DOI:10.1126/science.aan4236
- Полонская А.С., Шатохина Е.А., Круглова Л.С. Дерматологические нежелательные явления ингибиторов рецептора эпидермального фактора роста: современный взгляд на междисциплинарную проблему. *Опухоли головы и шеи.* 2021;11(4):97-109 [Polonskaia AS, Shatokhina EA, Kruglova LS. Dermatologic adverse events associated with epidermal growth factor receptor inhibitors: current concepts of interdisciplinary problem. *Head and Neck Tumors (HNT).* 2021;11(4):97-109 (in Russian)]. DOI:10.17650/2222-1468-2021-11-4-97-109
- Миченко А.В., Круглова Л.С., Шатохина Е.А., и др. Дерматологическая токсичность ингибиторов EGFR: патогенетическое обоснование и алгоритм коррекции акнеподобной сыпи. *Онкогематология.* 2021;16(4):50-8 [Michenko AV, Kruglova LS, Shatokhina EA. Dermatological toxicity of EGFR inhibitors: pathogenetic rationale and an algorithm for acne-like rash correction. *Onkogematologiya = Oncohematology.* 2021;16(4):50-8 (in Russian)]. DOI:10.17650/1818-8346-2021-16-4-50-58
- Ommori R, Nakamura Y, Miyagawa F, et al. Reduced induction of human β -defensins is involved in the pathological mechanism of cutaneous adverse effects caused by epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies. *Clin Exp Dermatol.* 2020;45(8):1055-8. DOI:10.1111/ced.14311
- Jia Z, Bao K, Wei P, et al. EGFR activation-induced decreases in claudin1 promote MUC5AC expression and exacerbate asthma in mice. *Mucosal Immunol.* 2021;14(1):125-34. DOI:10.1038/s41385-020-0272-z
- Gerber PA, Kukova G, Buhren BA, Homey B. Density of Demodex folliculorum in patients receiving epidermal growth factor receptor inhibitors. *Dermatology.* 2011;222(2):144-7. DOI:10.1159/000323001
- Ramadan M, Hetta HF, Saleh MM, et al. Alterations in skin microbiome mediated by radiotherapy and their potential roles in the prognosis of radiotherapy-induced dermatitis: a pilot study. *Sci Rep.* 2021;11(1):5179. DOI:10.1038/s41598-021-84529-7
- Zhang M, Jiang Z, Li D, et al. Oral antibiotic treatment induces skin microbiota dysbiosis and influences wound healing. *Microb Ecol.* 2015;69(2):415-21. DOI:10.1007/s0024-8-014-0504-4
- Briaud P, Bastien S, Camus L, et al. Impact of coexistence phenotype between Staphylococcus aureus and Pseudomonas aeruginosa isolates on clinical outcomes among cystic fibrosis patients. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;10:266. DOI:10.3389/fcimb.2020.00266
- Armbruster CR, Wolter DJ, Mishra M, et al. Staphylococcus aureus Protein A mediates interspecies interactions at the cell surface of Pseudomonas aeruginosa. *mBio.* 2016;7(3):e00538-16. DOI:10.1128/mBio.00538-16

Статья поступила в редакцию / The article received: 31.05.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 08.09.2023



OMNIDOCTOR.RU