

# Биологические особенности популяции штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, выделенных от пациентов с муковисцидозом на фоне применения препаратов таргетной терапии

Е.Д.Джовмардова

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России,  
Самара, Российская Федерация

*Pseudomonas aeruginosa* является одним из самых распространенных и прогностически сложных видов бактерий, выделяемых из респираторных образцов от пациентов с муковисцидозом (МВ). Синегнойная палочка представляет собой один из самых неустойчивых и резистентных к стандартным схемам терапии видов, особенно у пациентов на фоне длительной колонизации. Появление на российском рынке препаратов таргетной терапии стало большим прорывом в лечении МВ. Ввиду этого вопрос о возможности эрадикации *P. aeruginosa* из респираторного тракта пациентов с МВ на фоне терапии является актуальным для врачей различных специальностей. Проведено изучение биологических свойств 25 изолятов, выделенных из респираторных образцов 9 пациентов с МВ Самарской области, получающих патогенетическую терапию. У всех штаммов проведено изучение их культуральных свойств. Для всех штаммов проведено определение чувствительности к антибактериальным препаратам, бактериофагам, а также сняты белковые спектры методом экстракции с муравьиной кислотой, на основании которых построены CCI-матрицы для анализа степени родства между клонами и динамической оценки их протеомных характеристик. Серия наблюдений демонстрирует, что популяция штаммов характеризуется значительной гетерогенностью. Морфологически идентичные изоляты, полученные от пациентов в разные сроки наблюдения, сходны белковыми профилями и чувствительностью к бактериофагам. Однако уровень чувствительности к антибактериальным препаратам не коррелировал с протеомными и морфологическими характеристиками. Таким образом, проведение теста на определение чувствительности к бактериофагам может быть дополнительным критерием для оценки степени гетерогенности сформированного бактериального сообщества.

**Ключевые слова:** муковисцидоз, синегнойная палочка, таргетная терапия, микроорганизм

**Для цитирования:** Джовмардова Е.Д. Биологические особенности популяции штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, выделенных от пациентов с муковисцидозом на фоне применения препаратов таргетной терапии. Бактериология. 2025; 10(4): 110–115. DOI: 10.20953/2500-1027-2025-4-110-115

## Biological features of the population of *Pseudomonas aeruginosa* strains isolated from patients with cystic fibrosis against the background of the use of targeted therapy drugs

E.D.Dzhovmardova

Samara State Medical University, Samara, Russian Federation

*Pseudomonas aeruginosa* is one of the most common and prognostically complex bacterial species isolated from respiratory samples from cystic fibrosis patients. *P. aeruginosa* is one of the most invulnerable and resistant to standard therapy regimens, especially in patients with prolonged colonization. The emergence of targeted therapy drugs on the Russian market was a big breakthrough in the treatment of cystic fibrosis. In view of this, the question of the possibility of eradication of *P. aeruginosa* from the respiratory tract of patients with cystic fibrosis during therapy is relevant for doctors of various specialties. The biological properties of 25 isolates isolated from respiratory samples of 9 patients with cystic fibrosis of the Samara region receiving pathogenetic therapy were studied. All strains studied their cultural properties. For all strains, sensitivity to antibacterial drugs, bacteriophages was determined, as well as protein spectra were taken by extraction with formic acid, on the basis of which CCI matrices were built to analyze the degree of relationship between clones and dynamically assess their proteomic characteristics.

### Для корреспонденции:

Джовмардова Екатерина Дмитриевна, аспирант кафедры медицинской микробиологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

Адрес: 443099, Самара, ул. Чапаевская, 89  
E-mail: o.v.kondratenko@samsmu.ru  
ORCID: 0000-0001-9995-1006

Статья поступила 11.04.2025, принята к печати 25.12.2025

### For correspondence:

Ekaterina D. Dzhovmardova, graduate student of the Department of Medical Microbiology and Immunology of Samara State Medical University

Address: 89 Chapaevskaya str., Samara, 443099, Russian Federation  
E-mail: o.v.kondratenko@samsmu.ru  
ORCID: 0000-0001-9995-1006

The article was received 11.04.2025, accepted for publication 25.12.2025

A series of observations demonstrates that the population of strains is characterized by significant heterogeneity. Morphologically identical isolates obtained from patients at different follow-up periods are similar in protein profiles and sensitivity to bacteriophages. However, the level of sensitivity to antibacterial drugs did not correlate with proteomic and morphological characteristics. Thus, the bacteriophage susceptibility test may be an additional criterion for assessing the degree of heterogeneity of the formed bacterial community.

**Key words:** cystic fibrosis, *Pseudomonas aeruginosa*, targeted therapy, microorganism

**For citation:** Dzhovmardova E.D. Biological features of the population of *Pseudomonas aeruginosa* strains isolated from patients with cystic fibrosis against the background of the use of targeted therapy drugs. Bacteriology. 2025; 10(4): 110–115. (In Russian). DOI: 10.20953/2500-1027-2025-4-110-115

**М**уковисцидоз (МВ) – аутосомно-рецессивно наследуемое генетическое заболевание, ассоциированное с мутациями в гене CFTR – белка трансмембранного регулятора, кодирующего перенос натрия и хлоридов через апикальную мембрану клеток. Нарушение этого транспорта лежит в основе всех патофизиологических процессов, происходящих при МВ, в частности приводит к формированию густого и вязкого секрета респираторного тракта, следствием чего в дальнейшем являются хроническая бактериальная инфекция, приводящая к значительному снижению легочной функции.

*Pseudomonas aeruginosa* – пожалуй, один из самых распространенных и прогностически сложных видов бактерий, выделяемых из респираторных образцов от пациентов с МВ [1]. Являясь микроорганизмом с удивительными механизмами выживания и высокой способностью к адаптации к различным условиям обитания, антибактериальным препаратам и степени доступности кислорода, синегнойная палочка представляет собой один из самых неуязвимых и резистентных к стандартным схемам терапии видов, особенно у пациентов на фоне длительной колонизации [2]. Микроэкологические условия, создаваемые в респираторном тракте при МВ, способствуют повышенной адгезии и высокой пленкообразующей активности штаммов [3]. На фоне сниженной экскреции и повышенной вязкости мокроты в легких создаются уникальные микробные сообщества, различающиеся по своим биологическим характеристикам [4]. Как известно, ни одна популяция микроорганизмов не может длительное время оставаться однородной. При каждом последующем делении она накапливает в себе мутации, приводящие к появлению отличающихся клеток, которые, в свою очередь, также дают отличающееся потомство [5]. Часто именно столь широкое разнообразие субпопуляций и создает сложности при терапевтическом ведении пациентов, а не истинная антибиотикорезистентность, как кажется на первый взгляд [6].

В последние годы в мире появились препараты таргетной терапии МВ, направленные на коррекцию имеющегося генного дефекта. К ним относятся модуляторы CFTR – класс лекарственных препаратов, который улучшает функцию дефектного белка. Появление таких препаратов, способных корректировать, потенцировать и стабилизировать работу хлорного канала, ознаменовало начало новой эпохи в терапии МВ. Указанные препараты появлялись на мировом рынке в виде как мономолекул, так и более высокоэффективных комбинаций. Первым соединением, выведенным на мировой рынок, был ивакафтор – потенциатор работы хлорного канала, способный повышать активность его работы, что приводит к усилению транспорта хлоридов, повышению

вероятности открытия (гейтинга) ионного канала. Другим соединением является тезакафтор. Это CFTR-корректор, который частично исправляет мисфолдинг белка – неправильно сформированную структуру, ведущую к потере функции белка, – путем усиления его конформационной стабильности, тем самым повышая количество CFTR на апикальной мембране клеток. Другой корректор работ канала – элексакафтор – иначе модулирует работу дефектного канала; вступая в синергизм с тезакафтором, он обеспечивает дополнительное увеличение количества CFTR на апикальной мембране. Более новой молекулой является деутивакафтор, представляющий собой молекулу ивакафтора, измененную дейтерием. Данное соединение более стабильно, имеет сниженную скорость клиренса, повышенную экспозицию, создает более высокие концентрации в плазме крови в течение 24 ч и имеет более длительный период полувыведения по сравнению с ивакафтором. А новый CFTR-корректор ванзакафтор, по сравнению с элексакафтором, приводит к усилению транспорта хлоридов в несколько раз, являясь более совершенной молекулой.

В 2012 г. в мире был зарегистрирован первый препарат таргетной терапии МВ – ивакафтор – под коммерческим названием Калидеко (Vertex, США), он был эффективен в отношении довольно узкого спектра мутаций и практически не охватывал спектр мутаций российских пациентов. В 2015 г. появился первый комбинированный препарат – ивакафтор/лумакафтор (препарат Оркамби), действующий на работу хлорного канала пациентов, являющихся гомозиготами по мутации F508del. В 2017 г. зарегистрирована комбинация ивакафтор/тезкакафтор + ивакафтор (препарат Симдеко). Прорывом в лечении стало появление тройной комбинации – ивакафтор/тезкакафтор/элексакафтор + ивакафтор (препарат Трикафта/Кафтрио и, позднее, генерический препарат Трилекс). В 2024 г. в мире зарегистрирована новая, еще более клинически эффективная комбинация ванзакафтор/тезкакафтор/деутивакафтор (препарат Алифтрек, в настоящее время не зарегистрированный на территории России).

Появление на российском рынке препаратов таргетной патогенетической терапии, безусловно, стало большим прорывом в лечении МВ [7]. На фоне приема корректоров работы хлорного канала пациенты демонстрируют значительный прогресс в показателях физического развития, функции внешнего дыхания, положительной динамики по результатам компьютерной томографии легких и параназальных синусов, а также улучшении реологических свойств и, в последующем, снижении количества выделяемой мокроты, приближаясь к таковым значениям у здорового человека [8]. В 2017 г. в России начал получать препараты таргетной

терапии первый взрослый пациент с МВ, в 2018 г. – первый ребенок. На сегодняшний день подавляющее большинство пациентов с МВ имеет возможность лекарственного обеспечения препаратами таргетной терапии – двойной (ивакафтор/лумакафтор) и тройной (ивакафтор/тезакафтор/элексакафтор + ивакафтор). С учетом этого с 2021 г. действуют актуальные версии Клинических рекомендаций «Муковисцидоз: кистозный фиброз», а также утверждены Методические рекомендации «Таргетная терапия кистозного фиброза (муковисцидоза)» (2023) и подготовлен к утверждению проект рекомендаций версии 2025 г. [9–11]. Ввиду этого вопрос о возможности эрадикации *P. aeruginosa* из респираторного тракта пациентов с МВ на фоне терапии по-прежнему является актуальным и сложным как для пульмонологов и терапевтов, так и для бактериологов и медицинских микробиологов.

**Цель исследования:** оценить динамику биологических свойств популяции штаммов *P. aeruginosa*, выделенных от пациентов с муковисцидозом на фоне приема препаратов таргетной терапии.

#### **Задачи исследования**

Оценить динамику высевов и структуру популяции штаммов *P. aeruginosa* у пациентов с МВ Самарской области, имеющих хроническую синегнойную инфекцию и получающих различные виды таргетной терапии.

Оценить особенности биологических свойств популяции *P. aeruginosa* в различные сроки получения терапии, их связь с динамикой антибиотико- и фагореистентности, а также с протеомными профилями.

#### **Пациенты и методы**

Проведено изучение биологических свойств 25 изолятов *P. aeruginosa*, выделенных из респираторных образцов 9 пациентов с МВ Самарской области, получающих таргетную терапию (3 мужчины и 6 женщин). Два пациента получали двойную терапию (ивакафтор/лукакафтор), 7 – тройную терапию (ивакафтор/тезакафтор/элексакафтор + ивакафтор). Все пациенты до начала приема препаратов таргетной терапии имели хроническую синегнойную инфекцию. Возраст пациентов на момент описания составил от 8 до 21 года, из них 1 пациент – 2017, 2 – 2009, 1 – 2008, 2 – 2007, 1 – 2006, 2 – 2004 годов рождения.

Микробиологическое исследование образцов проводилось на базе микробиологического отдела КДЛ Клиник ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России. Первичный посев биоматериала осуществлялся на расширенный перечень питательных сред, включающий в себя: 5%-й кровяной агар с дефибрированной кровью (BioRad), универсальную хромогенную среду (Conda), OFPBL-агар (HiMedia), среду Сабуро (HiMedia), шоколадный агар (HiMedia). Посевы инкубировались в термостате при температуре 37°C в течение 24 ч, далее при комнатной температуре до 7 суток включительно с ежедневным просмотром и идентификацией выросших колоний. Идентификация выросших колоний проводилась на масс-спектрометре Microflex (Bruker) методом прямого нанесения. У всех штаммов проведено изучение их культуральных и биологических свойств (характер колоний, размер, продук-

ция пигмента, гемолитическая, каталазная, протеолитическая, лецитиназная, адгезивная активности, продукция мукоида). Оценка адгезивной активности производилась по методике Брилис. Для всех штаммов было проведено определение чувствительности к антибактериальным препаратам в соответствии с Рекомендациями МАКМАХ (2024) [12]. Кроме этого, в отношении выделенных изолятов было проведено определение чувствительности к трем бактериофагам («Интестифаг», «Пиофаг», «Бактериофаг псевдомонас аеругиноза (синегнойный)», НПО «Микроген») в соответствии с методическими рекомендациями «Рациональное применение бактериофагов в лечебной и противозидемической практике» (2022) [13]. Со всех штаммов *P. aeruginosa*, выделенных от пациентов в разные сроки наблюдения, были сняты белковые спектры методом экстракции с муравьиной кислотой в соответствии с инструкцией производителя. Белковые спектры штаммов, выделенных от одного и того же пациента в разные сроки терапии, были использованы для построения ССИ-матриц для анализа степени родства между клонами и динамической оценки их протеомных характеристик [14].

#### **Результаты исследования**

##### *Особенности культуральных свойств штаммов, выделенных от пациентов на разных сроках терапии*

Популяции штаммов, выделенных от пациентов в разные сроки получения терапии, значительно различались по морфологическим характеристикам, ростовым свойствам и способности к пигментообразованию. Рассмотрим особенности выделяемых изолятов в рамках описаний клинических примеров.

**Пациент 1.** Получает двойную терапию с января 2023 г. В анамнезе: хроническая инфекция, ассоциированная с *P. aeruginosa*. На фоне лечения отмечается снижение кратности высевов и микробной нагрузки в пробе, переход инфекции из хронической в интермиттирующую форму. Высевы штаммов *P. aeruginosa* были получены на 3, 6, 9, 14, 15 и 18-м месяцах наблюдения. При этом штаммы, выделенные на 3-м и 15-м месяцах, имели идентичные культуральные свойства в виде роста колоний интенсивного темно-зеленого цвета, с последующим формированием феномена радужного лизиса. На 6, 9 и 14-м месяцах отмечен рост изолятов светло-зеленого цвета различного оттенка от охристого до оливкового, т.е. изоляты имели различия в культуральных свойствах. Изолят, выделенный на 18-м месяце наблюдения продуцировал пигмент зеленого цвета, более светлый, чем на 3-м и 15-м месяцах наблюдения, но более темный, чем на 6, 9 и 14-м месяцах наблюдения. Все штаммы давали рост в виде S-колоний, не продуцировали мукоид.

**Пациент 2.** Получает двойную терапию с января 2023 г. В анамнезе хроническая инфекция, ассоциированная с *P. aeruginosa*. На фоне лечения также отмечен переход в интермиттирующую форму. Высевы штамма были получены на 9, 14, 15 и 18-м месяцах лечения. При этом на 9-м месяце отмечен рост колоний двух морфотипов с продукцией светло-желтого и темно-зеленого пигмента соответственно. На 14-м месяце также зафиксирован рост двух вариантов

Таблица. Результаты определения чувствительности выделенных штаммов к бактериофагам Table. Results of determination of sensitivity of isolated strains to bacteriophages					
Пациент / Patient	Месяц наблюдения / Month of follow-up	Чувствительность к бактериофагам / Bacteriophage sensitivity			Биологические свойства штамма (пигмент, характер роста) / Biological properties of the strain (pigment, growth pattern)
		<i>P. aeruginosa</i> - bacteriophage	Интестифаг / Intestiphage	Пиофаг / Piophage	
1	3	++	++	++	Темно-зеленый с феноменом радужного лизиса / Dark green with rainbow lysis phenomenon
	6	++	+++	–	Охристо-зеленый / Ocherous-green
	9	+++	++++	++	Светло-зеленый / Light green
	14	+++	+++	+++	Оливково-зеленый / Olive-green
	15	++	++	++	Темно-зеленый с феноменом радужного лизиса / Dark green with rainbow lysis phenomenon
	18	+++	++++	++	Темно-зеленый / Dark green
2	9	+++	+++	++	Светло-желтый / Light yellow
	9	–	–	–	Темно-зеленый / Dark green
	14	++	++	++	Зеленый не мукоидный / Green is not mucoid
	14	+++	+++	+++	Зеленый мукоидный / Green mucoid
	15	+	+	+	Зеленый / Green
	18	+++	+++	++	Светло-желтый / Light yellow
3	4	++	++	+	Желто-коричневый / Yellowy-brown
	10	++	++	++	Темно-зеленый / Dark green
	20	–	–	–	Желтый / Yellow
4	16	+++	+++	++	Светло-желто-зеленый / Light yellow-green
	28	+	+	+	Оливково-зеленый / Olive-green
	28	–	–	–	Темно-зеленый / Dark green
	31	+++	+++	+	Травянисто-зеленый матовый / Grassy green matte
5	0	++	++	+	Светло-зеленый / Light green
6	9	–	–	–	Зеленый с феноменом радужного лизиса / Green with rainbow lysis phenomenon
7	15	++	++	+	Зеленый / Green
8	16	+	++	+	Темно-зеленый / Dark green
9	3	++	++	++	Оливково-зеленый / Olive-green
	3	+	+	+	Оливково-зеленый, мукоидный / Olive green, mucoid

«–» – отсутствие лизиса; «+» – низкая литическая активность; «++» – лизис с большим количеством вторичного роста; «+++» – лизис с единичным количеством колоний вторичного роста; «++++» – лизис без колоний вторичного роста / «–» – no lysis; «+» – low lytic activity; «++» – lysis with a lot of secondary growth colonies; «+++» – lysis with a single number of secondary growth colonies; «++++» – continuous growth without secondary growth colonies

штаммов – мукоидного и немуконидного, продуцирующих пигмент зеленого цвета различной степени интенсивности. На 15-м месяце выделен один немуконидный морфотип, продуцирующий пигмент зеленого цвета, а на 18-м месяце – изолят, продуцирующий светло-желтый пигмент, идентичный по своим культуральным свойствам штамму, выделенному на 9-м месяце лечения.

**Пациент 3.** Получает тройную терапию с октября 2022 г. В анамнезе хроническая инфекция, ассоциированная с *P. aeruginosa*. За весь период наблюдения в респираторных образцах были трижды выделены изоляты *P. aeruginosa* – на 4, 10 и 20-м месяцах терапии. При этом все штаммы отличались по своим культуральным свойствам, продуцируя желто-коричневый, темно-зеленый и желтый пигмент в разные сроки наблюдения.

**Пациент 4.** Получает тройную терапию с ноября 2021 г. В анамнезе – интермиттирующая синегнойная инфекция и аспергиллез легких. На фоне терапии отмечен высев

4 штаммов *P. aeruginosa* на 16, 28 и 31-м месяцах лечения. При этом все выделенные изоляты различались по своим культуральным характеристикам. Так, культура, полученная на 4-м месяце лечения, характеризовалась ростом в виде S-колоний с продукцией светло-желто-зеленого пигмента. На 28-м месяце получен рост 2 морфотипов колоний – интенсивного темно-зеленого и оливково-зеленого цветов, на 31-м месяце – рост матовых колоний травянисто-зеленого оттенка.

У пациентов 5, 6, 7, 8, получающих тройную терапию, рост синегнойной палочки был получен однократно, что не позволяет оценивать их в динамике, однако все они продуцировали пигмент различного оттенка зеленого цвета и значительно различались между собой по культуральным признакам.

У пациента 9, получающего тройную терапию с октября 2022 г. и имеющего хроническую синегнойную инфекцию в анамнезе, рост штамма был получен однократно, на 9-м месяце наблюдения, в виде смеси мукоидного и немуконид-



ного морфотипов колоний, продуцирующий пигмент оливково-зеленого цвета.

Все выделенные штаммы обладали каталазной активностью, не обладали плазмокоагулязной и лецитиназной активностью. 75,9% штаммов обладали протеолитической, 86,2% штаммов – гемолитической активностью.

61,9% штаммов обладали низкой адгезивной активностью, 33% – умеренной, 4,8% – высокой. При этом в рамках одного образца встречались штаммы с различными адгезивными характеристиками.

#### Чувствительность к бактериофагам

При определении чувствительности выделенных штаммов к бактериофагам были получены результаты, представленные в таблице.

Как видно из представленной таблицы, фенотипически различные варианты колоний характеризовались различным профилем чувствительности к бактериофагам. В то же время идентичные морфотипы, выделенные от одного и того же пациента, сохраняли одинаковый уровень чувствительности у пациента даже через год после повторного выделения. Это, вероятно, можно объяснить крайне ограниченным применением бактериофагов в терапии пациентов с МВ.

Чувствительность к антибактериальным препаратам не менялась у пациентов за указанный период наблюдения. Несмотря на фенотипическую гетерогенность изолятов, не отмечено эпизодов гетерогезистентности. Кроме того, различные морфотипы, отличающиеся по чувствительности к бактериофагам, не различались по антибактериальной чувствительности.

#### Особенности белковых профилей, выделенных изолятов.

Для изучения протеомных особенностей штаммов, выделенных в динамике от одного пациента, использовали CCI-матрицы. На рисунке представлена матрица, отражающая взаимосвязь и белковые различия популяций *P. aeruginosa*, выделенных от пациента 1. Как было указано ранее, от данного пациента штаммы были выделены в сроки наблюдения, представленные на рисунке. Из представленного видно, что составной индекс корреляции в отношении большинства пар сравниваемых штаммов не превышает 0,7, что говорит о низкой степени их родства. Как было описано ранее, это также коррелирует с их культуральными особенностями и чувствительностью к бактериофагам. Индекс корреляции >0,8 отмечен для штаммов, выделенных на 3-м и 15-м месяцах наблюдения, что также соответствует отмеченным ранее особенностям. Таким образом, в респираторном тракте пациентов с МВ формируется бактериальное сообщество, характеризующееся выраженной гетерогенностью по своим протеомным характеристикам.

Представленная серия наблюдений демонстрирует, что популяция штаммов, выделенных из респираторного тракта пациентов с МВ, характеризуется значительной гетерогенностью. Применение препаратов таргетной терапии приводит к снижению эпизодов выделения штаммов, особенно в отношении пациентов, получающий тройную терапию, однако не оказывает значительного влияния на показатели гетерогенности культуры. При этом морфологически идентичные изоляты, полученные от пациентов в разные сроки наблюдения, характеризуются сходными белковыми профилями и чувствительностью к бактериофагам. Уровень чув-

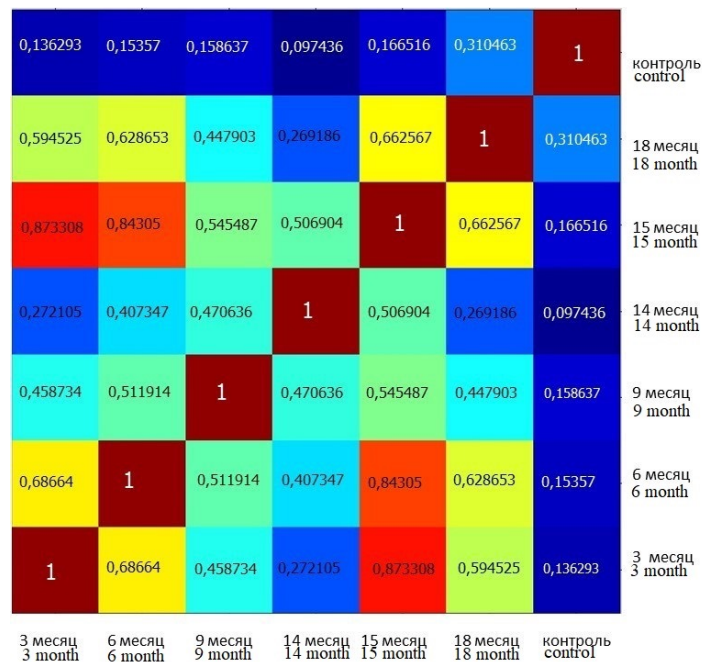


Рисунок. CCI-матрица, построенная на основе белковых профилей штаммов *P. aeruginosa*, выделенных от пациента 1.

Figure. CCI matrix based on protein profiles of *P. aeruginosa* strains isolated from patient 1.

ствительности к антибактериальным препаратам в отношении рассматриваемой серии изолятов не коррелировал с протеомными и морфологическими характеристиками.

#### Заключение

В респираторном тракте пациентов с МВ формируется гетерогенное бактериальное сообщество штаммов *P. aeruginosa*, характеризующееся различными фенотипическими свойствами. Применение препаратов таргетной терапии приводит к снижению микробной нагрузки в пробах и кратности высевов, однако не оказывает существенного влияния на биологические свойства популяции микроорганизмов. Бактериофаги являются группой препаратов, имеющих хорошие перспективы для применения у пациентов с МВ, как для терапии, так и для микробиологической диагностики. Полученные данные показывают, что фенотипические и протеомные характеристики изолятов коррелируют с чувствительностью к бактериофагам, но сохраняют неизменный уровень чувствительности к антибактериальным препаратам. Таким образом, проведение теста на определение чувствительности к бактериофагам может быть дополнительным критерием для оценки степени гетерогенности сформированного бактериального сообщества при МВ, что на данный момент не входит в протоколы лабораторного исследования. В свою очередь, учитывая сохраняющуюся чувствительность к бактериофагам, можно рассматривать вопрос о применении данных биопрепаратов в составе комплексной терапии респираторных осложнений, ассоциированных с *P. aeruginosa*.

#### Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

#### Financial support

No financial support has been provided for this work.

## Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Conflict of interest

The authors declare that there is no conflict of interest.

## Информированное согласие

При проведении исследования было получено информированное согласие пациентов.

## Informed consent

In carrying out the study, written informed consent was obtained from all patients

## Литература

1. Воронина ОЛ, Рыжова НН, Кунда МС, Аксенова ЕИ, Зигангирова НА, Капотина ЛН, и др. *Pseudomonas aeruginosa*. Ассистенты и конкуренты в микробиоме инфицированных легких больных муковисцидозом. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2020;15(2):186-191. DOI: 10.14300/mnnc.2020.15045
2. Склеенова ЕЮ, Азизов ИС, Шек ЕА, Эйдельштейн МВ, Козлов РС, Дехнич АВ. *Pseudomonas aeruginosa* в РФ: история одного из наиболее успешных нозокомальных патогенов. КМАХ. 2018;20(3):164-171.
3. Qin S, Xiao W, Zhou C, Pu Q, Deng X, Lan L, et al. *Pseudomonas aeruginosa*: pathogenesis, virulence factors, antibiotic resistance, interaction with host, technology advances and emerging therapeutics. Signal Transduct Target Ther. 2022 Jun 25;7(1):199. DOI: 10.1038/s41392-022-01056-1
4. Кондратьева Е.И., Амелина Е.Л., Красовский С.А. и др. Муковисцидоз. В кн.: Чучалин А.Г., ред. Респираторная медицина: руководство. 3-е изд. М.: ПульмоМедиа; 2024. Т. 2: 291-324. <https://doi.org/10.18093/978-5-6048754-6-9-2024-2-291-324>
5. Кондратенко ОВ, Сабурова МС. Полость рта как локус для формирования гетерогенной бактериальной популяции у пациентов с муковисцидозом. Инфекция и иммунитет. 2022;12(6):1181-1185. DOI: 10.15789/2220-7619-TOC-1992
6. Martin I, Waters V, Grasemann H. Approaches to Targeting Bacterial Biofilms in Cystic Fibrosis Airways. Int J Mol Sci. 2021 Feb 22;22(4):2155. DOI: 10.3390/ijms22042155
7. Zaher A, ElSaygh J, ElSori D, ElSaygh H, Sanni A. A Review of Trikafta: Triple Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) Modulator Therapy. Cureus. 2021 Jul 3;13(7):e16144. DOI: 10.7759/cureus.16144
8. Кондратьева ЕИ, Одинаева НД, Паснова ЕВ, Фатхуллина ИР, Шерман ВД. Эффективность и безопасность тройной терапии (элексафтор/тезакафтор/ивакафтор) у детей с муковисцидозом: 12-месячное наблюдение. Пульмонология. 2024;34(2):218-224. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-2-218-224
9. Союз педиатров России. Таргетная терапия кистозного фиброза (муковисцидоза): Методические рекомендации. 2025. Режим доступа: [https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/proekty-klinicheskikh-rekomendatsiy/Metodicheskie%20рекомендации\\_Таргетная\\_терапия\\_\\_проект\\_3.09.25.pdf](https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/proekty-klinicheskikh-rekomendatsiy/Metodicheskie%20рекомендации_Таргетная_терапия__проект_3.09.25.pdf)
10. Союз педиатров России. Таргетная терапия кистозного фиброза (муковисцидоза): Методические рекомендации. 2023. Режим доступа: [https://www.pediatr-russia.ru/information/events/program/Таргетная\\_терапия\\_MB\\_методреком\\_2023\\_compressed.pdf](https://www.pediatr-russia.ru/information/events/program/Таргетная_терапия_MB_методреком_2023_compressed.pdf)
11. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации: Кистозный фиброз (муковисцидоз). 2021. Режим доступа: <https://mukoviscidoz.org/doc/KP372.pdf>
12. Российские рекомендации. Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам. Версия 2024-02. Год утверждения

(частота пересмотра): 2024 (пересмотр ежегодно). МАКМАХ, СГМУ: Смоленск, 2024.

13. Асланов БИ, Зуева ЛП, Пунченко ОЕ, Кафтырева ЛА, Акимкин ВГ, Долгий АА, и др. Рациональное применение бактериофагов в лечебной и противоэпидемиологической практике. Методические рекомендации. М., 2022.
14. Руководство пользователя MALDI Biotyper 3.0. Редакция 1. 2011.

## References

1. Voronina OL, Ryzhova NN, Kunda MS, Aksenova EI, Zigangirova NA, Kapotina LN, et al. *Pseudomonas aeruginosa*. Assistants and competitors in the microbiome of infected of cystic fibrosis patients' lungs. Medical News of North Caucasus. 2020;15(2):186-191. DOI: 10.14300/mnnc.2020.15045 (In Russian).
2. Skleenova EYu, Azizov IS, Shek EA, Edelstein MV, Kozlov RS, Dekhnych AV. *Pseudomonas aeruginosa*: the history of one of the most successful nosocomial pathogens in Russian hospitals. CMAH. 2018;20(3):164-171. (In Russian).
3. Qin S, Xiao W, Zhou C, Pu Q, Deng X, Lan L, et al. *Pseudomonas aeruginosa*: pathogenesis, virulence factors, antibiotic resistance, interaction with host, technology advances and emerging therapeutics. Signal Transduct Target Ther. 2022 Jun 25;7(1):199. DOI: 10.1038/s41392-022-01056-1
4. Kondratyeva EI, Amelina EL, Krasovsky SA and others. Cystic fibrosis. In the book: Chuchalin A.G., ed. Respiratory medicine: a guide. 3<sup>rd</sup> ed. M.: PulmoMedia; 2024. T. 2: 291-324. <https://doi.org/10.18093/978-5-6048754-6-9-2024-2-291-324> (In Russian).
5. Kondratenko OV, Saburova MS. The oral cavity as a site for developing a heterogeneous bacterial population in patients with cystic fibrosis. Russian Journal of Infection and Immunity. 2022;12(6):1181-1185. DOI: 10.15789/2220-7619-TOC-1992 (In Russian).
6. Martin I, Waters V, Grasemann H. Approaches to Targeting Bacterial Biofilms in Cystic Fibrosis Airways. Int J Mol Sci. 2021 Feb 22;22(4):2155. DOI: 10.3390/ijms22042155
7. Zaher A, ElSaygh J, ElSori D, ElSaygh H, Sanni A. A Review of Trikafta: Triple Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) Modulator Therapy. Cureus. 2021 Jul 3;13(7):e16144. DOI: 10.7759/cureus.16144
8. Kondratyeva EI, Odinaeva ND, Pasnova EV, Fatkhullina IR, Sherman VD. Efficacy and safety of triple therapy (elextacator/tezacator/ivacator) in children with cystic fibrosis: 12-month follow-up. Pul'monologiya. 2024;34(2):218-224. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-2-218-224 (In Russian).
9. Soyuz pediatrov Rossii. Targetnaya terapiya kistoznogo fibroza (mukovistsidoza): Metodicheskie rekomendatsii. 2025. Available at: [https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/proekty-klinicheskikh-rekomendatsiy/Metodicheskie%20рекомендации\\_Таргетная\\_терапия\\_\\_проект\\_3.09.25.pdf](https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/proekty-klinicheskikh-rekomendatsiy/Metodicheskie%20рекомендации_Таргетная_терапия__проект_3.09.25.pdf) (In Russian).
10. Soyuz pediatrov Rossii. Targetnaya terapiya kistoznogo fibroza (mukovistsidoza): Metodicheskie rekomendatsii. 2023. Available at: [https://www.pediatr-russia.ru/information/events/program/Таргетная\\_терапия\\_MB\\_методреком\\_2023\\_compressed.pdf](https://www.pediatr-russia.ru/information/events/program/Таргетная_терапия_MB_методреком_2023_compressed.pdf) (In Russian).
11. Ministerstvo zdravookhraneniya Rossiiskoi Federatsii. Klinicheskie rekomendatsii: Kistoznyi fibroz (mukovistsidoz). 2021. Available at: <https://mukoviscidoz.org/doc/KP372.pdf> (In Russian).
12. Russian recommendations. Determination of sensitivity of exposure to antimicrobial drugs. Version 2024-02. Approval year (revision frequency): 2024 (reviewed annually). МАКМАХ, SSMU: Smolensk, 2024. (In Russian).
13. Aslanov BI, Zueva LP, Punchenko OE, Kaftyreva LA, Akimkin VG, Dolgiy AA, et al. Rational use of bacteriophages in therapeutic and anti-epidemic practice. Methodological recommendations. M., 2022. (In Russian).
14. MALDI Biotyper 3.0 User Manual. Revision 1, January 2011. Bruker Daltonics GmbH.