

© Team of authors, 2026 / © Коллектив авторов, 2026

3.1.3. Otorhinolaryngology, Pathological physiology / 3.1.3. Оториноларингология, 3.3.3. Патологическая физиология

Integration of Approaches to Studying the Microbiota in Chronic Rhinosinusitis: The Path Toward Etiological Therapy

S.A. Karpishchenko¹, V.V. Tetz¹, K.M. Kardava¹, D.L. Pankratov¹,
A.P. Nikitina¹, O.M. Kolesnikova¹, O.A. Stancheva¹,
L.L. Yadykova², D.R. Khusnutdinova², V.N. Zaichikova³

¹Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

²Kazan (Volga region) Federal University, Kazan, Russia

³Private Educational Institution of Higher Education Saint Petersburg Medical and Social Institute, Saint Petersburg, Russia

Contacts: Stancheva Olga Andreevna – e-mail: olga.stancheva@yandex.ru

Интеграция подходов к изучению микробиоты при хроническом риносинусите: путь к этиологической терапии

С.А. Карпищенко¹, В.В. Тец¹, К.М. Кардава¹, Д.Л. Панкратов¹,
А.П. Никитина¹, О.М. Колесникова¹, О.А. Станчева¹,
Л.Л. Ядыкова², Д.Р. Хуснутдинова², В.Н. Зайчикова³

¹ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия

²Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия

³Частное образовательное учреждение высшего образования Санкт-Петербургский медико-социальный институт, Санкт-Петербург, Россия

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

慢性鼻-鼻窦炎微生物群研究方法的整合：迈向病因学治疗之路

S.A. Karpishchenko¹, V.V. Tetz¹, K.M. Kardava¹, D.L. Pankratov¹,
A.P. Nikitina¹, O.M. Kolesnikova¹, O.A. Stancheva¹,
L.L. Yadykova², D.R. Khusnutdinova², V.N. Zaichikova³

¹俄罗斯联邦卫生部 巴甫洛夫第一圣彼得堡国立医科大学, 圣彼得堡, 俄罗斯

²喀山 (伏尔加地区) 联邦大学, 喀山, 俄罗斯

³圣彼得堡医学院与社会学院 (私立高等教育机构), 圣彼得堡, 俄罗斯

联系人: Stancheva Olga Andreevna – 电子邮箱: olga.stancheva@yandex.ru

Chronic rhinosinusitis (CRS) is a complex, heterogeneous inflammatory disease in which dysregulated interactions between the host immune system and local microbiota play a central pathogenic role.

The aim of this review is to shift the scientific paradigm from the traditional concept of simple bacterial infection toward the dysbiosis hypothesis – an ecological imbalance characterized by loss of microbial diversity, disruption of protective commensal networks, and dominance of pathogenic microorganisms. We discuss in detail the role of key pathogens such as *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa*, their capacity to form biofilms, and the association between microbiota composition and distinct immune endotypes of the disease (T2-mediated eosinophilic and non-T2 neutrophilic inflammation).

Material and methods. We critically evaluate current methodological approaches to studying the sinus microbiome, including a comparison of conventional culture-based techniques and *16S rRNA* gene sequencing technologies. Particular attention is paid to the challenges of standardizing sample collection and the need to implement functional methods such as metatranscriptomics to distinguish metabolically active microorganisms from extracellular DNA. A significant portion of the review is devoted to microbial interactions that perpetuate chronic inflammation. We describe the role of anaerobic bacteria (genera *Peptoniphilus*, *Prevotella*) in mucin fermentation and production of short-chain fatty acids, which may serve as nutritional substrates promoting pathogen growth.

Results on analysis of preclinical *in vivo* models, we justify the potential of rabbit models for microbiota research due to their anatomical similarity to humans, in contrast to mouse models, which have significant limitations.

Conclusion. In the final section, we outline future therapeutic strategies aimed at restoring a stable sinus ecosystem, including the use of probiotics, microbial metabolites, and nasal microbiota transplantation — paving the way toward personalized medicine in CRS.

Keywords: microbiota, chronic rhinosinusitis, comprehensive studies, respiratory tract, cultivation of microbial communities

Conflict of interest. The authors declare that there is no conflict of interest.

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

For citation: Karpishchenko S.A., Tetz V.V., Kardava K.M., Pankratov D.L., Nikitina A.P., Kolesnikova O.M., Stancheva O.A., Yadykova L.L., Khusnutdinova D.R., Zaichikova V.N. Integration of Approaches to Studying the Microbiota in Chronic Rhinosinusitis: The Path Toward Etiological Therapy. *Head and Neck. Russian Journal.* 2026;14(1):167–178

Doi: 10.25792/HN.2026.14.1.167-178

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

Хронический риносинусит (ХРС) представляет собой сложное гетерогенное воспалительное заболевание, в патогенезе которого ключевую роль играет нарушение взаимодействия между иммунной системой хозяина и локальной микробиотой.

Целью исследования является смена научной парадигмы от традиционной концепции простой бактериальной инфекции к гипотезе дисбиоза, нарушения экологического равновесия, характеризующегося потерей микробного разнообразия, разрушением защитных комменсальных связей и доминированием патогенных микроорганизмов. Подробно рассматривается роль основных патогенов, таких как *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa*, их способность к формированию биопленок, а также связь состава микробиоты с различными иммунными эндотипами заболевания (T2-опосредованным эозинофильным и не-T2 нейтрофильным воспалением).

Материал и методы. В работе критически оценены современные методологические подходы к изучению микробиома пазух, включая сравнение традиционных культуральных методов и технологий секвенирования гена *16S rRNA*. Особое внимание уделено проблеме стандартизации забора биоматериала и необходимости внедрения функциональных методов, таких как метатранскриптомика, для различения метаболически активных микроорганизмов и внеклеточной ДНК. Значительная часть обзора посвящена механизмам поддержания хронического воспаления через микробные взаимодействия. Описана роль анаэробных бактерий (родов *Peptoniphilus*, *Prevotella*) в ферментации муцинов и продукции короткоцепочечных жирных кислот, которые могут служить питательным субстратом для роста патогенов.

Результатом анализа доклинических моделей *in vivo* обоснована перспективность использования кроликов для изучения микробиоты благодаря их анатомическому сходству с человеком в отличие от имеющих существенные ограничения мышиных моделей.

Заключение. В заключительной части обзора обозначены будущие терапевтические стратегии, направленные на восстановление устойчивой экосистемы пазух, включая применение пробиотиков, микробных метаболитов и трансплантацию назальной микробиоты, что открывает путь к персонализированной медицине ХРС.

Ключевые слова: микробиота, хронический риносинусит, комплексные исследования, дыхательные пути, культивирование микробных сообществ

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: Карпищенко С.А., Тец В.В., Кардава К.М., Панкратов Д.Л., Никитина А.П., Колесникова О.М., Станчева О.А., Ядыкова Л.Л., Хуснутдинова Д.Р., Зайчикова В.Н. Интеграция подходов к изучению микробиоты при хроническом риносинусите: путь к этиологической терапии. *Head and neck. Голова и шея. Российский журнал.* 2026;14(1):167–178

Doi: 10.25792/HN.2026.14.1.167-178

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

Хронический риносинусит (CRS) — это сложная и гетерогенная воспалительная болезнь, в которой дисбаланс иммунной системы хозяина и локальной микробиоты играет ключевую роль. В обзоре рассматривается смена парадигмы от традиционной концепции простой бактериальной инфекции к гипотезе дисбиоза, нарушения экологического равновесия, характеризующегося потерей микробного разнообразия, разрушением защитных комменсальных связей и доминированием патогенных микроорганизмов. Подробно рассматривается роль основных патогенов, таких как *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa*, их способность к формированию биопленок, а также связь состава микробиоты с различными иммунными эндотипами заболевания (T2-опосредованным эозинофильным и не-T2 нейтрофильным воспалением). В работе критически оценены современные методологические подходы к изучению микробиома пазух, включая сравнение традиционных культуральных методов и технологий секвенирования гена *16S rRNA*. Особое внимание уделено проблеме стандартизации забора биоматериала и необходимости внедрения функциональных методов, таких как метатранскриптомика, для различения метаболически активных микроорганизмов и внеклеточной ДНК. Значительная часть обзора посвящена механизмам поддержания хронического воспаления через микробные взаимодействия. Описана роль анаэробных бактерий (родов *Peptoniphilus*, *Prevotella*) в ферментации муцинов и продукции короткоцепочечных жирных кислот, которые могут служить питательным субстратом для роста патогенов. В результате анализа доклинических моделей *in vivo* обоснована перспективность использования кроликов для изучения микробиоты благодаря их анатомическому сходству с человеком в отличие от имеющих существенные ограничения мышиных моделей. В заключительной части обзора обозначены будущие терапевтические стратегии, направленные на восстановление устойчивой экосистемы пазух, включая применение пробиотиков, микробных метаболитов и трансплантацию назальной микробиоты, что открывает путь к персонализированной медицине ХРС. **Ключевые слова:** микробиота, хронический риносинусит, комплексные исследования, дыхательные пути, культивирование микробных сообществ

材料与方法: 批判性评估当前鼻窦微生物组研究的方法学路径, 包括传统培养技术与 16S rRNA 基因测序技术的比较。重点关注样本采集标准化的挑战, 并强调引入宏转录组学等功能性方法的必要性, 以区分代谢活跃的微生物与细胞外 DNA。综述还用较大篇幅讨论可维持慢性炎症的微生物相互作用: 描述厌氧菌 (*Peptoniphilus*、*Prevotella* 属) 参与黏蛋白发酵并产生短链脂肪酸, 这些产物可能作为营养底物促进病原体生长。

结果: 基于临床前 *in vivo* 模型的分析, 论证了兔模型在微生物群研究中的潜力: 其解剖结构与人更相似; 相较之下, 小鼠模型存在显著局限。

结论: 末章概述了以恢复稳定鼻窦生态系统为目标的未来治疗策略, 包括益生菌、微生物代谢产物以及鼻腔微生物群移植, 从而为 CRS 的个体化医疗铺路。

关键词: 微生物群; 慢性鼻-鼻窦炎; 综合研究; 呼吸道; 微生物群落培养

利益冲突: 作者声明无利益冲突。

经费来源: 本研究获俄罗斯科学基金会资助 (No. 24-75-10028, 2024 年 7 月 31 日)。 <https://rscf.ru/project/24-75-10028>。

引用格式: Karpishchenko S.A., Tetz V.V., Kardava K.M., Pankratov D.L., Nikitina A.P., Kolesnikova O.M., Stancheva O.A., Yadykova L.L., Khusnutdinova D.R., Zaichikova V.N. Integration of Approaches to Studying the Microbiota in Chronic Rhinosinusitis: The Path Toward Etiological Therapy. *Head and Neck. Russian Journal.* 2026;14(1):167-178

Doi: 10.25792/HN.2026.14.1.167-178

作者对所呈现数据的原创性以及发表插图材料 (表格、图示、患者照片) 的可能性负责。

Введение

Верхние дыхательные пути играют важнейшую роль в дыхательной системе, кондиционируя и очищая вдыхаемый воздух от загрязнений до его попадания в нижние дыхательные пути [1]. Крупные твердые частицы удаляются из вдыхаемого воздуха в передней части ноздрей или преддверии носа, относительно сухой среде, высланной плоским эпителием, похожим на кожу, и содержащей сальные железы. Более мелкие твердые частицы, включая бактерии и гидрофильные аэрозольные соединения, улавливаются текучей слизью, покрывающей слизистую оболочку придаточных пазух носа, расположенную глубже в полости носа и пазухах. Мукоцилиарная функция придаточных пазух носа является ключевым механизмом защиты организма, который очищает вдыхаемые твердые частицы. Характеризующаяся нарушением мукоцилиарного клиренса, бактериальная колонизация может играть определенную роль в инициации или поддержании воспалительного процесса при хроническом риносинусите (ХРС) [2].

ХРС определяется как персистирующее воспаление слизистой оболочки носа и околоносовых пазух (ОНП) длительностью не менее 12 недель, сопровождающееся сочетанием назальной обструкции, ринореи, лицевой боли/давления и/или снижением обоняния, с эндоскопическими и/или радиологическими признаками воспаления. Заболевание встречается у 5–12% взрослого населения и ассоциировано со значительным снижением качества жизни, трудоспособности и экономическими затратами для системы здравоохранения [3, 4]. С клинической точки зрения выделяют по крайней мере 2 основных фенотипа ХРС: ХРС с носовыми полипами (CRSwNP) и ХРС без полипов (CRSSNP), которые отличаются клиническим течением,

ответом на терапию и спектром сопутствующих заболеваний. В последние годы особое внимание уделяется иммунным эндотипам ХРС, прежде всего, Т2-опосредованному (эозинофильному) воспалению, часто ассоциированному с бронхиальной астмой и аспирином-индуцированным респираторным заболеванием, и не-Т2-вариантам с преобладанием нейтрофильного и/или смешанного воспаления [5–7]. Эти различия предполагают, что микробиота может по-разному вовлекаться в патогенез заболевания пациентов с различными фенотипами и эндотипами ХРС.

На этом фоне ключевым научным и клиническим вопросом становится не только описание качественных и количественных изменений микробиоты, но и оценка того, могут ли микробные паттерны служить биомаркерами риска, прогноза и ответа на лечение, а также терапевтическими мишенями для персонализированных вмешательств.

Настоящий обзор посвящен анализу текущих данных о роли микробиоты при ХРС, обсуждению методологических ограничений и рассмотрению перспектив разработки микробиота-ориентированных стратегий лечения.

В последние годы растущее понимание фундаментальной роли микробиоты в инициации, адаптации и функционировании иммунной системы человека произвело революцию в области иммунологии слизистых оболочек. Хотя каждое воспалительное заболевание можно дифференцировать по исключительным генетическим и биологическим механизмам, многие воспалительные заболевания, включая ХРС, связаны со значительными сдвигами в составе резидентной микробиоты от «здорового» к «больному» состоянию [8]. Гипотеза дисбактериоза, изменения микробного состава, связанного с нарушением локального экологического ландшафта, широко предлагается в качестве

механизма, участвующего в патогенезе ХРС. Эта гипотеза подтверждается результатами нескольких исследований, выявляющих здоровую локальную среду с определенными «ключевыми видами» или микробами, которые в норме поддерживают стабильное и интерактивное сообщество [9–11].

Тем не менее, несмотря на растущий объем данных, исследования микробиоты ОНП остаются фрагментарными. Многие результаты не были воспроизведены из-за небольших выборок и существенных различий в экспериментальных методологиях. Кроме того, интерпретация результатов различных исследований осложнена отсутствием единых критериев оценки результатов и стандартизированных подходов исследования. В связи с этим по-прежнему не установлены причинно-следственные связи между наличием определенных микробных сообществ в дыхательных путях и развитием ХРС [12].

Многие трудности изучения неразрывно связаны с широким набором диагностических параметров ХРС и отсутствием подходящей модели на животных. Подходы к изучению микробиоты на основе оценки ее генетического состава (микробиома), ранее активно применявшиеся для других систем органов (например, кишечника), были концептуально перенесены и в респираторную область [13]. Хотя кажущиеся обоснованными исследования микробных сообществ дыхательных путей и их предполагаемой роли в развитии ХРС на основе геномов требуют дополнительного изучения с использованием более надежных и воспроизводимых модельных систем, основанных на культивировании микробных сообществ и возможности оценить особенности их белкового синтеза в условиях организма человека. Если этиологическая структура конкретных сообществ окажется верной, появятся возможности для новых терапевтических вмешательств с потенциалом для персонализированных стратегий лечения, основанных на составе микробиоты.

Методические подходы при исследовании микробиома пазух носа

Место взятия проб различается в разных исследованиях, что отражает тонкие особенности в микросреде верхних дыхательных путей и затрудняет проведение мета-анализа в перекрестных исследованиях [14].

Очевидно, что микробиота передней части носовой полости отличается от микробиоты среднего носового хода и клиновидно-решетчатого кармана в здоровом состоянии [15]. В связи с этим вопрос о наиболее репрезентативном месте взятия проб остается открытым, поскольку ни один из участков не способен полностью отразить анатомическую и иммунологическую неоднородность носовой полости и ОНП [9, 16]. Несмотря на это средний носовой ход рассматривается как наиболее подходящий участок, поскольку он демонстрирует высокую согласованность с микробиотой верхнечелюстной пазухи, располагается в зоне общего дренажа основных пазух и отличается наиболее доступной и воспроизводимой методикой получения образцов [14, 17, 18].

Подобная методологическая проблема известна и в гастроэнтерологии, где стул используется как интегральный образец, хотя он косвенно отражает микробиоту различных отделов желудочно-кишечного тракта. В связи с этим в раннем исследовании ХРС, включавшем сравнение 12 участков у 8 пациентов во время хирургического вмешательства, было показано устойчивое соответствие между микробиотой среднего носового

хода и более глубоких пазух, что делает этот участок наиболее обоснованным компромиссным выбором [19].

Дополнительной проблемой, затрудняющей сопоставление исследований и проведение мета-анализов, является высокая вариабельность дизайна работ. Помимо различий в месте забора материала (средний носовой ход, верхнечелюстная или решетчатая пазуха, слизь против биопсийного материала), существенно отличаются используемые платформы и мишени секвенирования. В различных исследованиях амплифицируются разные гипервариабельные участки гена *16S rRNA* (*V1-V3*, *V3-V4* и др.), применяются различные праймерные наборы и глубина секвенирования, что влияет на обнаруживаемое таксономическое разнообразие и затрудняет прямое сравнение результатов. Стандартизация этих методических параметров представляет собой критически важную задачу для формирования сопоставимой доказательной базы.

В ряде работ предпринимались попытки связать характеристики микробиоты с клиническими исходами, включая показатели симптоматики (например, SNOT-22), эндоскопические и рентгенологические шкалы (Lund–Kennedy, Lund–Maskay), а также потребность в повторных хирургических вмешательствах или эскалации медикаментозной терапии [20–22]. Однако полученные данные остаются неоднородными. Одни исследования демонстрируют ассоциацию низкого разнообразия и доминирования отдельных патогенов с более тяжелым течением ХРС, тогда как другие не выявляют устойчивых связей между микробными показателями и клиническими параметрами [23, 24]. Это подчеркивает необходимость комплексных исследований, сочетающих микробиологические и клинико-функциональные данные.

С точки зрения обнаружения бактерий молекулярные методы превосходят культуральные подходы, поскольку позволяют выявлять даже трудно культивируемые и пока не культивируемые микроорганизмы на основе амплификации вариабельных участков гена *16S rRNA* [25–27]. Так, секвенирование *16S rRNA* при ХРС обеспечивает значительно более высокую чувствительность и более полное определение микробного разнообразия, чем стандартные бактериологические методы [26].

Хотя бактериологический метод и является «золотым стандартом» на протяжении десятилетий, этот метод ограничен низкой чувствительностью и неспособностью выявлять широкий спектр пока некультивируемых микроорганизмов, характерных для ХРС. Однако клиническая ценность молекулярных методов все еще не может быть установлена, поскольку *16S*-секвенирование определяет лишь относительную или суммарную численность бактериальной ДНК, не различая живые, активные, покоящиеся или погибшие клетки, что создает методологические проблемы [28]. В связи с этим требуется дальнейшее совершенствование культурально-независимых технологий, включая методы отделения активных микробных клеток от внеклеточной ДНК и неактивных микробных субпопуляций [29, 30].

В настоящее время для изучения микробных сообществ используются 2 основных подхода к изучению микробиома: целевое секвенирование маркерных генов и дробное метагеномное секвенирование.

Целевое секвенирование маркерных генов основано на анализе гипервариабельных областей гена *16S rRNA* и остается наиболее распространенным инструментом благодаря возможности универсального амплифицирования консервативных участков и достаточной вариабельности для таксономической дифференциации [31, 32]. Хотя дробное секвенирование более затратно,

оно обеспечивает широкий охват сообщества, включая вирусы и грибы, и позволяет получать функциональную информацию о микробиоме, такую как определение генов устойчивости к антибиотикам и факторов вирулентности, что недоступно при анализе отдельных генов-маркеров [33, 34]. Современное развитие технологий секвенирования стремится снизить различия и улучшить баланс между глубиной, точностью и стоимостью анализа. Более того, по сравнению с целевым анализом ампликонов (например, секвенированием гена *16S rRNA*), дробная метагеномика обладает рядом преимуществ. Появление методов третьего поколения, таких как Oxford Nanopore и PacBio, обеспечило секвенирование отдельных молекул в реальном времени, что уменьшает ограничения, связанные с короткими прочтениями и амплификационными артефактами [32, 35–38]. Эти технологические достижения делают возможным дальнейшее внедрение более точных и доступных методов в исследование микробиома пазух. Дополнительное внимание привлекает роль вирусов и грибов в составе микробного сообщества верхних дыхательных путей [39]. Их участие в патогенезе ХРС долгое время оставалось недооцененным вследствие исторической ориентации исследований на бактерии, однако накопленные данные демонстрируют, что вирусы и грибы, действительно, играют важные роли при ХРС [40–45]. Репликация вируса может вызывать повреждение эпителия и усиливать адгезию бактерий, тогда как грибы могут синергировать с патогенными бактериями, играя роль в формировании хронического воспаления [42, 46]. Несмотря на это их точная роль остается недостаточно изученной и требует дальнейших исследований [42].

Кроме того, становится очевидной важность интеграции микробиомных данных с другими «омикс»-подходами. Метатранскриптомика позволяет дифференцировать активно транскрибирующие популяции от метаболически «молчащих» бактерий, а метаболомика – оценивать профиль микробных метаболитов, включая короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) и другие сигнальные молекулы, непосредственно влияющих на эпителий и иммунную систему. Включение таких подходов в дизайн исследований ХРС представляет собой следующий шаг к функциональному пониманию микробиоты пазух.

Дисбиоз микробиоты пазух носа при ХРС

Анализ нормального состояния микробиоты в полостях носовых пазух имеет решающее значение, поскольку существует очевидная роль комменсалов в исключении патогенов и в модуляции здорового микробного иммунного ответа хозяина [47]. Более глубокие отделы носовой полости и пазух имеют уникальную локальную микросреду (pO₂, pH и т. д.) и иммунные факторы хозяина, что определяет специфичность их микробных сообществ [16, 48, 49]. Хотя M. Yap и соавт. исследовали более глубокие анатомические участки у здоровых добровольцев, а V.R. Ramakrishnan и соавт. сравнивали участки верхних дыхательных путей и пазух при ХРС, детального сопоставления микробиома в пределах полностью нормальных пазух до сих пор не проводилось, вероятно, вследствие необходимости инвазивных методов получения материала [15, 19].

В здоровом состоянии обычно обнаруживаются микробы родов *Staphylococcus*, *Corynebacterium*, *Peptoniphilus* и *Propionibacterium* [50, 51]. Интересно, что общая бактериальная нагрузка у здоровых и людей, имеющих пораженные пазухи, оказывается сопоставимой, несмотря на выраженную межиндивидуальную вариабельность микробиоты у здоровых

и больных ХРС [52, 53]. Многие условно-патогенные микроорганизмы присутствуют в низкой концентрации в микробиоте нормальных пазух, и именно острое нарушение стабильного микробного сообщества может инициировать заболевание [2, 42]. Нарушение устойчивой комменсальной микробиоты может способствовать обострению хронического воспалительного процесса даже в отсутствие явной острой инфекции [54]. Дисбиоз может приводить к тому, что типичные микробные сообщества станут провоспалительными или инвазивными либо создают условия для чрезмерного роста патогенов, что в совокупности увеличивает риск развития ХРС. Данные подтверждают, что дисбиоз микробиоты пазух носа связан с патогенезом ХРС [55], а исследования демонстрируют снижение разнообразия микробного сообщества по сравнению со здоровыми людьми [56], указывая на возможность доминирования отдельных патогенов [57]. Эти результаты существенно изменили представления о роли состава и динамики микробного сообщества в развитии ХРС.

Накопленные данные свидетельствуют о том, что характер дисбиоза может различаться между клиническими фенотипами и иммунными эндотипами ХРС. У пациентов с CRSwNP, особенно с выраженным эозинофильным воспалением (эозинофильный CRSwNP), чаще описываются выраженное снижение α-разнообразия и доминирование отдельных таксонов, в т.ч. *Staphylococcus aureus*, тогда как при CRSsNP изменения микробиоты могут быть менее выраженными или иметь иной паттерн [58–60]. Это позволяет предположить, что микробиота не только отражает степень воспаления, но и потенциально участвует в формировании специфических эндотипов заболевания.

Особое внимание уделяется роли биопленок, устойчивых многокомпонентных микробных сообществ, погруженных в матрикс из экзополисахаридов и белков. Биопленки *S. aureus* и других патогенов неоднократно обнаруживались на поверхности слизистой оболочки и в толще носовых полипов, ассоциируясь с тяжелым, резистентным к лечению течением ХРС и повышенным риском рецидива после хирургического вмешательства [61, 62]. *S. aureus* также рассматривается как источник суперантигенов, способных усиливать T2-опосредованное воспаление, стимулировать эозинофильную инфильтрацию и ремоделирование слизистой оболочки. Таким образом, дисбиотические сообщества и биопленки могут играть ключевую роль в поддержании хронического воспаления и снижении эффективности стандартной терапии.

Нарушение здоровых комменсальных взаимодействий с местной иммунной системой хозяина, по-видимому, является важным фактором прогрессирования ХРС. Линейный дискриминантный анализ выявил повышенное содержание бактерий рода *Corynebacterium* у пациентов с ХРС, хотя этот род широко обнаруживается и у здоровых людей [9, 16]. В мышинной модели, где микробное сообщество предварительно истощалось антибиотиками, инфицирование *C. tuberculoostearicum* приводило к гиперплазии бокаловидных клеток и гиперсекреции муцина, что является ключевыми гистологическими признаками ХРС [63]. Однако исследование включало всего 7 образцов пациентов, а последующие исследования показали противоположные результаты. Так, у пациентов с ХРС с повышенным числом бактерий вида *C. tuberculoostearicum* во время эндоскопической операции на пазухах наблюдались лучшие послеоперационные исходы [64]. В другом исследовании образцы назального лаважа пациентов с ХРС вызывали индукцию провоспалительных цитокинов, включая интерлейкин-5 (ИЛ-5), в периферических лей-

коцитах здоровых доноров, что подтверждает взаимодействие между нарушенной микробиотой и иммунной системой [65]. Эти данные согласуются с концепцией, что ХРС представляет собой измененные микробные сообщества, в которых микробные и иммунные факторы поддерживают патологический процесс. Недавнее исследование пациентов с ХРС и без ХРС, перенесших эндоскопическую операцию на ОНП, продемонстрировало корреляцию между потерей видового богатства и разнообразия бактерий и тяжестью воспаления и тканевой эозинофилией [66]. Вместе с тем является ли дисбиоз причиной или следствием нарушения местного иммунного ответа остается неясным.

Важным фактором формирования дисбиоза при ХРС являются медицинские вмешательства, прежде всего, антибиотикотерапия. Пациенты с длительным и тяжелым течением заболевания часто получают многократные курсы системных и местных антибиотиков широкого спектра, что приводит к снижению разнообразия микробного сообщества, отбору устойчивых штаммов и смещению в сторону условно-патогенных таксонов, включая анаэробы и грамотрицательные бактерии [6, 67]. Отдельные исследования показывают, что изменения затрагивают не только локальную, но и системную микробиоту, что может дополнительно модифицировать иммунный ответ хозяина.

Эндоскопическая хирургия ОНП, направленная на восстановление вентиляции и дренажа, также сопровождается изменением локальной микросреды и структуры микробного сообщества. В ранние сроки после вмешательства описываются транзиторные сдвиги в сторону повышенного разнообразия и уменьшения доли отдельных патогенов, но в долгосрочной перспективе микробиота часто остается нарушенной у пациентов с тяжелым, рецидивирующим течением ХРС [69]. Местные глюкокортикостероиды, являясь ключевым компонентом поддерживающей терапии, могут опосредованно влиять на микробиоту через модификацию воспалительного ответа, однако данных о прямом влиянии стероидов на состав микробных сообществ пока недостаточно.

Преобладание анаэробов неоднократно описано при ХРС и может объясняться селективным действием антимикробных агентов, способствующим росту анаэробных микроорганизмов и гипоксии пазух [70, 71].

Анаэробные микроорганизмы родов *Peptoniphilus*, *Anaerococcus* и *Prevotella* регулярно выявляются у пациентов с ХРС [72–74], хотя после эндоскопических операций на пазухах увеличение доли анаэробов может отражать гипоксию слизистых оболочек или указывать на существование локализаций в слизи и биопленках, где содержание кислорода остается низким [75]. Вероятно, что как и при муковисцидозе, уровень кислорода в слизи пазух является динамичным и определяется как процессами, происходящими в организме хозяина, так и жизнедеятельностью микроорганизмов [76]. Роль анаэробных бактерий в прогрессировании ХРС до настоящего времени изучена недостаточно, и эта область представляет собой новое важное направление исследований хронических заболеваний дыхательных путей.

Микробные взаимодействия при ХРС

Понимание сложности и динамики межвидовых и межцарственных отношений в биопленках представляет собой серьезную проблему в исследовании микробиоты, однако такое понимание может существенно прояснить механизмы, лежащие в основе хронических респираторных заболеваний, включая

ХРС [13]. Симбиоз в сбалансированных микробных экосистемах обеспечивает эффективное использование питательных веществ и способствует снижению колонизации патогенами [77]. Поскольку большинство микроорганизмов постоянно конкурируют за ресурсы, существуют разнообразные механизмы, с помощью которых микробные сообщества могут сосуществовать с другими микроорганизмами, конкурирующими за те же ресурсы, или доминировать над ними [78]. Понимание микробных взаимодействий будет иметь решающее значение для установления функции микробиоты при ХРС и внедрения новых терапевтических стратегий.

Было изучено взаимодействие *S. aureus* и *Corynebacterium* в носовой полости и показано, что виды *Corynebacterium* участвуют как в кооперативных, так и в конкурирующих взаимодействиях с *S. aureus*. Так, *Corynebacterium accolens* и *S. aureus*, по-видимому, имеют симбиотические отношения и взаимно стимулируют рост друг друга *in vitro*, тогда как *Corynebacterium pseudodiphtheriticum* подавляет рост и колонизацию *S. aureus* [15]. В носовой полости эти реципрокные взаимодействия свидетельствуют о том, что комменсальные микроорганизмы могут конкурировать с патогенами за экологические ниши и обеспечивать естественную защиту.

В последние годы все больше данных указывают на существование защитных комменсальных таксонов, которые ассоциируются со здоровым состоянием слизистой оболочки и сниженным риском колонизации патогенами. К таким видам относят, в частности, отдельные представители родов *Corynebacterium* и *Dolosigranulum*, которые часто обнаруживаются у здоровых людей и реже – у пациентов с тяжелым ХРС [79]. Предполагается, что эти микроорганизмы могут конкурировать с патогенами за питательные ресурсы и рецепторные участки на эпителии, продуцировать бактериоцины и другие антагонистические молекулы, а также модулировать местный иммунный ответ в сторону толерантности.

В связи с этим все более обсуждаемой становится концепция «терапии микробиоты», при которой целью вмешательства является не только элиминация патогенов, но и восстановление или введение защитных комменсалов, способных стабилизировать микробное сообщество. Понимание конкретных межмикробных взаимодействий от конкуренции за субстрат до обмена метаболитами будет критически важным для разработки таких стратегий и выбора оптимальных «кандидатных» видов для создания пробиотиков или пересадки микробиоты.

Другим важным респираторным патогеном является *Pseudomonas aeruginosa*, обладающая врожденной или приобретенной устойчивостью к различным классам антибиотиков. Появление устойчивости к лечению антибиотиками у части пациентов с ХРС представляет собой актуальную клиническую проблему. Была исследована роль муцинов дыхательных путей как источника углерода для микроорганизмов при муковисцидозе и показана их способность стимулировать рост *P. aeruginosa*. Более того, совместное культивирование *P. aeruginosa* с анаэробными бактериями способствовало активному росту *P. aeruginosa*, использующей муцин в качестве источника углерода. Эти данные подтверждают экологическую роль анаэробов в формировании условий в дыхательных путях человека, способствующих прогрессированию хронических заболеваний, включая ХРС [78]. Согласно предложенной модели, потенциальные патогены, которые не способны сами расщеплять муцины (например, *P. aeruginosa* или *S. aureus*), не вызывают инфекции до тех пор, пока не произойдет колонизация анаэробными бактериями,

ферментирующими муцин и создающими питательную среду для патогенов. Многочисленные исследования по секвенированию генов *16S rRNA* при ХРС подтвердили высокое содержание анаэробов в измененных микробных сообществах пазух [63].

В свете этой гипотезы хроническое заболевание дыхательных путей может развиваться через последовательность событий, включающих нарушение мукоцилиарного клиренса, формирование локальной анаэробной микросреды, появление и усиление роста, способных ферментировать муцины, последующую деградацию муцина до легко усваиваемых углеродных субстратов и дальнейшее размножение патогенов, вызывающих синусит.

Для проверки возможной роли ферментации муцина при ХРС были проведены предварительные исследования, основанные на количественной оценке КЦЖК в слизи пациентов во время обострений. Газовая хроматография-масс-спектрометрия позволила обнаружить ацетат, пропионат и бутират в миллимолярных концентрациях во всех исследованных образцах, причем концентрации КЦЖК были значительно выше у пациентов с ХРС по сравнению со здоровыми лицами.

КЦЖК преимущественно образуются в результате бактериальной ферментации. Эти данные свидетельствуют о способности анаэробов генерировать метаболиты, которые могут служить источниками углерода для патогенных бактерий при ХРС аналогично механизмам в нижних дыхательных путях [78]. На основании этих наблюдений представляет интерес гипотеза, что рост классических патогенов дыхательных путей, таких как *S. aureus* и *P. aeruginosa*, может быть ингибирован путем изменения состава со-колонизирующей микробиоты, которая усиливает их рост и вирулентность.

Разработка доклинических моделей

Изучение бактериального состава при ХРС у человека представляет особую сложность, поскольку антибиотикотерапия, широко используемая при лечении этого заболевания, вероятно, оказывает выраженное влияние на резидентные бактериальные сообщества [80, 81]. Изменения микробиоты ХРС затрудняют интерпретацию, поскольку они не позволяют учесть длительность и частоту предшествующей терапии у обследуемых пациентов.

Дополнительные сложности создает отсутствие общепринятых моделей на мелких животных. У мышей и других мелких лабораторных животных не развиваются фенотипы верхних дыхательных путей, характерные для ХРС, что может быть связано с отсутствием подслизистых желез [82], а также с ограничениями, которые накладывает небольшой размер головы и полости носа, препятствующий детальному исследованию анатомии и патологии пазух [83]. Таким образом, сохраняется потребность в надежной доклинической модели ХРС для отбора проб до начала заболевания и в процессе его течения. Несмотря на некоторые ограничения при экстраполяции данных доклинические модели сыграли значительную роль в процессе понимания патофизиологии ХРС [84–86].

В предыдущих исследованиях для создания остро и хронического воспаления придаточных пазух носа использовались различные животные, включая мышей, кроликов, овец и свиней. Среди них мыши использовались в моделях, направленных на изучение микробиоты, например в исследовании *C. tuberculoearicum* как потенциального патогена микробиоты пазух. В ходе инокуляции *C. tuberculoearicum* в мышиную носовую полость, особенно с предшествующей антибиотико-

терапией, был индуцирован фенотип ХРС. Интересно, что совместная инокуляция *C. tuberculoearicum* с *Lactobacillus sakei* приводила к снижению численности *C. tuberculoearicum*, что указывает на возможный пробиотический эффект *L. sakei* [63]. Кроме того, мыши использовались и для изучения динамики синоназальной инфекции и роли микробиоты слизистой оболочки в краткосрочных и долгосрочных ответах после местной инокуляции человеческих патогенов, таких как *P. aeruginosa* [87]. Однако мышинные модели имеют существенные ограничения, включая малый размер, несоответствие состава их комменсальной микробиоты человеческой, неустойчивость локальных экологических условий и отсутствие настоящих околоносовых синусов в анатомическом смысле. [88]. Более того, иммунные реакции у мышей заметно отличаются от реакций у людей [89]. По сравнению с мышами, крысы являются более крупной моделью, что облегчает получение более крупных образцов тканей и ослабляет технические ограничения моделей меньшего размера [90]. Однако трансгенные модели крыс, применимые к ХРС, редки, и даже у животных с мутацией гена *CFTR* (*SD-CFTRtm1sage*) спонтанный синусит не развивается [83].

В качестве альтернативной модели была разработана модель синусита кролика *in vivo*, которая хорошо подходит для изучения терапевтического вмешательства. Эта модель достоверно воспроизводит гистопатологические признаки синусита, имеет достаточный размер для изучения пространственных и временных изменений микробиоты и активно используется для оценки влияния экспериментальной обструкции устья пазухи или прямой микробной инокуляции на развитие заболевания [91, 92]. В этой модели муцин-ферментирующие анаэробные типы *Firmicutes* и *Bacteroidetes* доминировали на ранних стадиях, тогда как на более поздних этапах происходил устойчивый сдвиг в сторону патогенных бактерий типа *Proteobacteria*, включая бактерии семейств *Burkholderiales* и *Pseudomonadales*. Такая модель предоставляет возможность изучать взаимодействия микроорганизмов и хозяина при контролируемых экспериментальных условиях, недостижимых у мышей или людей. Преимуществом модели является удобная возможность повторных заборов материала посредством эндоскопии носовой полости.

Помимо изучения микробных сообществ, доклинические модели представляют ценность для воспроизведения различных иммунных эндотипов ХРС и оценки комбинированных терапевтических подходов. Модели с доминированием эозинофильного или нейтрофильного воспаления позволяют анализировать, как один и тот же микробный стимул реализуется в различных иммунных контекстах и как иммунный профиль хозяина влияет на устойчивость дисбиотических сообществ. Это особенно актуально в эпоху биологической терапии, когда в клиническую практику внедрены препараты, нацеленные на ключевые медиаторы Т2-воспаления (ИЛ-4/13, ИЛ-5, IgE), а вопрос о влиянии такой терапии на микробиоту остается практически неизученным.

В перспективе доклинические модели ХРС могут использоваться для тестирования комбинированных лечебных стратегий, сочетающих биологические препараты с микробиота-ориентированными вмешательствами. Такие подходы позволяют контролируемо оценивать последовательность иммунных и микробных изменений, выявлять потенциальные синергии или конфликты между различными видами терапии и оптимизировать последовательность и длительность вмешательств.

Будущие направления исследований микробиома при ХРС

Стандартизация процедур отбора проб и протоколов секвенирования остается одной из ключевых задач в исследовании микробиома ОНП. В литературе описано множество протоколов, разработанных под разные исследовательские цели, а выбор оптимальной методики всегда определяется конкретным научным вопросом.

В дальнейшем необходим переход от разрозненных описательных исследований к унифицированным продольным протоколам, сочетающим анализ микробиоты с клиническими и функциональными показателями. Отдельным направлением является широкое внедрение функциональных методов (BONCAT, транскриптомика отдельных клеток, изотопное мечение), которые уже обозначены в разделе методологии и в будущем должны стать стандартной частью дизайна исследований [93, 94].

В будущих исследованиях необходимо учитывать взаимодействие как локальных микробных сообществ верхних дыхательных путей, так и системной микробиоты, включая желудочно-кишечный тракт. Дополнительно важным, но дискуссионным направлением является изучение бактериофагов в составе микробного сообщества верхних дыхательных путей. Отсутствуют убедительные доказательства долгосрочной эффективности фаготерапии, тогда как риски нарушения устойчивых комменсальных сообществ, селекции фагорезистентных штаммов и непредсказуемых эффектов для локальной экосистемы остаются существенными. На данном этапе бактериофаги, по-видимому, должны рассматриваться преимущественно как объект фундаментальных микробиологических исследований, а не как реалистичная терапевтическая опция при ХРС, тогда как приоритет следует отдавать стратегиям, направленным на восстановление и стабилизацию резидентной микробиоты [95–100].

Важным направлением будущих разработок являются терапевтические вмешательства, основанные на модуляции микробиоты. Использование пробиотических и пребиотических подходов, а также введение бактерий или их метаболитических аналогов открывает возможности для этически обоснованных клинических исследований, направленных на восстановление здоровой микробной экосистемы. Независимо от того, будут ли такие вмешательства нацелены на прямое воздействие на воспалительные процессы в эпителии или на репопуляцию нормальной микробиоты верхних дыхательных путей, очевидна необходимость разработки новых стратегий для контроля патогенов при ХРС.

По аналогии с трансплантацией фекальной микробиоты при рецидивирующей инфекции *Clostridioides difficile* в последнее время обсуждается возможность трансплантации микробиоты верхних дыхательных путей (назальной или синоназальной микробиоты) у пациентов с рецидивирующим ХРС. Первые пилотные исследования и серии наблюдений свидетельствуют о том, что перенесенные от здоровых доноров микробные сообщества могут устойчиво колонизировать слизистую оболочку носа и пазух, приводит к увеличению разнообразия микробиоты и снижению доли отдельных патогенов, а также ассоциироваться с уменьшением тяжести симптомов у части пациентов [101, 102].

Хотя данные пока ограничены и методологически неоднородны, пересадка микробиоты рассматривается как перспективное направление для пациентов с истощенной или глубоко нарушенной микробиотой, в т.ч. после многократных курсов антибио-

тиков и хирургических вмешательств. Ключевыми задачами на ближайшее время являются стандартизация протоколов отбора доноров и подготовки микробиоты, определение оптимального пути введения и режима повторных процедур, а также оценка долгосрочной безопасности.

Пробиотические вмешательства при ХРС включают применение живых бактерий, чаще всего представителей родов *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*, местно или системно с целью модификации локальной и/или системной микробиоты. Отдельные клинические исследования продемонстрировали снижение выраженности симптомов, улучшение показателей качества жизни и снижение частоты обострений на фоне приема пробиотиков, однако результаты остаются неоднородными и ограничены небольшими выборками и различиями в штаммовом составе препаратов [103].

Помимо живых пробиотиков все большее внимание уделяется постбиотикам, метаболитам и структурным компонентам микробов, оказывающим иммуномодулирующее и защитное действия. В контексте ХРС особый интерес представляют микробные метаболиты, такие как КЦЖК, которые, с одной стороны, могут служить субстратами для патогенов, а с другой – модифицировать функцию эпителия и местных иммунных клеток. Перспективным направлением является разработка терапевтических схем, основанных на сочетании пробиотиков и их метаболитов с целью восстановления устойчивой микробной экосистемы слизистой оболочки.

С практической точки зрения важным направлением исследований является поиск микробиота-ассоциированных биомаркеров, позволяющих предсказывать риск рецидива, ответ на эндоскопическую хирургию или биологическую терапию, а также выделять подгруппы пациентов, потенциально отвечающих на микробиота-ориентированные вмешательства. Примерами таких биомаркеров могут быть снижение α -разнообразия, доминирование отдельных патогенов, наличие устойчивых биоленок или специфические микробные паттерны, ассоциированные с эозинофильным воспалением.

Наиболее многообещающим подходом представляется интеграция данных метагеномики, транскриптомики слизистой оболочки, протеомики и метаболомики в рамках мультиомического анализа. Такое сочетание позволяет не только описать состав микробного сообщества, но и определить активные метаболитические пути, характер иммунного ответа и ключевые взаимодействия «микроб-хозяин», связанные с развитием и персистенцией ХРС. В перспективе мультиомические профили могут стать основой для разработки алгоритмов и персонализированных схем лечения.

Заключение

ХРС является полиэтиологическим заболеванием, в основе которого лежит сложное взаимодействие между локальными микробными сообществами, условиями слизистой оболочки и иммунными механизмами хозяина. Совокупность описанных данных подтверждает, что нарушение структуры микробиоты, изменение межмикробных взаимодействий и потеря комменсалов формируют измененные микробные сообщества, способствующие персистирующему воспалению.

Несмотря на значительный прогресс в области молекулярных методов, текущие знания о роли микробов в развитии ХРС остаются фрагментарными. По-прежнему не определен состав здорового микробного сообщества верхних дыхательных путей, не установлены критерии стабильности и не выяснены меха-

низмы перехода от транзиторного дисбаланса к хроническому воспалению.

Недостаточно изучены роль вирусов человека, грибов и бактериофагов, а также их взаимодействия с бактериальными компонентами микробиоты.

Для дальнейшего продвижения в понимании патогенеза ХРС требуется стандартизация методик отбора проб и интеграция функциональных методов анализа.

Растет интерес к терапевтическим стратегиям, направленным на восстановление нормального состава и функциональной устойчивости микробиоты слизистой оболочки. Детальные аспекты микробиом-ориентированных вмешательств обсуждены выше, однако уже сейчас очевидно, что именно восстановление устойчивой, функционально сбалансированной микробной экосистемы, а не изолированная элиминация отдельных таксонов, должно рассматриваться как одна из ключевых целей этиологически ориентированной и персонализированной терапии ХРС. В клиническом отношении результаты микробиомных и мультиомических исследований могут способствовать рационализации применения антибиотиков, оптимизации отбора пациентов для эндоскопической хирургии и биологической терапии и более взвешенному подходу к внедрению микробиом-таргетных вмешательств.

Таким образом, дальнейшие исследования микробиоты при ХРС должны быть направлены на интеграцию экологических, микробиологических и иммунологических подходов, что позволит сформировать целостную модель патогенеза заболевания. Это создаст основу для разработки более точных, этиологически обоснованных и персонализированных методов терапии, ориентированных на восстановление функциональной экосистемы ОНП.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Shusterman D. The effects of air pollutants and irritants on the upper airway. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2011;8(1):101–5.
- Ramakrishnan V.R., Feazel L.M., Gitomer S.A., et al. The microbiome of the middle meatus in healthy adults. *PLoS One.* 2013;8(12):e85507.
- Nikolaeva S.V., Usenko D.V., Gorelov A.V. Treatment of Chronic Rhinosinusitis: Evidence-Based Data. *RMJ.* 2020;2:33–6. [Николаева С.В., Усенко Д.В., Горелов А.В. Лечение хронического риносинусита: фактические данные. *PMЖ.* 2020;2:33–6 (In Russ.)].
- Shamkina I.S., Derkach E.V., Isaeva N.V., et al. Epidemiology of Chronic Rhinosinusitis. *Modern Problems of Science and Education.* 2016;(6). [Шамкина И.С., Деркач Е.В., Исаева Н.В., et al. Эпидемиология хронических риносинуситов. *Современные проблемы науки и образования.* 2016;(6) (In Russ.)].
- Klingler A.I., Stevens W.W., Tan B.K., et al. Mechanisms and biomarkers of inflammatory endotypes in chronic rhinosinusitis without nasal polyps. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2021;147(4):1306–17.
- Delemarre T., Holtappels G., De Ruycck N., et al. Type 2 inflammation in chronic rhinosinusitis without nasal polyps: another relevant endotype. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020;146(2):337–43.e6.
- Kato A., Peters A.T., Stevens W.W., et al. Endotypes of chronic rhinosinusitis: relationships to disease phenotypes, pathogenesis, clinical findings, and treatment approaches. *Allergy.* 2022;77(3):812–26.
- Belkaid Y., Hand T.W. Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell.* 2014;157(1):121–41.
- Copeland E., Leonard K., Carney R., et al. Chronic rhinosinusitis: potential role of microbial dysbiosis and recommendations for sampling sites. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2018;8:57.
- Wagner Mackenzie B., Waite D.W., Hoggard M., et al. Bacterial community collapse: a meta-analysis of the sinonasal microbiota in chronic rhinosinusitis. *Environ. Microbiol.* 2017;19(1):381–92.
- Ramakrishnan V.R., Hauser L.J., Feazel L.M., et al. Sinus microbiota varies among chronic rhinosinusitis phenotypes and predicts surgical outcome. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015;136(2):334–42.
- Ramakrishnan V.R., Frank D.N. Microbiome in patients with upper airway disease: moving from taxonomic findings to mechanisms and causality. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018;142(1):73–5.
- Faner R., Sibila O., Agusti A., et al. The microbiome in respiratory medicine: current challenges and future perspectives. *Eur. Respir. J.* 2017;49(4).
- Ramakrishnan V.R., Hauser L.J., Frank D.N. The sinonasal bacterial microbiome in health and disease. *Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2016;24(1):20–5.
- Yan M., Pamp S.J., Fukuyama J., et al. Nasal microenvironments and interspecific interactions influence nasal microbiota complexity and *Staphylococcus aureus* carriage. *Cell. Host. Microbe.* 2013;14(6):631–40.
- Proctor D.M., Relman D.A. The landscape ecology and microbiota of the human nose, mouth, and throat. *Cell. Host. Microbe.* 2017;21(4):421–32.
- Dubin M.G., Ebert C.S., Coffey C.S., et al. Concordance of middle meatal swab and maxillary sinus aspirate in acute and chronic sinusitis: a meta-analysis. *Am. J. Rhinol.* 2005;19(5):462–70.
- Lund V.J., Stammberger H., Fokkens W.J., et al. European position paper on the anatomical terminology of the internal nose and paranasal sinuses. *Rhinol. Suppl.* 2014;24:1–34.
- Ramakrishnan V.R., Gitomer S., Kofonow J.M., et al. Investigation of sinonasal microbiome spatial organization in chronic rhinosinusitis. *Int. Forum Allergy Rhinol.* 2017;7(1):16–23.
- Kim J.H., Kim S.H., Lim J.Y., et al. Association between the sinus microbiota with eosinophilic inflammation and prognosis in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Exp. Mol. Med.* 2020;52:978–87.
- Wang J.C., Moore C.A., Epperson M.V., et al. Association of the sinonasal bacterial microbiome with clinical outcomes in chronic rhinosinusitis: a systematic review. *Int. Forum Allergy Rhinol.* 2020;10(4):433–43.
- Megantara I., Yazid M.F.I., Pradini G.W., et al. Microbiota profile in sinonasal mucosa of chronic rhinosinusitis as an indicator for therapeutic outcome. *Oto Rhino Laryngologica Indonesiana.* 2021;51(2).
- Hoggard M., Biswas K., Zoing M., et al. Evidence of microbiota dysbiosis in chronic rhinosinusitis. *Int. Forum Allergy Rhinol.* 2017;7(3):230–9.
- Connell J.T., Bouras G., Yeo K., et al. Characterising the allergic fungal rhinosinusitis microenvironment using full-length 16S rRNA gene amplicon sequencing and fungal ITS sequencing. *Allergy.* 2024;79(11):3082–94.
- Feazel L.M., Frank D.N., Ramakrishnan V.R. Update on bacterial detection methods in chronic rhinosinusitis: implications for clinicians and research scientists. *Int. Forum Allergy Rhinol.* 2011;1(6):451–9.
- Hauser L.J., Feazel L.M., Ir D., et al. Sinus culture poorly predicts resident microbiota. *Int. Forum Allergy Rhinol.* 2015;5(1):3–9.
- Rhoads D.D., Cox S.B., Rees E.J., et al. Clinical identification of bacteria in human chronic wound infections: culturing vs 16S ribosomal DNA sequencing. *BMC. Infect. Dis.* 2012;12:321.
- Willis A.L., Calton J.B., Carr T.F., et al. Dead or alive: deoxyribonuclease I-sensitive bacteria and implications for the sinus microbiome. *Am. J. Rhinol. Allergy.* 2016;30(2):94–8.
- Couradeau E., Sasse J., Goudeau D., et al. Probing the active fraction of soil microbiomes using BONCAT-FACS. *Nat. Commun.* 2019;10(1):2770.
- Nelson M.T., Pope C.E., Marsh R.L., et al. Human and extracellular DNA depletion for metagenomic analysis of complex clinical infection samples yields optimized viable microbiome profiles. *Cell Rep.* 2019;26(8):2227–40.e5.
- Bent S.J., Pierson J.D., Forney L.J., et al. Measuring species richness based on microbial community fingerprints: the emperor has no clothes. *Appl. Environ. Microbiol.* 2007;73(7):2399–401.

32. Malla M.A., Dubey A., Kumar A., et al. Exploring the human microbiome: the potential future role of next-generation sequencing in disease diagnosis and treatment. *Front. Immunol.* 2018;9:2868.
33. Manichanh C., Chapple C.E., Frangeul L., et al. A comparison of random sequence reads versus 16S rDNA sequences for estimating the biodiversity of a metagenomic library. *Nucleic Acids Res.* 2008;36(16):5180–8.
34. Yang X., Noyes N.R., Doster E., et al. Use of metagenomic shotgun sequencing technology to detect foodborne pathogens within the microbiome of the beef production chain. *Appl. Environ. Microbiol.* 2016;82(8):2433–43.
35. Shah N., Tang H., Doak T.G., et al. Comparing bacterial communities inferred from 16S rRNA gene sequencing and shotgun metagenomics. *Pac. Symp. Biocomput.* 2011:165–76.
36. Tessler M., Neumann J.S., Afshinnekoo E., et al. Large-scale differences in microbial biodiversity discovery between 16S amplicon and shotgun sequencing. *Sci. Rep.* 2017;7(1):6589.
37. Ficht E.B., Norman R.S. Microbial phylogenetic profiling with the Pacific Biosciences sequencing platform. *Microbiome.* 2013;1(1):10.
38. Kasianowicz J.J., Brandin E., Branton D., et al. Characterization of individual polynucleotide molecules using a membrane channel. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 1996;93(24):13770–3.
39. Robinson C.M., Pfeiffer J.K. Viruses and the microbiota. *Ann. Rev. Virol.* 2014;1:55–69.
40. Liao B., Hu C.Y., Liu T., et al. Respiratory viral infection in the chronic persistent phase of chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope.* 2014;124(4):832–7.
41. Ramadan H.H., Farr R.W., Wetmore S.J. Adenovirus and respiratory syncytial virus in chronic sinusitis using polymerase chain reaction. *Laryngoscope.* 1997;107(7):923–5.
42. Sivasubramaniam R., Douglas R. The microbiome and chronic rhinosinusitis. *World J. Otorhinolaryngol. Head Neck Surg.* 2018;4(3):216–21.
43. Wood A.J., Antoszewska H., Fraser J., et al. Is chronic rhinosinusitis caused by persistent respiratory virus infection? *Int. Forum Allergy Rhinol.* 2011;1(2):95–100.
44. Zhao Y.C., Bassiouni A., Tanjararak K., et al. Role of fungi in chronic rhinosinusitis through ITS sequencing. *Laryngoscope.* 2018;128(1):16–22.
45. Zhang I., Pletcher S.D., Goldberg A.N., et al. Fungal microbiota in chronic airway inflammatory disease and emerging relationships with the host immune response. *Front. Microbiol.* 2017;8:2477.
46. Gevers D., Knight R., Petrosino J.F., et al. The Human Microbiome Project: a community resource for the healthy human microbiome. *PLoS Biol.* 2012;10(8):e1001377.
47. Lee J.T., Frank D.N., Ramakrishnan V. Microbiome of the paranasal sinuses: update and literature review. *Am. J. Rhinol. Allergy.* 2016;30(1):3–16.
48. Seshadri S., Rosati M., Lin D.C., et al. Regional differences in the expression of innate host defense molecules in sinonasal mucosa. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013;132(5):1227–30.e5.
49. White L.C., Weinberger P., Coulson H., et al. Why sinonasal disease spares the inferior turbinate: an immunohistochemical analysis. *Laryngoscope.* 2016;126(5):E179–83.
50. Kaspar U., Kriegeskorte A., Schubert T., et al. The culturome of the human nose habitats reveals individual bacterial fingerprint patterns. *Environ. Microbiol.* 2016;18(7):2130–42.
51. Mahdavinia M., Engen P.A., LoSavio P.S., et al. The nasal microbiome in patients with chronic rhinosinusitis: analyzing the effects of atopy and bacterial functional pathways in 111 patients. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018;142(1):287–90.e4.
52. Biswas K., Hoggard M., Jain R., et al. The nasal microbiota in health and disease: variation within and between subjects. *Front. Microbiol.* 2015;9:134.
53. Sabino H.A.C., Valera F.C.P., Santos D.V., et al. Biofilm and planktonic antibiotic resistance in patients with acute exacerbation of chronic rhinosinusitis. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2022;11:813076.
54. Dickson R.P., Martinez F.J., Huffnagle G.B. The role of the microbiome in exacerbations of chronic lung diseases. *Lancet.* 2014;384(9944):691–702.
55. Orlandi R.R., Kingdom T.T., Hwang P.H., et al. International consensus statement on allergy and rhinology: rhinosinusitis. *Int. Forum Allergy Rhinol.* 2016;6(Suppl 1):S22–209.
56. Wilson M.T., Hamilos D.L. The nasal and sinus microbiome in health and disease. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2014;14(12):485.
57. Cardinale B.J., Duffly J.E., Gonzalez A., et al. Biodiversity loss and its impact on humanity. *Nature.* 2012;486(7401):59–67.
58. Gan W., Zhang H., Yang F., et al. The influence of nasal bacterial microbiome diversity on the pathogenesis and prognosis of chronic rhinosinusitis patients with polyps. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2021;278(4):1075–88.
59. Cho S.W., Kim D.Y., Choi S., et al. Microbiome profiling of uncinat tissue and nasal polyps in patients with chronic rhinosinusitis using swab and tissue biopsy. *PLoS One.* 2021;16(4):e0249688.
60. Gan W., Zhang H., Yang F., et al. The influence of nasal microbiome diversity and inflammatory patterns on the prognosis of nasal polyps. *Sci. Rep.* 2021;11:6364.
61. Shaghayegh G., Cooksley C., Ramezanzpour M., et al. Chronic rhinosinusitis, *Staphylococcus aureus* biofilm and secreted products, inflammatory responses, and disease severity. *Biomedicines.* 2022;10(6):1362.
62. Bezerra T.F.P., de Melo Pádua F.G., Ogawa A.I., et al. Biofilm in chronic sinusitis with nasal polyps: pilot study. *Braz. J. Otorhinolaryngol.* 2009;75(6):788–93.
63. Abreu N.A., Nagalingam N.A., Song Y., et al. Sinus microbiome diversity depletion and *Corynebacterium tuberculostearicum* enrichment mediates rhinosinusitis. *Sci. Transl. Med.* 2012;4(151):151ra124.
64. Chalermwatanachai T., Vilchez-Vargas R., Holtappels G., et al. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps is characterized by dysbiosis of the nasal microbiota. *Sci. Rep.* 2018;8(1):7926.
65. Aurora R., Chatterjee D., Hentzleman J., et al. Contrasting the microbiomes from healthy volunteers and patients with chronic rhinosinusitis. *JAMA. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2013;139(12):1328–38.
66. Rom D., Bassiouni A., Eykman E., et al. The association between disease severity and microbiome in chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope.* 2019;129(6):1265–73.
67. Loperfido A., Cavaliere C., Begvarfaj E., et al. The impact of antibiotics and steroids on the nasal microbiome in patients with chronic rhinosinusitis: a systematic review according to PICO criteria. *J. Pers. Med.* 2023;13(11):1583.
68. Liu C.M., Soldanova K., Nordstrom L., et al. Medical therapy reduces microbiota diversity and evenness in surgically recalcitrant chronic rhinosinusitis. *Int. Forum Allergy Rhinol.* 2013;3(10):775–81.
69. Jain R., Hoggard M., Biswas K., et al. Changes in the bacterial microbiome of patients with chronic rhinosinusitis after endoscopic sinus surgery. *Int. Forum Allergy Rhinol.* 2017;7(1):7–15.
70. Barenfanger J., Drake C.A., Lawhorn J., et al. Outcomes of improved anaerobic techniques in clinical microbiology. *Clin. Infect. Dis.* 2002;35(Suppl. 1):S78–83.
71. Brook I. The role of anaerobic bacteria in sinusitis. *Anaerobe.* 2006;12(1):5–12.
72. Cleland E.J., Bassiouni A., Vreugde S., et al. The bacterial microbiome in chronic rhinosinusitis: richness, diversity, postoperative changes, and patient outcomes. *Am. J. Rhinol. Allergy.* 2016;30(1):37–43.
73. Stephenson M.F., Mfuna L., Dowd S.E., et al. Molecular characterization of the polymicrobial flora in chronic rhinosinusitis. *J. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2010;39(2):182–7.
74. Ivanchenko O.A., Karpishchenko S.A., Kozlov R.S., et al. The microbiome of the maxillary sinus and middle nasal meatus in chronic rhinosinusitis. *Rhinology.* 2016;54(1):68–74.

75. Kim Y.J., Cho H.J., Shin W.C., et al. Hypoxia-mediated mechanism of MUC5AC production in human nasal epithelia and its implication in rhinosinusitis. *PLoS One*. 2014;9(5):e98136.
76. Cowley E.S., Kopf S.H., LaRiviere A., et al. Pediatric cystic fibrosis sputum can be chemically dynamic, anoxic, and extremely reduced due to hydrogen sulfide formation. *MBio*. 2015;6(4):e00767.
77. Hibbing M.E., Fuqua C., Parsek M.R., et al. Bacterial competition: surviving and thriving in the microbial jungle. *Nat. Rev. Microbiol.* 2010;8(1):15–25.
78. Flynn J.M., Niccum D., Dunitz J.M., et al. Evidence and role for bacterial mucin degradation in cystic fibrosis airway disease. *PLoS Pathog.* 2016;12(8):e1005846.
79. Uzunoğlu E., Kalkancı A., Kılıç E., et al. Bacterial and fungal communities in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *PLoS One*. 2024;19(5):e0304634.
80. Dethlefsen L., Huse S., Sogin M.L., et al. The pervasive effects of an antibiotic on the human gut microbiota, as revealed by deep 16S rRNA sequencing. *PLoS Biol.* 2008;6(11):e280.
81. Lux C.A., Wagner Mackenzie B., Johnston J., et al. Antibiotic treatment for chronic rhinosinusitis: prescription patterns and associations with patient outcome and the sinus microbiota. *Front. Microbiol.* 2020;11:595555.
82. Wine J.J., Joo N.S. Submucosal glands and airway defense. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2004;1(1):47–53.
83. Tipirneni K.E., Cho D.Y., Skinner D.F., et al. Characterization of primary rat nasal epithelial cultures in CFTR knockout rats as a model for CF sinus disease. *Laryngoscope*. 2017;127(11):E384–91.
84. Jia M., Chen Z., Du X., et al. A simple animal model of *Staphylococcus aureus* biofilm in sinusitis. *Am. J. Rhinol. Allergy*. 2014;28(2):e115–9.
85. London N.R., Lane A.P. Innate immunity and chronic rhinosinusitis: what we have learned from animal models. *Laryngoscope Investig. Otolaryngol.* 2016;1(3):49–56.
86. Shin H.W. Animal models in CRS and pathophysiologic insights gained: a systematic review. *Laryngoscope Investig. Otolaryngol.* 2016;1(5):116–23.
87. Cope E.K., Goldberg A.N., Pletcher S.D., et al. A chronic rhinosinusitis-derived isolate of *Pseudomonas aeruginosa* induces acute and pervasive effects on the murine upper airway microbiome and host immune response. *Int. Forum Allergy Rhinol.* 2016;6(12):1229–37.
88. Lindsay R., Slaughter T., Britton-Webb J., et al. Development of a murine model of chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2006;134(5):724–30.
89. Liang K.L., Jiang R.S., Wang J., et al. Developing a rabbit model of rhinogenic chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2008;118(6):1076–81.
90. Mashimo T., Serikawa T. Rat resources in biomedical research. *Curr. Pharm. Biotechnol.* 2009;10(2):214–20.
91. Al-Sayed A.A., Agu R.U., Massoud E. Models for the study of nasal and sinus physiology in health and disease: a review of the literature. *Laryngoscope Investig. Otolaryngol.* 2017;2(6):398–409.
92. Cho D.Y., Mackey C., Van Der Pol W.J., et al. Sinus microanatomy and microbiota in a rabbit model of rhinosinusitis. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2017;7:540.
93. DePas W.H., Starwalt-Lee R., Van Sambeek L., et al. Exposing the three-dimensional biogeography and metabolic states of pathogens in cystic fibrosis sputum via hydrogel embedding, clearing, and rRNA labeling. *MBio*. 2016;7(5).
94. Kopf S.H., Sessions A.L., Cowley E.S., et al. Trace incorporation of heavy water reveals slow and heterogeneous pathogen growth rates in cystic fibrosis sputum. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2016;113(2):E110–6.
95. Tetz G.V., Ruggles K.V., Zhou H., et al. Bacteriophages as potential new mammalian pathogens. *Sci Rep.* 2017;7(1):7043.
96. Tetz G., Tetz V. Bacteriophages as new human viral pathogens. *Microorganisms*. 2018;6(2):54.
97. Tetz G., Tetz V. Bacteriophage infections of microbiota can lead to leaky gut in an experimental rodent model. *Gut. Pathog.* 2016;8(1):33.
98. Tetz G., Brown S.M., Hao Y., et al. Parkinson's disease and bacteriophages as its overlooked contributors. *Sci. Rep.* 2018;8(1):10812.
99. Tetz G., Tetz V. Prion-like domains in phagobiota. *Front. Microbiol.* 2017;8:2239.
100. Tetz G., Brown S.M., Hao Y., et al. Type 1 diabetes: an association between autoimmunity, the dynamics of gut amyloid-producing *Escherichia coli* and their phages. *Sci. Rep.* 2019;9(1):9685.
101. Mårtensson A., Cervin-Hoberg C., Huygens F., et al. Upper airway microbiome transplantation for patients with chronic rhinosinusitis. *Int. Forum Allergy Rhinol.* 2023;13(6):979–88.
102. Nezhadi J., Fadaee M., Ahmadi S., et al. Microbiota transplantation. *Heliyon*. 2024;10(20):e39047.
103. Bianco M.R., Ralli M., Modica D.M., et al. The role of probiotics in chronic rhinosinusitis treatment: an update of the current literature. *Healthcare (Basel)*. 2021;9(12):1715.

Поступила 08.12.2025

Получены положительные рецензии 25.01.26

Принята в печать 30.01.26

Received 08.12.2025

Positive reviews received 25.01.26

Accepted 30.01.26

Этическое утверждение. Исследование было одобрено этическим комитетом Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И.П. Павлова (регистрационный номер 24-75-10028).

Ethical approval. The study was approved by the Ethics Committee of Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (registration number 24-75-10028).

Информация об авторах:

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. Адрес: 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; e-mail: karpischenkos@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1124-1937>.

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. Адрес: 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; e-mail: vitezv@yahoo.com. ORCID: 0000-0001-9047-6763, SPIN: 4014-5771.

Кардава Кристина Малдесовна – ассистент кафедры микробиологии и вирусологии ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова. 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 – ассистент кафедры микробиологии и вирусологии ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова. Адрес: 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; e-mail: daniil.pankratov@yahoo.com. ORCID: 0009-0009-9391-8200, SPIN: 6488-6900.

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

Колесникова Ольга Михайловна – канд. мед. наук, доц. каф. оториноларингологии с клиникой ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова. 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. Адрес: 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; e-mail: olga.stancheva@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2172-7992>.

Ядыкова Людмила Леонидовна – лаборант-исследователь, Казанский (Приволжский) федеральный университет; 420111, Россия, Казань, ул. Кремлевская, 18; e-mail: milayesyad@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-5762-093X>.

Хуснутдинова Диляра Рашидовна – к.м.н., старший научный сотрудник, научно-исследовательская лаборатория «Мульти-омиксные технологии живых систем», Казанский (Приволжский) федеральный университет; ул. Кремлевская, 18, Казань, 420008, Россия; e-mail: dilyahusn@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9982-9059>.

Зайчикова Виктория Николаевна – студентка факультета Лечебное дело Частное образовательное учреждение высшего образования Санкт-Петербургский медико-социальный институт. Адрес: 195271 Санкт-Петербург, Кондратьевский просп., д. 72А; e-mail: victoria124050@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-1489-2716>.

Information about the authors:

Karpishchenko S.A. – Professor Head of the Department of Otorhinolaryngology with Clinic First Pavlov Saint Petersburg State Medical University. Address: 197022 Saint-Petersburg, Lev Tolstoy str., 6–8; e-mail: karpishchenkos@mail. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1124-1937>.

Tetz V.V. – Dr. of Sci. (Med.), Professor First Pavlov Saint Petersburg State Medical University. Address: 197022 Saint-Petersburg, Lev Tolstoy str., 6–8; e-mail: vtetzv@yahoo.com. ORCID: 0000-0001-9047-6763, SSPIN: 4014-5771.

Kardava K.M. – Assistant Professor at the Department of Microbiology and Virology, First Pavlov Saint Petersburg State Medical University. Address: 197022 Saint-

Petersburg, Lev Tolstoy str., 6–8; e-mail: j_espere@yahoo.com. ORCID: 0000-0002-3325-9436, SPIN: 2471-3143.

Pankratov D.L. – Assistant Professor at the Department of Microbiology and Virology First Pavlov Saint Petersburg State Medical University. Address: 197022 Saint-Petersburg, Lev Tolstoy str., 6–8; e-mail: danil.pankratov@yahoo.com. ORCID: 0009-0009-9391-8200, SPIN: 6488-6900.

Nikitina A.P. – Assistant Professor at the Department of Microbiology and Virology First Pavlov Saint Petersburg State Medical University. Address: 197022 Saint-Petersburg, Lev Tolstoy str., 6–8; e-mail: nikitina.anastasiia@yahoo.com. ORCID: 0009-0004-0929-5826, SPIN: 8487-1890.

Kolesnikova O.M. – PhD, Associate Professor, Department of Otolaryngology with the Clinic of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education First Pavlov Saint Petersburg State Medical University. Address: 197022 Saint-Petersburg, Lev Tolstoy str., 6–8; e-mail: olga_lozo@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4826-0886.

Stancheva O.A. – PhD, Otorhinolaryngologist, First Pavlov Saint Petersburg State Medical University. Address: 197022 Saint-Petersburg, Lev Tolstoy str., 6–8; e-mail: olga.stancheva@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2172-7992>.

Yadykova L.L. – lab. res. assistant, Kazan (Volga) Federal University. Address: 420111 Kazan, Kremlevskaya str., 18; e-mail: milayesyad@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-5762-093X>.

Khusnutdinova D.R. – PhD, Senior Researcher, Research Laboratory «Multi-Omics Technologies of Living Systems», Kazan (Volga region) Federal University. Address: 420008 Kazan, Kremlyovskaya str., 18; e-mail: dilyahusn@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9982-9059>.

Zaichikova V.N. – student of the Faculty of Medicine, Private Educational Institution of Higher Education Saint Petersburg Medical and Social Institute. Address: 195271 Saint Petersburg, Kondratievsky Prospekt, 72А; e-mail: victoria124050@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-1489-2716>.