

DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s1-53-63

Цитирование: Кретьова К. А., Маркина В. А., Новиков С. С., Сергеева И. Г., Филипенко М. Л., Сидоров С. В. Влияние микробиоты кожи на дерматологические реакции при проведении химиотерапии. Материалы конгресса. Злокачественные опухоли, 2023 (том 13), #3s1, стр. 53–63.

ВЛИЯНИЕ МИКРОБИОТЫ КОЖИ НА ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ХИМИОТЕРАПИИ

К.А. Кретьова¹, В.А. Маркина¹, С.С. Новиков¹, И.Г. Сергеева¹, М.Л. Филипенко³, С.В. Сидоров^{1,2}

¹ ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», Новосибирск, Россия

² ГБУЗ Новосибирской области «Городская клиническая больница № 1», Новосибирск, Россия

³ Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск, Россия

Для корреспонденции: kamilla.armanovna@bk.ru

В настоящее время микробиому уделяется все больше внимания. Проводились и проводятся до сих пор множество исследований по влиянию микробиома человека на возникновение, течение различных заболеваний. В настоящее время существует теория, о влиянии микробиоты кожи на возникновение кожной токсичности у онкологических больных.

При проведении лекарственной терапии онкологических больных существуют различные нежелательные реакции, которые могут влиять на частоту и длительность проведения лечения. К наименее изученным можно отнести дерматологические реакции.

Индукцированной химиотерапией повреждение клеток изменяет микробную среду. Но до сих пор в этой области существует пробел в знаниях о механизме дисбиоза микробиоты кожи, приводящей к кожной токсичности.

Понимание микробиоты кожи и его связи с кожной токсичностью, связанной с химиотерапией, может помочь в развитии стратегического планирования и терапевтического вмешательства, повышающие качество жизни пациентов.

Ключевые слова: микробиом, рак молочной железы, кожная токсичность, химиотерапия.

АКТУАЛЬНОСТЬ

В современном мире рак молочной железы является наиболее часто встречающимся раком у женщин, и его заболеваемость значительно увеличивается с возрастом [105, 48, 26, 73]. Согласно последнему отчету Международного агентства по исследованию рака при Всемирной организации здравоохранения, рак молочной железы является пятой по значимости причиной смертности от злокачественных новообразований [91]. В России рак молочной железы является ведущей онкологической патологией (на его долю приходится 22,1% всех случаев рака) и занимает наибольший удельный вес (15,8%) в структуре смертности у женского населения [10]. Прогнозируется, что число случаев рака молочной железы будет продолжать расти, учитывая старение населения [28]. При этом за последние годы ведение пациентов с раком молочной железы существенно продвинулось вперед, в частности за счет повышения эффективности системной лекарственной терапии.

Хорошо известно, что современные противораковые препараты улучшают результаты лечения пациентов, однако эти лекарства связаны с различными видами неже-

лательных реакций. Так, химиотерапия влияет не только на раковые клетки, но и на все остальные клетки организма [8, 18]. В частности, наиболее подвержены цитотоксическому эффекту химиотерапии клетки с высокой скоростью деления, такие как: клетки волосяных фолликулов, костного мозга, клетки пищеварительного тракта, репродуктивной системы [87, 32, 71, 23]. Таким образом, системная лекарственная терапия оказывает ряд серьезных нежелательных явлений на организм.

Недооценка побочных реакций приводит к отсутствию корректировки дозы, когда это необходимо, что может воспроизвести или усилить осложнения, возникшие в предыдущем цикле терапии [75, 65]. Более того, побочные реакции, сохраняющиеся во время курсов химиотерапии, могут серьезно повлиять на качество жизни онкологического больного за счет изменения метаболического баланса, снижения умственной работоспособности, ухудшения самообслуживания и функциональных возможностей и увеличить риск отмены химиотерапевтического лечения [77, 31].

В стандартной клинической практике нежелательные явления при проведении системной лекарственной тера-

пии больным раком молочной железы часто игнорируются как пациентами, так и медицинским персоналом. В частности, по данным ряда авторов [102, 72, 42, 76] медицинские работники недооценивают частоту токсичности, связанной с химиотерапией. Кроме того, предположение пациента о том, что токсичность неизбежна и является неотъемлемой частью лечения, представляет сбор данных о нежелательных реакциях необъективным.

Таким образом, важно знать, протоколировать и прогнозировать нежелательные реакции, связанные с каждым химиотерапевтическим препаратом. В связи с этим актуальным является выявление маркеров нежелательных явлений при проведении системной лекарственной терапии больным раком молочной железы. Одним из таких маркеров может стать микробиота кожи.

На сегодняшний день известно, что при проведении системной лекарственной терапии больным раком молочной железы отмечаются изменения в разнообразии и численности микробиома кожи, включая снижение разнообразия микробиоты, увеличение соотношения протеобактерий/фирмикутов и более высокую численность патогенного золотистого стафилококка [90]. Более того, благодаря связям между процессами воспаления и кожными микробами, современные теории предполагают роль дисбиоза микробиоты кожи в развитии кожной токсичности при проведении химиотерапии.

Таким образом, актуальным становится поиск взаимосвязи между побочными реакциями, связанными с химиотерапией, и микробиоты кожи пациента.

ВИДЫ ТЕРАПИИ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Лечение рака молочной железы включает три основных метода: хирургическое вмешательство, лучевую терапию и медикаментозную терапию [85]. В разных учреждениях и странах используется различные протоколы. Однако, согласно сравнению 17 руководств по клинической практике, используемых в США, Канаде, Австралии, Великобритании и Германии, между этими протоколами имеются лишь незначительные различия [22]. Органосохраняющая операция является стандартной рекомендацией. Лучевая терапия после органосохраняющей операции рекомендуется во всех руководствах, в то время как определение случаев высокого риска, требующих лучевой терапии после мастэктомии, противоречиво [108].

Лекарственная терапия, используемая при раке молочной железы, классически подразделяется на следующие категории: 1) гормональная терапия, 2) таргетная терапия, 3) иммунотерапия, и 4) химиотерапия [33, 107, 59, 67]. Различные комбинации этих классов препаратов назначаются в виде адъювантных или неоадъювантных схем. Адъювантная терапия следует за первичным хирургическим лечением и лучевой терапией или без нее, чтобы снизить риск отдаленного рецидива, и этот подход,

как было доказано, улучшает результаты и показатели выживаемости [36, 97, 57]. Напротив, неоадъювантные схемы применяются перед операцией, чтобы уменьшить размер или понизить стадию опухоли в случаях местнораспространенной или большой опухоли [64, 95, 89], а также чтобы перевести в операбельное состояние отечно-инфильтративные формы рака молочной железы [20].

После установления диагноза рака молочной железы оценивается стадия заболевания, которая определяет показания к предоперационной (неоадъювантной) системной терапии. Подтвержденный рак молочной железы IV стадии лечат только системной терапией, если нет показаний к паллиативной резекции первичной опухоли. Полихимиотерапия показана при неметастатическом раке молочной железы пациентам с отечно-инфильтративной формой заболевания, при фиксации опухоли к грудной стенке, обширном поражении кожи с изъязвлением или сателлитными кожными узелками, подмышечной лимфаденопатии, лимфедеме ипсилатеральной верхней конечности. В этих случаях системная терапия назначается в качестве первоначального лечения для уменьшения объема опухоли и переводит около 80% пациентов в операбельное состояние [74].

Предоперационная системная терапия показана для уменьшения объема опухоли в молочной железе, что позволяет выполнить органосохраняющую операцию.

ВИДЫ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ

К нежелательным реакциям при проведении лекарственной терапии относят: дозозависимые, аллергические, идиосинкразические.

Аллергические реакции на цитостатики или гормоны не зависят от дозы и развиваются, когда иммунная система организма отвечает неадекватной реакцией на лекарственный препарат.

Идиосинкразические побочные реакции на лекарства возникают редко и непредсказуемо. Подобные реакции часто появляются при приеме новых препаратов, поскольку те не были полностью исследованы. Примеры таких побочных реакций на лекарства включают сыпь, желтуху, анемию. Эти реакции, как правило, более серьезные, но обычно возникают у очень небольшого числа людей.

Нежелательные реакции химиотерапевтических препаратов имеют различную частоту и интенсивность в зависимости от используемых препаратов и могут быть разделены на негематологические, которые включают желудочно-кишечную, легочную, сердечную, печеночную, неврологическую, почечную и дерматологическую токсичность, репродуктивные нарушения, метаболические нарушения, аллергические реакции; и гематологические, которые включают лейкопению, анемию, тромбоцитопению и фебрильную нейтропению [54, 29, 82, 106].

ТИПЫ КОЖНОЙ ТОКСИЧНОСТИ

Лечение рака может привести к широкому спектру кожной токсичности, поражающей кожу, слизистые оболочки полости рта и желудочно-кишечного тракта, волосы и ногти [3, 2, 15]. Некоторые из наиболее широко используемых химиотерапевтических препаратов, например: капецитабин [12, 19, 5], таксанс [17, 13] и доксорубицин липосомальный [4, 6, 14], вызывают значительные кожные реакции. Частота и тяжесть этих проявлений токсичности являются основными причинами использования более низких начальных доз, например, капецитабина, что снижает эффективность лечения.

Наиболее распространенная дерматологическая токсичность у пациентов раком молочной железы, отмеченная в исследовании Аноор Т.М. et al. [24], касалась волос в форме алопеции, вызванной химиотерапией (анагенной алопеции) в 93,6%, за ней следовала токсичность для кожи с генерализованным ксерозом в 92%, токсичность для ногтей в 34%, токсичность для слизистой оболочки в 26% случаях. Наиболее распространенным химиотерапевтическим агентом, который часто вызывал кожную токсичность у пациентов, был доцетаксел, за которым следовали паклитаксел, капецитабин, доксорубицин, эпирубицин, циклофосфамид, 5-флуороурацил и таргетные препараты, такие как лапатиниб, эверолимус и тамоксифен.

Ксероз (сухость кожи, вызванная нарушениями гидролипидного баланса) и зуд также являются широко распространенными побочными эффектами системной терапии. Причина этих симптомов не всегда связана с приемом лекарств, ксеротизация кожи распространена и у здоровых людей, особенно у пожилых. Зуд может возникать с видимыми изменениями кожи или без них; в большинстве случаев видимых повреждений кожи, кроме ксероза, нет [25]. Ксероз и зуд наиболее распространены при терапии ингибиторами EGFR, что может быть связано с ингибированием EGFR в кератиноцитах и себостазом (уменьшенная продукция кожного сала) [80]. Возможные изменения кожи включают ссадины от расчесов или пруриго (папулезные, папуловезикулезные, узловатые высыпания, сопровождающиеся сильным зудом). Ксероз может сопровождаться шелушением кожи или появлением трещин. В клинически сложных случаях следует провести дерматологическое обследование, чтобы исключить другие основные причины, например, буллезный пемфигоид.

При применении ингибиторов EGFR и MEK угревидная папулопустулезная экзантема является частым и ожидаемым побочным эффектом. Акнеформные высыпания (высыпания, сходные с высыпаниями при угревой болезни, но имеющие в основе другие этиопатогенетические механизмы) обычно распространяются по себорейным участкам кожи, включая лицо, шею и верхнюю часть туловища. Они могут усугубляться при воздействии солнечного света. В целом это нежелательное явление развивается у 40–90% пациентов, причем чаще у пациентов в возрасте до 50 лет [27]; чаще всего встречается у пациентов, получавших

цетуксимаб и панитумумаб (70–90%), лапатиниб (28–45%) и афатиниб (16%) [86, 109]. У 57% пациентов, получающих ингибиторы MEK, развивается угревая сыпь [56]. Напротив, экзантемы, вызванные ингибиторами BRAF (вемурафениб, дабрафениб), в основном макулопапулезные и встречаются у 14–40% пациентов, если лечение сочетается с ингибиторами MEK (траметиниб, селуметиниб) [51]. Они зависят от дозы и могут усугубляться ультрафиолетовым светом.

Ладонно-подошвенный синдром определяется болезненными эритематозными ладонно-подошвенными поражениями. Считается, что это совокупность заболеваний различного патогенеза, приводящих к гетерогенным клиническим проявлениям. В настоящее время этот синдром разделяют на 2 типа: тип 1-часто встречается при химиотерапии и может возникать рано (на 1–21 день) при терапии высокими дозами препаратов или более поздний период (через несколько месяцев) при терапии низкими дозами. Патогенетически симптомы объясняют выделением препарата с потом. Чаще всего ладонно-подошвенный синдром встречается при применении аналогов пиримидина (например, 5-фторурацила (5-ФУ), капецитабина, цитарабина), таксанов (например, доцетаксела) и антрациклинов (например, доксорубицина). Степень выраженности нежелательных явлений коррелирует с дозой и комбинацией препаратов [60]. Ладонно-подошвенный синдром 1-го типа обычно проявляется болезненной буллезной эритемой, отеком и шелушением.

Ладонно-подошвенный синдром 2-го типа часто встречается при таргетной терапии, в основном при применении мультикиназных ингибиторов, а также ингибиторов BRAF, с наибольшей частотой при применении сорафениба (до 48%) и сунитиниба (до 36%) [68]. Поражения обычно представляют собой мозолеподобные гиперкератозы или буллы, которые могут сопровождаться эритематозным ореолом. Поражения более локализованы, особенно в областях, подвергающихся механическому давлению.

Токсичное воздействие на ногтевые пластины, связанно с системной терапией и может проявляться в различных формах как при химиотерапии, так и при таргетной терапии. Чаще всего поражения ногтей возникают при применении таксанов и терапии, направленной на EGFR [92]. Разные схемы лечения вызывают разнообразные типы токсичности для ногтей: от меланонихии (накопление пигмента меланина в ногтевой пластине) до лейконихии (белые пятна на ногтях) и онихолизиса (отслоение дистальной части ногтевой пластинки от подлежащего ложа). Циклофосфамид, например, вызывает типичное диффузное черное проксимальное и продольное обесцвечивание, доксорубицин вызывает чередующиеся полосы коричневых и белых линий, а таксанс могут привести к оранжевому обесцвечиванию, вызванному кровоизлияниями. Типичные белые линии вызваны доксорубицином, циклофосфамидом и винкристином и представляют каждый цикл химиотерапии. Особенно при применении таксанов часто встречается онихолизис.

Различные виды химиотерапии, а также антагонисты EGFR вызывают околоногтевые поражения, в основном

паронихию. Онихолизис, околоногтевые поражения, онихохорексис, гематомы, абсцессы или подногтевые гранулемы могут сопровождаться болью, особенно при механическом давлении. После прекращения лечения ожидается возобновление роста ногтя, однако это может сопровождаться сохраняющимися деформациями или дизестезией.

В проспективном исследовании Hong J. et al. [62] при применении доцетаксела частота токсичности для ногтей составила 26%.

Алопеция является наиболее распространенным побочным эффектом химиотерапии (и некоторых таргетных препаратов). Высокая частота алопеции наблюдается при применении паклитаксела (более 80%), доксорубицина (60–100%) и циклофосфида (более 60%). Наиболее часто выпадение волос наблюдается при полихимиотерапии [104]. Мета-анализ таргетной терапии показал, что алопеция встречается 15% случаев, при этом самая высокая частота встречаемости наблюдается при терапии висмодегибом (57%), который часто приводит к полной потере волос. Однако риск алопеции при таргетной терапии ниже, чем при химиотерапии [30].

Мукозит полости рта также является частым побочным эффектом химиотерапии. Патогенез мукозита представляет собой сложный механизм повреждения ДНК, активацию провоспалительных цитокинов и ферментов, апоптоз, изъязвление, а также вторичную инфекцию [21]. При химиотерапии частота возникновения мукозита увеличивается при сочетании различных цитостатических препаратов. Самые высокие показатели зарегистрированы для антрациклинов + доцетаксела + 5-ФУ (66%), доцетаксела + 5-ФУ (46%) и доцетаксела + 5-ФУ + препаратов платины (43%). Для большинства других комбинаций, а также большинства монотерапий частота составляет 10–20% [100]. Известно, что отсутствие ухода за полостью рта, ксеростомия (сухость в ротовой полости, вызванная сниженным выделением слюны), генетические факторы, почечная/печеночная недостаточность и предшествующая противоопухолевая терапия области головы и шеи повышают риск развития мукозита [21]. Симптомы могут проявляться от безболезненной эритемы до изъязвлений, кровотечений и болей. Мукозит чаще всего поражает внутреннюю поверхность губ и щек, боковую и вентральную часть языка и мягкое небо. Серьезной проблемой может быть грибковая суперинфекция, а также более высокая частота фебрильной нейтропении, которая может возникать одновременно [93].

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ХИМИОТЕРАПИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

На сегодняшний день выделено большое количество видов нежелательных реакций при проведении лекарственной терапии рака молочной железы. Одно из наиболее подробных описаний нежелательных реакций представлено в работе

Assi S. et al. (2021 год) [25], в которой авторы проанализировали 110 исследований по лечению рака молочной железы на девяти дискуссионных онлайн-форумах с применением контент-анализа.

Результаты исследования Assi S. et al. [25] показали, что у пациентов при системном лечении рака молочной железы возникают многочисленные нежелательные реакции, связанные с нарушением различных систем организма. Среди нежелательных реакций со стороны нервной системы авторы выделили: невралгию, утомляемость, изменение или потерю вкуса, головокружение, потерю памяти, бессонницу, головную боль, потерю аппетита, беспокойство, сухость в ротовой полости, боль в животе и кишечнике, гипотермию, лихорадку, слабость и перепады настроения. Наиболее распространенными категориями являются невралгия, утомляемость, изменение вкуса, головокружение и потеря памяти.

Нейропатия в основном связана с применением адриамицина/циклофосфида (АС) или паклитаксела, однако встречалась и при использовании других схем, включая фторурацил/эпирубицин/циклофосфамид (ФЕС), доцетаксел и доцетаксел/циклофосфамид (ТС). Проявляются нежелательные явления онемением кончиков пальцев, онемением или покалыванием в ступнях, ногах ниже колена, пальцах ног, лице. Нейропатия уменьшается или прекращается сразу после завершения лечения, либо через четыре-пять недель после завершения.

Усталость была связана с применением схем АС, ФЕС, паклитаксела, доцетаксела и ТС, рассматривается как кумулятивная на протяжении всего лечения, а интенсивность утомления варьировала в зависимости от режима лечения.

Изменение вкуса и потеря вкуса были связаны с применением схем АС, эпирубицина/циклофосфида (ЕС), ФЕС, паклитаксела, доцетаксела и ТС. Изменение вкуса наблюдалось на 3–5 день каждого цикла, а вкусовые рецепторы возвращались в нормальное состояние через 24 часа после окончания каждой инфузии. В некоторых случаях изменение вкуса сохранялось до трех дней.

Головокружение отмечено на препараты, входящие в схемы ЕС, ФЕС, либо на паклитаксел и доцетаксел. Головокружение возникало в горизонтальном положении и при ходьбе. Кроме того, некоторые пациенты сообщают о потере памяти, связанной с применением АС, ЕС, ФЕС, паклитаксела, доцетаксела и ТС.

Бессонница, головная боль и потеря аппетита возникали при приеме адриамицина (А), АС, ФЕС, паклитаксела и доцетаксела. Более выраженная бессонница отмечена при приеме паклитаксела, чем при применении других препаратов. Головные боли были связаны с недостатком сна и продолжались до 4 часов.

Тревога, сухость во рту и боль в животе были связаны с применением ФЕС, АС и паклитаксела. Пациенты также сообщали о сухости во рту, которая сохранялась до 8 месяцев после химиотерапии.

Гипотермия, лихорадка, слабость и перепады настроения были менее частыми нежелательными эффектами, с которыми сталкивались пациенты, принимавшие АС, ФЕС и паклитаксел.

При анализе иммунной токсичности Assi S. et al. [25] выделили три категории, включая алопецию, истончение волос и аллергические реакции. Алопеция была самой распространенной нежелательной реакцией. Она включала выпадение волос на голове, выпадение бровей и ресниц. Выпадение волос наблюдалось в различные промежутки времени во время лечения: в течение 14, 16 или 21 дня. Наиболее часто алопеция отмечена с введением препаратов, входящих в схемы FEC, AC, A, EC, TC, паклитаксел, доцетаксел.

У некоторых пациентов наблюдается истончение волос вместо алопеции (FEC, паклитаксел и доцетаксел).

Аллергические реакции были связаны с AC, паклитакселом или доцетакселом. Во время инфузии возникали аллергические реакции на лице на паклитаксел.

Среди нежелательных реакций со стороны скелетно-мышечной системы можно выделить: миалгию, боль в суставах, боль в костях. Однако боль облегчалась приемом ибупрофена, парацетамола или лоратадина и прекращалась в течение нескольких месяцев после завершения лечения.

Также наблюдаются некоторые инфекционные нежелательные реакции: язвы во рту, гриппоподобные симптомы, молочница. Гриппоподобные симптомы включали высокую температуру, боли в теле, слабость, выделения из носа, кашель.

Сердечно-сосудистая токсичность включала: задержку жидкости, низкое количество эритроцитов, боль в груди, кардиомиопатию, застойную сердечную недостаточность и гипертонию.

Эндокринная токсичность включает три категории: слезотечение, увеличение и потеря веса. Слезотечение, связанное с применением доцетаксела, продолжалось в течение семи лет после завершения химиотерапии. Пациенты набирали вес до 9 кг на паклитакселе [25].

Некоторые пациенты также столкнулись с потерей слуха, изменением обоняния и кровотечением из носа. Респираторная токсичность проявлялась проблемами с дыханием, связанными с применением схем химиотерапии: AC и паклитакселом. При глубоком вдохе возникает постоянный кашель. Кашель контролировался антигистаминными препаратами и исчезал к концу химиотерапии.

Кожная токсичность, как правило, представлена сухостью кожи, сыпью, ладонно-подошвенным синдромом. Также наблюдаются кожный зуд и покраснение кожи. Кожная сыпь встречается на лице (красный цвет), тыльной стороне кистей и пальцах. Помимо этого, пациенты сталкиваются с потерей ногтей на руках и ногах. При этом ногти отрастают через шесть месяцев после химиотерапии.

СОСТОЯНИЕ МИКРОБИОТЫ КОЖИ ЗДОРОВОГО ЧЕЛОВЕКА

Кожа является крупнейшим органом человеческого тела и населена весьма разнообразными микробными сообществами, называемыми микробиотой [103, 98, 52]. Взаимодействуя посредством мутуалистических (взаим-

оупользительство) или комменсальных (один из партнеров системы возлагает на другого регуляцию своих отношений с внешней средой, но не вступает с ним в тесные взаимоотношения) взаимодействий с клетками-хозяевами, микробиота кожи способствует защитным и иммунным реакциям, ингибирует колонизацию и инфекцию условно-патогенными или патогенными организмами, а также способствует восстановлению тканей и барьерным функциям [37, 88, 111]. Кроме того, микробы, обитающие в коже, способствуют установлению кожного гомеостаза и могут модулировать воспалительные реакции или запускать патогенность в зависимости от состояния хозяина [38, 49, 44]. Взаимоотношения между микробными сообществами и хозяином необходимы для установления хорошо контролируемого и тонкого баланса, необходимого для здоровой кожи [39].

В микроскопическом масштабе кожа обеспечивает микроаэрофильную среду для облигатных и факультативных анаэробов. Кожное сало, выделяемое сальными железами, является источником липидов, которые микроорганизмы используют в качестве источника питательных веществ. Например, *Cutibacterium acnes* (была реклассифицирована из *P. acnes*) вырабатывает липазы, которые расщепляют липиды кожного сала, что позволяет ей использовать полученные жирные кислоты в качестве питательных веществ [47, 43]. Эти жирные кислоты также подкисляют поверхность кожи, тем самым создавая среду, препятствующую колонизации экзогенными микроорганизмами. Другие питательные вещества, доступные на коже, включают соли, выделяемые потовыми (экринными и апокринными) железами, а также клеточный мусор, богатый белками и липидами, образующийся в результате шелушения или отслаивания ороговевшего слоя эпидермиса в результате процесса терминальной дифференцировки. Хотя поверхность кожи, за некоторыми заметными исключениями, в основном высушена, липиды, соли и клеточный мусор обеспечивают достаточное количество питательных веществ для выживания микроорганизмов [94, 63, 81, 53].

Исследование 20 различных анатомических участков кожи выявило уникальные различия в микробном составе, возникающие на разных участках тела [55]. Сальные участки кожи обогащены *Cutibacterium*, в то время как *Corynebacterium* локализовались во влажных участках [52]. Кроме того, *Corynebacterium* и различные штаммы *Streptococcus* были обнаружены в сухих областях (например, ягодицах, предплечье) [34, 52]. В целом, виды стафилококков преобладали повсюду, что соответствует культуральным оценкам микробиоты кожи.

Секвенирование ампликонов генов рибосомальной РНК грибов показало, что *Malassezia* является основным представителем грибковой микробиоты на большинстве участков тела [50]. Единственным исключением были ступни, на которых обитало большее разнообразие видов грибов.

Среди вирусов в здоровой коже доминируют бактериофаги [58]. Эукариотические вирусы, особенно вирусы

папилломы человека (ВПЧ), по-видимому, в некоторой степени контролируются с помощью иммунного надзора, поскольку ВПЧ распространяются и доминируют в вирусе кожи у пациентов с первичными иммунодефицитами [101, 84].

Необходимо отметить, что микробиота остается динамичной на протяжении всей жизни человека. Так, сразу после рождения кожа плода заселяется окружающими микроорганизмами [16, 7, 83, 35].

Хотя было обнаружено, что микробный состав кожи здоровых людей остается в значительной степени стабильным с течением времени в зрелом возрасте [79], возрастные физиологические изменения, в частности изменения секреции кожного сала и иммунной функции, а также снижение потоотделения, могут влиять на микробиом кожи пожилых людей [96]. Кожные микробные сообщества также могут различаться в зависимости от расовой и этнической принадлежности [69, 78]. Тем не менее, было обнаружено, что наиболее разительные различия в составе бактерий по-прежнему зависят от места тела, на что влияют их различные физиологические характеристики [69].

Ying S. et al. [110] сообщили о половых различиях среди пожилых людей: было обнаружено, что видовое богатство у пожилых мужчин ниже, чем у пожилых женщин, а также было показано, что женщины демонстрируют большую внутригрупповую изменчивость, чем мужчины. В частности, было обнаружено, что численность *Cutibacterium* выше у пожилых мужчин, чем у женщин, особенно на переносице и тыльной стороне рук, вероятно, из-за наличия у мужчин относительно большего количества терминальных волосяных фолликулов, включая сальные железы. Было высказано предположение, что эти половые различия в основном связаны с физиологическими различиями между микроокружением кожи мужчин и женщин, такими как гормоны, обмен веществ, скорость потоотделения, содержание липидов и pH, но также могут быть связаны с использованием косметики или воздействием солнца.

Сравнение микробиомов кожи на четырех участках кожи у молодых (до 40 лет) и пожилых (от 60 лет) здоровых японских женщин показало, что видовое богатство бактерий было выше в последней группе для всех протестированных участков кожи [96]. Действительно, у пожилых людей наблюдалось общее более низкое содержание актинобактерий (преобладающий род *Cutibacterium*) с одновременным увеличением других типов (*Firmicutes*, *Bacteroidetes* и *Proteobacteria*) в различных пропорциях в зависимости от участка кожи. Уменьшение количества *Cutibacterium* может быть связано с уменьшением секреции кожного сала, наблюдаемым при старении кожи, поскольку этот вид более липофилен. Напротив, *Corynebacterium* (*Actinobacteria*), *Acinetobacter* (*Proteobacteria*), *Streptococcus* (*Firmicutes*) и *Prevotella* (*Bacteroidetes*) были более распространены у пожилых женщин, чем у их более молодых сверстниц. Наиболее яркие изменения в бактериальной структуре между возрастными группами наблюдались в микробиомах предплечий и кожи головы.

ИЗМЕНЕНИЕ МИКРОБИОТЫ КОЖИ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ХИМИОТЕРАПИИ

Согласно данным Richardson B.N. et al. [90] при проведении химиотерапии отмечаются изменения в разнообразии и численности микробиоты кожи, включая снижение ее разнообразия, увеличение соотношения протеобактерий/фирмикутов и более высокую численность патогенного золотистого стафилококка.

Схожие данные можно обнаружить и в работе Алоян С.А. [1]. Так, у женщин с раком молочной железы до начала лечения на коже предплечья высевались ассоциации стафилококков 2–3 видов, а на коже молочных желез определялись не более 3 видов стафилококка и 2–3 видов микрококка. Гемолитические штаммы составляли 20–40% от общего количества выделяемых микроорганизмов. После первого курса химиотерапии у больных раком молочной железы разнообразие видов сократилось за счет грибов, а множественность ассоциаций выделяемых микроорганизмов существенно не изменилась. Регистрировалось увеличение доли гемолитических штаммов до 50%. После второго курса химиотерапии доминирующее положение в кожном микробиоценозе занимали стафилококки. При этом доля гемолитических штаммов достигла 50–61%.

Жданова О.С. и соавт. [9] отмечают, что после первого и второго курсов химиотерапии у женщин с раком молочной железы наблюдается снижение общего микробного числа кожи и мнимое увеличение бактерицидной активности кожи. Подобные изменения авторы связывают с высокой чувствительностью представителей дермальной микрофлоры к адриабластину.

Кетова М.Н. и соавт. [11] обнаружили, что в процессе химиотерапии микробный состав кожи больных раком молочной железы значительно изменяется в сторону преобладания условно-патогенных микроорганизмов. Кроме того, возрастал процент бактерий, имеющих признаки вирулентности.

ВОЗМОЖНОЕ ВЛИЯНИЕ МИКРОБИОТЫ КОЖИ НА ВОЗНИКНОВЕНИЕ ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ХИМИОТЕРАПИИ

Благодаря связям между процессами воспаления и кожными микробами, а также вирусным связям с онкологическими заболеваниями, современные теории предполагают роль дисбиоза микробиоты кожи в развитии рака и кожной токсичности при проведении химиотерапии [90]. Однако до сих пор существует пробел в знаниях относительно биологического механизма, приводящего к кожной токсичности, вызванной химиотерапией, такой как алопеция и ладонно-подошвенный синдром. Тем не менее, можно провести некоторую экстраполяцию на основе химико-микробного взаимодействия. Так, было показано, что биотрансформация многих соединений зависит от микробных

ферментов, что может привести к различным последствиям для здоровья хозяина в результате изменений в микробиоме. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что такой метаболизм химических веществ ферментами микробиоты может влиять на токсичность этого химического вещества для хозяина.

Как отмечают Koontz J.M. et al., химико-микробные взаимодействия можно разделить на два типа: модуляция токсичности веществ микробиомом (МТМ) и токсическая модуляция самого микробиома (ТММ) [66]. МТМ означает трансформацию химического вещества микробными ферментами с целью модификации химического вещества таким образом, чтобы сделать его более или менее токсичным.

Первый механизм, с помощью которого можно повлиять на токсичность, — это ферментативная модификация соединения до более или менее токсичной формы. Изменение биодоступности соединения является вторым механизмом, с помощью которого микробиом может влиять на токсичность, делая токсин более или менее доступным для организма хозяина. Третий механизм, с помощью которого микробиом может влиять на токсичность, — это вмешательство в механизмы детоксикации хозяина [40].

Большинство опубликованных работ по модуляции ксенобиотиков микробиомом человека, посвящено метаболизму фармацевтических препаратов в кишечнике. К примеру, ацетаминофен [41], хлорамфеникол [61], индометацин [99] превращаются микробами в метаболиты с повышенной токсичностью.

ТММ — это изменение микробиоты, возникающее в результате химического воздействия. Эти изменения охватывают широкий спектр эффектов и могут воздействовать на регуляцию микробных генов, ингибирование определенного фермента и гибель микробов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На коже человека обитают миллионы бактерий, грибов и вирусов. Эти микробы играют решающую роль в иммунологических и физиологических функциях кожи, а также в развитии кожных заболеваний, в том числе кожной токсичности, когда нарушается баланс между комменсалами и патогенами. Поэтому понимание влияния микробиоты кожи на возникновение дерматологических реакций при проведении химиотерапии может помочь в разработке терапевтических препаратов, которые улучшат качество лечения и жизни пациентов, без нарушения сроков лечения цитостатиками рака молочной железы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алоян С. А. Влияние противоопухолевой терапии на микрофлору человека. *Молодежь, наука, медицина*. 2022. С. 76–79.
2. Артамонова Е. В. Панитумумаб в терапии метастатического колоректального рака: данные клинических исследований, проблема кожной токсичности. *Современная онкология*. 2010. Т. 12. №. 3. С. 65.
3. Артамонова Е. В. Цетуксимаб в терапии метастатического рака толстой кишки: кожная токсичность и пути решения проблемы. *Тазовая хирургия и онкология*. 2011. №. 3. С. 21–28.
4. Багдасарян АА, Ших ЕВ. Ассоциация полиморфизма C3435T и риска развития неблагоприятных реакций при фармакотерапии доксорубицином у пациентов с раком молочной железы. *Pharmacogenetics and Pharmacogenomics [Internet]*. 2023 Apr 3; (2) : 7–8. <http://dx.doi.org/10.37489/2588-0527-2022-2-7-8>.
5. Багирова А. А. и др. Современные аспекты дерматологии, связанные с побочными действиями таргетных препаратов у больных с онкопатологией. *Проблемы современной медицины: актуальные вопросы*. 2015. С. 74–78.
6. Базиков И. А. Сравнительная оценка острой токсичности доксорубицина и его ниосомальной формы. *Медицинский вестник северного Кавказа*. 2015. Т. 10. №. 4 (38). С. 403–406.
7. Гончар Н. В. Человек и его микробиота: причины и следствия изменений взаимоотношений (взгляд на проблему). *Вопросы детской диетологии*. 2015. Т. 13. №. 5. С. 45–54.
8. Гуляева С. В. Побочные эффекты противоопухолевой химиотерапии. *Международный студенческий научный вестник*. 2018. №. 4–1. С. 32–34.
9. Жданова О. С. Микрофлора кожи у больных раком молочной железы в условиях противоопухолевой химиотерапии. *Сибирский онкологический журнал*. 2005. №. 1. С. 28–31.
10. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность) М. : МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, – 2022. – илл. – 252 с.
11. Кетова М. Н. Колонизационная резистентность кожи у больных раком молочной железы на фоне применения кропанола. *Сибирский онкологический журнал*. 2007. №. 2. С. 46–48.
12. Когония Л. М. Ладонно-подошвенная эритродизестезия серьезное осложнение при применении капецитабина (собственный опыт). *Альманах клинической медицины*. 2013. №. 28. С. 37–40.
13. Королева ИА, Болотина ЛВ, Гладков ОА, Горбунова ВА, Круглова ЛС, Манзюк ЛВ. Практические рекомендации по лекарственному лечению дерматологических реакций у пациентов, получающих противоопухолевую лекарственную терапию. *Malignant tumours [Internet]*. 2021 Nov 10; 11 (3s2–2): 99–113. <http://dx.doi.org/10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-42>.
14. Кукош М. Ю. Профилактика поздних лучевых поврежденных при проведении химиолучевой терапии. *Альманах мировой науки*. 2016. №. 3–1. С. 69–72.

15. Лукьянов А. М. Таргетная терапия немелкоклеточного рака легкого: кожная токсичность. *Дерматовенерология. Косметология Учредители : УП» Профессиональные издания». 2022. Т. 8. №. 3. С. 183–202.. <http://dx.doi.org/10.34883/pi.2022.8.3.016>.*
16. Пахомовская Н. Л., Венедиктова М. М. Влияние микробиоты ребенка первого года жизни на его развитие. *Медицинский совет. 2018. №. 2. С. 195–200.*
17. Петербургская С. Лечение и профилактика осложненной химиотерапии препаратами платины и таксанами. *Практическая онкология. 2000. Т. 39.*
18. Трещалин И. Д. Модификация токсичности противоопухолевых препаратов как метод повышения эффективности химиотерапии злокачественных новообразований. *Российский биотерапевтический журнал. 2005. Т. 4. №. 3. С. 87–94.*
19. Федянин М. Ю., Трякин А. А. Капецитабин и фторурацил в лечении колоректального рака и рака желудка : анализ прямых сравнительных исследований. *Фарматека. 2011. Т. 17. С. 20–6.*
20. Agostinetti E, Gligorov J, Piccart M. Systemic therapy for early-stage breast cancer : learning from the past to build the future. *Nature Reviews Clinical Oncology [Internet]. 2022 Oct 17 ; 19 (12) : 763–74. <http://dx.doi.org/10.1038/s41571-022-00687-1>.*
21. Al-Dasooqi N, Sonis ST, Bowen JM, Bateman E, Blijlevens N, et al. Emerging evidence on the pathobiology of mucositis. *Supportive Care in Cancer [Internet]. 2013 Jul 11 ; 21 (11) : 3233–41. <http://dx.doi.org/10.1007/s00520-013-1900-x>.*
22. Al-Mahayri ZN, Patrinos GP, Ali BR. Toxicity and Pharmacogenomic Biomarkers in Breast Cancer Chemotherapy. *Frontiers in Pharmacology [Internet]. 2020 Apr 15 ; 11. <http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2020.00445>.*
23. Amjad M. T., Chidharla A., Kasi A. *Cancer chemotherapy. 2020.*
24. Anoop TM, Joseph PR, PN M, KPP, Gopan G, Chacko S. Cutaneous Toxicities in Breast Cancer Patients Receiving Chemotherapy and Targeted Agents—An Observational Clinical Study. *Clinical Breast Cancer [Internet]. 2021 Aug ; 21 (4) : e434–47. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clbc.2021.01.009>.*
25. Assi S, Torrington E, Cheema E, Hamid AA. Adverse drug reactions associated with chemotherapeutic agents used in breast cancer : Analysis of patients' online forums. *Journal of Oncology Pharmacy Practice [Internet]. 2020 Apr 7 ; 27 (1) : 108–18. <http://dx.doi.org/10.1177/1078155220915767>.*
26. Azamjah N, Soltan-Zadeh Y, Zayeri F. Global Trend of Breast Cancer Mortality Rate : A 25-Year Study. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention [Internet]. 2019 Jul 1 ; 20 (7) : 2015–20. <http://dx.doi.org/10.31557/apjcp.2019.20.7.2015>.*
27. Azim HA, Agbor-tarh D, Bradbury I, Dinh P, Baselga J, Di Cosimo S, et al. Pattern of Rash, Diarrhea, and Hepatic Toxicities Secondary to Lapatinib and Their Association With Age and Response to Neoadjuvant Therapy : Analysis From the NeoALTTO Trial. *Journal of Clinical Oncology [Internet]. 2013 Dec 20 ; 31 (36) : 4504–11. <http://dx.doi.org/10.1200/jco.2013.50.9448>.*
28. Balkhi B, Alqahtani S, Altayyar W, Ghawaa Y, Alqahtani Z, Alsaleh K, et al. Drug utilization and expenditure of anticancer drugs for breast cancer. *Saudi Pharmaceutical Journal [Internet]. 2020 Jun ; 28 (6) : 669–74. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsps.2020.04.007>.*
29. Basak D, Arrighi S, Darwiche Y, Deb S. Comparison of Anticancer Drug Toxicities : Paradigm Shift in Adverse Effect Profile. *Life [Internet]. 2021 Dec 29 ; 12 (1) : 48. <http://dx.doi.org/10.3390/life12010048>.*
30. Belum VR, Marulanda K, Ensslin C, Gorcery L, Parikh T, Wu S, et al. Alopecia in patients treated with molecularly targeted anticancer therapies. *Annals of Oncology [Internet]. 2015 Dec ; 26 (12) : 2496–502. <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdv390>.*
31. Beusterien K, Grinspan J, Kuchuk I, Mazzarello S, Dent S, Gertler S, et al. Use of Conjoint Analysis to Assess Breast Cancer Patient Preferences for Chemotherapy Side Effects. *The Oncologist [Internet]. 2014 Jan 28 ; 19 (2) : 127–34. <http://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.2013-0359>.*
32. Bilal I, Xie S, Elburki M, Aziziaram Z, Ahmed S, Jalal Balaky ST. Cytotoxic effect of diferuloylmethane, a derivative of turmeric on different human glioblastoma cell lines. *Cellular, Molecular and Biomedical Reports [Internet]. 2021 Jun 1 ; 1 (1) : 14–22. <http://dx.doi.org/10.55705/cnbr.2021.138815.1004>.*
33. Merino Bonilla JA, Torres Tabanera M, Ros Mendoza LH. Breast cancer in the 21st century : From early detection to new therapies. *Radiología (English Edition) [Internet]. 2017 Sep ; 59 (5) : 368–79. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rx-eng.2017.08.001>.*
34. Byrd AL, Belkaid Y, Segre JA. The human skin microbiome. *Nature Reviews Microbiology [Internet]. 2018 Jan 15 ; 16 (3) : 143–55. <http://dx.doi.org/10.1038/nrmicro.2017.157>.*
35. Capone KA, Dowd SE, Stamatas GN, Nikolovskij J. Diversity of the Human Skin Microbiome Early in Life. *Journal of Investigative Dermatology [Internet]. 2011 Oct ; 131 (10) : 2026–32. <http://dx.doi.org/10.1038/jid.2011.168>.*
36. Carels N, Spinassé LB, Tilli TM, Tuszyński JA. Toward precision medicine of breast cancer. *Theoretical Biology and Medical Modelling [Internet]. 2016 Feb 29 ; 13 (1). <http://dx.doi.org/10.1186/s12976-016-0035-4>.*
37. Chen P, He G, Qian J, Zhan Y, Xiao R. Potential role of the skin microbiota in Inflammatory skin diseases. *Journal of Cosmetic Dermatology [Internet]. 2020 Jun 20 ; 20 (2) : 400–9. <http://dx.doi.org/10.1111/jocd.13538>.*
38. Chen YE, Fischbach MA, Belkaid Y. Skin microbiota–host interactions. *Nature [Internet]. 2018 Jan 25 ; 553 (7689) : 427–36. <http://dx.doi.org/10.1038/nature25177>.*
39. Chu DM, Ma J, Prince AL, Antony KM, Seferovic MD, Aagaard KM. Maturation of the infant microbiome community structure and function across multiple body sites and in relation to mode of delivery. *Nature Medicine [Internet]. 2017 Jan 23 ; 23 (3) : 314–26. <http://dx.doi.org/10.1038/nm.4272>.*
40. Claus SP, Guillou H, Ellero-Simatos S. The gut microbiota : a major player in the toxicity of environmental pollutants? *npj Biofilms and Microbiomes [Internet]. 2016 May 4 ; 2 (1). <http://dx.doi.org/10.1038/npjbiofilms.2016.3>.*

41. Clayton TA, Baker D, Lindon JC, Everett JR, Nicholson JK. Pharmacometabonomic identification of a significant host-microbiome metabolic interaction affecting human drug metabolism. *Proceedings of the National Academy of Sciences [Internet]*. 2009 Aug 25 ; 106 (34) : 14728–33. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0904489106>.
42. Cremante M, Pastorino A, Ponzano M, Grassi M, Martelli V, Puccini A, et al. Reliability of patient-reported toxicities during adjuvant chemotherapy. *European Journal of Cancer [Internet]*. 2023 Mar ; 182 : 115–21. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2023.01.005>.
43. Dagnelie M, Corvec S, Timon-David E, Khammari A, Dréno B. *Cutibacterium acnes* and *Staphylococcus epidermidis*: the unmissable modulators of skin inflammatory response. *Experimental Dermatology [Internet]*. 2021 Nov 5 ; 31 (3) : 406–12. <http://dx.doi.org/10.1111/exd.14467>.
44. Dagnelie M, Montassier E, Khammari A, Mounier C, Corvec S, Dréno B. Inflammatory skin is associated with changes in the skin microbiota composition on the back of severe acne patients. *Experimental Dermatology [Internet]*. 2019 Jul 3 ; 28 (8) : 961–7. <http://dx.doi.org/10.1111/exd.13988>.
45. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Fierer N, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proceedings of the National Academy of Sciences [Internet]*. 2010 Jun 21 ; 107 (26) : 11971–5. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1002601107>.
46. Dréno B, Pécastaings S, Corvec S, Veraldi S, Khammari A, Roques C. *Cutibacterium acnes* (*Propionibacterium acnes*) and *acne vulgaris* : a brief look at the latest updates. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology [Internet]*. 2018 Jun ; 32 : 5–14. <http://dx.doi.org/10.1111/jdv.15043>.
47. Dréno B, Dagnelie MA, Khammari A, Corvec S. The Skin Microbiome : A New Actor in Inflammatory Acne. *American Journal of Clinical Dermatology [Internet]*. 2020 Sep ; 21 (S1) : 18–24. <http://dx.doi.org/10.1007/s40257-020-00531-1>.
48. Fahad Ullah M. Breast Cancer : Current Perspectives on the Disease Status. *Breast Cancer Metastasis and Drug Resistance [Internet]*. 2019 ; 51–64. http://dx.doi.org/10.1007/978-3-030-20301-6_4.
49. Ferčec I, Lugović-Mihić L, Tambić-Andrašević A, Česić D, Grginić AG, Bešlić I, et al. Features of the Skin Microbiota in Common Inflammatory Skin Diseases. *Life [Internet]*. 2021 Sep 14 ; 11 (9) : 962. <http://dx.doi.org/10.3390/life11090962>.
50. Findley K, Oh J, Yang J, Conlan S, Deming C, et al. Topographic diversity of fungal and bacterial communities in human skin. *Nature [Internet]*. 2013 May 22 ; 498 (7454) : 367–70. <http://dx.doi.org/10.1038/nature12171>.
51. Flaherty KT, Infante JR, Daud A, Gonzalez R, Kefford RF, Sosman J, et al. Combined BRAF and MEK Inhibition in Melanoma with BRAF V600 Mutations. *New England Journal of Medicine [Internet]*. 2012 Nov ; 367 (18) : 1694–703. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1210093>.
52. Flowers L, Grice EA. The Skin Microbiota : Balancing Risk and Reward. *Cell Host & Microbe [Internet]*. 2020 Aug ; 28 (2) : 190–200. <http://dx.doi.org/10.1016/j.chom.2020.06.017>.
53. Gaitanis G, Tsiouri G, Spyridonos P, Stefanos T, Stamatas GN, Velegriaki A, et al. Variation of cultured skin microbiota in mothers and their infants during the first year postpartum. *Pediatric Dermatology [Internet]*. 2019 Apr 25 ; <http://dx.doi.org/10.1111/pde.13829>.
54. Gozzo T de O, Panobianco MS, Clapis MJ, Almeida AM de. Dermatological Toxicity in Women With Breast Cancer Undergoing Chemotherapy Treatment. *Revista Latino-Americana de Enfermagem [Internet]*. 2010 Aug ; 18 (4) : 681–7. <http://dx.doi.org/10.1590/s0104-11692010000400004>.
55. Grice EA, Kong HH, Conlan S, Deming CB, Davis J, Young AC, et al. Topographical and Temporal Diversity of the Human Skin Microbiome. *Science [Internet]*. 2009 May 29 ; 324 (5931) : 1190–2. <http://dx.doi.org/10.1126/science.1171700>.
56. Grimaldi AM, Simeone E, Festino L, Vanella V, Strudel M, Ascierio PA. MEK Inhibitors in the Treatment of Metastatic Melanoma and Solid Tumors. *American Journal of Clinical Dermatology [Internet]*. 2017 May 23 ; 18 (6) : 745–54. <http://dx.doi.org/10.1007/s40257-017-0292-y>.
57. Haidinger R, Bauerfeind I. Long-Term Side Effects of Adjuvant Therapy in Primary Breast Cancer Patients : Results of a Web-Based Survey. *Breast Care [Internet]*. 2019 ; 14 (2) : 111–6. <http://dx.doi.org/10.1159/000497233>.
58. Hannigan GD, Meisel JS, Tyldsley AS, Zheng Q, Hodgkinson BP, SanMiguel AJ, et al. The Human Skin Double-Stranded DNA Virome : Topographical and Temporal Diversity, Genetic Enrichment, and Dynamic Associations with the Host Microbiome. Heitman J, editor. *mBio [Internet]*. 2015 Oct 30 ; 6 (5). <http://dx.doi.org/10.1128/mbio.01578-15>.
59. Heil J, Kuerer HM, Pfob A, Rauch G, Sinn HP, Golatta M, et al. Eliminating the breast cancer surgery paradigm after neoadjuvant systemic therapy : current evidence and future challenges. *Annals of Oncology [Internet]*. 2020 Jan ; 31 (1) : 61–71. <http://dx.doi.org/10.1016/j.annonc.2019.10.012>.
60. Heo YS, Chang HM, Kim TW, Ryu M-H, Ahn J-H, Kim SB, et al. Hand-Foot Syndrome in Patients Treated With Capecitabine-Containing Combination Chemotherapy. *The Journal of Clinical Pharmacology [Internet]*. 2004 Oct ; 44 (10) : 1166–72. <http://dx.doi.org/10.1177/0091270004268321>.
61. HOLTR. THE BACTERIAL DEGRADATION OF CHLORAMPHENICOL. *The Lancet [Internet]*. 1967 Jun ; 289 (7502) : 1259–60. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(67\)92720-1](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(67)92720-1).
62. Hong J, Park SH, Choi SJ, Lee SH, Lee KC, Lee J-I, et al. Nail Toxicity after Treatment with Docetaxel : A Prospective Analysis in Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer. *Japanese Journal of Clinical Oncology [Internet]*. 2007 Jun 1 ; 37 (6) : 424–8. <http://dx.doi.org/10.1093/jjco/hym042>.
63. Ito Y, Amagai M. Dissecting skin microbiota and microenvironment for the development of therapeutic strategies. *Current Opinion in Microbiology [Internet]*. 2023 Aug ; 74 : 102311. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mib.2023.102311>.
64. Joseph K, Vrouwe S, Kamruzzaman A, Balbaid A, Fenton D, Berendt R, et al. Outcome analysis of breast cancer patients who declined evidence-based treatment. *World Journal of*

- Surgical Oncology* [Internet]. 2012 Jun 26 ; 10 (1). <http://dx.doi.org/10.1186/1477-7819-10-118>.
65. Kolesnik OP, Kadzhoian AV, Kabakov AO. State of care in patients with cervical cancer in Zaporozhzhia region since 2008 to 2015 year. *Pathologia* [Internet]. 2016 Oct 27 ; 0 (2). <http://dx.doi.org/10.14739/2310-1237.2016.2.80893>.
 66. Koontz JM, Dancy BCR, Horton CL, Stallings JD, DiVi-to VT, Lewis JA. The Role of the Human Microbiome in Chemical Toxicity. *International Journal of Toxicology* [Internet]. 2019 Jun 20 ; 38 (4) : 251–64. <http://dx.doi.org/10.1177/1091581819849833>.
 67. Korde LA, Somerfield MR, Carey LA, Crews JR, Denduluri N, Hwang ES, et al. Neoadjuvant Chemotherapy, Endocrine Therapy, and Targeted Therapy for Breast Cancer : ASCO Guideline. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2021 May 1 ; 39 (13) : 1485–505. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.20.03399>.
 68. Lee WJ, Lee JL, Chang SE, Lee MW, Kang YK, Choi JH, et al. Cutaneous adverse effects in patients treated with the multitargeted kinase inhibitors sorafenib and sunitinib. *British Journal of Dermatology* [Internet]. 2009 Nov ; 161 (5) : 1045–51. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2133.2009.09290.x>.
 69. Leung MHY, Wilkins D, Lee PKH. Insights into the pan-microbiome : skin microbial communities of Chinese individuals differ from other racial groups. *Scientific Reports* [Internet]. 2015 Jul 16 ; 5 (1). <http://dx.doi.org/10.1038/srep11845>.
 70. Li W, Yosipovitch G. The Role of the Microbiome and Microbiome-Derived Metabolites in Atopic Dermatitis and Non-Histaminergic Itch. *American Journal of Clinical Dermatology* [Internet]. 2020 Sep ; 21 (S1) : 44–50. <http://dx.doi.org/10.1007/s40257-020-00538-8>.
 71. Liu Y-Q, Wang X-L, He D-H, Cheng Y-X. Protection against chemotherapy- and radiotherapy-induced side effects : A review based on the mechanisms and therapeutic opportunities of phytochemicals. *Phytomedicine* [Internet]. 2021 Jan ; 80 : 153402. <http://dx.doi.org/10.1016/j.phymed.2020.153402>.
 72. Majem M, Moreno ME, Calvo N, Feliu A, Pérez J, Manges MA, et al. Perception of healthcare providers versus patient reported incidence of chemotherapy-induced nausea and vomiting after the addition of NK-1 receptor antagonists. *Supportive Care in Cancer* [Internet]. 2010 Nov 18 ; 19 (12) : 1983–90. <http://dx.doi.org/10.1007/s00520-010-1042-3>.
 73. Momenimovahed Z, Salehiniya H. < ; p> ; Epidemiological characteristics of and risk factors for breast cancer in the world < ; / p> ; Breast Cancer : Targets and Therapy [Internet]. 2019 Apr ; Volume 11 : 151–64. <http://dx.doi.org/10.2147/bctt.s176070>.
 74. Moo T-A, Sanford R, Dang C, Morrow M. Overview of Breast Cancer Therapy. *PET Clinics* [Internet]. 2018 Jul ; 13 (3) : 339–54. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cpet.2018.02.006>.
 75. Moth EB, Kiely BE, Stefanic N, et al. Predicting chemotherapy toxicity in older adults : comparing the predictive value of the CARG Toxicity Score with oncologists' estimates of toxicity based on clinical judgement. *J Geriatr Oncol* 2019 ; 10 : 202–9.
 76. Nakamura ZM, Deal AM, Nyrop KA, Chen YT, Quillen LJ, Brenizer T, et al. Serial Assessment of Depression and Anxiety by Patients and Providers in Women Receiving Chemotherapy for Early Breast Cancer. *The Oncologist* [Internet]. 2020 Oct 2 ; 26 (2) : 147–56. <http://dx.doi.org/10.1002/onco.13528>.
 77. Niu H-Y, Niu C-Y, Wang J-H, Zhang Y, He P. Health-related Quality of Life in Women with Breast Cancer : a Literature-based Review of Psychometric Properties of Breast Cancer-specific Measures. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* [Internet]. 2014 Apr 30 ; 15 (8) : 3533–6. <http://dx.doi.org/10.7314/apjcp.2014.15.8.3533>.
 78. Oh J, Conlan S, Polley EC, Segre JA, Kong HH. Shifts in human skin and nares microbiota of healthy children and adults. *Genome Medicine* [Internet]. 2012 ; 4 (10) : 77. <http://dx.doi.org/10.1186/gm378>.
 79. Oh J, Byrd AL, Park M, Kong HH, Segre JA. Temporal Stability of the Human Skin Microbiome. *Cell* [Internet]. 2016 May ; 165 (4) : 854–66. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2016.04.008>.
 80. Osio A, Mateus C, Soria J-C, Massard C, Malka D, Boige V, et al. Cutaneous side-effects in patients on long-term treatment with epidermal growth factor receptor inhibitors. *British Journal of Dermatology* [Internet]. 2009 Sep ; 161 (3) : 515–21. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2133.2009.09214.x>.
 81. O'Sullivan JN, Rea MC, O'Connor PM, Hill C, Ross RP. Human skin microbiota is a rich source of bacteriocin-producing staphylococci that kill human pathogens. *FEMS Microbiology Ecology* [Internet]. 2018 Dec 24 ; 95 (2). <http://dx.doi.org/10.1093/femsec/fiy241>.
 82. Pagani M, Bavbek S, Alvarez-Cuesta E, Berna Dursun A, Bonadonna P, Castells M, et al. Hypersensitivity reactions to chemotherapy : an EAACI Position Paper. *Allergy* [Internet]. 2021 Oct 26 ; 77 (2) : 388–403. <http://dx.doi.org/10.1111/all.15113>.
 83. Pammi M, O'Brien JL, Ajami NJ, Wong MC, Versalovic J, Petrosino JF. Development of the cutaneous microbiome in the preterm infant : A prospective longitudinal study. *Wilson BA, editor. PLOS ONE* [Internet]. 2017 Apr 27 ; 12 (4) : e0176669. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0176669>.
 84. Pastrana DV, Peretti A, Welch NL, Borgogna C, Olivero C, Badolato R, et al. Metagenomic Discovery of 83 New Human Papillomavirus Types in Patients with Immunodeficiency. *Imperiale MJ, editor. mSphere* [Internet]. 2018 Dec 26 ; 3 (6). <http://dx.doi.org/10.1128/mspheredirect.00645-18>.
 85. Polyak K. Breast cancer : origins and evolution. *Journal of Clinical Investigation* [Internet]. 2007 Nov 1 ; 117 (11) : 3155–63. <http://dx.doi.org/10.1172/jci33295>.
 86. Potthoff K, Hofheinz R, Hassel JC, Volkenandt M, Lordick F, Hartmann JT, et al. Interdisciplinary management of EGFR-inhibitor-induced skin reactions : a German expert opinion. *Annals of Oncology* [Internet]. 2011 Mar ; 22 (3) : 524–35. <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdq387>.
 87. Prieto-Callejero B, Rivera F, Fagundo-Rivera J, Romero A, Romero-Martín M, Gómez-Salgado J, et al. Relationship between chemotherapy-induced adverse reactions and health-related quality of life in patients with breast cancer. *Medicine* [Internet]. 2020 Aug 14 ; 99 (33) : e21695. <http://dx.doi.org/10.1097/md.00000000000021695>.

88. Ramasamy S, Barnard E, Dawson TL, Li H. The role of the skin microbiota in acne pathophysiology. *British Journal of Dermatology* [Internet]. 2019 Jul 24 ; 181 (4) : 691–9. <http://dx.doi.org/10.1111/bjd.18230>.
89. Rey-Vargas L, Mejía-Henao JC, Sanabria-Salas MC, Serrano-Gomez SJ. Effect of neoadjuvant therapy on breast cancer biomarker profile. *BMC Cancer* [Internet]. 2020 Jul 18 ; 20 (1). <http://dx.doi.org/10.1186/s12885-020-07179-4>.
90. Richardson BN, Lin J, Buchwald ZS, Bai J. Skin Microbiome and Treatment-Related Skin Toxicities in Patients With Cancer : A Mini-Review. *Frontiers in Oncology* [Internet]. 2022 Jul 15 ; 12. <http://dx.doi.org/10.3389/fonc.2022.924849>.
91. Rindi G, Klimstra DS, Abedi-Ardekani B, Asa SL, Bosman FT, Brambilla E, et al. A common classification framework for neuroendocrine neoplasms : an International Agency for Research on Cancer (IARC) and World Health Organization (WHO) expert consensus proposal. *Modern Pathology* [Internet]. 2018 Dec ; 31 (12) : 1770–86. <http://dx.doi.org/10.1038/s41379-018-0110-y>.
92. Robert C, Sibaud V, Mateus C, Verschoore M, Charles C, Lanoy E, et al. Nail toxicities induced by systemic anticancer treatments. *The Lancet Oncology* [Internet]. 2015 Apr ; 16 (4) : e181–9. [http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045\(14\)71133-7](http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045(14)71133-7).
93. Salzmann M, Marmé F, Hassel JC. Prophylaxis and Management of Skin Toxicities. *Breast Care* [Internet]. 2019 ; 14 (2) : 72–7. <http://dx.doi.org/10.1159/000497232>.
94. Schneider AM, Nelson AM. Skin microbiota : Friend or foe in pediatric skin health and skin disease. *Pediatric Dermatology* [Internet]. 2019 Oct 6 ; 36 (6) : 815–22. <http://dx.doi.org/10.1111/pde.13955>.
95. Selli C, Sims AH. Neoadjuvant Therapy for Breast Cancer as a Model for Translational Research. *Breast Cancer : Basic and Clinical Research* [Internet]. 2019 Jan ; 13 : 117822341982907. <http://dx.doi.org/10.1177/1178223419829072>.
96. Shibagaki N, Suda W, Clavaud C, Bastien P, Takayasu L, Iioka E, et al. Aging-related changes in the diversity of women's skin microbiomes associated with oral bacteria. *Scientific Reports* [Internet]. 2017 Sep 5 ; 7 (1). <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-017-10834-9>.
97. Shien T, Iwata H. Adjuvant and neoadjuvant therapy for breast cancer. *Japanese Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2020 Jan 28 ; 50 (3) : 225–9. <http://dx.doi.org/10.1093/jjco/hyz213>.
98. Skowron K, Bauza-Kaszewska J, Kraszewska Z, Wiktorczyk-Kapischke N, Grudlewska-Buda K, Kwiecińska-Piróg J, et al. Human Skin Microbiome : Impact of Intrinsic and Extrinsic Factors on Skin Microbiota. *Microorganisms* [Internet]. 2021 Mar 5 ; 9 (3) : 543. <http://dx.doi.org/10.3390/microorganisms9030543>.
99. Smith RV. Metabolism of Drugs and Other Foreign Compounds by Intestinal Microorganisms. *World Review of Nutrition and Dietetics* [Internet]. : 60–76. <http://dx.doi.org/10.1159/000400751>.
100. Sonis ST, Elting LS, Keefe D, Peterson DE, Schubert M, Hauer-Jensen M, et al. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury. *Cancer* [Internet]. 2004 ; 100 (S9) : 1995–2025. <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.20162>.
101. Tirosh O, Conlan S, Deming C, Lee-Lin S-Q, Huang X, et al. Expanded skin virome in DOCK8-deficient patients. *Nature Medicine* [Internet]. 2018 Nov 5 ; 24 (12) : 1815–21. <http://dx.doi.org/10.1038/s41591-018-0211-7>.
102. Tolotti A, Bonetti L, Bordoni A, Prieto-Casais N, Moser L, Sari D, et al. Nursing management of fatigue in cancer patients : Mixed methods study. *Annals of Oncology* [Internet]. 2019 Oct ; 30 : v844. <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdz276.031>.
103. Tomic-Canic M, Burgess JL, O'Neill KE, Strbo N, Pastar I. Skin Microbiota and its Interplay with Wound Healing. *American Journal of Clinical Dermatology* [Internet]. 2020 Sep ; 21 (S1) : 36–43. <http://dx.doi.org/10.1007/s40257-020-00536-w>.
104. Trüeb RM. Chemotherapy-induced alopecia. *Current Opinion in Supportive & Palliative Care* [Internet]. 2010 Dec ; 4 (4) : 281–4. <http://dx.doi.org/10.1097/spc.0b013e3283409280>.
105. Waks AG, Winer EP. Breast Cancer Treatment. *JAMA* [Internet]. 2019 Jan 22 ; 321 (3) : 288. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2018.19323>.
106. Wang Y, Zhang R, Shen Y, Su L, Dong B, Hao Q. < ; p> ; Prediction of chemotherapy adverse reactions and mortality in older patients with primary lung cancer through frailty index based on routine laboratory data< ; / p> ; Clinical Interventions in Aging [Internet]. 2019 Jul ; Volume 14 : 1187–97. <http://dx.doi.org/10.2147/cia.s201873>.
107. Watkins EJ. Overview of breast cancer. *JAAPA* [Internet]. 2019 Oct ; 32 (10) : 13–7. <http://dx.doi.org/10.1097/01.jaa.0000580524.95733.3d>.
108. Wolters R, Regierer AC, Schwentner L, Geyer V, Possinger K, Kreienberg R, et al. A comparison of international breast cancer guidelines – Do the national guidelines differ in treatment recommendations? *European Journal of Cancer* [Internet]. 2012 Jan ; 48 (1) : 1–11. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2011.06.020>.
109. Yang JC-H, Wu Y-L, Schuler M, Sebastian M, Popat S, Yamamoto N, et al. Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6) : analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials. *The Lancet Oncology* [Internet]. 2015 Feb ; 16 (2) : 141–51. [http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045\(14\)71173-8](http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045(14)71173-8).
110. Ying S, Zeng D-N, Chi L, Tan Y, Galzote C, Cardona C, et al. The Influence of Age and Gender on Skin-Associated Microbial Communities in Urban and Rural Human Populations. Badger JH, editor. *PLOS ONE* [Internet]. 2015 Oct 28 ; 10 (10) : e0141842. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0141842>.
111. Zhou H, Shi L, Ren Y, Tan X, Liu W, Liu Z. Applications of Human Skin Microbiota in the Cutaneous Disorders for Ecology-Based Therapy. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* [Internet]. 2020 Oct 22 ; 10. <http://dx.doi.org/10.3389/fcimb.2020.570261>.