© Team of authors, 2025 / © Коллектив авторов, 2025
3.1.3. Otorhinolaryngology / 3.1.3. Оториноларингология

Innovative antibiotic selection system for microbial profile in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps

V.V. Tetz, S.A. Karpishchenko, O.M. Kolesnikova, O.A. Stancheva, K.M. Kardava, D.L. Pankratov, A.P. Nikitina, V.S. Timakova

FSBEI HE Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russian Federation, St. Petersburg, Russia
Contacts: Olga Andreevna Stancheva – e-mail: olga.stancheva@yandex.ru

Иновационная система подбора антибиотика для микробного профиля у пациентов с хроническим полипозным риносинуситом

В.В. Тец, С.А. Карпищенко, О.М. Колесникова, О.А. Станчева, К.М. Кардава, Д.Л. Панкратов, А.П. Никитина, В.С. Тимакова

ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия

Контакты: Станчева Ольга Андреевна – e-mail: olga.stancheva@yandex.ru

慢性鼻窦炎伴鼻息肉患者微生物谱的创新抗生素选择系统

V.V. Tetz, S.A. Karpishchenko, O.M. Kolesnikova, O.A. Stancheva, K.M. Kardava, D.L. Pankratov, A.P. Nikitina, V.S. Timakova

俄罗斯联邦卫生部下属FSBEI HE巴甫洛夫学者圣彼得堡第一国立医科大学, 圣彼得堡, 俄罗斯
联系方式: Olga Andreevna Stancheva – 邮箱: olga.stancheva@yandex.ru

Acute bacterial rhinosinusitis, as well as exacerbations of chronic rhinosinusitis, remain a major public health problem today. Antibacterial drugs represent the mainstay of treatment given the appropriate diagnosis. Proper identification of the causative agent is crucial for the selection of optimal antibiotic therapy. The existing antimicrobial susceptibility testing (AST) methods are insufficient for the selection of optimal antibiotic therapy in chronic rhinosinusitis (CRS) complicated by bacterial infection. For this purpose, the AtbFinder antibiotic selection test system was developed to address the drawbacks of traditional testing methods.

The aim of the study was a comparative analysis of the microbial composition of nasal mucus in patients with rhinosinusitis, as assessed by the standard method and the new test system.

Material and methods. Twenty-five patients with established diagnosis of CRS participated in the study. At the Department of Otorhinolaryngology with Clinic, swabs were collected from the middle nasal passage and placed in a sterile container for 30 minutes, then stored at approximately 4°C without freezing and transported to the laboratory of the Department of Microbiology within 30 minutes after collection. These samples were analyzed using both standard laboratory methods and the AtbFinder system for comparative performance evaluation.

Results showed 18 cases of discrepancies between the results obtained using the AtbFinder system on TGV medium and the standard AST method. Analysis of these discrepancies showed that the antibiotics found to be effective by standard AST were classified as ineffective by the AtbFinder system in 18 cases. This indicates that despite the reported sensitivity under monoculture conditions, bacteria continued to grow in wells with antibiotics in the **AtbFinder system**. Decreased sensitivity was reported for antibiotics such as amoxicillin-clavulanic acid, amoxicillin, cefuroxime, cephalexin, azithromycin, and clarithromycin. While the standard microdilution method demonstrated effective suppression of bacterial growth with these drugs, the AtbFinder system revealed their ineffectiveness in polymicrobial communities.

Conclusion. The results of this study highlight key limitations of traditional AST testing methods in the context of CRS, especially when working with polymicrobial infections. The innovative AtbFinder system, which uses the TGV environment to model complex microbial communities, has demonstrated significant advantages over traditional approaches. The clinical relevance of the system lies in its ability to simulate conditions as close as possible to the real infectious environment.

Keywords: sinusitis, microbiota, bacterium, biofilms, nutrient media, antibiotics, infection, antimicrobial susceptibility

Conflicts of interest. The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing. The study was funded by the grant of the Russian Science Foundation No. 24-75-10028 dated July 31, 2024. <https://rscf.ru/project/24-75-10028>

For citation: Tetz V.V., Karpishchenko S.A., Kolesnikova O.M., Stancheva O.A., Kardava K.M., Pankratov D.L., Nikitina A.P., Timakova V.S. Innovative antibiotic selection system for microbial profile in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Head and neck. Russian Journal.* 2025;13(2):60–69

Doi: 10.25792/HN.2025.13.2.60-69

The authors are responsible for the originality of the data presented and the possibility of publishing illustrative material – tables, drawings, photographs of patients.

Острые бактериальные риносинуситы, а также обострения хронических остаются основной проблемой современного здравоохранения. Прием антибактериальных препаратов является основным методом лечения при установлении соответствующего диагноза. Для подбора оптимальной антибактериальной терапии ключевым элементом является правильная верификация возбудителя. Хронический риносинусит (CRS), осложненный бактериальной инфекцией, демонстрирует недостаточную эффективность существующих методов тестирования антимикробной чувствительности (AST) при выборе оптимальной антибиотикотерапии. Для этих целей была разработана тест-система выбора антибиотика AtbFinder, призванная устранить недостатки традиционных методов тестирования.

Целью исследования послужил сравнительный анализ микробного состава носовой слизи у пациентов с риносинуситом, который был проанализирован стандартным методом и новой тест-системой.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 25 пациентов с установленным диагнозом CRS. На кафедре оториноларингологии с клиникой проводился забор тампонов, которые в стерильном виде были установлены сроком на 30 минут в область среднего носового хода, после чего хранились при температуре около 4 °С без замораживания и были доставлены в лабораторию кафедры микробиологии в течение 30 минут после забора. Данные образцы анализировали с применением как стандартных лабораторных методов, так и системы AtbFinder для сравнительной оценки их эффективности.

Результаты показали 18 случаев расхождения между результатами, полученными с использованием системы AtbFinder на среде TGV и стандартного метода AST. Анализ этих расхождений показал, что в 18 случаях антибиотики, признанные эффективными по данным стандартного AST, были классифицированы как неэффективные в системе AtbFinder. Это свидетельствует о том, что несмотря на заявленную чувствительность в условиях монокультур, бактерии продолжали расти в лунках с антибиотиками в системе AtbFinder. В частности, снижение чувствительности было зарегистрировано для таких антибиотиков, как амоксициллин-клавулановая кислота, амоксициллин, цефуроксим, цефалексин, азитромицин и кларитромицин. В то время как стандартный метод микроразведений демонстрировал эффективное подавление роста бактерий этими препаратами, система AtbFinder выявила их неэффективность в условиях полимикробных сообществ.

Заключение. Результаты данного исследования подчеркивают ключевые ограничения традиционных методов тестирования AST в контексте CRS, особенно при работе с полимикробными инфекциями. Инновационная система AtbFinder, использующая среду TGV для моделирования сложных микробных сообществ, продемонстрировала значительные преимущества по сравнению с традиционными подходами. Клиническая значимость системы заключается в ее способности моделировать условия, максимально приближенные к реальной инфекционной среде.

Ключевые слова: синусит, микробиота, бактерия, биопленки, питательная среда, антибиотики, инфекция, антимикробная чувствительность

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда от №24-75-10028 от 31.07.2024 <https://rscf.ru/project/24-75-10028>

Для цитирования: Тец В.В., Карпищенко С.А., Колесникова О.М., Станчева О.А., Кардава К.М., Панкратов Д.Л., Никитина А.П., Тимакова В.С. Инновационная система подбора антибиотика для микробного профиля у пациентов с хроническим полипозным риносинуситом. *Head and neck. Голова и шея. Российский журнал.* 2025;13(2):60–69

Doi: 10.25792/HN.2025.13.2.60-69

Авторы несут ответственность за оригинальность представленных данных и возможность публикации иллюстративного материала – таблиц, рисунков, фотографий пациентов.

急性细菌性鼻窦炎以及慢性鼻窦炎的急性加重，至今仍是重要的公共卫生问题。在明确诊断的前提下，抗菌药物仍然是治疗的基石。针对致病菌的正确鉴定对于选择最佳抗生素治疗方案至关重要。目前用于慢性鼻窦炎（CRS）并发细菌感染时筛选抗生素的抗菌药物敏感性试验（AST）方法仍难以满足临床实际需求。为了解决传统检测方法的不足，开发了AtbFinder抗生素选择测试系统。

研究目的: 对比分析慢性鼻窦炎患者中鼻黏液的微生物组成, 通过标准方法和新型测试系统进行比较。

材料与amp;方法: 本研究纳入25例确诊慢性鼻窦炎的患者。在耳鼻喉科门诊, 取中鼻道分泌物拭子, 置于无菌容器中静置30分钟, 随后于约4°C保存(不冷冻), 在采样后30分钟内运送至微生物实验室。样本分别使用标准实验室方法和AtbFinder系统分析, 进行性能对比。

研究结果: 采用AtbFinder系统在TGV培养基和标准AST方法检测结果之间有18例存在差异。进一步分析表明, 标准AST判定为有效的抗生素, 在AtbFinder系统检测下18例均被归为无效。这表明尽管在单菌培养条件下显示敏感, 但在AtbFinder系统中抗生素孔内仍有细菌生长。阿莫西林-克拉维酸、阿莫西林、头孢呋辛、头孢氨苄、阿奇霉素和克拉霉素等抗生素均显示敏感性降低。标准微量稀释法虽然显示上述药物能有效抑制细菌生长, 但在AtbFinder系统下, 这些药物对复杂多菌群的作用效果并不理想。

结论: 本研究结果揭示了传统AST检测方法在慢性鼻窦炎、多菌群感染条件下的核心局限性。AtbFinder创新系统利用TGV环境模拟复杂微生物群落, 对比传统方法展现出显著优势, 其临床价值在于能尽量贴近实际感染环境, 为临床抗生素选择提供更可靠依据

关键词: 鼻窦炎, 微生物群, 细菌, 生物膜, 培养基, 抗生素, 感染, 抗菌药物敏感性

利益冲突声明: 作者声明不存在利益冲突。

资助声明: 本研究由俄罗斯科学基金会[24-75-10028]资助, 日期2024年7月31日。 <https://rscf.ru/project/24-75-10028>

引用格式: **Tetz V.V., Karpishchenko S.A., Kolesnikova O.M., Stancheva O.A., Kardava K.M., Pankratov D.L., Nikitina A.P., Timakova V.S. Innovative antibiotic selection system for microbial profile in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. Head and neck. Russian Journal. 2025;13(2):60-69**

Doi: 10.25792/HN.2025.13.2.60-69

作者声明: 作者对所提供数据的原创性及插图(表格、图片、患者照片)的发表合法性负责。

Введение

Риносинуситы представляют собой воспалительные заболевания, в основе которых часто лежит инфекционный процесс. Острый риносинусит преимущественно вызывается вирусными инфекциями, возникающими на фоне респираторных вирусных заболеваний [1-3]. В большинстве случаев вирусный риносинусит разрешается самостоятельно, однако возможно присоединение вторичной бактериальной инфекции, что приводит к более выраженным и затяжным симптомам, требующим антибактериальной терапии [4]. В отличие от острого течения хронический риносинусит (CRS) характеризуется длительной бактериальной колонизацией, образованием биопленок и нарушением местного иммунитета, что способствует развитию устойчивости к антибиотикам и хронизации воспалительного процесса [5-9].

CRS – это клинический синдром, который характеризуется длительным воспалением слизистой оболочки носа и околоносовых пазух и обычно делится на 2 подтипа в зависимости от наличия или отсутствия носовых полипов. Этиология и патогенез обеих форм остаются областями активных исследований. За последние 15 лет был предложен ряд гипотез для объяснения всего или части клинического спектра CRS. Эти гипотезы отражают концепцию о том, что CRS является результатом дисфункционального взаимодействия индивидуальных характеристик хозяина и факторов, экзогенных для хозяина. Обсуждаются 6 теорий этиологии и патогенеза CRS: 1) «грибковая гипотеза», 2) «суперантигенная гипотеза», 3) «биопленочная гипотеза» и 4) «микробиомная гипотеза», которые подчеркивают ключевые факторы окружающей среды, и 5) «эйкозаноидная гипотеза», и 6) «гипотеза иммунного барьера», которые описывают специфические факторы хозяина.

Исторически CRS без полипов (CRSsNP) считался результатом не полностью вылеченной или неразрешенной бактериальной инфекции, в то время как CRS с полипами (CRSwNP) считался неинфекционным заболеванием, связанным с атопией. Тем не менее выявлено активное влияние микробного агента на течение CRS как с полипами, так и без. Наиболее значимыми факторами окружающей среды при CRS являются как грибы, так и бактерии [10].

Антибактериальная терапия остается важным компонентом лечения пациентов с риносинуситами, особенно при подтвержденной бактериальной инфекции [11-13]. Выбор антибиотиков, продолжительность их действия и необходимость комбинированного подхода зависят от клинических проявлений, частоты рецидивов и наличия факторов риска, таких как коморбидные состояния и резистентность возбудителей. Современные стратегии лечения направлены не только на эрадикацию инфекции, но и на минимизацию побочных эффектов и предотвращение развития антибиотикорезистентности [14, 15].

Комбинированная антибиотикотерапия при риносинуситах применяется при тяжелом или рецидивирующем течении заболевания, полимикробной инфекции и наличии факторов антибиотикорезистентности, что делает данный подход важной стратегией в современной терапии [16]. Неадекватная антибактериальная терапия способствует повышению устойчивости к антибиотикам.

В современной клинической практике фенотипические и генотипические методы тестирования антимикробной чувствительности AST (Antimicrobial susceptibility testing) играют ключевую роль в выборе антибиотикотерапии. Однако они имеют ряд ограничений, снижающих их эффективность, особенно при лечении инфекций, таких как риносинуситы. Одним из основных

недостатков этих методов является их сосредоточенность на одном доминирующем патогене, выделенном из биологического образца. Такой подход основан на устаревшем представлении о том, что инфекцию вызывает только один микроорганизм, тогда как современные исследования свидетельствуют о полимикробной природе многих бактериальных инфекций дыхательных путей, мочевыводящей системы, кожи и мягких тканей [17–23].

Традиционные методы AST проводят в лабораторных условиях на чистых культурах бактерий, что не отражает сложной экосистемы, существующей в очаге инфекции. В реальных условиях такие факторы, как биопленки, межбактериальные взаимодействия и микробные кооперативные механизмы, могут существенно изменять восприимчивость микроорганизмов к антибиотикам [24–30]. Существующие методы также не учитывают коллективную устойчивость бактерий в полимикробных сообществах, где одни микроорганизмы могут защищать другие за счет механизмов резистентности, таких как эффлюксные насосы [31, 32]. Кроме того, игнорируется роль «бактериальных помощников» – микроорганизмов, которые не являются основными патогенами, но способствуют их выживанию и поддерживают инфекционный процесс [33–35]. В результате чувствительность, определенная в лаборатории, не всегда соответствует эффективности антибиотика *in vivo*.

Еще одной проблемой является длительность проведения стандартных AST, которая может составлять несколько дней. Это вынуждает врачей назначать эмпирическую терапию широкого спектра, что повышает риск нецелевого воздействия на микробиоту, формирования резистентных штаммов и неэффективности лечения [36–38].

CRS, осложненный бактериальной инфекцией, демонстрирует недостаточную эффективность существующих методов AST при выборе оптимальной антибиотикотерапии. Исследования подтверждают, что *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae* и *Streptococcus pneumoniae* являются одними из наиболее частых бактериальных возбудителей как острого, так и CRS [39, 40].

Устойчивость *Staphylococcus aureus* у пациентов с CRS также демонстрирует ограниченную эффективность традиционных методов AST при подборе антибиотикотерапии. Устойчивость *S. aureus* в таких случаях обусловлена особенностями его поведения в полимикробных сообществах, которые не учитываются стандартными методами AST. Исследования показывают, что *S. aureus* часто обнаруживается в ассоциации с анаэробами, такими как *Prevotella* и *Fusobacterium*, при CRS [1]. Эти анаэробы, присутствующие в верхних дыхательных путях, обладают способностью разлагать муцины, высвобождая метаболиты, которые *S. aureus* использует в качестве источника питания. Этот процесс создает метаболически благоприятную среду, способствующую длительному выживанию и персистенции *S. aureus* в полости носа и околоносовых пазух [41]. Кроме того, *Prevotella* и *Fusobacterium* играют ключевую роль в поддержании условий, благоприятных для *S. aureus*. Эти микроорганизмы продуцируют короткоцепочечные жирные кислоты и другие метаболиты, которые снижают pH среды и окислительно-восстановительный потенциал, создавая неблагоприятные условия для роста конкурирующих аэробных бактерий [42]. Однако *S. aureus*, обладая высокой адаптивностью, способен выживать в кислой среде, что обеспечивает его устойчивость и пролонгированную персистенцию в сложных полимикробных сообществах.

Ранее была представлена инновационная тест-система выбора антибиотика AtbFinder, разработанная для устранения недостатков традиционных методов AST, включая проблемы, связанные

с устойчивостью к комбинированной антибиотикотерапии [43]. Этот метод основан на фенотипическом анализе и предлагает альтернативу стандартным подходам AST, которые обычно ограничиваются тестированием отдельных патогенов в условиях чистых культур. AtbFinder применяет новый подход к подбору антибиотиков, оценивая их эффективность в полимикробных биопленках, созданных из биологических образцов пациентов. Система использует уникальную TGV-среду, которая способствует развитию более разнообразного микробного сообщества в виде смешанных биопленок в отличие от стандартных культуральных сред. Планшетка AtbFinder состоит из нескольких лунок, куда добавляются антибиотики, что позволяет анализировать их влияние на взаимодействие бактерий в условиях, максимально приближенных к реальной инфекционной среде.

Одним из ключевых преимуществ AtbFinder является возможность подбора антибиотиков с учетом их локальной концентрации в тканях. Это существенно отличает его от традиционных методов AST, которые основываются на минимальной ингибирующей концентрации (MIC) и порогах чувствительности, ориентированных на концентрации антибиотиков в крови, а не в очагах инфекции. Такой подход делает тестирование более клинически значимым и позволяет учитывать особенности течения инфекционного процесса. Эффективность антибиотиков в системе AtbFinder определяется их способностью оказывать бактерицидное действие или полностью подавлять рост всех микроорганизмов в образце. Практическое применение этого метода уже доказало свою ценность. Например, у пациента с рецидивирующей инфекцией мочевыводящих путей, развившейся после операции по удалению почечной опухоли, стандартные методы AST не дали результата. Однако после использования AtbFinder инфекция была успешно устранена [44]. Аналогично, применение AtbFinder для подбора антибиотиков у пациентов с муковисцидозом привело к значительному улучшению клинических и микробиологических показателей по сравнению с антибиотиками, назначенными на основе стандартных AST [45].

Материал и методы

В исследовании приняли участие 25 человек. Биологические образцы были собраны в клинике оториноларингологии ПСПбГМУ им. И.П. Павлова (Санкт-Петербург), после чего хранились при температуре около 4 °C без замораживания и были доставлены в лабораторию кафедры микробиологии того же университета в течение 30 минут после забора. В исследовании использовали назальные мазки, полученные методом тампонады, у пациентов с CRS [46, 47]. Ватный тампон помещали в стерильную пробирку со стерильным физиологическим раствором объемом 10 мл. Данные образцы анализировали с применением как стандартных лабораторных методов, так и системы AtbFinder, для сравнительной оценки их эффективности.

Антибиотики. AST было ограничено препаратами, используемыми для системного лечения CRS, которые были выбраны в соответствии с рекомендациями Американской академии оториноларингологии и челюстно-лицевой хирургии (AAO-HNS) [48]. Антибиотики добавляли в TGV-среду в концентрациях, соответствующих максимально достижимым уровням в очаге инфекции (слизистая оболочка носа), согласно данным литературы: амоксициллин-клавулановая кислота (2 мг/мл для амоксициллина и 0,8 мг/мл для клавулановой кислоты) [49], амоксициллин 2 мг/мл [50], цефуроксим 3 мг/мл [51], цефалексин 3 мг/мл [52], азитромицин 2 мг/мл [53], кларитромицин

8 мкг/мл, доксицилин 2 мкг/мл [54], левофлоксацин 6 мкг/мл, моксифлоксацин 5 мкг/мл, а также их комбинации.

Настоящее исследование было одобрено локальным этическим комитетом (№24-75-10028 протокола заседания ЛЭК) Для сбора биологического материала использовали ватные тампоны, которые переносили в стерильный физиологический раствор объемом 10 мл. Экстракция биоматериала проводилась с использованием вортиксирования в течение 30 секунд. После гомогенизации 25 мкл суспензии наносили на TGV-агар в каждую лунку планшета и инкубировали при 37 °С в аэробных и микроаэрофильных (5% O₂) условиях в течение 8 и 24 часов, в анаэробных условиях – в течение 24 и 48 часов. Для контрольной группы 100 мкл суспензии высевали на чашки Петри диаметром 90 мм, содержащие следующие питательные среды: LB-агар, шоколадный агар, кровяной агар Columbia Agar Base с добавлением 5% человеческих эритроцитов и среду Кита–Тароцци (все ThermoFisher, USA). Контрольные образцы инкубировали при 37 °С в течение 24–72 часов в аэробных, микроаэрофильных и анаэробных условиях согласно лабораторным рекомендациям [55].

Идентификацию бактерий до уровня вида из биологических образцов проводили с использованием последовательных посевов на среды AtbFinder или LB. Для проверки чистоты полученных изолятов использовали световую микроскопию с использованием микроскопа Leica 2500DM (Leica Microsystems, Ветцлар, Германия). Для исключения контаминации смешанными бактериальными культурами каждый изолят исследовали не менее чем на 10 полях зрения. После получения монокультуры проводили идентификацию микроорганизмов с использованием масс-спектрометрии MALDI-TOF (Microflex LT, Bruker Daltonics, Бремен, Германия). Анализ выполняли в соответствии с протоколом производителя после 24 часов инкубации при оптимальных условиях.

Система AtbFinder представляет собой 24-луночный планшет (BIOFIL), содержащий питательную среду TGV, состоящую из панкреатического гидролизата казеина, пептического гидролизата мяса, сердечного панкреатического гидролизата, дрожжевого экстракта, крахмала и воды (Human Microbiology Institute, Нью-Йорк, США). Клинические образцы наносили непосредственно на поверхность TGV-агара в каждую лунку планшета в объеме 25 мкл, избегая повреждения среды. Из 24 лунок планшета 22 содержали антибиотики в виде отдельных препаратов и их комбинаций в концентрациях, соответствующих уровням, достижимым в очаге инфекции. Две лунки использовали в качестве контрольных, и они содержали TGV-агар без антибиотиков. После нанесения образцов планшеты инкубировали при температуре 37 °С в различных кислородных условиях. Микробный рост в лунках оценивали визуально, а также с применением стереомикроскопа Leica S6 (Leica Microsystems, Германия). Критериями наличия роста служили гемолиз, образование пленки и формирование микроколоний, которые сравнивали между контрольными лунками и лунками с антибиотиками. Рост микроорганизмов в лунке с антибиотиком свидетельствовал об их устойчивости к данному препарату, вследствие чего антибиотик классифицировали как «неэффективный». Если в присутствии антибиотика бактериальный рост отсутствовал, препарат считался «эффективным», т.к. полностью подавлял или уничтожал микроорганизмы в образце. В редких случаях, если через 8 часов не наблюдалось роста даже в контрольных лунках, такие культуры исключали из дальнейшего анализа.

Для оценки чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам был использован стандартный *in vitro* культу-

ральный метод. Определение MIC проводилось с применением метода микроразведений в бульоне, следуя рекомендациям CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute). Классификацию изолятов осуществляли в соответствии с установленными пороговыми значениями CLSI, при этом изоляты, отнесенные к категории «промежуточных», классифицировали как «устойчивые». Для проведения тестирования применяли бактериальный инокулят в концентрации 5×10⁵ КОЕ/мл. Антимикробные препараты подвергали серийному двукратному разведению в катион-корректированном бульоне Мюллера–Хинтона и Brucella-бульоне, обеспечивающем оптимальные условия для роста микроорганизмов и точность определения MIC. MIC определяли как наименьшую концентрацию антибиотика, полностью подавляющая видимый рост бактерий. Каждое тестирование выполняли в трехкратной повторности, что обеспечивало достоверность полученных данных.

Результаты

Мы провели сравнительный анализ питательной среды TGV и стандартной среды для культивирования микроорганизмов, выделенных из образцов пациентов с CRS. Основными параметрами оценки были скорость роста бактерий, частота полимикробных ассоциаций и выявление редких микроорганизмов в аэробных и анаэробных условиях

Через 8 часов культивирования в аэробных условиях на среде TGV рост бактерий наблюдался во всех 25 (100%) из 25 образцов. Полимикробные сообщества (2 и более микроорганизма) присутствовали в 20 (80%) из 25 образцов, включая *S. pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *S. aureus*, *Klebsiella pneumoniae* и *Klebsiella oxytoca* в различных комбинациях. Через 24 часа полимикробные ассоциации были зарегистрированы уже во всех образцах (100%).

На стандартной среде через 24 часа бактериальный рост также наблюдался во всех 25 (100%) образцах, однако полимикробные сообщества были выявлены только в 13 (52%) из 25 образцов, что значительно ниже по сравнению с TGV. Наиболее часто встречаемыми аэробными патогенами на TGV были *S. pneumoniae* (100%), *H. influenzae* (84%), *S. aureus* (80%), *K. pneumoniae* (76%), *K. oxytoca* (71%) и *M. catarrhalis* (68%). На стандартной среде частота выявления *H. influenzae*, *S. aureus*, *K. pneumoniae* и *K. oxytoca* была ниже – 64%, 56, 48 и 39% соответственно. *S. pneumoniae* был идентифицирован одинаково часто (100%), тогда как *M. catarrhalis* встречалась в 60% образцов, что реже, чем на TGV (72%) (табл. 1).

Примечательно, что некоторые микроорганизмы, включая *Neisseria* spp., *Bacillus* spp., *Acinetobacter* spp., *Rothia* spp. и *Corynebacterium* spp., *Propionibacterium* spp., *Micrococcus* spp. были обнаружены только на среде TGV и не выявлялись при культивировании на стандартной среде.

Через 24 часа культивирования в анаэробных условиях бактериальный рост был обнаружен в 13 (52%) из 25 образцов, при этом в 9 (69%) из них наблюдались полимикробные ассоциации. Наиболее часто встречающиеся анаэробные микроорганизмы включали *Prevotella* spp., *Fusobacterium* spp., *Bacteroides* spp. и *Peptostreptococcus* spp. Продление инкубации до 48 часов позволило выявить анаэробный рост еще в 3 образцах, увеличив общее число положительных находок до 16 (64%) из 25, при этом полимикробные ассоциации были обнаружены в 13 (81%) из 16 положительных образцов.

На стандартной среде через 48 часов рост анаэробов наблюдался лишь в 5 (20%) из 25 образцов, причем полимикробные ассоциации не были выявлены вовсе. Изолированными микро-

Таблица 1. Результаты микробиологического роста для аэробных условий культивирования
Table 1. Microbial growth results for aerobic cultivation conditions

	8 часов на TGV среде 8 hours in TGV medium	24 часа на TGV среде 24 hours in TGV medium	Стандартная среда через 24 часа Standard medium after 24 hours
1	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
2	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
3	<i>Moraxella catarrhalis</i>	<i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i>	<i>Moraxella catarrhalis</i>
4	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i>
5	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
6	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
7	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
8	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
9	<i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>
10	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
11	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Escherichia coli</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i>
12	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Streptococcus mitis</i>	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Streptococcus mitis</i>	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Enterococcus faecalis</i>
13	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i>
14	<i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
15	<i>Escherichia coli</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Escherichia coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
16	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i>
17	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i>
18	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
19	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Escherichia coli</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Escherichia coli</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i>
20	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i>
21	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Rothia mucilaginosa</i>	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i>
22	<i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Corynebacterium spp.</i>	<i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i>
23	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Acinetobacter baumannii</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
24	<i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Neisseria spp.</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i>
25	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>Bacillus spp.</i>	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i>

организмами стали *Bacteroides fragilis* (2 образца), *Prevotella spp.*, *Veillonella spp.* и *Peptostreptococcus spp.* (по 1 образцу). В отличие от стандартной среды, TGV позволила выявить более широкий спектр анаэробных микроорганизмов, включая *Clostridium spp.*, *Porphyromonas spp.*, *Eikenella corrodens*, *Parvimonas micra* и *Actinomyces spp.*, которые не были идентифицированы при использовании стандартных методов. При этом в тех образцах, где не было роста анаэробов на TGV, роста также не наблюдалось и на стандартной среде.

В ходе исследования была проведена сравнительная оценка чувствительности бактерий, выделенных из клинических образ-

цов, к 9 антибиотикам и 13 их комбинациям с использованием среды TGV в системе AtbFinder и стандартного метода микроразведений (AST). Для анализа были отобраны 5 случайных биообразцов. В результате было выявлено 18 случаев расхождения между результатами, полученными с использованием системы AtbFinder на среде TGV и стандартного метода AST. Анализ этих расхождений показал, что в 18 случаях антибиотики, признанные эффективными по данным стандартного AST, были классифицированы как неэффективные в системе AtbFinder. Это свидетельствует о том, что несмотря на заявленную чувствительность в условиях монокультур, бактерии продолжали

Таблица 2. Результаты сравнения методов определения чувствительности бактериальной флоры к антибиотикам и их комбинациям
 Table 2. Results of comparison of methods for determining the sensitivity of bacterial flora to antibiotics and their combinations

Антибиотики Antibiotics	AtbFinder	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i>	<i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i>	<i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i>	<i>S. aureus</i> , <i>P. aeruginosa</i>	<i>K. pneumoniae</i> , <i>P. aeruginosa</i>	AST	<i>S. pneumoniae</i>	<i>Moraxella</i> <i>catarrhalis</i>	<i>Staphylococcus</i> <i>aureus</i>	<i>Staphylococcus</i> <i>aureus</i>	<i>Klebsiella</i> <i>pneumoniae</i>
AMC (Amoxicillin-clavulanic acid)		R	S	S	R	R		S	S	S	S	R
AMX (Amoxicillin)		R	R	R	R	S		S	S	S	R	S
CFR (Cefuroxime)		R	S	S	S	R		S	S	S	S	S
CLX (Cephalexin)		R	R	R	R	R		S	R	R	S	R
AZM (Azithromycin)		R	S	S	S	S		S	S	S	S	S
CLR (Clarithromycin)		R	S	R	R	R		S	S	S	S	S
DOX (Doxycycline)		R	R	R	R	R		R	S	S	S	S
LVX (Levofloxacin)		S	S	S	S	S		S	S	S	S	S
MXF (Moxifloxacin)		S	S	S	S	S		S	S	S	S	S
Комбинация препаратов Drug combination												
AMC+CFR		S	S	S	R	R						
AMX+AZM		R	S	S	S	S						
CFR+CLR		R	S	S	S	R						
CLX+DOX		R	R	R	R	R						
LVX+AZM		S	S	S	S	S						
AMC+CLR		R	S	S	S	S						
AMX+DOX		R	R	I	R	R						
CFR+LVX		S	S	S	S	S						
CLX+MXF		S	R	R	R	R						
AZM+DOX		S	S	S	R	R						
AMC+AZM+LVX		S	S	S	S	S						
AMX+CFR+CLR		R	S	S	S	R						
CLX+DOX+MXF		S	R	R	R	R						

Примечание. R – резистентный, S – чувствительный, S – изменение чувствительности после оценки системой AtbFinder.

Note. R – resistant, S – sensitive, S – change in the sensitivity result after AtbFinder evaluation.

расти в лунках с антибиотиками в системе AtbFinder. В частности, снижение чувствительности было зарегистрировано для таких антибиотиков, как амоксициллин-клавулановая кислота (AMC), амоксициллин (AMX), цефуроксим (CFR), цефалексин (CLX), азитромицин (AZM) и кларитромицин (CLR). В то время как стандартный метод микроразведений демонстрировал эффективное подавление роста бактерий этими препаратами, система AtbFinder выявила их неэффективность в условиях полимикробных сообществ.

Эти результаты указывают на потенциальные ложноположительные результаты стандартного метода AST, при которых антибиотики, считающиеся эффективными *in vitro*, могут не оказывать достаточного воздействия *in vivo* в условиях смешанных бактериальных сообществ. Важно отметить, что стандартный метод AST, основанный на тестировании монокультур, не всегда способен адекватно моделировать реальную микробиологическую картину при полимикробных инфекциях. В таких условиях взаимодействие между различными микроорганизмами, включая формирование биопленок и обмен генами резистентности, может существенно изменять антибиотикоустойчивость, что не учитывается в традиционных подходах (табл. 2).

Особое внимание в исследовании было уделено комбинированной антибиотикотерапии, которая продемонстрировала повышенную эффективность в условиях полимикробных инфекций. Например, комбинация AMC и CFR в системе AtbFinder показала

улучшенную активность против смешанных бактериальных сообществ, включая как грамотрицательные, так и грамположительные микроорганизмы. Аналогично, комбинации левофлоксацина (LVX) и AZM оказались эффективными в подавлении роста патогенов, проявляющих устойчивость к монотерапии.

Таким образом, система AtbFinder, учитывающая сложные взаимодействия в полимикробных сообществах, предоставляет более точные данные для выбора антибиотикотерапии, что особенно важно при лечении хронических инфекций, таких как CRS. Эти результаты подчеркивают необходимость пересмотра традиционных подходов к тестированию антибиотикоустойчивости и внедрения новых методов, способных учитывать реальные условия инфекционного процесса.

Обсуждение

Результаты данного исследования подчеркивают ключевые ограничения традиционных методов AST в контексте CRS, особенно при работе с полимикробными инфекциями. Инновационная система AtbFinder, использующая среду TGV для моделирования сложных микробных сообществ, продемонстрировала значительные преимущества по сравнению с традиционными подходами.

Одним из ключевых преимуществ системы AtbFinder является ее способность выявлять полимикробные ассоциации,

которые часто остаются незамеченными при использовании стандартных методов культивирования. Наша работа показала, что среда TGV позволяет обнаружить более широкий спектр микроорганизмов, включая анаэробы и редкие виды, такие как *Neisseria* spp., *Bacillus* spp., *Acinetobacter* spp. и др. Это особенно важно для CRS, где полимикробные инфекции и образование биопленок играют значительную роль в хронизации воспалительного процесса.

Традиционные методы, основанные на культивировании монокультур, не учитывают взаимодействие между микроорганизмами, что может приводить к недооценке сложности инфекционного процесса. Например, ассоциации *S. aureus* с анаэробами, такими как *Prevotella* spp. и *Fusobacterium* spp., могут способствовать его устойчивости и персистенции, что не всегда выявляется стандартными методами AST.

Важным результатом исследования стало выявление расхождений между данными, полученными с помощью AtbFinder и стандартного метода микроразведений. В 18 случаях антибиотики, которые считались эффективными по результатам стандартного AST, не подавляли рост бактерий в системе AtbFinder. Это указывает на потенциальные ложноположительные результаты традиционных методов, которые не учитывают влияние полимикробных взаимодействий на антибиотикочувствительность.

Например, такие антибиотики, как АМС, АЗМ и CLR, показали сниженную эффективность в условиях полимикробных биопленок, несмотря на их активность в тестах на чистых культурах. Это подчеркивает важность учета сложных микробных сообществ при выборе антибиотикотерапии, особенно при хронических инфекциях, таких как CRS.

Система AtbFinder также продемонстрировала свою эффективность в подборе комбинированной антибиотикотерапии. Например, комбинация АМС и CFR показала улучшенную активность против смешанных бактериальных сообществ, включая как грамположительные, так и грамотрицательные микроорганизмы. Это подтверждает, что комбинированная терапия может быть более эффективной в условиях полимикробных инфекций, где монотерапия часто оказывается недостаточной.

Клиническая значимость системы AtbFinder заключается в ее способности моделировать условия, максимально приближенные к реальной инфекционной среде. Учет локальной концентрации антибиотиков в тканях, а также взаимодействия между микроорганизмами делает этот метод более релевантным для практического применения. Это особенно важно для пациентов с CRS, где стандартные подходы к лечению часто оказываются недостаточно эффективными из-за сложности микробных сообществ и формирования биопленок.

Несмотря на многообещающие результаты, исследование имеет некоторые ограничения. Во-первых, выборка пациентов была относительно небольшой, что требует дальнейших исследований на более крупных группах. Во-вторых, система AtbFinder требует дополнительной валидации в различных клинических условиях, чтобы подтвердить ее универсальность и применимость для других типов инфекций.

Заключение

В целом, система AtbFinder представляет собой значительный шаг вперед в области антимикробного тестирования, особенно для сложных полимикробных инфекций, таких как CRS. Ее способность учитывать взаимодействие микроорганизмов и моделировать реальные условия инфекции делает ее ценным инстру-

ментом для оптимизации антибиотикотерапии. Дальнейшие исследования и клиническое внедрение этого метода могут значительно улучшить результаты лечения пациентов с CRS и другими хроническими инфекциями.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Hamilos D. Corticosteroids in the treatment of sinusitis and nasal polyps. *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 1999;19:799–817. [https://doi.org/10.1016/S0889-8561\(05\)70123-5](https://doi.org/10.1016/S0889-8561(05)70123-5).
2. Ah-See K., Evans A. Sinusitis and its management. *BMJ. Br. Med. J.* 2007;334:358–61. <https://doi.org/10.1136/bmj.39092.679722.BE>.
3. Brook I. Microbiology of chronic rhinosinusitis. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2016;35:1059–68. <https://doi.org/10.1007/s10096-016-2640-x>.
4. Huang Y., Qin F., Li S., et al. The mechanisms of biofilm antibiotic resistance in chronic rhinosinusitis: A review. *Medicine.* 2022;101(49):e32168. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000032168>.
5. Edelmayr L., Ito C., Lee W., et al. Conversion to Chronic Invasive Fungal Sinusitis From Allergic Fungal Sinusitis in Immunocompetence. *Laryngoscope.* 2019;129(11):2447–50. <https://doi.org/10.1002/lary.27884>.
6. Koefoed A., Mackenzie W., Douglas R., Biswas K. Current evidence of biofilms in chronic rhinosinusitis – a microbiological perspective. *Exp. Rev. Clin. Immunol.* 2023;19:911–920. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2023.2231153>.
7. Di Luca M., Navari E., Esin S., et al. Detection of Biofilms in Biopsies from Chronic Rhinosinusitis Patients: In Vitro Biofilm Forming Ability and Antimicrobial Susceptibility Testing in Biofilm Mode of Growth of Isolated Bacteria. *Adv. Exp. Med. Boil.* 2018;1057:1–27. https://doi.org/10.1007/5584_2017_34.
8. Schleimer R. Immunopathogenesis of Chronic Rhinosinusitis and Nasal Polyposis. *Ann. Rev. Pathol.* 2017;12:331–57. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-052016-100401>.
9. Tyler M., Lam K., Marino M., et al. Revisiting the controversy: The role of fungi in chronic rhinosinusitis. *Int. Forum Allergy Rhinol.* 2021;11:1577–87. <https://doi.org/10.1002/alr.22826>.
10. Lam K., Schleimer R., Kern R.C. The Etiology and Pathogenesis of Chronic Rhinosinusitis: a Rev. *Curr. Hypotheses. Curr. Allergy Asthma Rep.* 2015;15(7): 41. Doi: 10.1007/s11882-015-0540-2.
11. Vaughan W., Carvalho G. Use of Nebulized Antibiotics for Acute Infections in Chronic Sinusitis. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2002;127:558–68. <https://doi.org/10.1067/mhn.2002.129738>.
12. Shariati A., Vesal S., Khoshbayan A., et al. Novel strategies for inhibition of bacterial biofilm in chronic rhinosinusitis. *J. Appl. Microbiol.* 2021;132:2531–46. <https://doi.org/10.1111/jam.15398>.
13. Pirohmchai P., Thanaviratananich S., Laopaiboon M. Systemic antibiotics for chronic rhinosinusitis without nasal polyps in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011;5:CD008233. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008233.pub2>.
14. Bakshi S.S. Comparative study of the efficacy of topical steroid and antibiotic combination therapy versus oral antibiotic alone when treating acute rhinosinusitis. *J. Laryngol. Otol.* 2015;129(10):1040. <https://doi.org/10.1017/S0022215115002133>.
15. Anon J. B., Jacobs M.R., Poole M.D., et al. Sinus and Allergy Health Partnership. Antimicrobial treatment guidelines for acute bacterial rhinosinusitis. *Otolaryngol. Head Neck Surg.: Off. J. Am. Acad. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2004;130(Suppl. 1):1–45. <https://doi.org/10.1016/j.otohns.2003.12.003>.
16. Filkins L., O'Toole G. Cystic Fibrosis Lung Infections: Polymicrobial, Complex, and Hard to Treat. *PLoS. Pathogens.* 2015;11(12):e1005258. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1005258>.

17. Boldock E., Surewaard B., Shamarina D., et al. Human skin commensals augment *Staphylococcus aureus* pathogenesis. *Nat. Microbiol.* 2018;3:881–90. <https://doi.org/10.1038/s41564-018-0198-3>.
18. Berteșteanu S., Triaridis, S., Stanković M., et al. Polymicrobial wound infections: pathophysiology and current therapeutic approaches. *Int. J. Pharm.* 2014;463(2):119–26. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2013.12.012>.
19. Esposito S., Ascione T., Pagliano, P. Management of bacterial skin and skin structure infections with polymicrobial etiology. *Exp. Rev. Anti-infect. Ther.* 2018;17:17–25. <https://doi.org/10.1080/14787210.2019.1552518>.
20. Siegman-Igra Y., Kulka T., Schwartz D., Konforti N. Polymicrobial and monomicrobial bacteraemic urinary tract infection. *J. Hospital Inf.* 1994;28(1):49–56. [https://doi.org/10.1016/0195-6701\(94\)90152-X](https://doi.org/10.1016/0195-6701(94)90152-X).
21. Kline K., Lewis A. Gram-Positive Uropathogens, Polymicrobial Urinary Tract Infection, and the Emerging Microbiota of the Urinary Tract. *Microbiol. Spectr.* 2016;4(2):10.1128/microbiolspec.UTI-0012-2012. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.uti-0012-2012>.
22. Brook I., Frazier E. Bacteriology of chronic maxillary sinusitis associated with nasal polyposis. *J. Med. Microbiol.* 2005;54(Pt. 6):595–7. <https://doi.org/10.1099/JMM.0.45767-0>.
23. Lindgren N., McDaniel M., Novak L., Swords W. Acute polymicrobial airway infections: analysis in cystic fibrosis mice. *Microbiology.* 2023;169(1):001290. <https://doi.org/10.1099/mic.0.001290>.
24. Pasqua M., Di Patti M., Fanelli G., et al. Host – Bacterial Pathogen Communication: The Wily Role of the Multidrug Efflux Pumps of the MFS Family. *Front. Mol. Biosci.* 2021;8:723274. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2021.723274>.
25. Learman B., Brauer A., Eaton K., Armbruster, C. A Rare Opportunist, *Morganella morganii*, Decreases Severity of Polymicrobial Catheter-Associated Urinary Tract Infection. *Inf. Immun.* 2019;88(1):e00691–19. <https://doi.org/10.1128/IAI.00691-19>.
26. Azevedo A., Almeida C., Melo L., Azevedo N. Impact of polymicrobial biofilms in catheter-associated urinary tract infections. *Critical Rev. Microbiol.* 2017;43:423–39. <https://doi.org/10.1080/1040841X.2016.1240656>.
27. Bisht K., Baishya J., Wakeman C. *Pseudomonas aeruginosa* polymicrobial interactions during lung infection. *Curr. Opin. Microbiol.* 2020;53:1–8. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2020.01.014>.
28. Shaghayegh G., Cooksley C., Ramezani-pour M., et al. Chronic Rhinosinusitis, *S. aureus* Biofilm and Secreted Products, Inflammatory Responses, and Disease Severity. *Biomed.* 2022;10(6):1362. <https://doi.org/10.3390/biomed10061362>.
29. Hunsaker D., Leid J. The relationship of biofilms to chronic rhinosinusitis. *Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2008;16:237–41. <https://doi.org/10.1097/MOO.0b013e3282fd66d5>.
30. Singh A., Gaur V., Singh S. Biofilm-Mediated Skin Infections. *Biofilms in Human Diseases: Treatment and Control.* 2019. https://doi.org/10.1007/978-3-030-30757-8_14.
31. Stevens E., Bates K., King K. Host microbiota can facilitate pathogen infection. *PLoS. Pathogens.* 2021;17(5):e1009514. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1009514>.
32. Alcalde-Rico M., Hernando-Amado S., Blanco P., Martínez J. Multidrug Efflux Pumps at the Crossroad between Antibiotic Resistance and Bacterial Virulence. *Front. Microbiol.* 2016;7:1483. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.01483>.
33. Gajic I., Kabic J., Kekic D., et al. Antimicrobial Susceptibility Testing: A Comprehensive Review of Currently Used Methods. *Antibiotics (Basel, Switzerland).* 2022;11(4):427. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11040427>.
34. Proctor R., Kriegeskorte A., Kahl B., et al. *Staphylococcus aureus* Small Colony Variants (SCVs): a road map for the metabolic pathways involved in persistent infections. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2014;4:99. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2014.00099>.
35. Hand, T. The Role of the Microbiota in Shaping Infectious Immunity. *Trend. Immunol.* 2016;37(10):647–58. <https://doi.org/10.1016/j.it.2016.08.007>.
36. Farajzadeh Sheikh A., Ahmadi K., Nikakhlagh S. Detection of *Streptococcus pneumoniae* and *Moraxella catarrhalis* in patients with paranasal chronic sinusitis by polymerase chain reaction method. *J. Chin. Med. Assoc. JCMA.* 2016;79(8), 440–4. <https://doi.org/10.1016/j.jcma.2016.03.002>.
37. Benninger M., Brook I., Farrell D. J. Disease severity in acute bacterial rhinosinusitis is greater in patients infected with *Streptococcus pneumoniae* than in those infected with *Haemophilus influenzae*. *Otolaryngol. Head Neck Surg.: Off. J. Am. Acad. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2006;135(4):523–8. <https://doi.org/10.1016/j.otohns.2006.06.1247>.
38. Hassall J., Coxon C., Patel V.C., et al. Limitations of current techniques in clinical antimicrobial resistance diagnosis: examples and future prospects. *Antimicrob. Resist.* 2024;2:16. <https://doi.org/10.1038/s44259-024-00033-8>.
39. Lucas S.K., Villarreal A.R., Ahmad M.M., et al. Anaerobic Microbiota Derived from the Upper Airways Impact *Staphylococcus aureus* Physiology. *Infect. Immune.* 2021;89(9):e0015321. <https://doi.org/10.1128/IAI.00153-21>.
40. Hu Y., Lee P., Hsueh P., et al. Predominant role of *Haemophilus influenzae* in the association of conjunctivitis, acute otitis media and acute bacterial paranasal sinusitis in children. *Sci. Rep.* 2021;11(1):11. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-79680-6>.
41. Tetz G.V., Kardava K., Vecherkovskaya M.F., et al. Treatment of chronic relapsing urinary tract infection with antibiotics selected by AtbFinder. *Urol. Case Rep.* 2022;46:102312. <https://doi.org/10.1016/j.eurc.2022.102312>.
42. Tetz G., Tetz V. Evaluation of a New Culture-Based AtbFinder Test-System Employing a Novel Nutrient Medium for the Selection of Optimal Antibiotics for Critically Ill Patients with Polymicrobial Infections within 4 h. *Microorganisms.* 2021;9(5):990. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9050990>.
43. Bassiouni A., Cleland E.J., Psaltis A.J., et al. Sinonasal Microbiome Sampling: A Comparison of Techniques. *PLoS. ONE.* 2015;10(4):e0123216. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0123216>.
44. Chung J., Boutin S., Frey D.L., et al. Nasal lavage microbiome, but not nasal swab microbiome, correlates with sinonasal inflammation in children with cystic fibrosis. *Journal of cystic fibrosis: Off. J. Eur. Cystic Fibros. Soc.* 2024;23(2):226–33. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2023.12.011>.
45. Fraschini F., Scaglione F., Pintucci G., et al. The diffusion of clarithromycin and roxithromycin into nasal mucosa, tonsil and lung in humans. *J. Antimicrob. Chemother.* 1991;27(Suppl. A):61–5. https://doi.org/10.1093/jac/27.suppl_A.61.
46. Gehanno P., Darantière S., Dubreuil C., et al. A prospective, multicentre study of moxifloxacin concentrations in the sinus mucosa tissue of patients undergoing elective surgery of the sinus. *J. Antimicrob. Chemother.* 2002;49(5):821–6. <https://doi.org/10.1093/jac/dkf014>.
47. Borges Dinis P., Conceição Monteiro M., Luz Martins M., et al. Sinus Tissue Pharmacokinetics After Oral Administration of Amoxicillin/Clavulanic Acid. *Laryngoscope.* 2000;110:1050–5. <https://doi.org/10.1097/00005537-200006000-00030>.
48. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically (11th ed., CLSI standard M07).* Clinical and Laboratory Standards Institute. 2018.
49. Karma P., Pukander J., Penttilä M. Azithromycin concentrations in sinus fluid and mucosa after oral administration. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect.* 1991;10:856–9. <https://doi.org/10.1007/BF01975841>.
50. Axelsson A., Brorson J.-E. The Concentration of Antibiotics in Sinus Secretions; Ampicillin, Cephradine and Erythromycinestolate. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 1974;83(3):323–31. <https://doi.org/10.1177/000348947408300307>.
51. Rosenfeld R.M., Piccirillo J.F., Chandrasekhar S.S., et al. Clinical practice guideline (update): adult sinusitis. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2015;152(Suppl. 2):S1–39. <https://doi.org/10.1177/0194599815572097>.

52. *Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing (30th ed., CLSI supplement M100). Clinical and Laboratory Standards Institute. 2020.*
53. *National Committee for Clinical Laboratory Standards, Barry A.L. Methods for determining bactericidal activity of antimicrobial agents: approved guideline 1999;19(18). Wayne, PA: National Committee for Clinical Laboratory Standards.*
54. *Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing (30th ed., CLSI supplement M100). Clinical and Laboratory Standards Institute. 2020.*
55. *Clinical and Laboratory Standards Institute. Methods for antimicrobial susceptibility testing of anaerobic bacteria (9th ed., CLSI standard M11). Clinical and Laboratory Standards Institute. 2018.*

Получена 22.04.2025

Получены положительные рецензии 12.05.25

Принята в печать 15.05.25

Received 22.04.2025

Positive reviews received 12.05.25

Accepted 15.05.25

Информация об авторах:

Тец Виктор Вениаминович – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой микробиологии и вирусологии ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава РФ. Адрес: 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; e-mail: vtetzv@yahoo.com. ORCID 0000-0001-9047-6763, SPIN: 4014-5771.

Карпищенко Сергей Анатольевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой оториноларингологии с клиникой ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава РФ. Адрес: 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; e-mail: karpischenkos@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1124-1937>.

Колесникова Ольга Михайловна – к.м.н., доцент кафедры оториноларингологии с клиникой ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава РФ. Адрес: 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; e-mail: olga_lozo@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4826-0886.

Станчева Ольга Андреевна – к.м.н., врач-оториноларинголог, ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава РФ. Адрес: 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; e-mail: olga.stancheva@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2172-7992>.

Кардава Кристина Малдесовна – ассистент кафедры микробиологии и вирусологии ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова Минздрава РФ. Адрес: 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; e-mail: j_espere@yahoo.com. ORCID: 0000-0002-3325-9436, SPIN: 2471-3143.

Панкратов Данил Ляtifович – студент 6-го курса ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава РФ. Адрес: 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; e-mail: danil.pankratov@yahoo.com. ORCID: 0009-0009-9391-8200, SPIN: 6488-6900.

Никитина Анастасия Павловна – студентка 6-го курса, лаборант кафедры микробиологии и вирусологии ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава РФ. Адрес: 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; e-mail: nikitina.anastasiia@yahoo.com. ORCID: 0009-0004-0929-5826, SPIN: 8487-1890.

Тимакова Валерия Сергеевна – студентка 6-го курса ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург Минздрава РФ. Адрес: 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; e-mail: timakova_lera01@mail.ru. ORCID: 0009-0001-6240-5770.

Information about the authors:

Victor Veniaminovich Tetz – Dr. Med. Sci., Professor, FSBEI HE Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russian Federation. Address: 6–8 Lva Tolstogo str., 197022 Saint-Petersburg, Russia; e-mail: vtetzv@yahoo.com. ORCID: 0000-0001-9047-6763, SSPIN: 4014-5771.

Sergey Anatolyevich Karpishchenko – Dr. Med. Sci., Professor, Head of the Department of Otorhinolaryngology with Clinic, FSBEI HE Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russian Federation. Address: 6–8 Lva Tolstogo str., 197022 Saint-Petersburg, Russia; e-mail: karpischenkos@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1124-1937>.

Olga Mikhailovna Kolesnikova – Cand. Med. Sci., Associate Professor, Department of Otolaryngology with Clinic, FSBEI HE Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russian Federation. Address: 6–8 Lva Tolstogo str., 197022 Saint-Petersburg, Russia; e-mail: olga_lozo@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4826-0886.

Olga Andreevna Stancheva – Cand. Med. Sci., Otorhinolaryngologist, FSBEI HE Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russian Federation. Address: 6–8 Lva Tolstogo str., 197022 Saint-Petersburg, Russia; e-mail: olga.stancheva@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2172-7992>.

Kristina Maldesovna Kardava – Assistant at the Department of Microbiology and Virology, FSBEI HE Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russian Federation. Address: 6–8 Lva Tolstogo str., 197022 Saint-Petersburg, Russia; e-mail: j_espere@yahoo.com. ORCID: 0000-0002-3325-9436, SPIN: 2471-3143.

Danil Lyatfovich Pankratov – 6th year Medical Student, FSBEI HE Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russian Federation. Address: 6–8 Lva Tolstogo str., 197022 Saint-Petersburg, Russia; e-mail: danil.pankratov@yahoo.com. ORCID: 0009-0009-9391-8200, SPIN: 6488-6900.

Anastasiia Pavlovna Nikitina – 6th year Medical Student, FSBEI HE Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russian Federation. Address: 6–8 Lva Tolstogo str., 197022 Saint-Petersburg, Russia; e-mail: nikitina.anastasiia@yahoo.com. ORCID: 0009-0004-0929-5826, SPIN: 8487-1890.

Valeriya Sergeevna Timakova – 6th year Medical Student, FSBEI HE Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russian Federation. Address: 6–8 Lva Tolstogo str., 197022 Saint-Petersburg, Russia; e-mail: timakova_lera01@mail.ru. ORCID: 0009-0001-6240-5770.