



© М.О. Десятов^{1,2,3}, И.Г. Сергеева¹, С.В. Сидоров¹, У.А. Боярских²,
 М.Ю. Федянин^{4,5,6}, М.Л. Филипенко²

Молекулярные механизмы кожной токсичности ингибиторов EGFR

- ¹Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», г. Новосибирск, Российская Федерация
²Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук, г. Новосибирск, Российская Федерация
³Общество с ограниченной ответственностью «Центр персонализированной медицины», г. Новосибирск, Российская Федерация
⁴Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация
⁵Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация
⁶Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Московский многопрофильный клинический центр» Департамента Здравоохранения города Москвы, Москва, Российская Федерация

© Mikhail O. Desyatov^{1,2,3}, Irina G. Sergeeva¹, Sergey V. Sidorov¹, Ulyana A. Boyarskikh²,
 Mikhail Yu. Fedyanin^{4,5,6}, Maxim L. Filipenko²

Molecular Mechanisms of the EGFR Inhibitor-induced Skin Toxicity

- ¹Novosibirsk State University, Novosibirsk, the Russian Federation
²Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine of the Siberian Branch of the RAS, Novosibirsk, the Russian Federation
³LCC Personalized Medicine Centre, Novosibirsk, the Russian Federation
⁴Federal State Budgetary Institution N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation
⁵Federal State Budgetary Institution National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation
⁶Moscow Multidisciplinary Clinical Center «Kommunarka» of the Moscow Department of Health, Moscow, the Russian Federation

В последние годы терапия онкологических заболеваний с применением ингибиторов рецептора эпидермального фактора роста (*EGFR*) стала рутинной. Однако, несмотря на ее высокую эффективность, пациенты часто сталкиваются с различными нежелательными побочными реакциями, среди которых одно из центральных мест занимает кожная токсичность. Уменьшение ее проявлений для более комфортного лечения пациента требует от ученых и врачей понимания причин ее возникновения. В презентуемом литературном обзоре мы попытались проанализировать описанные на настоящий момент молекулярные механизмы возникновения кожной токсичности. Обобщая опубликованные данные, можно выделить три основных механизма этого процесса: прямое ингибирование тонко сбалансированных между собой процессов пролиферации и дифференцировки кератиноцитов, активация различных ветвей патологического иммунного ответа и присоединение инфекционного процесса как следствие нарушения барьерной функции кожи. Существующие данные позволяют нам предположить, что состав микробиоты кожи может являться одним из возможных факторов, модулирующих выраженность иммунных реакций. Это предположение требует дальнейших исследований и, потенциально, может дать нам дополнительную мишень для терапевтического воздействия с целью уменьшения кожных токсических реакций, а также помочь в поиске их диагностических маркеров.

Ключевые слова: рецептор эпидермального фактора роста (*EGFR*); акнеподобная сыпь; таргетная терапия; кожная токсичность

In recent years, the use of epidermal growth factor receptor (*EGFR*) inhibitors in cancer treatment has become common practice. However, despite its high efficacy, patients often experience a variety of negative side effects, with skin toxicity being one of the main concerns. In order to minimize its manifestations and make the patient's treatment more comfortable, scientists and doctors need to understand why it occurs. In this review, we aimed to summarize the currently known molecular mechanisms of cutaneous toxicity. Based on the available data, three main mechanisms of this processes can be identified: the direct inhibition of the finely balanced processes of keratinocyte proliferation and differentiation, the activation of various branches of the pathological immune response, and the development of an infectious process due to the violation of the barrier function of the skin. Current evidence suggests that the composition of the skin microbiota may be one of the possible factors modulating the intensity of immune responses. Further research is needed to confirm this hypothesis, as it may provide a novel target for therapeutic intervention to reduce skin toxic responses and aid in the search for associated diagnostic markers.

Keywords: epidermal growth factor receptor (*EGFR*); acneiform eruptions; molecular targeted therapy; skin toxicity

Для цитирования: Десятов М.О., Сергеева И.Г., Сидоров С.В., Боярский У.А., Федянин М.Ю., Филипенко М.Л. Молекулярные механизмы кожной токсичности ингибиторов EGFR. Вопросы онкологии. 2025; 71(1): 35-44.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-1-OF-2053

For Citation: Mikhail O. Desyatov, Irina G. Sergeeva, Sergey V. Sidorov, Ulyana A. Boyarskikh, Mikhail Yu. Fedyanin, Maxim L. Filipenko. Molecular mechanisms of the EGFR inhibitor-induced skin toxicity. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(1): 35-44. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-1-OF-2053

✉ Контакты: Десятов Михаил Олегович, desmiol91@gmail.com

Введение

В настоящее время опухолевые заболевания остаются одной из ведущих причин смертности в мире. Поиск новых эффективных подходов к их лечению является постоянно востребованной областью фундаментальной науки и клинических исследований. Поразительные достижения в области установления молекулярных механизмов развития онкологических заболеваний в последние несколько десятилетий привели к появлению множества одобренных для клинического использования таргетных методов лечения рака, направленных на опухолевые клетки со специфическим молекулярным фенотипом. Ожидалось, что таргетная терапия не вызовет побочных эффектов, но эти ожидания оказались слишком оптимистичными. Классические нежелательные явления, вызванные химиотерапией, такие как алопеция, миелосупрессия, мукозиты, тошнота и рвота, сменились дерматологическими, сердечно-сосудистыми, желудочно-кишечными, эндокринными, глазными и легочными токсическими реакциями у пациентов, получающих таргетную терапию.

Токсичность таргетной терапии при использовании различных лекарственных препаратов отличается, но общие побочные эффекты включают кожную сыпь, диарею и стоматит. Они оказывают значительное влияние на выживаемость и качество жизни. Большинство пациентов, получающих таргетную терапию, нуждаются в помощи для предотвращения и уменьшения токсичности. Понимание молекулярных механизмов развития нежелательных токсичных явлений является основой поиска эффективных методов их профилактики и терапевтических подходов, направленных на их уменьшение.

Ингибиторы EGFR

Одним из распространенных молекулярных механизмов развития опухолевых заболеваний является соматическая активация сигнального пути рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), который играет ключевую роль в регуляции пролиферации и дифференцировки эпителиальных клеток млекопитающих. В последние десятилетия таргетная терапия различных типов опухолей с помощью ингибиторов EGFR (EGFRi) уверенно вошла в рутинную клиническую практику, доказав свою эффективность.

По механизму действия ингибиторы EGFR можно разделить на 2 группы: моноклональные антитела (МКА), специфически связывающиеся с рецептором EGFR на поверхности клетки и ингибиторы тирозинкиназы (ИТК), блокирующие тирозинкиназную активность рецептора EGFR, что препятствует передаче сигналов внутри клетки.

Первыми МКА в клиническую практику вошли цетуксимаб и панитумумаб около 15 лет назад. Цетуксимаб является химерным производным моноклонального мышинового антитела C225 и константной части IgG1 человека. За счет наличия «чужеродного» компонента в большинстве случаев возникают побочные реакции на введение препарата, наиболее распространенными являются дерматологические реакции. В отличие от своего предшественника, панитумумаб является полностью основанным на IgG человека антителом, и частота аллергических реакций, соответственно, значительно ниже. Несмотря на то, что имеются более современные препараты, такие как нимотузумаб, являющийся гуманизированным мышинным антителом, или нецитумумаб, обладающие меньшей токсичностью, применение цетуксимаба и панитумумаба остается безальтернативным в повседневной практике [1, 2].

Для терапии, направленной на внутриклеточный ферментативный домен EGFR, применяются низкомолекулярные ингибиторы тирозинкиназ, которые делятся на обратимые и необратимые (по механизму связывания). К обратимым ингибиторам относят препараты первого поколения: эрлотиниб и gefитиниб, показавшие свою эффективность при лечении немелкоклеточного рака легкого. Они селективно связываются с АТФ-связывающим доменом EGFR, тем самым блокируя процесс аутофосфорилирования. К необратимым ингибиторам относят 2 и 3 поколения препаратов, которые образуют связь с внутриклеточным доменом с формированием прочных ковалентных связей. Представителем второго поколения является афатиниб. В отличие от первого поколения данный препарат блокирует не только EGFR, но и другие рецепторы семейства ErbB, например, HER2. Представителем третьего поколения является осимертиниб. Преимущество третьего поколения заключается в чувствительности к этому препарату опухолей с мутацией EGFR T790M, наличие которой обуславливает резистентность к ингибиторам EGFR 1 и 2 поколения [3–7].

Кожная токсичность, связанная с ингибиторами EGFR

Самые ранние и наиболее распространенные побочные эффекты, связанные с ингибиторами EGFR, проявляются на коже. Дерматологическая токсичность в основном включает воспалительную папулопустулярную сыпь, возникающую в течение первых 2–4 нед. лечения, сопровождающуюся зудом и ксерозом. Частота возникновения акнеподобной сыпи при применении цетуксимаба 70–73 %, панитумумаба — 60–90 %, эрлотиниба — 60–75 %, gefитиниба — 38–47 %, афатиниба — 73–78 %, осимертиниба — до 45 %.

Поражения кожи обычно возникают на лице, коже головы и верхней части груди и спины, но не исключены и другие локации. Другие побочные эффекты включают паронихию и изменения волос с алопецией кожи головы. Следует отметить, что пациенты с дерматологическими токсическими эффектами после лечения имеют высокую распространенность кожных бактериальных инфекций [8–12].

Jing Li и Hengxiu Yan провели метаанализ 65 рандомизированных контролируемых исследований, включавших 25 994 пациентов, и показали, что кожная токсичность на фоне применения МКА (цетуксимаба и панитумумаба) развивалась в 77,1 % случаев. Причем относительный риск возникновения акнеподобной сыпи составил 8, ладонно-подошвенного синдрома — 1,56, сухости кожи — 4,6, мукозитов — 1,6 [13].

В другом исследовании Jing Li и Wenxia Sun провели метаанализ 24 рандомизированных контролируемых исследований, включавших 13 319 пациентов, получавших лечение gefитинибом, эрлотинибом, афатинибом, а также дакомитинибом, лапатинибом и нератинибом. Было показано, что кожная токсичность развивалась у 46,9 % пациентов, а относительный риск возникновения акнеподобной сыпи составил 3,15, зуда кожи — 2,09, сухости кожи — 3,93 [14].

Морфологическая характеристика кожных поражений

В ряде исследований изучалось гистологическое строение кожи пациентов на фоне терапии с применением ингибиторов EGFR, а именно: цетуксимаба, gefитиниба, панитумумаба, лапатиниба, эрлотиниба. Для цетуксимаба основными гистологическими проявлениями являлись: поверхностный фолликулит, акантолиз и появление воспалительного клеточного инфильтрата вокруг основания волосяного фолликула [15]. Основными особенностями гистологического строения кожи на фоне приема gefитиниба являлись: истончение рогового слоя эпидермиса,

закупорка волосяных фолликулов и появление в них микроорганизмов [16]. При сравнении кожной токсичности цетуксимаба, панитумумаба, лапатиниба и эрлотиниба, было показано, что основными гистологическими изменениями кожи являются: атрофия эпидермиса, лейкоцитарная инфильтрация фолликулов и дискератоз, а также появление бактериальных конкрементов в волосяных фолликулах. Кроме этого, применение эрлотиниба вызывало изменения дифференцировки клеток волосяных фолликулов и сальных желез в коже, инфильтрацию дендритными клетками, Т-лимфоцитами и макрофагами. Примечательным является то, что данные изменения волосяных фолликулов и сальных желез фиксировались не только на пораженной коже, но и на коже без клинических проявлений кожной токсичности [17, 18].

Гистологический анализ кожных реакций при применении EGFRi позволяет выявить четкие дозозависимые закономерности. На фоне приема EGFRi меняется нормальный клеточный состав кожи, наблюдается инфильтрация CD4 положительными Т-лимфоцитами и CD1a-положительными клетками Лангерганса. На пораженных участках изменения включают фолликулиты за счет инфильтрации миелоидными клетками, включая макрофаги и активированные дендритные клетки. EGFRi оказывают воздействие на рост и дифференцировку клеток всех волосяных фолликулов и сальных желез как на пораженной, так и на непораженной коже, вызывая изменения, связанные с воспалением [19, 20].

Несмотря на сходство клинических проявлений, акне и кожная токсичность на фоне терапии EGFRi имеют различия в механизмах. В случае акне основной процесс связан с гиперплазией сальных желез и высвобождением липидов в просвет фолликула, что приводит к образованию комедонов и избыточному росту бактерий, например, *Propionibacterium acnes*. Это, в свою очередь, приводит к нарушению целостности стенки фолликула и притоку нейтрофилов, как следствие, образованию пустул. При кожной токсичности происходит повреждение сальных желез и фолликулярного эпителия, ведущее к изменениям в росте и дифференцировке клеток эпидермиса и вызывающее воспалительный ответ с моноклеарной лейкоцитарной инфильтрацией в пораженных участках [17].

Роль сигнального пути EGFR в жизни эпидермиса

EGFR экспрессируется в кератиноцитах, дендритных клетках и клетках соединительной ткани кожи, а также в сальных и потовых железах,

волосных фолликулах. Он вовлечен в регуляцию пролиферации, апоптоза, миграции и дифференцировки клеток эпидермиса. Суммарно роль EGFR в поддержании нормальных функций эпидермиса отображена на рис. 1.

Эпидермис состоит из базального, шиповатого, зернистого, блестящего и рогового слоев, что напрямую отражает направление созревания и дифференцировки кератиноцитов в процессе формирования кожного барьера. Исследования на нокаутных по гену *EGFR* мышах показали, что наиболее чувствительны к этому событию глиальные и эпителиальные клетки, включая кератиноциты [21]. В базальном слое EGFR ответственен за пролиферацию и миграцию кератиноцитов, а также ингибирование апоптоза в супрабазальных кератиноцитах [22]. В то же время на более поздних этапах жизни кератиноцитов EGFR регулирует их терминальную дифференцировку посредством активации сигнального пути фосфолипазы C- γ 1 и протеинкиназы C [23]. Баланс пролиферации кератиноцитов, дифференцировки корнеоцитов и их десквамации имеет решающее значение для поддержания эпидермального барьера и обеспечения его непрерывного обновления. Нормальная активация передачи сигналов EGFR способствует заживлению ран, подавляет воспаление.

В настоящее время молекулярные механизмы кожной токсичности EGFRi до конца не ясны. Однако, очевидно, что первично она развивается в результате ингибирования EGFR в нормальных клетках, среди которых кератиноциты являются наиболее важной и исследованной мишенью.

Дифференцировка кератиноцитов и нарушение целостности барьерной функции

EGFRi непосредственно влияют на рост базальных кератиноцитов, приводя к переключению кератиноцитов из пролиферативного фенотипа в дифференцирующийся, о чем свидетельствует снижение окрашивания Ki67 и увеличение экспрессии филагтрина, десмоглеина-1 и инволюкрина по сравнению с контролем [24]. Это вызывает их преждевременную дифференцировку и, как следствие, нарушения в формировании рогового слоя и его истончение [25, 26].

Рассматривая целостность барьера, который формируют кератиноциты, важно отметить механизмы адгезии этих клеток. Одними из элементов, обеспечивающих формирование межклеточных соединений, являются клаудины — небольшие трансмембранные белки, размером 20–27 кДа, которые обладают ключевой ролью для формирования стабильного кожного барьера. При применении гефитиниба наблю-

далось нарушение целостности барьера за счет снижения уровня клаудина-1 и клаудина-4 и увеличения экспрессии клаудина-2 в кератиноцитах [27]. В экспериментах с клеточной культурой кератиноцитов HaCaT гефитиниб снижал экспрессию мРНК и белков различных липогенных ферментов для синтеза жирных кислот, холестерина и керамидов [28]. Такой эффект может еще больше снижать барьерную функцию кожи у онкологических больных, получающих EGFRi.

Наверное, одним из прекрасных примеров демонстрации эффекта ингибирования EGFR является описание ребенка с гомозиготной миссенс-мутацией, инактивирующей *EGFR* (с. 1283G>A; р.Gly428Asp), с пожизненным воспалением, поражающим кожу, кишечник и легкие [29]. В течение первого года жизни у пациента на коже появились эрозии, сухие чешуйки и алопеция. Впоследствии появились многочисленные папулы и пустулы похожие на сыпь, которая наблюдается у пациентов, получающих препараты, ингибирующие EGFR. Экспрессионный анализ показал преждевременную терминальную дифференцировку кератиноцитов и активацию воспалительного и врожденного иммунного ответа. Клинические проявления мутации р.Gly428Asp демонстрируют некоторое сходство с фенотипом мышей с нокаутом *EGFR* [30].

Иммунные реакции

Одной из ключевых функций кератиноцитов и иммунных клеток кожи является их способность распознавать патогены и реагировать на них, инициируя иммунный ответ. В этом процессе участвуют антигенпрезентирующие клетки, Т-лимфоциты, тучные клетки и макрофаги. В ответ на иммунологические и воспалительные стимулы кератиноциты вырабатывают широкий спектр иммунных медиаторов. Они играют решающую роль в координации связи и взаимодействия между кератиноцитами и иммунными клетками кожи. Иммунные медиаторы способствуют активации соответствующих адаптивных иммунных реакций, обеспечивая эффективную ликвидацию патогенов и поддержание гомеостаза кожи. Когда взаимодействие между кератиноцитами и Т-лимфоцитами нарушается, возникает дисрегуляция иммунного ответа, приводящая к активации воспаления. Понимание взаимодействия между кератиноцитами и иммунными клетками кожи имеет первостепенное значение для объяснения патогенеза воспалительных заболеваний кожи, к которым мы отчасти можем отнести и EGFRi-опосредованную токсичность [31, 32].

К настоящему времени опубликовано достаточно большое количество исследований,

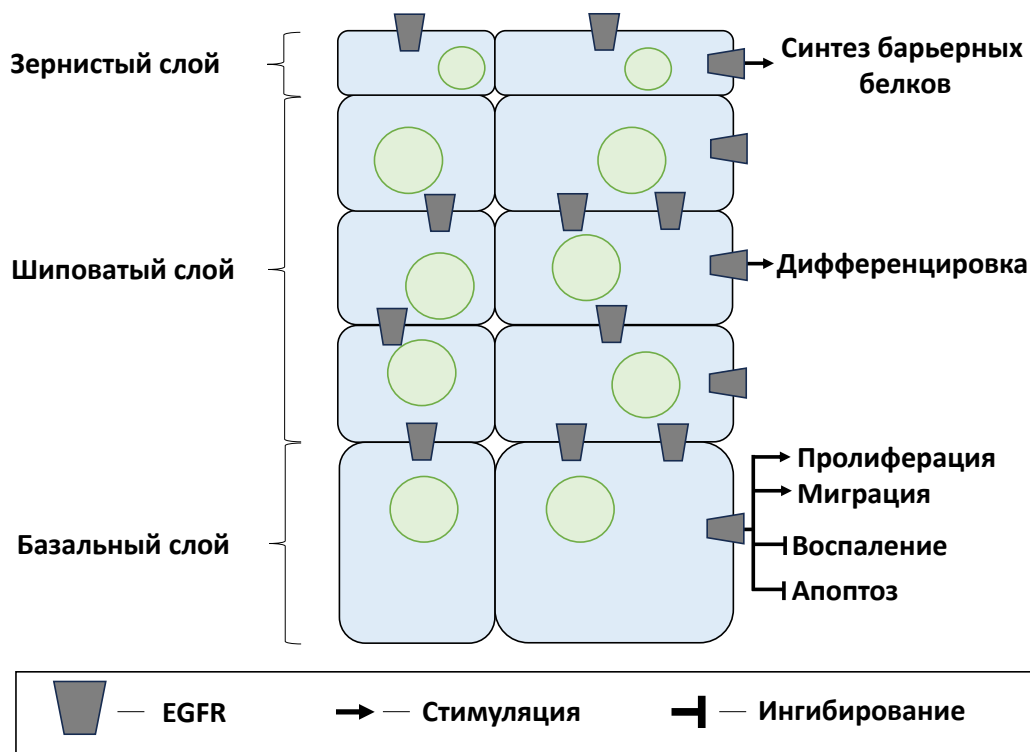


Рис. 1. Роли EGFR в поддержании нормального функционирования эпидермиса, нарушающиеся при терапии EGFRi
 Fig. 1. Role of EGFR in maintaining normal epidermal function disrupted by EGFR inhibitor therapy

свидетельствующих, что EGFR оказывает значительное регуляторное влияние на воспалительные реакции в коже, позитивно действуя на врожденную иммунную защиту и ингибируя чрезмерную секрецию провоспалительных медиаторов кератиноцитами [22, 33]. Иммуногистохимический анализ ранних стадий сыпи, вызванной EGFRi у пациентов, проведенный в исследовании Lichtenberger с соавт., показал наличие воспалительного инфильтрата с выраженным скоплением макрофагов, внутриэпидермальных клеток Лангерганса и большим количеством CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток, которые не обнаруживаются в здоровой коже, редких нейтрофилов и тучных клеток [34]. Также наблюдалось значительное повышение уровней провоспалительных хемокинов CCL27, CXCL14, CCL5 и CCL2 при кожных поражениях (сыпи) у пациентов, получавших эрлотиниб. Соответственно, CCL2, CCL5 и CCL27 были также повышены и в кератиноцитах мышей с дефицитом *EGFR*. Дальнейшие эксперименты на мышцах с выключением *EGFR* в клетках эпидермиса показали, что отсутствие В-клеток и Т-лимфоцитов не уменьшало воспаление кожи, что указывает на ведущую роль врожденного иммунного ответа. В то же время применение ингибиторов тучных клеток снижало воспаление, что позволило предположить для этого типа клеток одну из центральных ролей в развитии EGFRi-опосредованной токсичности.

В исследовании Mascia с соавт. при тестировании плазмы крови пациентов до и после лечения гефитинибом также наблюдали изменения в уровне хемокинов и количестве лейкоцитов, связанные с распространенностью сыпи или наличием зуда [35]. У нокаутных по *EGFR* в эпидермисе мышей они также обнаружили повышенную экспрессию мРНК хемокинов, связанную с ранней инфильтрацией макрофагами и тучными клетками, и более поздней инфильтрацией эозинофилами, Т-клетками и нейтрофилами. Однако в их экспериментах только локальная супрессия макрофагов приводила к уменьшению симптомов кожного воспаления, что, впрочем, не противоречит центральной роли реакции кератиноцитов и врожденного иммунитета на ингибирование EGFR.

Таким образом, нарушение передачи сигналов EGFR приводит к неконтролируемому воспалительному каскаду, нарушению кожного барьера и антимикробной защиты. Это подразумевает, что воспаление может усиливаться и поддерживаться вторичными инфекциями.

Роль инфекционных агентов

Одним из последствий применения ингибиторов EGFR является нарушение естественных иммунных реакций, вызываемых нормальной микрофлорой кожи, которое вызывает снижение экспрессии β-дефензина комменсальными микро-

организмами, что приводит к повышению восприимчивости к патогенной микрофлоре. У пациентов с папулезно-пустулезными высыпаниями в процессе EGFRi терапии наблюдалось значительное снижение выработки β -дефензинов hBD1 и hBD3 и незначительное снижение выработки hBD2 [36], что может провоцировать развитие инфекционных осложнений. И действительно, при анти-EGFR терапии у 38 % пациентов (из 221) были выявлены признаки инфекции в местах проявления дерматологической токсичности, у 22,6 % их причиной был золотистый стафилококк [11]. В работе Amitay-Laish и соавт. анализировали 13 пациентов с папулезно-пустулезной реакцией после приема EGFRi. В ранней фазе *Staphylococcus aureus* был высеян у 7 пациентов из зон поражения и у всех в поздней фазе кожной токсичности. Лечение топическими стероидными препаратами с антибиотиками или без них давало явное улучшение кожных симптомов в течение нескольких дней, что подтверждает значительную роль вторичной инфекции в развитии кожной токсичности при применении EGFRi [37]. В работе Lichtenberger с соавт. пустулезные высыпания пациентов, получавших эрлотиниб, имели бактериальную колонизацию в 70 % случаев. В подавляющем большинстве случаев это также был золотистый стафилококк (53,6 %) или энтеробактерии (17,9 %) [34]. Авторы исследовали экспрессию антимикробных пептидов (AMP) и показали супрессию β -дефензина-3 (hBD3), кателицидина LL37 и рибонуклеазы 7 (RNase 7). Более того, кондиционированная среда культивирования первичных кератиноцитов человека, обработанных эрлотинибом, имела сниженную бактерицидную активность в отношении клинических изолятов золотистого стафилококка. Экспрессия клаудина-1 была также значительно снижена в пораженной коже. Клаудины (CLDNs) являются наиболее важными компонентами герметичных соединений

зрелых кератиноцитов, их дисфункция приводит к формированию aberrантного рогового слоя с нарушенной барьерной функцией [38]. Все это свидетельствует о том, что применение EGFRi может влиять на дифференцировку клеток эпидермиса и нарушать защитный барьер, что приводит к постепенному повышению проницаемости и кожным инфекциям.

Инвазия патогенными микроорганизмами в результате нарушения целостности барьера кожи вызывает синтез кератиноцитами таких цитокинов, как интерлейкин-6, интерлейкин-18, интерлейкин-23, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ) и фактор некроза опухоли- α (ФНО). Эти цитокины обладают провоспалительными свойствами и вносят значительный вклад в стимуляцию, дифференцировку и привлечение воспалительных клеток в дермальный слой кожи. Кроме того, они также играют важную роль в активации Т-хелперов, тем самым дополнительно усиливая иммунный ответ кожи [32, 39, 40].

Satoh и соавт. показали механизм возникновения угревой сыпи на коже, при котором ингибиторы EGFR взаимодействуют с кожной комменсальной бактерией *Cutibacterium acnes*, индуцируя IL-36 γ в кератиноцитах посредством комбинированного действия факторов транскрипции KLF4 и NF- κ B на промотор гена *IL-36 γ* , экспрессия которого приводит к дальнейшему рекрутированию нейтрофилов [41]. В дополнение к объяснению пустулезной и фолликулоцентрической морфологии высыпаний, вызванных ингибиторами EGFR, этот механизм дает обоснование давней практике лечения антибиотиками. Ведь профилактическое применение доксициклина и миноциклина снижает тяжелую кожную токсичность для пациентов на фоне терапии EGFRi, не ухудшая выживаемость и не увеличивая любую другую токсичность.

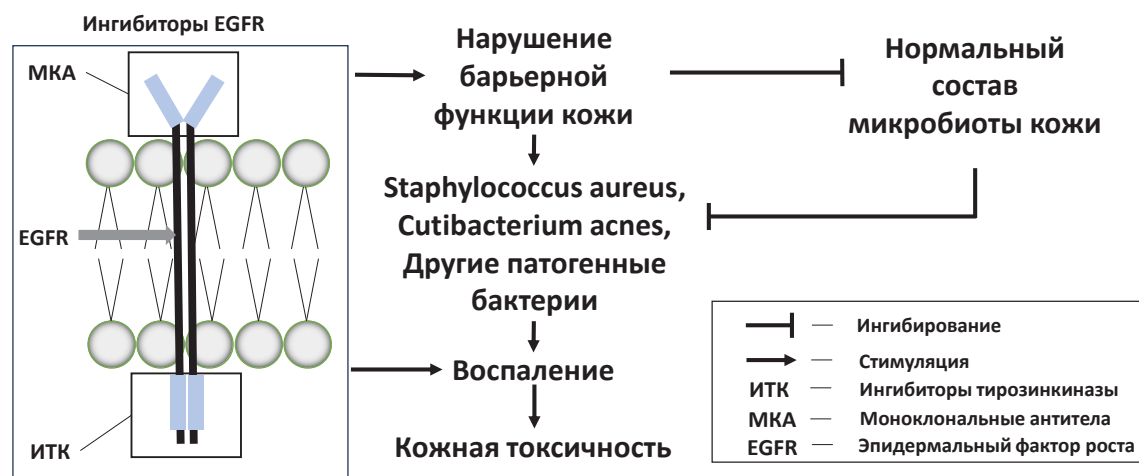


Рис. 2. Связь ингибирования EGFR, микробиоты и развития кожной токсичности
 Fig. 2. Relationship between EGFR inhibition, microbiota and development of skin toxicity

Можно предположить, что другие патогенные бактерии, включая часто высеваемый из EGFR-индуцированной сыпи золотистый стафилококк, могут стимулировать патологический процесс по схожему сценарию. Рассматривая патогенные и потенциально патогенные бактерии, нужно отметить, что комменсальные микроорганизмы обычно не вызывают патогенной воспалительной реакции. Так, *Staphylococcus epidermidis* индуцирует продукцию дефензинов, тем самым активируя защитный иммунитет, а также подавляет TLR3-опосредованную воспалительную реакцию путем активации TLR2. Взаимодействие различных компонентов, секретируемых нормальной микробиотой кожи, с кератиноцитами и иммунными клетками играет решающую роль в заживлении ран, восстановлении барьерной функции кожи, супрессии патогенных микроорганизмов [42]. Тот факт, что комменсальные микроорганизмы обладают функцией поддержания иммунного гомеостаза, позволяет предположить, что микробиом кожи напрямую вовлечен в процесс формирования кожной токсичности. Количественные и качественные изменения микробиоты кожи могут вести к дисфункции иммунной системы хозяина, что, возможно, является причиной или модулятором воспалительных заболеваний кожи. Например, воспаление кожи при atopическом дерматите связано с уменьшением количества *Cutibacterium*, *Streptococcus*, *Acinetobacter*, *Corynebacterium* и *Prevotella*, а также увеличением количества стафилококков, особенно золотистого [43]. Было показано, что сокращение разнообразия микробиома, сопровождающееся увеличением количества золотистого стафилококка, коррелирует с тяжестью протекания atopического дерматита [44]. Изменения состава микробиоты кожи зафиксированы у пациентов с тяжелыми формами акне, они касаются комменсалов *Propionibacteriaceae*, *Staphylococcaceae* и *Enterococcaceae*, что свидетельствует о важности баланса для контроля воспалительного процесса [45]. Связь ингибирования EGFR, микробиоты и развития кожной токсичности отображены на рис. 2.

До настоящего времени микробиом кожи был изучен при atopическом дерматите, себорейном дерматите, псориазе, акне и розацеа. Исследования, посвященные возможной взаимосвязи между изменениями в составе микробиома и их влиянием на кожные заболевания, позволили бы улучшить понимание развития, диагностики и терапии этих заболеваний. Логично предположить роль дисбаланса микробиома кожи и в EGFR-опосредованном воспалении кожи. Идентификация бактериальных маркеров, ассоциированных с этим процессом, способствовала бы раскрытию молекулярных механизмов его разви-

тия, ускорила бы его диагностику и, возможно, сделала его лечение более эффективным.

Заключение

В настоящее время мы не имеем общепринятого консенсусного мнения, описывающего механизмы развития кожной токсичности при применении ингибиторов EGFR и объясняющего пеструю картину ее фенотипических проявлений. Опубликованные к настоящему моменту времени данные позволяют выделить несколько ключевых физиологических систем, нарушения нормального функционирования которых, вероятно, играют ключевую роль в развитии кожной токсичности. Первая система — регуляция пролиферации и дифференцировки кератиноцитов кожи посредством EGFR сигнального пути. Вторая — взаимодействие кератиноцитов и иммунной системы с целью эффективного противодействия инфекциям и репарации повреждений кожи. Наконец, третьим компонентом являются сами инфекционные агенты, сегодня уже рассматриваемые в контексте их существования в микробиоте кожи, которая играет важное значение в модулировании как врожденной иммунной системы, так и адаптивной. Ингибиторы EGFR могут непосредственно вносить дисбаланс в функционирование первых двух систем, а компоненты микробиоты модулируют развивающуюся кожную токсичность. Дальнейшие исследования, безусловно, помогут установлению более точных ролей вышеописанных систем, а также выявлению потенциальных мишеней для терапевтического воздействия с целью уменьшения кожной токсичности при применении ингибиторов EGFR у пациентов онкологического профиля.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Поддержано в рамках государственного задания ИХБФМ СО РАН № 121031300045-2.

Financing

The study was supported by the Russian state-funded project for the ICBFM SB RAS (Grant No. 121031300045-2).

Участие авторов

Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis and interpretation of data for the work, drafting and revision of the work, final approval of the version to be published.

All authors have approved the final version of the article before publication, agreed to assume responsibility for all aspects of the work, implying proper review and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Trivedi S., Srivastava R.M., Concha-Benavente F., et al. Anti-EGFR targeted monoclonal antibody isotype influences antitumor cellular immunity in head and neck cancer patients. *Clin Cancer Res.* 2016; 22(21): 5229-5237.-DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-2971>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27217441>.
- Bagchi A., Haidar J.N., Eastman S.W., et al. Molecular basis for necitumumab inhibition of EGFR variants associated with acquired cetuximab resistance. *Mol Cancer Ther.* 2018; 17(2): 521-531.-DOI: <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-17-0575>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29158469>.
- Remon J., Steuer C.E., Ramalingam S.S., et al. Osimertinib and other third-generation EGFR TKI in EGFR-mutant NSCLC patients. *Ann Oncol.* 2018; 29(suppl_1): 20-27.-DOI: <https://doi.org/10.1093/ANNONC/MDX704>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29462255>.
- Singh D., Kumar Attri B., Kaur Gill R., et al. Review on EGFR inhibitors: critical updates. *Mini Rev Med Chem.* 2016; 16(14): 1134-1166.-DOI: <https://doi.org/10.2174/1389557516666160321114917>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26996617>.
- Steins M., Thomas M., Geißler M. Erlotinib. *Recent Results Cancer Res.* 2018; 211: 1-17.-DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-319-91442-8_1.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30069756>.
- Sabbah D.A., Hajjo R., Sweidan K. Review on epidermal growth factor receptor (EGFR) structure, signaling pathways, interactions, and recent updates of EGFR inhibitors. *Curr Top Med Chem.* 2020; 20(10): 815-834.-DOI: <https://doi.org/10.2174/1568026620666200303123102>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32124699>.
- Harvey R.D., Adams V.R., Beardslee T., et al. Afatinib for the treatment of EGFR mutation-positive NSCLC: A review of clinical findings. *J Oncol Pharm Pract.* 2020; 26(6): 1461-1474.-DOI: <https://doi.org/10.1177/1078155220931926>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32567494>.
- Balagula Y., Garbe C., Myskowski P.L., et al. Clinical presentation and management of dermatological toxicities of epidermal growth factor receptor inhibitors. *Int J Dermatol.* 2011; 50(2): 129-146.-DOI: <https://doi.org/10.1111/J.1365-4632.2010.04791.X>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21244375>.
- Pinto C., Barone C.A., Girolomoni G., et al. Management of skin toxicity associated with cetuximab treatment in combination with chemotherapy or radiotherapy. *Oncologist.* 2011; 16(2): 228-238.-DOI: <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2010-0298>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21273511>.
- Potthoff K., Hofheinz R., Hassel J.C., et al. Interdisciplinary management of EGFR-inhibitor-induced skin reactions: a German expert opinion. *Ann Oncol.* 2011; 22(3): 524-535.-DOI: <https://doi.org/10.1093/ANNONC/MDQ387>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20709812>.
- Eilers R.E., Gandhi M., Patel J.D., et al. Dermatologic infections in cancer patients treated with epidermal growth factor receptor inhibitor therapy. *J Natl Cancer Inst.* 2010; 102(1): 47-53.-DOI: <https://doi.org/10.1093/JNCI/DJP439>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20007525>.
- Королева И.А., Болотина Л.В., Гладков О.А., et al. Дерматологические реакции. Злокачественные опухоли. 2023; 13(3s2-2): 108-131.-DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-3S2-2-108-131>.-URL: <https://www.malignanttumors.org/jour/article/view/1249>. [Koroleva I.A., Bolotina L.V., Gladkov, et al. Dermatological reactions. *Malignant Tumours.* 2023; 13(3s2-2): 108-131.-DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-3S2-2-108-131>.-URL: <https://www.malignanttumors.org/jour/article/view/1249>. (in Rus)].
- Li J., Yan H. Skin toxicity with anti-EGFR monoclonal antibody in cancer patients: a meta-analysis of 65 randomized controlled trials. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2018; 82(4): 571-583.-DOI: <https://doi.org/10.1007/S00280-018-3644-2>/METRICS.-URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00280-018-3644-2>.
- Sun W., Li J. Skin toxicities with epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in cancer patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Cancer Invest.* 2019; 37(6): 253-264.-DOI: <https://doi.org/10.1080/07357907.2019.1634089>.-URL: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/07357907.2019.1634089>.
- Busam K.J., Capodieci P., Motzer R., et al. Cutaneous side-effects in cancer patients treated with the anti-epidermal growth factor receptor antibody C225. *Br J Dermatol.* 2001; 144(6): 1169-1176.-DOI: <https://doi.org/10.1046/J.1365-2133.2001.04226.X>.
- Albanell J., Rojo F., Averbuch S., et al. Pharmacodynamic studies of the epidermal growth factor receptor inhibitor ZD1839 in skin from cancer patients: histopathologic and molecular consequences of receptor inhibition. *J Clin Oncol.* 2002; 20(1): 110-124.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2002.20.1.110>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11773160>.
- Guttman-Yassky E., Mita A., De Jonge M., et al. Characterization of the cutaneous pathology in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients treated with the EGFR tyrosine kinase inhibitor erlotinib. *Eur J Cancer.* 2010; 46(11): 2010-2019.-DOI: <https://doi.org/10.1016/J.EJCA.2010.04.028>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20621734>.
- Nardone B., Nicholson K., Newman M., et al. Histopathologic and immunohistochemical characterization of rash to human epidermal growth factor receptor 1 (HER1) and HER1/2 inhibitors in cancer patients. *Clin Cancer Res.* 2010; 16(17): 4452-4460.-DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-10-0421>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20732960>.
- Lacouture M.E. Mechanisms of cutaneous toxicities to EGFR inhibitors. *Nature Reviews Cancer.* 2006; 6(10): 803-812.-DOI: <https://doi.org/10.1038/nrc1970>.-URL: <https://www.nature.com/articles/nrc1970>.
- Brodell L.A., Hepper D., Lind A., et al. Histopathology of acneiform eruptions in patients treated with epidermal growth factor receptor inhibitors. *J Cutan Pathol.* 2013; 40(10): 865-870.-DOI: <https://doi.org/10.1111/CUP.12202>.-URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/cup.12202>.
- Sibilia M., Kroismayr R., Lichtenberger B.M., et al. The epidermal growth factor receptor: from development to tumorigenesis. *Differentiation.* 2007; 75(9): 770-787.-DOI: <https://doi.org/10.1111/J.1432-0436.2007.00238.X>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17999740>.

22. Pastore S., Mascia F., Mariani V., et al. The epidermal growth factor receptor system in skin repair and inflammation. *J Invest Dermatol.* 2008; 128(6): 1365-1374.-DOI: <https://doi.org/10.1038/SJ.JID.5701184>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18049451>.
23. Wolf C., Qian Y., Brooke M.A., et al. ADAM17/EGFR axis promotes transglutaminase-dependent skin barrier formation through phospholipase C γ 1 and protein kinase C pathways. *Scientific Reports.* 2016; 6(1): 1-14.-DOI: <https://doi.org/10.1038/srep39780>.-URL: <https://www.nature.com/articles/srep39780>.
24. Joly-Tonetti N., Ondet T., Monshouwer M., et al. EGFR inhibitors switch keratinocytes from a proliferative to a differentiative phenotype affecting epidermal development and barrier function. *BMC Cancer.* 2021; 21(1).-DOI: <https://doi.org/10.1186/S12885-020-07685-5>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33402117>.
25. Li Y., Fu R., Jiang T., et al. Mechanism of lethal skin toxicities induced by epidermal growth factor receptor inhibitors and related treatment strategies. *Front Oncol.* 2022; 12: 804212.-DOI: <https://doi.org/10.3389/FONC.2022.804212>.-URL: <https://www.frontiersin.org/journals/oncology/articles/10.3389/fonc.2022.804212/full>.
26. Lynn K.S., Peterson R.J., Koval M. Ruffles and spikes: control of tight junction morphology and permeability by claudins. *Biochim Biophys Acta Biomembr.* 2020; 1862(9): 183339.-DOI: <https://doi.org/10.1016/J.BBAMEM.2020.183339>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32389670>.
27. Fang H., Wang Y., Xu L., et al. EGFR inhibitor gefitinib regulates barrier function in human epidermal keratinocytes via the modulation of the expression of claudins. *Int J Mol Med.* 2019; 43(3): 1522-1530.-DOI: <https://doi.org/10.3892/IJMM.2018.4046>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30628660>.
28. Oh J.H., Hur W., Li N., et al. Effects of the epidermal growth factor receptor inhibitor, gefitinib, on lipid and hyaluronic acid synthesis in cultured HaCaT keratinocytes. *Exp Dermatol.* 2022; 31(6): 918-927.-DOI: <https://doi.org/10.1111/EXD.14538>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35122447>.
29. Campbell P., Morton P.E., Takeichi T., et al. Epithelial inflammation resulting from an inherited loss-of-function mutation in EGFR. *J Invest Dermatol.* 2014; 134(10): 2570-2578.-DOI: <https://doi.org/10.1038/JID.2014.164>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24691054>.
30. Miettinen P.J., Berger J.E., Meneses J., et al. Epithelial immaturity and multiorgan failure in mice lacking epidermal growth factor receptor. *Nature.* 1995; 376(6538): 337-341.-DOI: <https://doi.org/10.1038/376337A0>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7630400>.
31. Chieosilapatham P., Kiatsurayanon C., Umehara Y., et al. Keratinocytes: innate immune cells in atopic dermatitis. *Clin Exp Immunol.* 2021; 204(3): 296-309.-DOI: <https://doi.org/10.1111/CEI.13575>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33460469>.
32. Coates M., Blanchard S., MacLeod A.S. Innate antimicrobial immunity in the skin: A protective barrier against bacteria, viruses, and fungi. *PLoS Pathog.* 2018; 14(12).-DOI: <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PPAT.1007353>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30522130>.
33. Pastore S., Lulli D., Girolomoni G. Epidermal growth factor receptor signalling in keratinocyte biology: Implications for skin toxicity of tyrosine kinase inhibitors. *Arch Toxicol.* 2014; 88(6).-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00204-014-1244-4>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24770552>.
34. Lichtenberger B.M., Gerber P.A., Holemann M., et al. Epidermal EGFR controls cutaneous host defense and prevents inflammation. *Sci Transl Med.* 2013; 5(199).-DOI: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3005886>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23966300>.
35. Mascia F., Lam G., Keith C., et al. Genetic ablation of epidermal EGFR reveals the dynamic origin of adverse effects of anti-EGFR therapy. *Sci Transl Med.* 2013; 5(199).-DOI: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3005773>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23966299>.
36. 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): 1055-1058.-DOI: <https://doi.org/10.1111/CED.14311>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32460367>.
37. Amitay-Laish I., David M., Stemmer S.M. Staphylococcus coagulase-positive skin inflammation associated with epidermal growth factor receptor-targeted therapy: an early and a late phase of papulopustular eruptions. *Oncologist.* 2010; 15(9): 1002-1008.-DOI: <https://doi.org/10.1634/THEONCOLOGIST.2010-0063>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20709888>.
38. Overgaard C.E., Daugherty B.L., Mitchell L.A., et al. Claudins: control of barrier function and regulation in response to oxidant stress. *Antioxid Redox Signal.* 2011; 15(5): 1179.-DOI: <https://doi.org/10.1089/ARS.2011.3893>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21275791>.
39. Chieosilapatham P., Ikeda S., Ogawa H., et al. Tissue-specific regulation of innate immune responses by human cathelicidin LL-37. *Curr Pharm Des.* 2018; 24(10): 1079-1091.-DOI: <https://doi.org/10.2174/1381612824666180327113418>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29589544>.
40. Chieosilapatham P., Ogawa H., Niyonsaba F. Current insights into the role of human β -defensins in atopic dermatitis. *Clin Exp Immunol.* 2017; 190(2): 155-166.-DOI: <https://doi.org/10.1111/CEI.13013>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28708318>.
41. Satoh T.K., Mellett M., Meier-Schiesser B., et al. IL-36 γ drives skin toxicity induced by EGFR/MEK inhibition and commensal Cutibacterium acnes. *J Clin Invest.* 2020; 130(3): 1417-1430.-DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI128678>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31805013>.
42. Yang Y., Qu L., Mijakovic I., et al. Advances in the human skin microbiota and its roles in cutaneous diseases. *Microb Cell Fact.* 2022; 21(1).-DOI: <https://doi.org/10.1186/S12934-022-01901-6>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36038876>.
43. Hrestak D., Matijašić M., Paljetak H.Č., et al. Skin microbiota in atopic dermatitis. *Int J Mol Sci.* 2022; 23(7).-DOI: <https://doi.org/10.3390/IJMS23073503>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35408862>.
44. Gong J.Q., Lin L., Lin T., et al. Skin colonization by Staphylococcus aureus in patients with eczema and atopic dermatitis and relevant combined topical therapy: a double-blind multicentre randomized controlled trial. *Br J Dermatol.* 2006; 155(4): 680-687.-DOI: <https://doi.org/10.1111/J.1365-2133.2006.07410.X>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16965415>.
45. Chen P., He G., Qian J., et al. Potential role of the skin microbiota in Inflammatory skin diseases. *J Cosmet Dermatol.* 2021; 20(2): 400-409.-DOI: <https://doi.org/10.1111/JOCD.13538>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32562332>.

Поступила в редакцию / Received / 20.05.2024
 Прошла рецензирование / Reviewed / 11.06.2024
 Принята к печати / Accepted for publication / 13.06.2024

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Михаил Олегович Десятов / Mikhail O. Desyatov / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-6696-4319>.

Ирина Геннадьевна Сергеева / Irina G. Sergeeva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1748-8957>, SPIN: 4766-0410, Author ID: 57044473200.

Сергей Васильевич Сидоров / Sergey V. Sidorov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6968-9596>, SPIN: 6969-5127, Author ID: 3587379550.

Ульяна Александровна Боярских / Ulyana A. Boyarskikh / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5660-2276>, Researcher ID: AAU-9540-2020, Author ID: 2440282580.

Михаил Юрьевич Федянин / Mikhail Yu. Fedyanin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5615-7806>, SPIN: 4381-5628, Author ID: 37018258700.

Максим Леонидович Филипенко / Maxim L. Filipenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8950-5368>, SPIN: 4025-0533, Author ID: 8714462300, Researcher ID: AAU-9552-2020.

