

DOI: <https://doi.org/10.51922/2074-5044.2021.4.12>

Ю. Е. Еременко¹, Л. П. Титов², С. И. Сиделова¹, Е. С. Носова²,
Е. В. Шестакова¹, П. И. Дубовик²

ОСОБЕННОСТИ МИКРОБНОГО ПЕЙЗАЖА ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ И ХРОНИЧЕСКИМ СИНУСИТОМ, ВЫЗВАННЫМ ПЛЕНКООБРАЗУЮЩИМИ БАКТЕРИЯМИ

Республиканский научно-практический центр оториноларингологии, Минск, Беларусь¹
Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии,
Минск, Беларусь²

Причиной бактериального синусита может являться как снижение реактивности и ослабление макроорганизма, возникающее вследствие перенесенного острого респираторного заболевания или переохлаждения, так и последствие травмы, деформации перегородки носа, наличие инородного тела и других факторов. Важным предиктором бактериального синусита являются биопленки и, как следствие, – антибактериальная резистентность. На сегодняшний день предполагается, что 90% изученных видов микроорганизмов способны формировать биопленки. Тема видового спектра микроорганизмов и их ассоциаций, способных к пленкообразованию, является малоизученной.

При назначении антибактериальной терапии приходится руководствоваться эпидемиологическими данными о видах возможных возбудителей, их способности к пленкообразованию и чувствительности к группам антибактериальных лекарственных средств в соответствии с действующими клиническими протоколами.

Целью исследования являлось изучить микробный пейзаж пациентов с острым и хроническим синуситом, определить способность к образованию биопленок.

Для определения микробного спектра проведено одномоментное поперечное исследование, объем которого составил 52 пациента с диагнозом «Острый верхнечелюстной синусит» и 61 пациент с диагнозом «Хронический верхнечелюстной синусит».

У всех пациентов выполнено количественное определение микрофлоры околоносовых пазух. В последующем проведен учет пациентов с выделенными в этиологически значимом количестве микроорганизмами; определена способность к биопленкообразованию.

Установлено, что самыми распространенными микроорганизмами у пациентов с острым синуситом оказались *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Klebsiella pneumoniae*; с хроническим – *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella oxytoca*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*.

Микстинфекция выявлена у 28 % пациентов с острым синуситом и 17 % – с хроническим.

Способностью к образованию биопленок обладало 88 % изолятов, выделенных от пациентов с острым синуситом, и 93 % изолятов от пациентов с хроническим синуситом.

Таким образом, исследование спектра микроорганизмов, образующих биопленки, является неотъемлемой частью изучения этиологии и патогенеза острого и хронического синусита.

Ключевые слова: острый синусит, хронический синусит, микробный пейзаж, биопленки.

Yu. E. Eremenko, L. P. Titov, S. I. Sidelova, E. S. Nosova, E. V. Shestakova, P. I. Dubovik

FEATURES OF MICROBIAL LANDSCAPE OF PATIENTS WITH ACUTE AND CHRONIC RHINOSINUSITIS CAUSED BY BIOFILMS

The cause of bacterial sinusitis can be both a decrease in reactivity and a weakening of the macroorganism, which occurs as a result of an acute respiratory illness or hypothermia, and as a result of trauma, deformation of the nasal septum, the presence of a foreign body and other factors. Biofilms and, as a consequence, antibacterial resistance are an important predictor of bacterial sinusitis. To date, it is assumed that 90% of the studied types of microorganisms are capable of forming biofilms. The topic of the species spectrum of microorganisms and their associations capable of film formation is poorly studied.

When prescribing antibiotic therapy, one has to be guided by epidemiological data on the types of possible pathogens, their ability to form film and sensitivity to groups of antibacterial drugs in accordance with current clinical protocols.

The aim of the study was to study the microbial landscape of patients with acute and chronic sinusitis, to determine the ability to form biofilms.

To determine the microbial spectrum, a one-stage cross-sectional study was carried out, the coverage of which was 52 patients with a diagnosis of «Acute maxillary sinusitis» and 61 patients with a diagnosis of «Chronic maxillary sinusitis».

In all patients, a quantitative determination of the microflora of the paranasal sinuses was performed, followed by taking into account patients with microorganisms isolated in an etiologically significant amount and determining the ability to biofilm formation.

It was found that the most common microorganisms in patients with acute sinusitis were *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Klebsiella pneumoniae*; with chronic – *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella oxytoca*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*

Mixed infection was detected in 28% of patients with acute sinusitis and 17% with chronic sinusitis.

The ability to form biofilms was exhibited by 88% of isolates isolated from patients with acute sinusitis and 93% of isolates from patients with chronic sinusitis.

Thus, the study of the spectrum of microorganisms that form biofilms is an integral part of the study of the etiology and pathogenesis of acute and chronic sinusitis.

Key words: acute rhinosinusitis, chronic rhinosinusitis, microbial landscape/microflora composition/microbiota composition, biofilms.

Наиболее частой причиной развития острого синусита является острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ). Число зарегистрированных случаев вируса гриппа и острых инфекций верхних дыхательных путей среди населения Республики Беларусь ежегодно составляет более 3 млн., причем у 0,5–2,0% взрослого и 5% детского населения развивается острый бактериальный синусит [1, 2, 3]. Хроническим синуситом страдает 4–28% населения Европы и США [4].

В последние годы участились случаи затяжного течения, хронизации острых синуситов, а также повысилась частота встречаемости хронического синусита. Данную проблему связывают со способностью бактерий к пленкообразованию.

Форма существования микроорганизмов в виде биопленок – это эволюционно выгодный способ организации патогенных, условно-патогенных бактерий при паразитировании в макроорганизме.

Биопленка представляет собой динамическую систему, состоящую из консорциумов бактерий, размещенных в трехмерном внеклеточном матриксе.

В отличие от планктонного образа жизни, микроорганизмы в биопленках являются защищенными от воздействия окружающей среды, химических и механических повреждений. Матрица биопленки заполняет пространство между бактериями и обеспечивает механическую стабильность. Благодаря этой стабильности микроорганизмы, встроенные в биопленки, обладают высоким потенциалом выживания и устойчивости. Биопленки могут включать несколько видов микроорганизмов – микстфлору, что представляет серьезную проблему для здравоохранения в связи с синергизмом, возникающим от совместно обитающих видов, которые могут формировать трудно поддающийся лечению инфекционный очаг [5].

Микроорганизмы в биоматриксе формируют единую регуляторную сеть – Quorum sensing (QS), представленную генетической системой, состоящей из бактериальных плазмид. QS регулирует репродуктивные свойства микробного сообщества, метаболизм и энергообмен между бактериальными клетками и окружающей средой. Помимо этого, в биопленках присутствуют клетки-персистеры, обеспечивающие выживание материнской популяции в присутствии

летальных для всех клеток факторов. В биопленках эта субпопуляция составляет 1–5% от всей клеточной массы [6]. Резистентность опосредуется способностью микробной клетки выживать в присутствии антибиотика за счет замедления метаболизма и «выключения» основных биологических процессов клетки. Антибиотики эффективно проявляют свое действие в отношении интенсивно делящихся клеток с высоким уровнем синтетических процессов. А когда клетка находится в стадии физиологического покоя («клеточного анабиоза»), антибактериальное средство не способно проявить в полной мере свою биохимическую функцию.

Тема видового спектра микроорганизмов и их ассоциаций, способных к пленкообразованию, является малоизученной. Способностью к формированию биопленок обладает огромное число видов микроорганизмов. Наиболее часто регистрируемые бактерии, образующие биопленку – это *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* и *Pseudomonas aeruginosa* [7].

Многочисленные исследования микрофлоры у пациентов с острым синуситом выявили преобладание *Staphylococcus aureus*, *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, *H. influenzae*, бета-гемолитических стрептококков [1, 3, 8].

Urbán E. et al. определили спектр микроорганизмов, выделенных из содержимого пазух пациентов с синуситом. *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Corynebacterium spp.*, *Staphylococcus epidermidis* были отмечены как преобладающие патогены. В меньшем количестве были выделены *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens*, *Escherichia coli* и *Citrobacter spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella* и *Porphyromonas spp.* [9].

Hong-Zheng Wei et al. определили, что наиболее распространенными возбудителями хронического синусита с полипами и без оказались коагулазонегативный *Staphylococcus*, *Corynebacterium Staphylococcus epidermidis* и *Staphylococcus aureus* [10].

На практике при назначении антибактериальных лекарственных средств для лечения синуситов используется эмпирический подход, т. к. быстро идентифицировать возбудителя не представляется возможным. При назначении антибиотикотерапии приходится руководствоваться эпидемиологическими

данными о видах возможных возбудителей и их чувствительностью к группам антибактериальных лекарственных средств в соответствии с действующими клиническими протоколами. К сожалению, в настоящее время способность микроорганизмов к пленкообразованию при назначении лечения не учитывается, что иногда существенно снижает его эффективность.

Исследование спектра микроорганизмов, обладающих способностью к пленкообразованию, является неотъемлемой частью изучения этиологии и патогенеза острого и хронического синусита, особенно в условиях растущей проблемы антибиотикорезистентности.

Цель исследования — изучить микробный пейзаж пациентов с острым и хроническим синуситом с определением их способности к пленкообразованию.

Материалы и методы

Для определения микробного спектра проведено одномоментное поперечное исследование, охват которого составил 52 пациента с диагнозом «Острый верхнечелюстной синусит» и 61 пациент с диагнозом «Хронический верхнечелюстной синусит».

Средний возраст пациентов с острым верхнечелюстным синуситом составил 32,5 (28,5; 44,0), среди пациентов было 26 мужчин (50,0%), 26 женщин (50,0%).

Средний возраст пациентов с хроническим верхнечелюстным синуситом составил 44 года (33,0; 55,0), среди пациентов было 26 мужчин (43,0%), 35 женщин (57,0%). Из них 30 пациентов (49%) с диагнозом «хронический полипозный риносинусит».

Взятие материала осуществлялось в государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр оториноларингологии» в соответствии с методическими рекомендациями «Правила забора и доставки биоматериала для лабораторных исследований».

У пациентов с острым верхнечелюстным синуситом перед лечением выполнялась пункция верхнечелюстной пазухи. Пазуха пунктировалась иглой Куликовского по стандартной методике через нижний носовой ход, с отступом 2,5 см от переднего края нижней носовой раковины [3]. Аспирация осуществлялась после пунктирования с помощью одноразового стерильного шприца, содержимое в количестве 1 мл помещали в пробирку с полужидкой транспортной средой (Сорап, Италия). В случае, если жидкое содержимое пазухи не поступало в шприц, в нее вводили 2 мл стерильного физиологического раствора и повторно аспирировали жидкость из пазухи через 30 с.

У пациентов с хроническим синуситом биологический материал из верхнечелюстных пазух получали интраоперационно.

Для транспортировки использовали среду Эймса с углем (Сорап, Италия).

У всех пациентов выполнено количественное определение микрофлоры содержимого околоносовых пазух с последующим учетом пациентов с выделенными в этиологически значимом количестве микроорганизмами ($\geq 10^5$ КОЭ/мл).

Все пробы гноя или экссудата высевались штриховым методом на шоколадный агар для выделения широкого спектра микроорганизмов, среду Эндо для выделения энтеробактерий (HiMedia, Индия), среду Энтерококкагар для культивирования *Enterococcus* spp. (HiMedia, Индия) и селективную питательную среду Конго рот (ТУ ВУ100558032.143-200, РНПЦ эпидемиологии и микробиологии), предназначенную для выделения и дифференциации патогенных и условно-патогенных бактерий из различных клинических источников. Для повышения высеваемости прихотливых микроорганизмов из биоматериала дополнительно осуществлялся посев на бульон обогащения Тодда-Хьюита (Carl Roth GmbH, Германия) с добавлением 5 % экстракта дрожжей (Oxoid, Великобритания) и сывотки лошадиной крови (Химмедсинтез, РБ).

Окончательную биохимическую идентификацию микроорганизмов проводили на автоматическом бактериологическом анализаторе Vitek 2 Compact (Biomérieux, Франция). Условно-патогенный микроорганизм считался этиологически значимым в случае, если он высевался в дозе $\geq 10^5$ КОЕ/мл.

Способность к биопленкообразованию определяли с помощью окрашивания генцианвиолетом с последующей спектрофотометрией.

Результаты

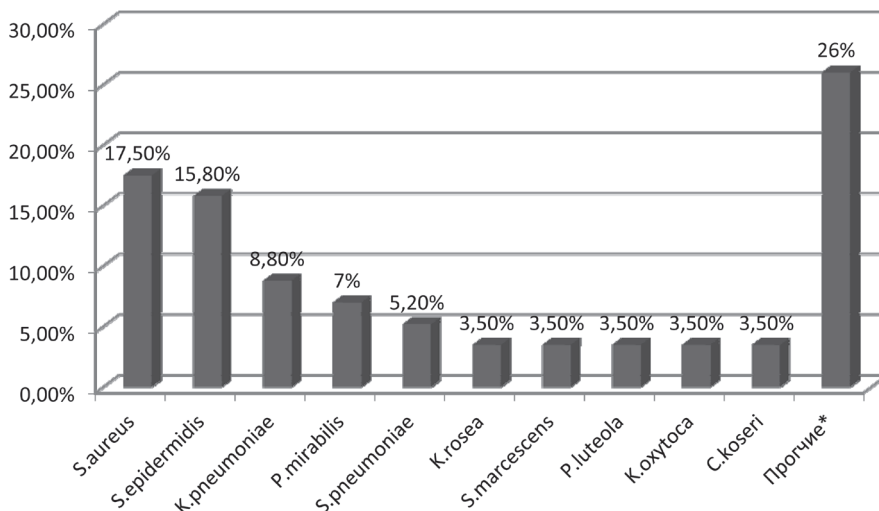
За период с июля 2017 года по август 2019 года были получены 57 изолятов от 52 пациентов с острым верхнечелюстным синуситом; 66 изолятов от 61 пациента с хроническим верхнечелюстным синуситом.

Удельный вес этиологически значимых микроорганизмов, выделенных у пациентов с острым синуситом, представлен на рисунке 1.

Как видно на рисунке 1, в выделенной микрофлоре преобладали изоляты *Staphylococcus aureus* – 17,5% (n = 10), *Staphylococcus epidermidis* – 15,8% (n = 9), *Klebsiella pneumoniae* – 8,8% (n = 5), *Proteus mirabilis* – 7% (n = 4), *Streptococcus pneumoniae* – 7% (n = 4), *Klebsiella oxytoca* – 3,5% (n = 2), *Citrobacter koseri* – 3,5% (n = 2), *Pseudomonas luteola* – 3,5% (n = 2), *S. marcescens* – 3,5% (n = 2), *Kocuria rosea* – 3,5% (n = 2).

Реже (1,75 %) встречались изоляты следующих микроорганизмов: *Escherichia coli* (n = 1), *Pseudomonas aeruginosa* (n = 1), *Sphingomonas paucimobilis* (n = 1), *Enterococcus faecalis* (n = 1), *Citrobacter freundii* (n = 1), *Raoultella ornithinolytica* (n = 1), *Staphylococcus lentus* (n = 1), *Pseudomonas stutzeri* (n = 1), *Pasteurella aerogenes* (n = 1), *Acinetobacter lwoffii* (n = 1), *Vibrio alginolyticus* (n = 1), *Streptococcus pseudoporcinus* (n = 1), *Streptococcus sanguinis* (n = 1), *Staphylococcus warneri* (n = 1), *Staphylococcus hominis* (n = 1).

У 12 (23%) из 52 пациентов с острым синуситом наблюдалась микстинфекция, представленная ассоциацией разных видов микроорганизмов. Самыми распространенными видами микроорганизмов в составе микстфлоры оказались *Staphylococcus aureus* (19%),



* Прочие (менее 2%): *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Sphingomonas paucimobilis*, *Enterococcus faecalis*, *Citrobacter freundii*, *Raoultella ornithinolytica*, *Staphylococcus lentus*, *Pseudomonas stutzeri*, *Pasteurella aerogenes*, *Acinetobacter Iwoffii*, *Vibrio alginolyticus*, *Streptococcus pseudoporcinus*, *Streptococcus sanguinis*, *Staphylococcus warneri*, *Staphylococcus hominis*.

Рис. 1. Удельный вес этиологически значимых микроорганизмов (n = 57) у пациентов с острым синуситом

Proteus mirabilis (12%), *Streptococcus pneumoniae* (8%), *Klebsiella pneumoniae* (8%). Способность к образованию биопленок у микроорганизмов, выделенных от пациентов с острым синуситом, представлена на рисунке 2.

Как видно на рисунке 2, 88% (50 из 57) выделенных изолятов обладали способностью к образованию биопленок. Их них 30% изолятов (17 из 57) обладали сильной способностью к биопленкообразованию. Самыми распространенными видами микроорганизмов, обладающими сильной способностью к образованию биопленок, оказались *Staphylococcus epidermidis* (18%), *Serratia marcescens* (12%), *Klebsiella pneumoniae* (12%).

40% изолятов (23 из 57) обладали умеренной способностью к биопленкообразованию; самые распространенные из них – *Staphylococcus aureus* (26%), *Staphylococcus epidermidis* (13%), *Proteus mirabilis* (13%), *Klebsiella pneumoniae* (9%).

18% (10 из 57) изолятов обладали слабой способностью к биопленкообразованию; самые распространенные среди них – *Staphylococcus epidermidis* (30%).

У 12% (7 из 57) изолятов способности к формированию биопленок не выявлено.

Таким образом, при острых синуситах самыми распространенными видами микроорганизмов, обладающих способностью к пленкообразованию, оказались *Staphylococcus aureus* (17,3%), *Staphylococcus epidermidis* (17,3%), *Klebsiella pneumoniae* (9,6%), *Proteus mirabilis* (7,7%), *Serratia marcescens* (4%).

Все изоляты бактерий в составе микробной ассоциации обладали способностью к образованию биопленок. Удельный вес этиологически значимых микроорганизмов, выделенных у пациентов с хроническим синуситом, представлен на рисунке 3.

Как видно на рисунке 3, в выделенной микрофлоре преобладали изоляты *Staphylococcus aureus* – 31,9% (n = 21), *Klebsiella oxytoca* – 6% (n = 4), *Escherichia coli* – 6% (n = 4), *Pseudomonas aeruginosa* – 6% (n = 4), *Sphingomonas paucimobilis* – 4,5% (n = 3), *Enterococcus faecalis* – 4,5% (n = 3), *Staphylococcus epidermidis* – 4,5% изолятов (n = 3), *Klebsiella pneumoniae* – 3% (n = 2), *Citrobacter freundii* – 3% (n = 2), *Enterobacter cloacae* – 3% (n = 2), *Staphylococcus xylophilus* – 3% (n = 2), *Staphylococcus pseudintermedius* – 3% (n = 2), *Streptococcus pneumoniae* – 3% (n = 2).

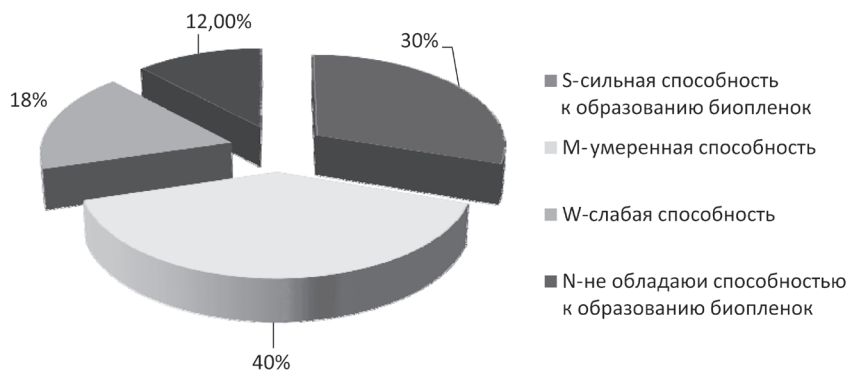
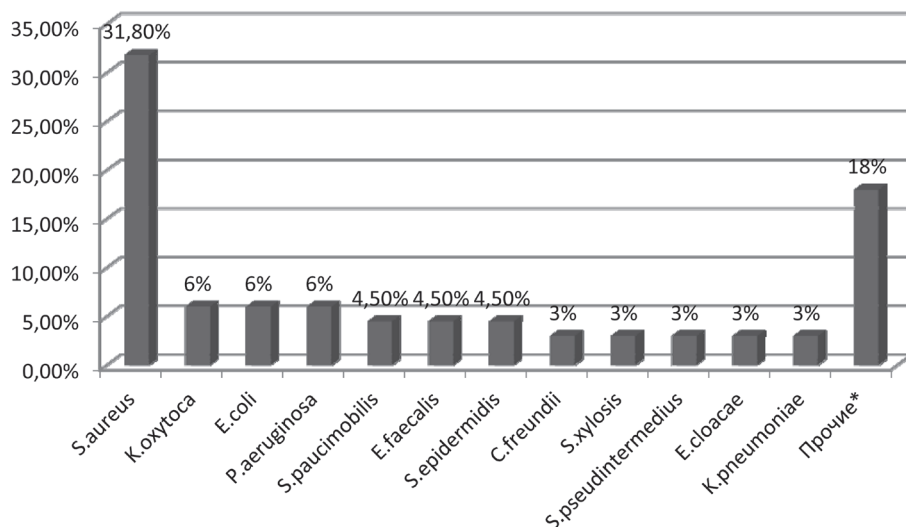


Рис. 2. Способность микроорганизмов (n = 57) к образованию биопленок у пациентов с острым синуситом



* Прочие (менее 2%): *Streptococcus salivarius*, *Enterococcus faecium*, *Bordetella hinzii*, *Leuconostoc mesenteroides*, *Pasteurella pneumotropica*, *Proteus mirabilis*, *Citrobacter koseri*, *Raoultella ornithinolytica*, *Salmonella enterica*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus lentus*, *Pseudomonas luteola*

Рис. 3. Удельный вес этиологически значимых микроорганизмов (n = 66) у пациентов с хроническим синуситом

Достаточно редко, всего в 1,55% случаев, встречались следующие изоляты микроорганизмов: *Streptococcus salivarius* (n = 1), *Enterococcus faecium* (n = 1), *Bordetella hinzii* (n = 1), *Leuconostoc mesenteroides* (n = 1), *Pasteurella pneumotropica* (n = 1), *Proteus mirabilis* (n = 1), *Citrobacter koseri* (n = 1), *Raoultella ornithinolytica* (n = 1), *Salmonella enterica* (n = 1), *Staphylococcus haemolyticus* (n = 1), *Staphylococcus lentus* (n = 1), *Pseudomonas luteola* (n = 1).

У 9 из 52 (15%) пациентов с хроническим синуситом наблюдалась микстинфекция. Самыми распространенными видами микроорганизмов в составе микстфлоры оказались *Staphylococcus aureus* (16%), *Staphylococcus epidermidis* (11%), *Klebsiella oxytoca* (11%).

Способность к образованию биопленок у микроорганизмов, выделенных от пациентов с хроническим риносинуситом, представлена на рисунке 4.

Как видно на рисунке 4, 93% (61 из 66) выделенных изолятов обладали способностью к образованию биопленок. При этом 67% изолятов (44 из 66) обладали сильной способностью к биопленкообразованию;

самые распространенные виды микроорганизмов, обладающие сильной способностью к пленкообразованию – *Staphylococcus aureus* (34%), *Klebsiella oxytoca* (7%), *Escherichia coli* (7%), *Pseudomonas aeruginosa* (7%).

17% изолятов (11 из 66) обладали умеренной способностью к образованию пленок; самый распространенный среди них – *Staphylococcus aureus* (18%).

9% (6 из 66) изолятов обладали слабой способностью к образованию пленок; самый распространенный среди них – *Staphylococcus aureus* (50%).

Таким образом, при хронических синуситах самыми распространенными видами микроорганизмов, обладающими способностью к пленкообразованию, оказались *Staphylococcus aureus* (32,7%), *Klebsiella oxytoca* (7%), *Escherichia coli* (7%), *Pseudomonas aeruginosa* (7%).

У 7% (5 из 66) изолятов способности к формированию биопленок не выявлено. Все изоляты бактерий в составе микробной ассоциации обладали способностью к образованию пленок.

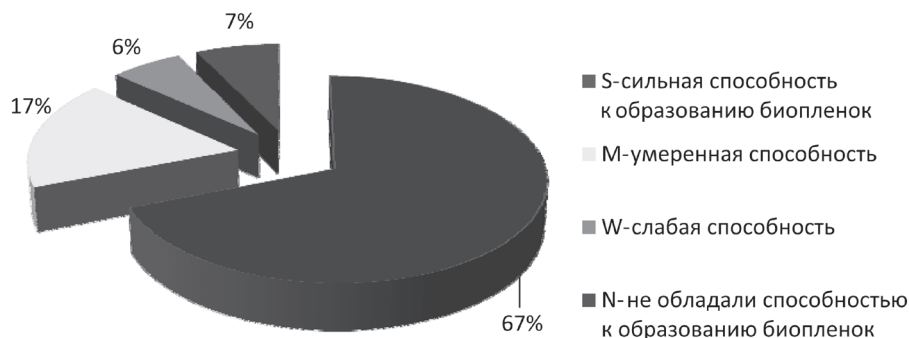


Рис. 4. Способность микроорганизмов (n = 66) к образованию биопленок у пациентов с хроническим синуситом

Выводы

1. Самыми распространенными возбудителями острых синуситов являются *Staphylococcus aureus* (17,5%), *Staphylococcus epidermidis* (15,8%), *Klebsiella pneumoniae* (8,8%);

2. Самыми распространенными возбудителями хронических синуситов определены *Staphylococcus aureus* (31,9%), *Klebsiella oxytoca* (6%), *Escherichia coli* (6%), *Pseudomonas aeruginosa* (6%);

3. Способностью к образованию биопленок обладали 88% изолятов, выделенных от пациентов с острым синуситом; самые распространенные среди них – *Staphylococcus aureus* (17,3%), *Staphylococcus epidermidis* (17,3%), *Klebsiella pneumoniae* (9,6%), *Proteus mirabilis* (7,7%), *Serratia marcescens* (4%);

4. Способностью к образованию биопленок обладали 93% изолятов, выделенных от пациентов с хро-

ническим синуситом; самые распространенные среди них – *Staphylococcus aureus* (32,7%), *Klebsiella oxytoca* (7%), *Escherichia coli* (7%), *Pseudomonas aeruginosa* (7%);

5. Микстинфекция выявлена у 28% пациентов с острым синуситом и 17% пациентов с хроническим синуситом; все микроорганизмы в составе микробного сообщества обладали способностью к пленкообразованию.

Проведенные исследования показали, что большинство возбудителей острого и хронического синусита способны к образованию биопленок, что диктует необходимость проведения дальнейших исследований с целью обнаружения предикторов пленкообразующей инфекции на раннем этапе заболевания и последующего назначения адекватной антибактериальной терапии.

Литература

1. Сакович, А. Р. Риносинуситы: учебно-методическое пособие / А. Р. Сакович, И. В. Долина. – Минск: БГМУ, 2018. – 24 с. https://www.bsmu.by/downloads/kafedri/k_lor/2020-1/dist/dd14.pdf (accessed 12.07.2021)
2. Здравоохранение в Республике Беларусь [Электронное издание]: офиц. стат. сб. за 2019 г. – Минск: ГУ РНПЦ МТ, 2019.–257с.: табл. Available at: http://rnpmt.belcmt.by/files/Stat/Healthcare_in_RB_2019.pdf (accessed 28.06.2021)
3. Пальчун В. Т. Оториноларингология: руководство для врачей / В. Т. Пальчун. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 1024 с.
4. Długaszewska J., Leszczynska M., Lenkowski M., Tatarska A et al., The pathophysiological role of bacterial biofilms in chronic sinusitis *Otorhinolaryngol.* 2016; 273: 1989–1994. Published online 2015 May 30. doi: 10.1007/s00405-015-3650-5
5. Lopes S. P., Azevedo N. F., Pereira M. O. Quantitative assessment of individual populations within polymicrobial biofilms. *Scientific reports* 2018; 8: 9494. Published online 2018 Jun 22. doi: 10.1038/s41598-018-27497-9
6. Галимзянов Х. М., Башкина О. А., Досмуханова Э. Г., Абдрахманова Р. О. и др. Клиническое значение биопленко-

References

1. Sakovich, A. R. Rinosinusity: uchebno-metodicheskoe posobie / A. R. Sakovich, I. V. Dolina. – Minsk: BGMU, 2018. – 24 s. https://www.bsmu.by/downloads/kafedri/k_lor/2020-1/dist/dd14.pdf (accessed 12.07.2021)
2. Zdravoohranenie v Respublike Belarus' [Elektronnoe izdanie]: ofic. stat. sb. za 2019 g. – Minsk: GU RNPCT MT, 2019. – 257s.: tabl. Available at: http://rnpctmt.belcmt.by/files/Stat/Healthcare_in_RB_2019.pdf (accessed 28.06.2021)
3. Pal'chun V. T. Otorinolaringologiya: rukovodstvo dlya vrachej / V. T. Pal'chun. – M.: GEOTAR-Media, 2016. – 1024 s.
4. Długaszewska J., Leszczynska M., Lenkowski M., Tatarska A et al., The pathophysiological role of bacterial biofilms in chronic sinusitis *Otorhinolaryngol.* 2016; 273: 1989–1994. Published online 2015 May 30. doi: 10.1007/s00405-015-3650-5
5. Lopes S. P., Azevedo N. F., Pereira M. O. Quantitative assessment of individual populations within polymicrobial biofilms. *Scientific reports* 2018; 8: 9494. Published online 2018 Jun 22. doi: 10.1038/s41598-018-27497-9
6. Galimzyanov H. M., Bashkina O. A., Dosmuhanova E. G., Abdrahmanova R. O. i dr. Klinicheskoe znachenie bioplenko-

образования у бактерий. Астраханский медицинский журнал, Том 13 № 4, 2018, с. 32-42. Available at: <https://www.astmedj.ru/index.php/amj/article/view/121/88> (accessed 12.07.2021)

7. Muhammad M. H., Idris A. L., Fan X., Guo Yach. Beyond: Risk Bacterial Biofilms and Their Regulating Approaches. *Front Microbiol.* 2020; 11: 928. Published online 2020 May 21. doi: 10.3389/fmicb.2020.00928

8. Lorenzo Drago, Lorenzo Pignataro, and Sara Torretta «Microbiological Aspects of Acute and Chronic Pediatric Rhinosinusitis» *J Clin Med.* 2019 Feb; 8(2): 149. Published online 2019 Jan 28. doi: 10.3390/jcm8020149

9. Urbán E., Gajdács M., Torkos A. The incidence of anaerobic bacteria in adult patients with chronic sinusitis: A prospective, single-centre microbiological study. *Eur J Microbiol Immunol (Bp).* 2020 Jul 18; 10(2): 107–114. Published online 2020 Jun 5. doi: 10.1556/1886.2020.00010

10. Hong-Zheng Wei, Yun-Chuan Li, Xiang-Dong Wang, Xin-Xin Lu et al. «The microbiology of chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps». *Rhinology* Published: 22 March 2018. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* volume 275, pages1439–1447. DOI: 10.1007 / s00405-018-4931-6

obrazovaniya u bakterij. *Astrahanskij medicinskij zhurnal*, Tom 13 № 4, 2018, s. 32-42 Available at: <https://www.astmedj.ru/index.php/amj/article/view/121/88> (accessed 12.07.2021)

7. Muhammad M. H., Idris A. L., Fan X., Guo Yach. Beyond: Risk Bacterial Biofilms and Their Regulating Approaches. *Front Microbiol.* 2020; 11: 928. Published online 2020 May 21. doi: 10.3389/fmicb.2020.00928

8. Lorenzo Drago, Lorenzo Pignataro, and Sara Torretta «Microbiological Aspects of Acute and Chronic Pediatric Rhinosinusitis» *J Clin Med.* 2019 Feb; 8(2): 149. Published online 2019 Jan 28. doi: 10.3390/jcm8020149

9. Urbán E., Gajdács M., Torkos A. The incidence of anaerobic bacteria in adult patients with chronic sinusitis: A prospective, single-centre microbiological study. *Eur J Microbiol Immunol (Bp).* 2020 Jul 18; 10(2): 107–114. Published online 2020 Jun 5. doi: 10.1556/1886.2020.00010

10. Hong-Zheng Wei, Yun-Chuan Li, Xiang-Dong Wang, Xin-Xin Lu et al. «The microbiology of chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps». *Rhinology* Published: 22 March 2018. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* volume 275, pages1439–1447. DOI: 10.1007 / s00405-018-4931-6

Поступила 19.08.2021 г.