

MICROBIOTA OF THE RESPIRATORY TRACT IN PATIENTS WITH BREAST CANCER ASSOCIATED WITH INFECTIOUS-INFLAMMATORY COMPLICATIONS¹Azerbaijan Medical University (Baku, Azerbaijan)²Odlar Yurdu University (Baku, Azerbaijan)

statya2021@mail.ru

The toxic-allergic side effects of chemotherapy on tissues of various organs and body systems, including the gastrointestinal tract microflora, lead to significant problems associated with an increased incidence of serious complications in most patients with cancer. The study was conducted to investigate changes in the respiratory system microflora during the development of infectious-inflammatory complications in patients with breast cancer. Sputum secreted by patients was examined to determine the characteristic features and differences in the upper respiratory tract microflora in 22 patients in the main group with breast cancer associated with respiratory pathology, 20 patients in the comparison group without such concomitant pathological changes, and 10 practically healthy individuals in the control group without cancer. In the microbial landscape of the examined patients of this group, gram-positive microorganisms of the genus Streptococcus spp. prevailed, in particular, Streptococcus pyogenes, the specific gravity of which was 25.0%. Among the gram-negative pathogens in the studied biological environment, Escherichia coli prevailed, and among the representatives of the fungal microflora, high rates of seeding frequency belonged to C. albicans. In the microflora of the respiratory tract of patients with breast cancer and without respiratory complications, that is, in the comparison group, an increase in the frequency of detection of strains of gram-positive flora due to their representative of the species Staphylococcus aureus was initially observed. An increase in the specific gravity of mainly gram-negative microflora and Candida fungi was noted in the microbiocenosis of patients who made up the main group. It is also important to note that the rates of Klebsiella pneumoniae isolation from the oropharynx of patients in the main group were the highest when compared with the data from the other two groups.

Key words: breast cancer, respiratory system, microorganisms, infectious-inflammatory complications.

Connection of the publication with planned research works.

The work is a part of the PhD dissertation: "The etiological structure of infectious complications in cancer patients and the role of microbiological monitoring in antibacterial therapy".

Introduction.

Breast cancer, which is a heterogeneous process with different risk factors, treatment approaches, and different survival rates [1, 2, 3], today occupies leading positions in the structure of oncological diseases and is the main cause of lethal outcomes from the tumor process among the female population [4-7]. The main reasons for high mortality rates in this category of patients are the rapid progression of malignant tumor at different stages and insufficient effectiveness of treatment and preventive measures, the most important component of which in the case of advanced tumor process in modern oncology is chemotherapy, which is used for any type of cancer and at any stage of the disease [8-11].

Due to the widespread use of chemotherapy as an independent method of cancer treatment, there is a fact of revealing a high level of its side toxic-allergic effect on tissues of various organs and systems of the body, including the respiratory system and gastrointestinal tract [12, 13, 14]. The pronounced negative effect of cytostatic therapy on the microflora of the gastrointestinal tract in the majority of patients with cancer can serve as a reason to reduce the doses of drugs for the course of chemotherapy, which, in turn, leads to significant problems associated with an increase in the duration of hospitalization, the incidence of serious complications and

mortality [15, 16, 17]. Microflora in different parts of the macroorganism is characterized by a specific microbial "landscape", which is a dynamic system, the functional state of which will depend mainly on the reactivity of the immune status.

Metabolic disorders arising in the digestive system and respiratory organs of cancer patients and decrease in the protective properties of the mucosal barrier and accompanying changes in the species and quantitative composition of the microbiota with the death of normal microflora and increased multiplication of opportunistic and pathogenic microorganisms leads to a violation of bacterial composition and development of dysbiosis [18, 19, 20]. Modern studies have confirmed the role of opportunistic and pathogenic microorganisms, the activity of which stimulates the synthesis of tumor necrosis factor, in the course of cancer processes [21]. Thus, with the development of lung tumors, an increased content of Enterobacter spp. and Escherichia coli is observed, and the connection between malignant tumors and an increased content of Streptococcus representatives has been proved [22, 23, 24].

The development of pathogenic microorganisms and dysbacteriosis in the lower respiratory tract in cancer can be observed here, which in turn can be a cause of inflammation [25, 26]. The study and analysis of the microbiome in cancer, may allow the identification of certain bacteria whose presence may be specific for infectious-inflammatory complications, often unavoidable among patients with malignant neoplasms.

The aim of the study.

To investigate changes in the respiratory system microflora against the background of infectious-inflammatory complications in patients with breast cancer.

Object and research methods.

To evaluate the oropharyngeal microbiocenosis in patients with breast cancer and respiratory system disorders treated in oncologic clinic, swabs from the oropharynx and sputum were studied with bacteriologic studies, which were conducted at the Department of Microbiology and Immunology of AMU to determine the qualitative and quantitative composition of microflora. Some standard nutrient media were used: agar for, agar for lactobacilli and bifidumbacteria, yolk-salt agar, 5% blood agar, semi-liquid agar, Sabouraud medium, Endo medium. Participation in the study, after establishing compliance with the inclusion criteria, was offered to 92 patients undergoing outpatient treatment with the diagnosis of breast cancer complicated by manifestations of pathologic inflammatory disorders in the respiratory and digestive system, who signed an informed consent for clinical, laboratory and instrumental studies (table 1).

Table 1 – Characteristics of the general group of patients with breast cancer

Criterion	Patients, n=92
Age, M±s	61,2±0,64
BMI, M±s	24,8±0,41
Duration of the disease, months	12,7±0,30

Patients were collected anamnesis and objective examination, the presence of clinical signs of inflammatory process development in the respiratory system was also evaluated. To determine the characteristic features and differences in the microflora of the upper respiratory tract in 22 patients of the main group with breast cancer associated with pathology of the respiratory system, 20 patients with cancer of the comparison group, but without such concomitant pathological changes and 10 practically healthy individuals of the control group without cancer, the sputum separated by the patients was examined by bacteriological method for further cultivation and identification of microorganisms. Sputum was collected in a sterile container in the morning strictly on an empty stomach, and to reduce the level of its contamination the patients were prescribed preliminary brushing of teeth and rinsing of the oral cavity with boiled water.

The studied patients did not differ in duration of the disease, age, sex and basic therapy with the prescription of similar chemotherapeutic drugs. The study did not include patients with significant concomitant pathology, such as those with severe organic diseases of the digestive organs, in particular, peptic ulcer disease, tumors, diverticulosis, Crohn’s disease, circulatory insufficiency, chronic renal failure, hepatitis, allergic reactions, as well as in the absence of informed consent to fulfill the requirements of the study.

The methods of statistical analysis included estimation of arithmetic mean (M), mean error of mean (m) for the signs having continuous distribution and frequency of occurrence of signs with discrete values. In the study of qualitative traits, absolute numbers, their shares expressed in percentages and its mean error were determined. Statistical processing of the material was performed using a standard package of applied sta-

tistical analysis programs (Microsoft Excel, Statistica for Windows v. 7.0).

The study was performed in accordance with the basic bioethical norms of the Helsinki Declaration of the World Medical Association on the Ethical Principles of Medical Research, as amended (2000, as amended in 2008), the Universal Declaration on Bioethics and Human Rights (1997), the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine (1997).

Research results and their discussion.

Some patients with breast neoplasms (23.9%) had inflammatory complications that occurred in the bronchopulmonary system. At the same time, the majority of the subjects were those burdened with breast cancer and complications that developed in the digestive system (43.5%).

Analysis of the upper respiratory tract microbiome may make it possible to identify microorganisms whose presence is specific for possible infectious and inflammatory complications associated with breast malignancies. The study of the microbiota at different stages of breast cancer is etiopathogenetically important from the point of view of investigating the degree of influence of microorganisms on the development and clinical picture of pathologic disorders at different stages of the inflammatory process and from the point of view of identifying optimal pathogenic biomarkers, in particular, dysbacteriosis.

The strains of mainly opportunistic microorganisms isolated from cancer patients with various infectious and inflammatory complications in the respiratory system were subjected to the study. In the study of sputum from patients of the comparison group with tumor pathology, but without pathological disorders in the respiratory system, 28 strains of representatives of opportunistic microflora were isolated (table 2).

Gram-positive microorganisms of Streptococcus spp. genus, in particular Streptococcus pyogenes, predominated in the microbial landscape of the examined patients of this group, the specific weight of which amounted to 25.0%. Among gram-negative pathogens Escherichia coli prevailed in the biological environment under study, and among representatives of fungal microflora high rates of isolation belonged to C. albicans. In the respiratory tract microflora of patients with breast cancer and without respiratory complications, i.e. in the comparison group, there was initially observed an increase in the frequency of detection of strains of Gram-positive flora at the expense of their representative of Staphylococcus aureus species.

Table 2 – Respiratory tract microbial landscape in comparison group patients, n=20

Microorganisms	Number of strains isolated	
	abs.	%
Streptococcus pyogenes	7	25,0
Streptococcus pneumoniae	1	3,6
Staphylococcus aureus	6	21,4
Klebsiella pneumoniae	-	0,0
Enterobacter spp.	1	3,6
Escherichia coli	5	17,9
Pseudomonas aeruginosa	2	7,1
Candida alb.	6	21,4
Totals:	28	100

Gram-positive bacteria of *Streptococcus* spp. genus, in particular, *Streptococcus pyogenes*, also prevailed in the microbial landscape of the above group of patients. Moreover, here the specific weight of these microorganisms prevailed over the specific weight of isolated Gram-negative bacteria and fungi of the genus *Candida*. Another distinctive feature of microbial landscape of patients from the first group was relatively high specific weight of *Escherichia coli* and absence of *Klebsiella pneumoniae* in the studied material.

Thus, in the respiratory tract microflora of the first comparison group patients with breast cancer without accompanying respiratory complications, initially before the course of additional conservative therapy, there was an increase in the frequency of isolation of strains of some representatives of Gram-negative microflora, in particular, such as *P. aeruginosa*, as well as Gram-positive flora at the expense of *S. aureus* and fungi of the genus *Candida*.

In the study of upper respiratory tract secretions from patients of the control group (practically healthy individuals without tumor pathology and respiratory complications), 14 bacterial strains were isolated, represented by some of the most frequently occurring pathogenic and opportunistic microorganisms (table 3).

Table 3 – Respiratory microbial landscape in control group patients (n=10)

Microorganisms	Quantity	
	abs.	%
<i>Streptococcus pyogenes</i>	2	14,3
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	-	-
<i>Staphylococcus aureus</i>	4	28,6
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	7,1
<i>Enterobacter</i> spp.	-	-
<i>Escherichia coli</i>	2	14,3
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	-	-
<i>Candida alb.</i>	5	35,7
Totals:	14	100

In a comparative analysis of the structural components of the microbial landscape of the upper respiratory tract in the two studied groups of breast cancer patients and the control group, there was an increase in the specific weight of mainly Gram-negative microflora and fungi of the genus *Candida* in the microbiocenosis of patients who made up the main group. During the study of biological material taken from patients of this group, a total of 45 strains of opportunistic microorganisms were isolated (table 4).

Table 4 – Respiratory tract microbial landscape in patients of the main group (n=22)

Microorganisms	Number of strains isolated	
	abs.	%
<i>Streptococcus pyogenes</i>	9	20,0
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	5	11,1
<i>Staphylococcus aureus</i>	3	6,7
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	5	11,1
<i>Enterobacter</i> spp.	5	11,1
<i>Escherichia coli</i>	5	11,1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4	8,9
<i>Candida alb.</i>	9	20,0
Totals:	45	100

Thus, the microbial landscape of oropharynx of patients with breast cancer and respiratory inflammatory complications differed significantly from that in the other two groups, i.e. cancer patients without respiratory system disorders and in the group of practically healthy individuals, by the specific weight of gram-negative bacteria *Pseudomonas aeruginosa* and fungi of the genus.

It is important to note the fact that the frequency of *Klebsiella pneumoniae* isolation from oropharynx of the patients of the main group was the highest when compared with the data of the other two groups. The share of this facultative-anaerobic opportunistic bacterium on the background of oncologic pathology and respiratory disorders was 11.1%.

Adequately and correctly selected biological environment and also conducted bacteriological studies of microflora allows to reliably and accurately identify the microbial landscape in the organs and systems of the macroorganism in different vital situations. Using the quantitative method in this work we determined the diagnostic titer of isolated opportunistic and pathogenic microorganisms and made certain conclusions about their etiologic significance in the development of inflammatory complications in persons with cancer.

The increase in the number of strains of Gram-negative flora and representatives of fungi of the genus *Candida* in the oropharyngeal microflora in the course of treatment measures associated with various stages of development and treatment of malignant oncologic pathology itself emphasizes their role in the occurrence of such complications. These changes occur due to an increase in the number of strains of some bacterial species, such as *P. Aeruginosa*. In addition, a significant decrease in the number of strains of *S. Pyogenes* in patients of the comparison group and control group indicates the role of the latter in the development of inflammatory complications in the respiratory organs.

The data of our study revealed that the most pathogenic microflora for the development of such complications in breast cancer patients are Gram-negative flora and fungal infection. Among Gram-negative flora the most pathogenic microflora in this case can be *P. Aeruginosa*, and among representatives of Gram-positive flora the most pathogenic is *Staphylococcus aureus*.

Conclusions.

The revealed changes in the specific weight and species composition of upper respiratory tract microflora in cancer patients with respiratory complications emphasize an important etiopathogenetic role of some opportunistic microorganisms in the development of infectious-inflammatory process in the respiratory system against the background of breast cancer development.

Prospects for future research.

Promising areas of these scientific studies are the development of methods for clarifying diagnostics to assess the degree of influence of specific pathogens on the development of inflammatory-infectious complications in the body of patients with breast cancer and the subsequent development of an optimal individual plan of treatment and preventive measures.

**МІКРОБІОТА ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ У ХВОРИХ НА РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ,
АСОЦІЙОВАНИЙ З ІНФЕКЦІЙНО-ЗАПАЛЬНИМИ УСКЛАДНЕННЯМИ**¹Азербайджанський медичний університет (м. Баку, Азербайджан)²Університет Одлар Юрду (м. Баку, Азербайджан)

statya2021@mail.ru

Побічний токсико-алергічний вплив хіміотерапії на тканини різних органів і систем організму, зокрема на мікрофлору шлунково-кишкового тракту, у більшості хворих з онкологічними захворюваннями призводить до суттєвих проблем, пов'язаних зі збільшенням частоти серйозних ускладнень. Дослідження було проведено з метою вивчення зміни в мікрофлорі дихальної системи при розвитку інфекційно-запальних ускладнень у хворих на рак молочної залози. Для визначення характерних особливостей і відмінностей у мікрофлорі верхніх дихальних шляхів у 22 хворих основної групи з раком молочної залози, асоційованого з патологією дихальної системи, 20 хворих на рак групи порівняння, але без подібних супутніх патологічних змін, і 10 практично здорових осіб контрольної групи без раку було досліджене харкотиння, що виділялося. У мікробному пейзажі обстежуваних хворих цієї групи переважали грампозитивні мікроорганізми роду *Streptococcus spp.*, зокрема, *Streptococcus pyogenes*, питома вага яких становила 25,0%. Серед грамнегативних патогенів у досліджуваному біологічному середовищі переважала *Escherichia coli*, а серед представників грибової мікрофлори високі показники за частотою висівання належали *C. albicans*. У мікрофлорі дихальних шляхів у пацієнтів із раком молочної залози і без респіраторних ускладнень, тобто в групі порівняння, початково спостерігалось збільшення частоти виявлення штамів представників грампозитивної флори за рахунок їхнього представника виду *Staphylococcus aureus*. Відзначалося підвищення питомої ваги здебільшого представників грамнегативної мікрофлори і грибів роду Кандида в мікробіоценозі пацієнтів, які склали основну групу. При цьому, також важливо відзначити той факт, що показники за частотою висівання *Klebsiella pneumoniae* з ротоглотки пацієнтів основної групи були найвищими, при порівняльній оцінці з даними двох інших груп.

Ключові слова: рак молочної залози, дихальна система, мікроорганізми, інфекційно-запальні ускладнення.

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.

Робота є частиною дисертаційного дослідження: «Етіологічна структура інфекційних ускладнень в онкологічних хворих і роль мікробіологічного моніторингу в антибактеріальній терапії».

Вступ.

Рак молочної залози, який є гетерогенним процесом з різними факторами ризику, підходами до лікування, а також різними показниками виживання [1, 2, 3], на сьогоднішній день посідає провідні позиції в структурі онкологічних захворювань і є основною причиною летальних випадків від пухлинного процесу серед жіночого населення [4-7]. Головними причинами, що зумовлюють високі показники смертності в цієї категорії пацієнток, є швидке прогресування злоякісної пухлини на різних етапах і недостатня ефективність лікувально-профілактичних заходів, що проводяться, найважливішим компонентом яких у разі поширеного пухлинного процесу в сучасній онкології є хіміотерапія, яку застосовують у разі будь-якого типу раку і на будь-якій стадії захворювання [8-11].

У зв'язку з широким застосуванням хіміотерапії, як самостійного методу лікування раку, очевидним є факт виявлення високого рівня її побічного токсико-алергічного впливу на тканини різних органів і систем організму, зокрема дихальної системи та шлунково-кишкового тракту [12, 13, 14]. Виразений негативний вплив цитостатичної терапії на мікрофлору шлунково-кишкового тракту в більшості хворих з онкологічними захворюваннями може слугувати причиною зниження доз препаратів для курсу хімі-

отерапії, що, своєю чергою, призводить до істотних проблем, пов'язаних зі збільшенням тривалості госпіталізації, частоти серйозних ускладнень і смертності [15, 16, 17]. Мікрофлора в різних ділянках макроорганізму характеризується специфічним мікробним «пейзажем», що являє собою динамічну систему, функціональний стан якої залежатиме головним чином від реактивності імунного статусу.

Метаболічні порушення та зниження захисних властивостей слизового бар'єру в травній системі й органах дихання в онкологічних хворих, які виникають, а також зміна видового та кількісного складу мікробіоти, яка їх супроводжує, із загинеллю нормальної мікрофлори та посиленням розмноженням умовно-патогенних і патогенних мікроорганізмів, призводить до порушення бактеріальної композиції та розвитку дисбіозу [18, 19, 20]. Сучасні дослідження підтвердили роль умовно-патогенних і патогенних мікроорганізмів, активність яких стимулює синтез фактора некрозу пухлин, у перебігу онкологічних процесів [21]. Так, із розвитком пухлин легені спостерігається підвищений вміст *Enterobacter spp.*, *Escherichia coli*, а також доведено зв'язок між злоякісними пухлинами та підвищеним вмістом представників *Streptococcus* [22, 23, 24].

При онкологічних захворюваннях у нижніх дихальних шляхах тут може спостерігатися розвиток патогенних мікроорганізмів і дисбактеріозу, що, своєю чергою, може бути причиною розвитку запального процесу [25, 26]. Вивчення та аналіз мікробіому при онкологічних захворюваннях може дозволити виявити певні бактерії, присутність яких може бути специ-

фічною для інфекційно-запальних ускладнень, часто неминучих серед хворих зі злякисними новоутвореннями.

Мета дослідження.

Визначити зміни в мікрофлорі дихальної системи на тлі інфекційно-запальних ускладнень у хворих на рак молочної залози.

Об'єкт і методи дослідження.

Для оцінки мікробіоценозу ротоглотки у пацієнтів з раком молочної залози і порушеннями в дихальній системі, які проходили лікування в онкологічній клініці, вивчали мазки з ротоглотки і харкотиння з проведенням бактеріологічних досліджень, які проводилися на кафедрі мікробіології та імунології АМУ для визначення якісного і кількісного складу мікрофлори. При цьому використовували деякі стандартні поживні середовища: агар для лактобактерій і біфідумбактерій, жовтково-сольовий агар, 5% кров'яний агар, напіврідкий агар, середовище Сабуро, середовище Ендо. Участь у дослідженні, після встановлення відповідності критеріям включення, було запропоновано 92 пацієнткам, які перебувають на амбулаторному лікуванні з діагнозом рак молочної залози, ускладнений проявами патологічних порушень запального характеру в дихальній та травній системах, і підписали інформовану згоду на проведення клінічних, лабораторних та інструментальних досліджень (табл. 1).

Таблиця 1 – Характеристика загальної групи пацієнтів із раком молочної залози

Критерій	Пацієнти, n=92
Вік, M±s	61,2±0,64
ІМТ, M±s	24,8±0,41
Тривалість захворювання, міс.	12,7±0,30

Хворим проводили збір анамнезу та об'єктивне дослідження, оцінювали також наявність клінічних ознак розвитку запального процесу в дихальній системі. Для визначення характерних особливостей і відмінностей у мікрофлорі верхніх дихальних шляхів у 22 хворих основної групи з раком молочної залози, асоційованого з патологією дихальної системи, 20 хворих на рак групи порівняння, але без подібних супутніх патологічних змін, і 10 практично здорових осіб контрольної групи без раку, бактеріологічним методом досліджували виділене хворими харкотиння для подальшого культивування та ідентифікації мікроорганізмів. Харкотиння збирали у стерильний контейнер вранці суворо натщесерце і для зниження рівня його контамінації пацієнткам призначали попереднє чищення зубів і полоскання ротової порожнини кип'яченою водою.

Обстежувані хворі не відрізнялися за тривалістю захворювання, віком, статтю і проведеною базовою терапією з призначенням аналогічних хіміотерапевтичних препаратів. У дані дослідження не включалися пацієнти з наявністю вираженої супутньої патології, наприклад, особи з тяжкими органічними захворюваннями органів травлення, зокрема, з виразковою хворобою, пухлиною, дивертикульозом, хворобою Крона, з недостатністю кровообігу, хронічною нирковою недостатністю, з гепатитами, з наявністю алергічних реакцій, а також у разі відсутності інформованої згоди на виконання вимог дослідження.

Методи статистичного аналізу включали оцінку середнього арифметичного (M), середньої помилки середнього значення (m) – для ознак, що мають безперервний розподіл, і частоти поширеності ознак з дискретними значеннями. Під час вивчення якісних ознак було визначено абсолютні чисельності, їхні частки, виражені у відсотках, та їхню середню помилку. Статистичне опрацювання матеріалу виконували з використанням стандартного пакета програм прикладного статистичного аналізу (Microsoft Excel, Statistica for Windows v. 7.0).

Дослідження виконано відповідно до основних біоетичних норм Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи медичних досліджень з поправками (2000 р., з поправками 2008 р.), Загальної декларації про біоетику та права людини (1997 р.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1997 р.).

Результати досліджень та їх обговорення.

Деякі пацієнти з новоутвореннями молочної залози (23,9%) мали запальні ускладнення, які виникли в бронхолегеневій системі. При цьому, більшість обстежуваних осіб з раком молочної залози мали ускладненнями, що розвивалися в травній системі (43,5%).

Аналіз мікробіому верхніх дихальних шляхів може дати змогу виявити мікроорганізми, наявність яких є специфічною для можливих інфекційно-запальних ускладнень, асоційованих зі злякисними новоутвореннями молочної залози. Вивчення мікробіоти на різних стадіях раку молочної залози етіопатогенетично важливе з погляду дослідження ступеня впливу мікроорганізмів на розвиток і клінічну картину патологічних порушень на різних стадіях запального процесу та з погляду визначення оптимальних патогенних біомаркерів, зокрема, дисбактеріозу.

Досліджувалися штами переважно умовно-патогенних мікроорганізмів, виділених від онкологічних хворих, які мають різні інфекційно-запальні ускладнення в респіраторній системі. Під час дослідження харкотиння у хворих групи порівняння з пухлинною патологією, але без виявлених патологічних порушень у дихальній системі було ізольовано 28 штамів представників умовно-патогенної мікрофлори (табл. 2).

Таблиця 2 – Мікробний пейзаж дихальних шляхів у хворих групи порівняння, n=20

Мікроорганізми	Кількість виділених штамів	
	абс.	%
Streptococcus pyogenes	7	25,0
Streptococcus pneumoniae	1	3,6
Staphylococcus aureus	6	21,4
Klebsiella pneumoniae	-	0,0
Enterobacter spp.	1	3,6
Escherichia coli	5	17,9
Pseudomonas aeruginosa	2	7,1
Гриби роду Candida	6	21,4
Загалом:	28	100

У мікробному пейзажі обстежуваних хворих цієї групи переважали грампозитивні мікроорганізми роду Streptococcus spp., зокрема, Streptococcus pyogenes, питома вага яких становила 25,0 %. Серед грамнегативних патогенів у досліджуваному біологіч-

ному середовищі переважала *Escherichia coli*, а серед представників грибкової мікрофлори високі показники за частотою висівання належали *C. albicans*. У мікрофлорі дихальних шляхів у пацієнтів із раком молочної залози і без респіраторних ускладнень, тобто в групі порівняння, початково спостерігалось збільшення частоти виявлення штамів представників грампозитивної флори за рахунок їхнього представника виду *Staphylococcus aureus*.

У мікробному пейзажі у вищевказаної групи хворих також переважали грампозитивні бактерії роду *Streptococcus spp.*, зокрема, *Streptococcus pyogenes*. Зокрема, тут питома вага цих мікроорганізмів превалювала над питомою вагою виділених грамнегативних бактерій і грибів роду *Candida*. Ще однією відмінною рисою мікробного пейзажу хворих із першої групи була відносно висока питома вага *Escherichia coli* і відсутність у досліджуваному матеріалі *Klebsiella pneumoniae*.

Таким чином, у мікрофлорі дихальних шляхів у пацієнтів першої групи порівняння, що мали рак молочної залози без супутніх респіраторних ускладнень, на перших етапах, до початку курсу додаткової консервативної терапії, спостерігалось збільшення частоти висіву штамів деяких представників грамнегативної мікрофлори, зокрема, таких, як *P. aeruginosa*, а також грампозитивної флори за рахунок *S. aureus* і грибів роду *Candida*. Під час дослідження виділень верхніх дихальних шляхів у хворих контрольної групи (практично здорові особи без пухлинної патології та респіраторних ускладнень) було виділено 14 бактеріальних штамів, представлених деякими найпоширенішими патогенними та умовно-патогенними мікроорганізмами (таблиця 3).

Під час порівняльного аналізу структурних складових мікробного пейзажу верхніх дихальних шляхів у двох досліджуваних груп хворих на рак молочної залози і контрольної групи відзначалося підвищення кількості переважно представників грамнегативної мікрофлори і грибів роду *Candida* в мікробіоценозі пацієнтів, які склали основну групу. Під час дослідження біологічного матеріалу, зібраного у пацієнтів цієї групи, було виділено загалом 45 штамів умовно-патогенних мікроорганізмів (табл. 4).

Таблиця 3 – Мікробний пейзаж дихальних шляхів у пацієнтів контрольної групи (n=10)

Мікроорганізми	Кількість	
	абс.	%
<i>Streptococcus pyogenes</i>	2	14,3
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	-	-
<i>Staphylococcus aureus</i>	4	28,6
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	7,1
<i>Enterobacter spp.</i>	-	-
<i>Escherichia coli</i>	2	14,3
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	-	-
Гриби роду <i>Candida</i>	5	35,7
Загалом:	14	100

Так мікробний пейзаж ротоглотки хворих, що мали рак молочної залози і респіраторні запальні ускладнення, значно відрізнявся від такого у двох інших групах, тобто хворих на рак без порушень у дихальній системі й у групі практично здорових осіб, пи-

томую вагою грамнегативної бактерії *Pseudomonas aeruginosa* та грибів роду *Pseudomonas aeruginosa* і грибів роду *Pseudomonas aeruginosa*.

Таблиця 4 – Мікробний пейзаж дихальних шляхів у пацієнтів основної групи (n=22)

Мікроорганізми	Кількість виділених штамів	
	абс.	%
<i>Streptococcus pyogenes</i>	9	20,0
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	5	11,1
<i>Staphylococcus aureus</i>	3	6,7
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	5	11,1
<i>Enterobacter spp.</i>	5	11,1
<i>Escherichia coli</i>	5	11,1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4	8,9
Гриби роду <i>Candida</i>	9	20,0
Загалом:	45	100

Важливо відзначити той факт, що показники за частотою висівання *Klebsiella pneumoniae* з ротоглотки пацієнтів основної групи були найвищими, при порівняльній оцінці з даними двох інших груп. На частку цієї факультативно-анаеробної умовно-патогенної бактерії на тлі онкологічної патології та респіраторних порушень доводилося 11,1%.

Адекватно і правильно підібране біологічне середовище, а також проведені бактеріологічні дослідження мікрофлори дають змогу достовірно і точно виявити мікробний пейзаж в органах і системах макроорганізму в різних життєво важливих ситуаціях. Із застосуванням у даній роботі кількісного методу було визначено діагностичний титр виділених умовно-патогенних і патогенних мікроорганізмів і зроблено певні висновки щодо їхньої етіологічної ролі у розвитку запальних ускладнень в осіб з онкологічними захворюваннями.

Підвищення кількості штамів грамнегативної флори і представників грибів роду *Candida* в мікрофлорі ротоглотки в процесі проведених лікувальних заходів, асоційованих з різними етапами розвитку і лікування самої злоякісної онкологічної патології, підкреслює їхню роль у виникненні подібних ускладнень. Ці зміни відбуваються за рахунок збільшення кількості штамів деяких бактеріальних видів, наприклад, таких, як *P. aeruginosa*. Крім цього, значне зменшення кількості штамів *S. pyogenes* у хворих групи порівняння та контрольної групи свідчить про роль останньої в розвитку запальних ускладнень у дихальних органах.

Дані нашого дослідження виявили, що найпатогеннішою мікрофлорою для розвитку подібних ускладнень у хворих на рак молочної залози є грамнегативна флора і грибкова інфекція. Серед грамнегативної флори найпатогеннішою мікрофлорою в даному випадку може слугувати *P. aeruginosa*, а серед представників грампозитивної флори найбільш патогенним є *Staphylococcus aureus*.

Висновки.

Виявлені зміни в питомій вазі та видовому складі мікрофлори верхніх дихальних шляхів в онкологічних пацієнтів із респіраторними ускладненнями підкреслюють важливу етіопатогенетичну роль деяких умовно-патогенних мікроорганізмів у розвитку інфекцій-

но-запального процесу в дихальній системі на тлі розвитку раку молочної залози.

Перспективи подальших досліджень.

Перспективними напрямками цих наукових досліджень є розробка методів уточнюючої діагностики

для оцінки ступеню впливу конкретних патогенів на розвиток ускладнень запально-інфекційного характеру в організмі хворих із раком молочної залози і складання в подальшому оптимального індивідуального плану лікувально-профілактичних заходів.

References / Література

- Guo L, Kong D, Liu J, Ling Z, Lan L, Weijie Z, et al. Breast cancer heterogeneity and its implication in personalized precision therapy. *Exp Hematol Oncol*. 2023;12:3. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40164-022-00363-1>.
- Kashyap D, Pal D, Sharma R, Garg VK, Goel N, Koundal D, et al. Global Increase in Breast Cancer Incidence: Risk Factors and Preventive Measures. *Biomed Res Int*. 2022;2022:9605439. DOI: [10.1155/2022/9605439](https://doi.org/10.1155/2022/9605439).
- Sparano JA, Gray RJ, Ravdin PM, Makower DF, Pritchard KI, et al.: Clinical and Genomic Risk to Guide the Use of Adjuvant Therapy for Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2019;380(25):2395-2405.
- Barber LE, Maliniak ML, Moubadder L, Johnson DA, Miller-Kleinhenz JM, Switchenkoet JM, et al. Neighborhood deprivation and breast cancer mortality among black and white women. *JAMA Oncol*. 2024;7(6):e2416499. DOI: [10.1001/jamanetworkopen.2024.16499](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.16499).
- American cancer society. Breast cancer statistics: how common is breast cancer? Atlanta: American cancer society; 2024. Available from: [https://www.cancer.org/cancer/types/breast-cancer/about/how-common-is-breast-cancer.html#:~:text=50%20\(1.0%25\)-](https://www.cancer.org/cancer/types/breast-cancer/about/how-common-is-breast-cancer.html#:~:text=50%20(1.0%25)-).
- Contiero P, Boffi R, Borgini A, Fabiano S, Tittarelli A, Mian M, et al. Causes of death in women with breast cancer: a risks and rates study on a population-based cohort. *Front Oncol*. 2023;13:1270877. DOI: [10.3389/fonc.2023.1270877](https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1270877).
- Riggan KA, Rousseau A, Halyard MY, James E, Kelly M, Phillips D, et al. "There's not enough studies": Views of black breast and ovarian cancer patients on research participation. *Cancer Medicine*. 2023;12(7):1-10. DOI: doi.org/10.1002/cam4.5622.
- American Cancer Society. Breast Cancer Facts & Figures 2022-2024. Atlanta: American Cancer Society; 2022.
- Łukasiewicz S, Czezelewski M, Forma A, Baj J, Sitarz R, Stanislawek A. Breast Cancer-Epidemiology, Risk Factors, Classification, Prognostic Markers, and Current Treatment Strategies-An Updated Review. *Cancers (Basel)*. 2021;13(17):4287. DOI: [10.3390/cancers13174287](https://doi.org/10.3390/cancers13174287).
- Visser LL, Groen EJ, van Leeuwen FE, Lips EH, Schmidt MK, Wesseling J. Predictors of an Invasive Breast Cancer Recurrence after DCIS: A Systematic Review and Meta-analyses. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2019;28(5):835-845. DOI: [10.1158/1055-9965](https://doi.org/10.1158/1055-9965.s11912-021-01048-4).
- Jenkins S, Kachur ME, Rechache K, Wells JM, Lipkowitz S. Rare Breast Cancer Subtypes. *Curr Oncol Rep*. 2021;23(5):54. DOI: [10.1007/s11912-021-01048-4](https://doi.org/10.1007/s11912-021-01048-4).
- Akbarali HI, Muchhala KH, Jessup DK, Cheatham S. Chemotherapy induced gastrointestinal toxicities. *Adv Cancer Res*. 2022;155:131-166. DOI: [10.1016/bs.acr.2022.02.007](https://doi.org/10.1016/bs.acr.2022.02.007).
- Galateanu B, Pușcașu AI, Tircol SA, Tanase BC, Hudita A, Negrei C, et al. Allergy in Cancer Care: Antineoplastic Therapy-Induced Hypersensitivity Reactions. *Int J Mol Sci*. 2023;24(4):3886. DOI: [10.3390/ijms24043886](https://doi.org/10.3390/ijms24043886).
- van den Boogaard WMC, Komninos DSJ, Vermeij WP. Chemotherapy Side-Effects: Not All DNA Damage Is Equal. *Cancers*. 2022;14(3):627. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers14030627>.
- Tourelle KM, Boutin S, Weigand MA, Schmitt FCF. The Association of Gut Microbiota and Complications in Gastrointestinal-Cancer Therapies. *Biomedicines*. 2021;9(10):1305. DOI: [10.3390/biomedicines9101305](https://doi.org/10.3390/biomedicines9101305).
- Ullah H, Arbab S, Tian Y, Chen Y, Liu CQ, Li Q, et al. Crosstalk between gut microbiota and host immune system and its response to traumatic injury. *Front Immunol*. 2024;15:1413485. DOI: [10.3389/fimmu.2024.1413485](https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1413485).
- Wei L, Wen XS, Xian CJ. Chemotherapy-Induced Intestinal Microbiota Dysbiosis Impairs Mucosal Homeostasis by Modulating Toll-like Receptor Signaling Pathways. *Int J Mol Sci*. 2021;22(17):9474. DOI: [10.3390/ijms22179474](https://doi.org/10.3390/ijms22179474).
- DeGruttola AK, Low D, Mizoguchi A, Mizoguchi E. Current Understanding of Dysbiosis in Disease in Human and Animal Models. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22(5):1137-50. DOI: [10.1097/MIB.0000000000000750](https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000750).
- Quaglio AEV, Grillo TG, De Oliveira ECS, Di Stasi LC, Sasaki LY. Gut microbiota, inflammatory bowel disease and colorectal cancer. *World J Gastroenterol*. 2022;28(30):4053-4060. DOI: [10.3748/wjg.v28.i30.4053](https://doi.org/10.3748/wjg.v28.i30.4053).
- Li R, Li J, Zhou X. Lung microbiome: new insights into the pathogenesis of respiratory diseases. *Sig Transduct Target Ther*. 2024;9(1):19. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01722-y>.
- Wolff AC, Somerfield MR, Dowsett M, Hammond MEH, Hayes DF, McShane LM, et al. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: ASCO-College of American Pathologists Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2023;41(22):3867-3872. DOI: [10.1200/JCO.22.02864](https://doi.org/10.1200/JCO.22.02864).
- Cheng J, Zhou L, Wang H. Symbiotic microbial communities in various locations of the lung cancer respiratory tract along with potential host immunological processes affected. *Front. Cell. Infect. Microbiol*. 2024;14:1296295. DOI: [10.3389/fcimb.2024.1296295](https://doi.org/10.3389/fcimb.2024.1296295).
- Zhao Y, Liu Y, Li S, Peng Z, Liu X, Chen J, et al. Role of lung and gut microbiota on lung cancer pathogenesis. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2021;147(8):2177-2186. DOI: [10.1007/s00432-021-03644-0](https://doi.org/10.1007/s00432-021-03644-0).
- Weinberg F, Dickson RP, Nagrath D, Ramnath N. The Lung Microbiome: A Central Mediator of Host Inflammation and Metabolism in Lung Cancer Patients? *Cancers (Basel)*. 2020;13(1):13. DOI: [10.3390/cancers13010013](https://doi.org/10.3390/cancers13010013).
- Li KJ, Chen ZL, Huang Y, Zhang R, Luan XQ, Lei TT, et al. Dysbiosis of lower respiratory tract microbiome are associated with inflammation and microbial function variety. *Respir Res*. 2019;20(1):272. DOI: [10.1186/s12931-019-1246-0](https://doi.org/10.1186/s12931-019-1246-0).
- Pizzo F, Marocchia Z, Hammarberg Ferri I, Fiorentini C. Role of the Microbiota in Lung Cancer: Insights on Prevention and Treatment. *Int J Mol Sci*. 2022;23(11):6138. DOI: [10.3390/ijms23116138](https://doi.org/10.3390/ijms23116138).

МІКРОБІОТА ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ У ХВОРИХ НА РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ, АСОЦІЙОВАНИЙ З ІНФЕКЦІЙНО-ЗАПАЛЬНИМИ УСКЛАДНЕННЯМИ

Алієв М. Г., Халілов Ф. Ф.

Резюме. У разі онкологічних захворювань у дихальних шляхах може спостерігатися розвиток патогенних мікроорганізмів і дисбактеріозу, що у свою чергу, може спричиняти розвиток запального процесу. Вивчення й аналіз мікробіому дихальної системи при раці молочної залози дає змогу виявити певні бактерії, присутність яких може бути специфічною для інфекційно-запальних ускладнень.

Метою дослідження було виявити зміни в мікрофлорі дихальної системи на тлі інфекційно-запальних ускладнень у хворих на рак молочної залози.

Об'єкт і методи дослідження. Для оцінки мікробіоценозу ротоглотки у 92 пацієнток із раком молочної залози та порушеннями дихальної системи, які проходили лікування в онкологічній клініці, вивчали мазки з ротоглотки і мокроти з проведенням бактеріологічних досліджень для визначення якісного і кількісного складу мікрофлори.

Результати та висновки. Застосовуючи у даній роботі кількісний метод було визначено діагностичний титр виділених умовно-патогенних і патогенних мікроорганізмів, а також зроблено певні висновки щодо їх-

ньої етіологічної значущості в розвитку запальних ускладнень у осіб з онкологічними захворюваннями. Підвищення кількості штамів грамнегативної флори і представників грибів роду *Candida* в мікрофлорі ротоглотки в процесі проведених лікувальних заходів, асоційованих з різними етапами розвитку і лікування самої злоякісної онкологічної патології, підкреслює їхню роль у виникненні подібних ускладнень. Ці зміни відбуваються за рахунок збільшення кількості штамів деяких бактеріальних видів, наприклад, таких, як *P. Aeruginosa*. Крім цього, значне зменшення кількості штамів *S. Pyogenes* у хворих групи порівняння та контрольної групи свідчить про їхню роль у розвитку запальних ускладнень у дихальних органах.

Ключові слова: рак молочної залози, дихальна система, мікроорганізми, інфекційно-запальні ускладнення.

MICROBIOTA OF THE RESPIRATORY TRACT IN PATIENTS WITH BREAST CANCER ASSOCIATED WITH INFECTIOUS-INFLAMMATORY COMPLICATIONS

Aliyev M. H., Khalilov F. F.

Abstract. In the case of cancer, pathogenic microorganisms and dysbiosis can develop in the respiratory tract, which can lead to an inflammatory process. The study and analysis of the respiratory system microbiome in breast cancer allows us to identify certain bacteria whose presence may be specific for infectious and inflammatory complications.

The aim of the study was to investigate changes in the microflora of the respiratory system against the background of infectious-inflammatory complications in patients with breast cancer.

Object and research methods. To evaluate the microbiocenosis of the oropharynx in 92 patients with breast cancer and disorders in the respiratory system, undergoing treatment in an oncology clinic, swabs from the oropharynx and sputum were studied with bacteriological tests to determine the qualitative and quantitative composition of the microflora.

Results and conclusions. Using the quantitative method in this work, the diagnostic titer of isolated opportunistic and pathogenic microorganisms was determined and certain conclusions were drawn about their etiological significance in the development of inflammatory complications in people with oncological diseases. The increase in the number of strains of gram-negative flora and representatives of fungi of the genus *Candida* in the microflora of the oropharynx in the course of therapeutic measures associated with various stages of development and treatment of the most malignant oncological pathology emphasizes their role in the occurrence of such complications. These changes occur due to an increase in the number of strains of some bacterial species, for example, such as *P. Aeruginosa*. In addition, a significant decrease in the number of strains of *S. Pyogenes* in the comparison group and the control group speaks of their role in the development of inflammatory complications in the respiratory organs.

Key words: breast cancer, respiratory system, microorganisms, infectious-inflammatory complications.

ORCID and contributionship: / ORCID кожного автора та його внесок до статті:

Aliyev M. H.: – ^{ABC}

Khalilov F. F.: – ^{DFE}

Conflict of interest / Конфлікт інтересів:

The authors declare no conflict of interest. / Автори декларують відсутність конфлікту інтересів.

Corresponding author / Адреса для кореспонденції

Aliyev Mehman Habib / Алієв Мехман Габіб

Azerbaijan Medical University / Азербайджанський медичний університет

Azerbaijan, AZ1022, Baku, 163 Samada Vurguna str. / Адреса: Азербайджан, AZ1022, Баку, вул. Самада Вургунна 163

Tel.: +994557621780 / Тел.: +994557621780

E-mail: statya2021@mail.ru

A – Work concept and design, **B** – Data collection and analysis, **C** – Responsibility for statistical analysis, **D** – Writing the article, **E** – Critical review, **F** – Final approval of the article / **A** – концепція роботи та дизайн, **B** – збір та аналіз даних, **C** – відповідальність за статичний аналіз, **D** – написання статті, **E** – критичний огляд, **F** – остаточне затвердження статті.

Received 24.03.2024 / Стаття надійшла 24.03.2024 року

Accepted 22.08.2024 / Стаття прийнята до друку 22.08.2024 року