

Обзоры

© Коллектив авторов, 2025

УДК 616.24-003.4-002:579.61

Донников М.Ю., Морозкина А.В., Коваленко Л.В.

Роль микробиоты в патогенезе и патоморфозе муковисцидоза

БУ ВО «Сургутский государственный университет», 628416, Сургут, Россия, проспект Ленина, д. 1

Обзор содержит актуальные представления о микробиоте легких и ее важной роли на разных этапах развития такого тяжелого наследственного заболевания, как муковисцидоз. Еще 20 лет назад он был фатальным заболеванием, в современных условиях муковисцидоз демонстрирует тенденцию к патоморфозу, так как с помощью базисной и таргетной патогенетической терапии становится контролируемой патологией. Дисбактериоз микробного сообщества, непосредственно вовлеченного в порочный круг при муковисцидозе, играет ведущую роль в клинических проявлениях заболевания, прежде всего, патологии дыхательной системы. Новые молекулярно-генетические методы секвенирования позволили расшифровать сложную динамичную картину микробиома дыхательных путей у пациентов разных возрастных категорий, что позволило разработать модели, наиболее точно описывающие этапы развития микробиоты в зависимости от стадии заболевания. Изучение патогенных микробных сообществ, корреляции их состава с клиническим статусом пациентов и влияния модуляторов функции трансмембранных регуляторов муковисцидоза, открывают новые возможности в поиске специфичных биомаркеров заболевания, позволяющих объективно оценить прогноз для каждого пациента. Несмотря на моногенную наследственную природу, муковисцидоз это многофакторное заболевание, при котором взаимодействие генотипа пациента с микробиомом определяет спектр клинических проявлений и эффективность базисной и таргетной терапии.

Ключевые слова: муковисцидоз; патогенез; патоморфоз; микробиота; дисбактериоз; микробиом; таргетная терапия

Для цитирования: Донников М.Ю., Морозкина А.В., Коваленко Л.В. Роль микробиоты в патогенезе и патоморфозе муковисцидоза. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2025; 69(3): 90–100.

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.03.90-100

Участие авторов: концепция, написание текста статьи – Донников М.Ю.; поиск и анализ научной литературы, написание текста – Морозкина А.В.; концепция, корректировка и редактирование – Коваленко Л.В. Утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей – все авторы.

Для корреспонденции: Донников Максим Юрьевич, e-mail: donnikov@gmail.com

Финансирование. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 24-25-20160, <https://rscf.ru/project/24-25-20160/>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 03.04.2025

Принята к печати 25.08.2025

Опубликована 30.09.2025

Donnikov M.Yu., Morozkina A.V., Kovalenko L.V.

The role of microbiota in pathogenesis and pathomorphosis of cystic fibrosis

Surgut State University, 1 Prospekt Lenina, Surgut 628416, Russian Federation

The review presents current ideas about the lung microbiota and its important role at different stages of the development of cystic fibrosis, a severe hereditary disease. Just 20 years ago, cystic fibrosis was a fatal disease, but now it demonstrates a tendency towards pathomorphosis, since it becomes a controllable pathology due to basic and targeted pathogenetic therapy. Dysbiosis of the microbial community directly involved in the cystic fibrosis vicious cycle plays a leading role in clinical manifestations of the disease, primarily in the pathology of the respiratory system. New molecular sequencing methods have made it possible to decipher the complex dynamic picture of the respiratory tract microbiome in patients of different age categories. This allowed creating models that most accurately describe the stages of microbiota development depending on the stage of the disease.

Studying pathogenic microbial communities, correlations of their composition with the clinical status of patients, and effects of modulators of the function of the transmembrane regulator of cystic fibrosis open new opportunities in the search for

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.03.90-100

specific biomarkers of the disease to provide an objective prognosis assessment for each patient. Despite its monogenic hereditary nature, cystic fibrosis is a multifactorial disease, in which the interaction of the patient's genotype with the microbiome determines the spectrum of clinical manifestations and the effectiveness of basic and targeted therapy.

Keywords: cystic fibrosis; pathogenesis; pathomorphosis; microbiota; dysbiosis; microbiome; targeted therapy

For citation: Donnikov M.Yu., Morozkina A.V., Kovalenko L.V. The role of microbiota in pathogenesis and pathomorphosis of cystic fibrosis. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2025; 69(3): 90–100. (in Russian)

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.03.90-100

Author's contribution: concept, writing the text – Donnikov M.Yu.; search and analysis of scientific literature, writing the text – Morozkina A.V.; concept, correction and editing – Kovalenko L.V. Approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article – all authors.

For correspondence: *Maksim Yu. Donnikov*, Senior Researcher at the Scientific Educational Center, PhD, Medical Institute of Surgut State University, 1 Lenina ave, Surgut, 628416, Russian Federation, e-mail: donnikov@gmail.com

Information about the authors:

Donnikov M.Yu., <https://orcid.org/0000-0003-0120-4163>

Morozkina A.V., <https://orcid.org/0009-0000-0547-4959>

Kovalenko L.V., <https://orcid.org/0000-0002-0918-7129>

Financing. The study had financial support from the grant of the Russian Science Foundation 24-25-20160, <https://rscf.ru/project/24-25-20160/>

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Received 03.04.2025

Accepted 25.08.2025

Published 30.09.2025

Введение

Муковисцидоз (МВ) относится к многофакторным моногенным заболеваниям человека, патофизиология которого изучена недостаточно подробно, особенно в части инфекционного поражения легких, обусловленного воздействием патогенной микрофлоры. Хроническая инфекция дыхательных путей является ведущей причиной летальности при МВ, несмотря на значительный прогресс в терапии заболевания. До недавнего времени изучение легочной патологии при МВ фокусировалось на известных культивируемых патогенах. С развитием технологий секвенирования, исследование микроорганизмов расширено до подробного изучения состава микробных сообществ, включая некультивируемые виды.

Прогресс в терапии МВ, демонстрирующий значительное увеличение продолжительности жизни таких пациентов, особенно при подключении таргетных препаратов, позволяет использовать понятие *патоморфоза* – модификации течения заболевания под влиянием различных факторов. В настоящее время патоморфоз МВ можно рассматривать как некий приобретенный признак, который генетически не закреплен (исключая исследования в области генной терапии наследственных заболеваний) и который проявляется в негативной (классической) форме после прекращения терапии.

В данном обзоре мы обобщаем имеющийся массив накопленной за последние годы научной информации, описывающей патогенетическую роль микроорганизмов

в составе микробиоты в эволюции муковисцидоза как заболевания, к которому применимо понятие патоморфоза.

Патогенетические аспекты муковисцидоза

Муковисцидоз (кистозный фиброз) – полигенное аутосомно-рецессивное заболевание, развивающееся при наличии двух мутаций в гене, кодирующем трансмембранный регулятор муковисцидоза (*CFTR*) [1]. К настоящему времени известно более 2100 мутаций в гене *CFTR*, классифицируемых по функциональному эффекту на 6 классов [2]: 1) дефект синтеза белка (нonsense-мутации) и нулевая экспрессия на апикальной мембране; 2) дефектный транспорт синтезированного белка; 3) отсутствие функции белка, встроенного в апикальную мембрану; 4) сниженная функция белка при нормальном количестве в мембране; 5) сниженное количество белка с нормальной функцией; 6) сниженная стабильность белка.

Белок *CFTR* функционирует в качестве анионного трансмембранного канала в мембранах эпителиальных клеток, поэтому мутации гена *CFTR* являются этиологическим фактором, определяющим дальнейший порочный круг событий: снижение транспорта ионов хлорида и бикарбоната в клетки, изменение состава секрета дыхательных путей и экзокринных желез (в первую очередь, поджелудочной железы), снижение мукоцилиарного клиренса, хроническое инфицирование и воспаление, и в конечном итоге, дисфункция легких и поджелудочной железы с развитием дыхательной недостаточности. Понимание причин патологии и расшифровка молекулярных

механизмов развития муковисцидоза (МВ) за последние декады интенсивного научного поиска привело к существенному увеличению продолжительности и качества жизни пациентов [3].

Ряд исследований установил взаимосвязь между генотипом и респираторным фенотипом [4] – например, колонизация одним из самых грозных микробных патогенов *Pseudomonas aeruginosa* прямо связана с наличием мутации F508del. Однако, для других мутаций не наблюдается значимой корреляции с прогрессированием заболевания, а пациенты с одинаковым генотипом (в т.ч. сибы) дискордантны по степени клинических проявлений.

Прежде, чем рассматривать детали влияния таргетной терапии на микробиом дыхательной системы пациентов с МВ, необходимо обсудить вопросы патогенеза заболевания и элементы порочного круга, ведущего к критичной дисфункции легких. Первые модели воспаления в дыхательных путях при МВ постулировали, что именно ухудшение мукоцилиарного клиренса ведет к присоединению бактериальной инфекции, которая, в свою очередь, стимулирует воспалительный ответ. Но недавние исследования на животных моделях установили, что снижение активности белка CFTR вызывает воспалительную реакцию даже в отсутствие инфекционных агентов [5]. У детей с МВ без клинических и микробиологических проявлений инфекции и без КТ-признаков патологии дыхательных путей, уровни таких маркеров воспаления в бронхоальвеолярном лаваже (БАЛ), как количество нейтрофилов, интерлейкина-8, внеклеточной ДНК, прямо коррелировали с концентрацией муцинов в БАЛ. Это свидетельствует о том, что изменения нормальных свойств секрета дыхательных путей предшествуют структурным изменениям и присоединению инфекции [6]. Исследования на животных так же показывают, что воспаление в дыхательных путях не зависит от присутствия инфекционных агентов [7].

Ряд механизмов объясняют подобный парадокс: обструкция вязкой мокротой просвета бронхов вызывает гипоксию, клеточный стресс, некроз и высвобождение эндогенных молекул DAMPs (damage-associated molecular patterns), являющихся триггерами воспалительного ответа [8]. Аномальный состав секрета дыхательных путей также связан с нарушением иммунного ответа и повышением уровней Т-лимфоцитов, продуцирующих интерлейкин-17 в модели МВ (мыши Sccn1b-Tg с гиперэкспрессией натриевого канала ENaC и обезвоженным секретом дыхательных путей) [9]. Кроме того, структурные клетки дыхательных путей и сосудистого русла способствуют развитию воспаления при снижении активности белка CFTR: так, эндотелиоциты с нефункциональным CFTR постоянно экспрессируют интерлейкин-8; эпителиоциты без активного CFTR, демонстрируют усиленную продук-

цию провоспалительных интерлейкинов-6, -8. Таким образом, для МВ характерны нарушения регуляции иммунитета поверхностей слизистых [10].

Микробное сообщество в патогенезе муковисцидоза

Термин *микробиота* относится ко всем микроорганизмам (бактерии, вирусы, грибы, археи, простейшие), представленным в определенной экосистеме. Изучение микробиоты методом высокопроизводительного секвенирования (NGS) с помощью транскриптомных и метаболомных методик позволяет максимально описать *микробиом*, включая также внутриклеточные механизмы и взаимодействия между микроорганизмами и окружающей средой (организмом хозяина) [11]. *Дисбиоз* характеризует изменения микробиома, связанные с заболеванием.

Более 80 лет, с момента первого описания МВ, микробиологи фокусировались на изучении небольшого количества канонических патогенов, включая *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *H. influenza*, комплекса *B. cereus* (ВСС). Но, с развитием в микробиологии независимых от традиционных методов культивирования технологий секвенирования, происходит смена парадигм, и теперь исследование микроорганизмов расширено до подробного изучения состава микробных сообществ, в т.ч. некультивируемых видов. Главными бактериальными типами (филами) в легких являются бактероиды и фирмикуты, в меньшей степени – протеобактерии и актинобактерии. Методами секвенирования 16S рибосомальной РНК (рРНК) был определен ядерный (core) микробиом, одинаковый у большинства людей без патологии дыхательной системы [12]. В его состав входят преимущественно *Streptococcus*, *Hemophilus*, *Neisseria*, *Prevotella*, *Veilonella*, *Porphyromonas*, *Fusobacterium*, причем последние четыре рода являются строгими анаэробами несмотря на то, что легкие насыщены кислородом. По мере развития при МВ хронического воспаления, в легких формируются обширные зоны гипоксии, наличие которых вызвано образованием слизистых пробок из вязкого секрета [13].

Ведущую роль в раннем детском возрасте при МВ играет микробиота кишечника, изменения в которой вызывают дисбиоз в дыхательных путях, начиная с момента рождения [14]. К 11 году жизни микробное разнообразие достигает пика, но затем колонизация *P. aeruginosa* становится хронической, затем – доминирующей, а богатство и разнообразие микрофлоры начинают снижаться с возрастом, способствуя прогрессированию МВ [15]. Микробное разнообразие является объективным маркером функции легких. При длительном наблюдении за пациентами (10 лет и более) микробное разнообразие сохраняется у пациентов со стабильной респираторной функ-

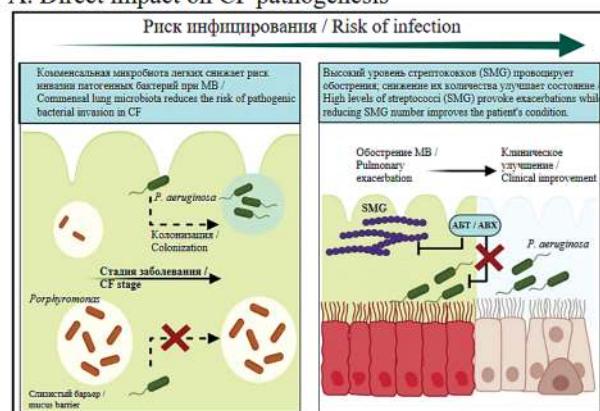
цией, и снижается при ухудшении показателя ОФВ₁ [16]. Это снижение прямо коррелирует с количеством доминантного патогена (обычно *P. aeruginosa*), которое растет с возрастом. Другие таксоны, ассоциированные с патогенезом при МВ (*Haemophilus*, *Staphylococcus*, *Burkholderia*) превалируют у взрослых пациентов [17]. Ряд других патогенов (неферментирующие грамотрицательные бациллы *Achromobacter*, *Stenotrophomonas*) имеют схожие паттерны колонизации и также способствуют персистенции инфекции в легких при МВ [18].

Прямое влияние на патогенез МВ опосредовано колонизацией комменсалами (*Porphyromonas catoniae*), что является биомаркером снижения риска инфицирования синегнойной палочкой (рис. 1, А/А) [19]. С другой стороны, инфицирование стрептококками группы *S. milleri/anginosus* (SMG) в начале обострения ассоции-

ировано с ухудшением состояния пациентов; снижение концентрации SMG вызывает положительный клинический эффект [20]. Бактерии-комменсалы при МВ могут двояко влиять на вирулентность патогенных микроорганизмов (рис. 1Б/В). В модели ко-инфицирования синегнойной палочкой и комменсальной микробиотой эпителиальных клеток человека разные штаммы *Streptococcus miti* снижают воспаление, вызванное *P. aeruginosa* за счет уменьшения выработки интерлейкина-8 и препятствия формированию нейтрофильных внеклеточных ловушек (НВЛ, NET, neutrophil extracellular trap) [21]. Данний механизм реализуется изменением метаболизма комменсалов, сопровождающегося модификацией микроокружения. Наоборот, некоторые комменсальные стрептококки, обитающие в ротовой полости, усиливают патогенные свойства синегнойной палочки путем повышения экс-

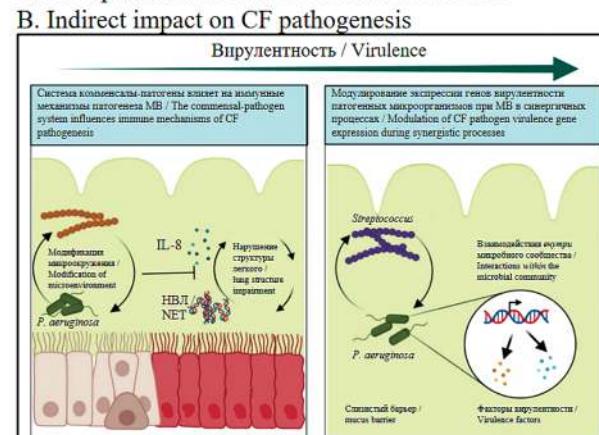
А. Прямое влияние на патогенез МВ

A. Direct impact on CF pathogenesis



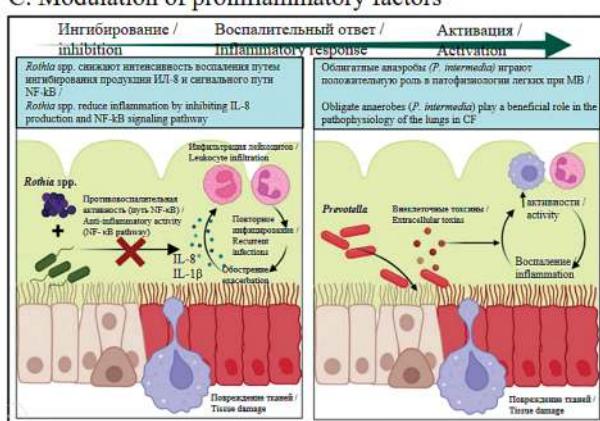
Б. Опосредованное влияние на патогенез МВ

B. Indirect impact on CF pathogenesis



В. Модуляция провоспалительных факторов

C. Modulation of proinflammatory factors



Г. Модуляция антибактериальной терапии

D. Modulation of antibacterial treatment

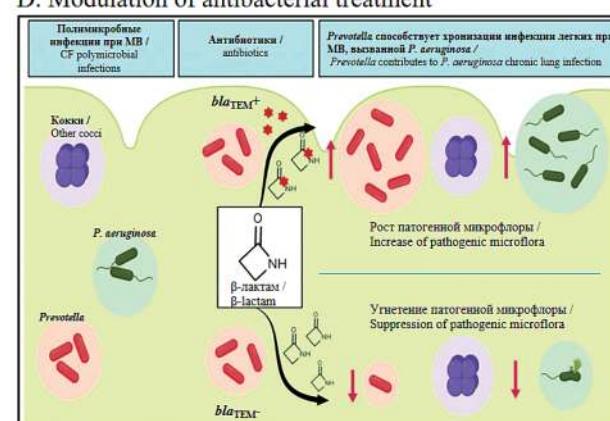


Рис. 1. Механизмы участия микробиоты в патогенезе муковисцидоза (по С. Thornton и соавт. [26]).

Fig. 1. Mechanisms of microbiota involvement in the pathogenesis of cystic fibrosis (adapted from S. Thornton et al. [26]).

прессии таких факторов вирулентности, как пиоцианин и эластаза [22].

В состав микробиоты пациентов с МВ входят бактерии, проявляющие иммуномодулирующие свойства, что напрямую влияет на негативную эволюцию заболевания (рис. 1В/С). Так, в культуре эпителиальных клеток легких человека грамположительные микроКокки *Rothia mucilagenosa* снижают интенсивность воспаления путем ингибирования продукции интерлейкина-8 и активацией сигнального пути NF-кВ [23]. Напротив, периодонтальный грамотрицательный облигатный анаэроб *Prevotella intermedia* способствует прогрессированию заболевания за счет секреции внеклеточных цитотоксинов, вызывающих накопление макрофагов и нейтрофилов в просвете дыхательных путей [24].

Микробиота также влияет на патоморфоз МВ путем модификации терапевтических воздействий (рис. 1, Г/Д). Например, изоляты *Prevotella*, продуцирующие β-лактамазы расширенного спектра (*bla_{TEM}* +), *in vitro* защищают от действия β-лактамных антибиотиков патогены, типичные при МВ (*P. aeruginosa*, *S. aureus*) [25].

Вариативность профиля микробиоты также описана у пациентов с легочными обострениями при МВ, при которых ключевая роль отводится анаэробам при параллельном присутствии в мокроте и *P. aeruginosa* [27]. Анаэробы становятся превалирующими видами бактерий в легких при МВ, что подтверждено рядом исследований [28], однако их влияние на патогенез заболевания противоречиво. Например, M. Muhlebach с соавт. [29] обнаружили, что относительное количество анаэробов ассоциировано с более мягкой формой МВ, включая улучшение функции легких. С другой стороны, L. Caverly с соавт. [30] выявили прямую взаимосвязь между повышением количества анаэробов и частотой обострений при МВ. Так как клинически «мягким» легочным обострениям соответствует режим антибактериальной терапии (АБТ) с меньшей анти-анаэробной активностью, различия в компонентах АБТ при разных степенях обострения делают невозможным точное определение роли анаэробов при МВ. У пациентов с мягкой формой МВ старше 25 лет часто наблюдается повышенный уровень анаэробов и разнообразия микробного сообщества (эффект «выжившего» пациента) [30]. *Prevotella spp.* включают большое количество видов с разным патогенным потенциалом и поэтому являются одними из самых частых анаэробов при МВ [26], участвуя в формировании «атакующих» микробных сообществ, моделирующих дыхательные пути.

Анаэробы также являются переносчиками генов устойчивости к антибиотикам (в том числе гены бета-лактамаз), что критично для эффективности терапии у пациентов с МВ [31]. Метаболизм анаэробных бактерий спо-

собствует разрушению муцина и выработке ряда провоспалительных короткоцепочечных жирных кислот (SCFA, short-chain fatty acids), амплифицирующих чрезмерный иммунный ответ, характеризующийся всплеском цитокинов в эпителии бронхиального дерева и рекрутингом нейтрофилов в легкие [32].

Микробиом как биомаркер муковисцидоза

С недавних пор появилась тенденция формировать МВ-специфичные биобанки, аккумулирующие различные типы образцов биоматериала пациентов с МВ. Это позволяет проводить лонгитудинальные (продольные) исследования с целью лучшего понимания фактора микробиоты, влияющей на долговременный прогноз заболевания. Важной целью становится идентификация микробиомных биомаркеров для прогнозирования краткосрочных исходов болезни (обострений) и долгосрочных (снижения функции легких), а также оценка эффективности проводимой терапии. Данный тренд актуален в условиях, когда существующие микробиологические подходы (рутинное исследование бактериальных культур, чувствительности к антибиотикам) слабо коррелируют с исходами заболевания. Так, N. Acosta с соавт. [33] исследовал образцы мокроты у 104 пациентов с МВ с целью оценки корреляции между состоянием микробиоты и прогнозом заболевания. Оказалось, что результаты традиционных микробиологических тестов (в том числе на канонические патогены) слабо коррелировали с клиническими исходами, тогда как расширенное тестирование микробиоты методами NGS позволяет выявить объективные предикторы прогрессирования МВ: снижение альфа-разнообразия, преобладание *Pseudomonas*, снижение уровня *Streptococcus*.

Классическое культивирование известных патогенов при МВ само по себе не дает прямых предположений о роли возбудителей в прогрессировании заболевания, тогда как количественная оценка их соотношений (например, *Pseudomonas* и *Stenotrophomonas*) позволяет построить предиктивную модель течения МВ, показавшую эффективность на практике [34]. Проспективное исследование M. Nelson с соавт. с использованием метагеномного секвенирования показало, что использование антибиотика тобрамицина вызывает изменения в недоминирующих микроорганизмах микробного сообщества, не оказывая заметного влияния на *P. aeruginosa* [35]. Подобные исследования дают надежду на то, что подробное изучение микробиоты с привлечением технологий секвенирования позволит идентифицировать неизвестные до настоящего времени микроорганизмы, вовлеченные в патогенез МВ и выявить потенциальные биомаркеры для персонализации антибактериальной терапии. Однако, внедрение новых методов исследования микробиоты в клиническую

практику имеет ряд ограничений. Это и высокая стоимость по сравнению с классическими микробиологическими подходами, и длительность получения результатов, определяемая в том числе требованием сложной биоинформационической обработки данных.

Экологическая концепция динамики микробиоты при муковисцидозе

Микробиом и в норме, и в патологии является динамичной персонализированной системой, мониторинг которой также требует индивидуального подхода [17]. Первые попытки описать динамику экосистемы легких при МВ были предприняты F. Harrison [36], в которой автор представил пораженный орган как сообщество, в котором происходят процессы ко-инфицирования, межмикробных взаимодействий (синергизм, антагонизм) и микробной эволюции. Далее van der Gast с соавт. [37], используя секвенирование 16S rPHK, развел представление о микробном сообществе как совокупности ядерных (core) и транзитных группировок. D. Conrad с соавт. [38] постулировал существование двух функциональных состояний микробиоты легких: стабильное, персистирующее устойчивое (climax) состояние и вирулентное транзитное состояние, ассоции-

ированное с обострениями (модель CAM – climax-attack model). Так как оба состояния – функциональные по природе, они не обязательно должны таксономически различаться, что согласуется с рядом наблюдений, не выявивших значимые различия в микробиоте между пациентами со стабильным состоянием вне обострений и при обострениях. Однако, в недавнем исследовании S. Widder с соавт. [39] разработали микробиомные дескрипторы для моделирования реорганизации микробных сообществ при обострениях МВ, что позволило выявить два режима дисбиоза с противоположной динамикой и составом сообществ в виде и во время обострений. Необходимо отметить, что это стало нетривиальной задачей из-за поиска закономерностей в массиве данных, раздробленных по причине индивидуального микробного состава для каждого из 880 проанализированных образцов мокроты.

R. Khanolkar с соавт. включили временной фактор в разработанную модель экологической сукцессии полимикробных сообществ в легких при МВ (CFES-модель, cystic fibrosis ecological succession) [27], согласно которой экосистема легких на протяжении жизни пациента последовательно проходит через смены (сукцессии) микробиоты (рис. 2):

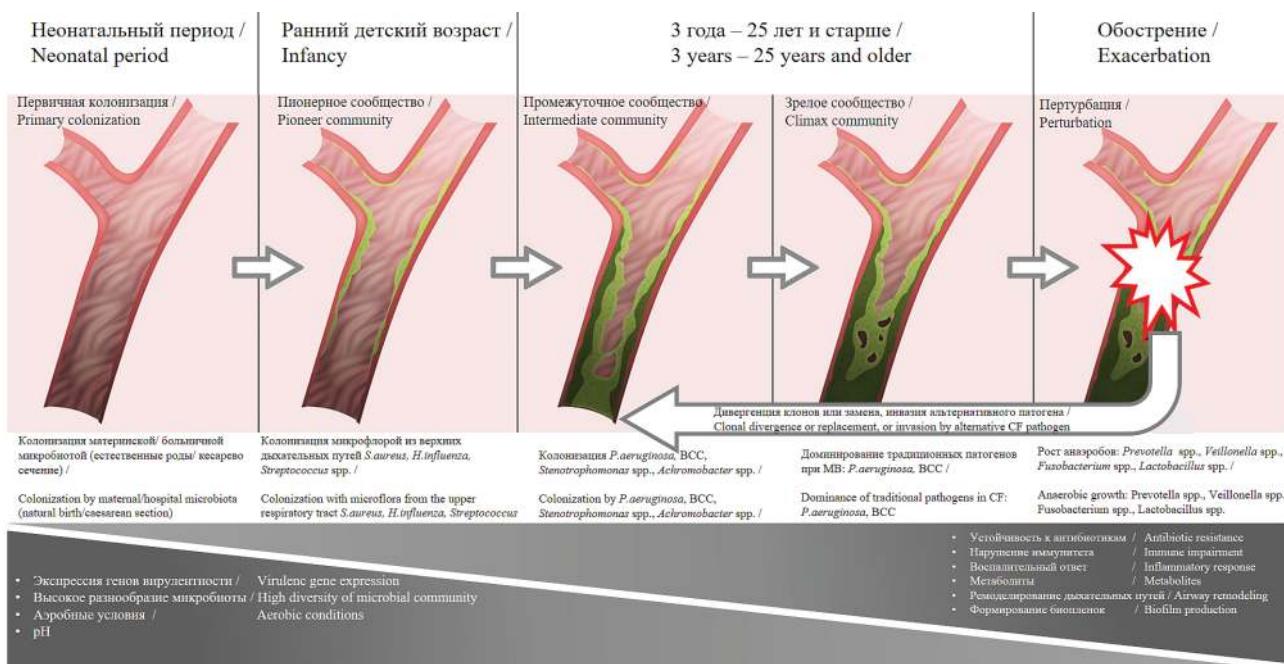


Рис. 2. Этапы сукцессии микробиоты при муковисцидозе от рождения до взрослого состояния пациента. Градиентом выделены основные параметры для каждого из этапов; светлый оттенок – указывает на низкий уровень, темный – на высокий уровень (по R. Khanolkar [27]).

Fig. 2. Stages of microbiota succession in cystic fibrosis from birth to adulthood. The main parameters for each stage are highlighted with a gradient; a light shade indicates a low level, while a dark shade indicates a high level (adapted from R. Khanolkar [27]).

I. Первичная колонизация микрофлорой верхних дыхательных путей, рта, глотки вскоре после рождения: при обычных родах – влагалищной микрофлорой матери, при оперативном родоразрешении – микрофлорой кожи и внутрибольничными микроорганизмами. Уже в первые месяцы после рождения наблюдаются существенные различия между назофарингеальной микрофлорой детей с МВ и здоровых детей, с преобладанием пионерных видов *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Pseudomonas* у детей с МВ [40]. Ранний паттерн сукцессии также отличается при патологии: сдвиг доминантной флоры от *S. aureus*, *H. influenzae* к стрептококкам и *Moraxella* spp. к 3 месяцу, тогда как у здоровых детей сохраняется доминирование *Moraxella* spp., *Corynebacterium* spp., *H. influenzae* [40]. Хотя драйвер этих различий неизвестен, воспаление в дыхательных путях при МВ обнаруживается даже при отсутствии клинически диагностируемой инфекции. Причиной могут быть недиагностированные возбудители, измененный иммунитет и сниженный мукоцилиарный клиренс [41].

Исследования микробиоты дыхательных путей при МВ в раннем детском возрасте P. Jorth с соавт. [42] позволяют сделать вывод о том, что пионерные виды бактерий являются традиционными патогенами при МВ, тогда как анаэrobы и таксоны окружающей среды – лишь транзитные контаминанты из верхних дыхательных путей;

II. Первичная сукцессия и промежуточное сообщество. К 3-му году жизни серологическое подтверждение наличия интермиттирующей инфекции *P. aeruginosa* обнаруживается у 95% детей с МВ [43]. Источник патогенов – окружающая среда (почва) или горизонтальная трансмиссия между пациентами [44]. Инфицирование *P. aeruginosa*, ВСС (*Burkholderia cepacia* complex) определяют плохой прогноз из-за частых обострений и снижения легочной функции в долгосрочной перспективе [45]. Драйверы данной сукцессии неизвестны, но для ряда микроорганизмов было показано их влияние на колонизацию другими патогенами например, *S. aureus* предрасполагает к инфицированию *P. aeruginosa* за счет метаболической взаимосвязи: *P. aeruginosa* использует лактат, продуцируемый *S. aureus*, но параллельно ингибирует рост стафилококков за счет секвестрации ионов железа и продукции antimикробных субстанций [46].

Структура микробного сообщества меняется также под воздействием микроокружения в легких, которые являются гетерогенным компартментализованным органом с разными уровнями оксигенации и химическим составом среды вследствие постоянной продукции вязкой мокроты и хронической микроаспирации при МВ. Так, области гипоксии и вариабельной кислотности могут становиться нишами с благоприятными условиями для развития анаэробных бактерий. Установлено, что снижение pH среды

и анаэробная ферментация активируют синтез 2,3-бутандиона стрептококками, что защищает их от летального закисления. Эти продукты метаболизируются синегнойной палочкой с продукцией антиоксидантных феназинов, что также защищает бактерии от деструкции [47]. Кроме того, 2,3-бутандион усиливает формирование биопленок *P. aeruginosa*, что снижает эффективность антибиотиков и способствует поддержанию хронического воспаления в дыхательных путях. Анаэробные условия позволяют *P. aeruginosa* формировать макроколонии, успешно противостоящие атакам лейкоцитов и цитотоксическому звену иммунитета [48];

III. Зрелое (climax) сообщество, состоящее из бактериальных «лидеров», захвативших первенство (*P. aeruginosa*, ВСС), развивается постепенно в условиях жесткой конкуренции в гетерогенном и иммуногенном микроокружении дыхательных путей, на основе пионерных видов и промежуточного сообщества, ранее обеспечивших ремоделирование структуры легких. Микроорганизмы-лидеры используют ряд механизмов для обеспечения доминирования, что позволяет вытеснить промежуточные виды. Например, продукция аммония стабилизирует pH и препятствует созданию условий, благоприятных для анаэробов [49]. *P. aeruginosa*, ВСС производят 2-алкил-4(1Н)-хинолоны и феназины, секвестрирующие эссенциальные биомолекулы (железо), или используют альтернативные метаболические пути в условиях недостатка кислорода, чем препятствуют дестабилизации сложившегося сообщества лидерных микроорганизмов [47];

IV. Пертурбации сообщества – транзитные феномены, вызывающие значительные изменения в структуре микробного сообщества, которые при МВ соответствуют эпизодам клинического обострения заболевания, циклам антибактериальной терапии, состояниям после трансплантации легких. Обострения в течении МВ – неизбежная ситуация, неоднократное повторение которой ведет к необратимым повреждениям структуры легких [50]. Мукозный секрет в просвете дыхательных путей из-за нарушенного транспорта бикарбонатов имеет сниженный pH даже в отсутствии инфицирования [45], что способствует росту кислотоустойчивых микроорганизмов (*Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Prevotella*, *Veillonella*, *Rothia*, *Granulicatella*), метаболизм которых поддерживает низкий pH в микроокружении по механизму положительной обратной связи [49]. Далее наблюдается рост анаэробных бактерий и нарушение композиции сложившегося к моменту обострения климаксового сообщества.

Экологическая теория существования микробных сообществ предсказывает, что устойчивость сообщества к пертурбациям тем выше, чем больше видов его формирует. Богатый микробный состав увеличивает функци-

нальный потенциал сообщества к нивелированию воздействий внешней среды, чем предотвращает устойчивую инвазию конкурентных видов [27]. Анализ мокроты и БАЛ пациентов с МВ в сравнении со здоровыми контролем показывает зависимое от возраста снижение разнообразия микробиоты, часто сопровождающееся закреплением доминантных таксонов (составляющих >50% относительного разнообразия) [17]. Таким образом, с возрастом устойчивость обедненной микробиоты к пертурбациям снижается, что способствует увеличению частоты легочных обострений [39];

V. Вторичная сукцессия – процесс возвращения к стабильному состоянию, сопровождающийся экспансией выживших представителей микробиоты в освободившихся экологических нишах (например, после курса АБТ) и существенным обновлением клonalных линий. Так, после снятия антибиотиками эпизода обострения, микробиота будет включать те же патогены, что и в климаксовом сообществе (до пертурбации), но доминировать будут клонны с высоким уровнем антибиотикорезистентности [45]. Метастабильное состояние микробиоты во время пертурбации создает кратковременное окно возможностей для интродукции сторонних микроорганизмов, но, как правило, к этому времени ремоделированные дыхательные пути не являются благоприятной средой для их развития, и они быстро вытесняются резидентами предыдущей версии сообщества. Таким образом, этапный процесс экологической сукцессии позволяет объяснить циклическую природу легочных обострений при МВ.

Влияние таргетной терапии на микробиоту и патоморфоз муковисцидоза

Последние годы ознаменовались стремительным прогрессом в таргетной патогенетической терапии модуляторами функции белка CFTR – низкомолекулярными веществами, корректирующими молекулярные дефекты [51]. Исторически первый модулятор ивакафтор был одобрен для лечения пациентов с редкой мутацией G551D, относящейся к III классу, при которой белок синтезируется и экспрессируется в обычных количествах, но не осуществляет транспортную функцию. Ивакафтор является потенциатором, увеличивающим частоту открытия канала CFTR и ионную проводимость [52]. Однако, данный препарат подходит лишь примерно 5% пациентов с МВ, у которых наблюдается существенное улучшение функции легких и снижение частоты обострений, что подтверждается снижением значений потового теста, позволяющего напрямую оценивать анионную транспортную активность хлорного канала CFTR, и поэтому являющегося золотым стандартом в диагностике МВ. Внедрение ивакафтора в клиническую практику стало определенной

точкой отсчета для оценки эффективности последующих модуляторов функции белка CFTR.

Разработка следующего поколения таргетных препаратов при МВ была направлена на самую большую когорту пациентов, несущих частную мутацию F508del (дeлецию аминокислоты фенилаланина в 508 позиции белка, затрагивающую активный центр белка и снижающую его транспортную функцию). Данная мутация встречается по меньшей мере у 90% пациентов с МВ, причем половина из них являются гомозиготами [53]. Идентификация фармсубстанций, корректирующих негативный эффект F508del оказалась нетривиальной задачей, так как мутация нарушает нормальный фолдинг белка в эндоплазматической сети клетки, что ведет к деструкции большей части протеина еще до этапа встраивания в апикальную мембрану.

Комбинации модуляторов (люмакафтор-ивакафтор, тезакафтор-ивакафтор) демонстрировали *in vitro* эффективное восстановление активности белка CFTR, но лишь умеренные клинические изменения у пациентов с МВ, и таким образом, не нашли дальнейшего применения. Однако, комбинация трех препаратов (элексакафтор-тезакафтор-ивакафтор, ETI) оказалась весьма эффективной в клинических испытаниях у пациентов с мутацией F508del [54]. Механизм эффективности таргетной терапии комплексный и включает, помимо непосредственно корректирующего/потенцирующего влияния на хлорный канал CFTR, также антимикробное действие хинлонового кольца в молекуле ивакафтора (ингибиование бактериальной ДНК-гиразы и топоизомеразы IV) и улучшение мукоцилиарного клиренса за счет снижения вязкости мокроты [55].

У пациентов с МВ, получающих тройную таргетную терапию, было отмечено повышение разнообразия микробиоты, преимущественно включающих виды, характерные для здоровых людей (*Rothia*, *Streptococcus*, *Veillonella*, *Prevotella*) и заметное снижение бактериальной нагрузки специфичными для МВ патогенами – например, синегнойной палочкой [56]. Отрицательные результаты культивирования *P. aeruginosa* в течение первого года таргетной терапии наблюдались у 36–45% пациентов [57]. Пациенты с хронической инфекцией *P. aeruginosa*, *S. aureus* труднее избавлялись от этих патогенов при сравнении с пациентами с интермиттирующей инфекцией. В случае инфицирования метициллин-устойчивым *S. aureus* (MRSA) данные об эффективности таргетной терапии противоречивы: несмотря на терапию, *S. aureus* оставался доминирующим патогеном в когорте пациентов (детей) с сохранной функцией легких [57]. M. Pust с соавт. [58] выявили наличие *P. aeruginosa* в легких здоровых детей, что не требовало лечения.

Данные регистров пациентов с МВ показывают значительное уменьшение (до 76%) частоты обострений при использовании таргетной терапии [59]. A. Miller с соавт. [60] наблюдали радикальное снижение частоты госпитализаций (включая кислородную поддержку и неинвазивную вентиляцию легких), курсов антибактериальной терапии уже в первые недели лечения. Стертая клиническая картина эпизодов обострения, не соответствующая четким критериям назначения антибактериальной терапии, относится к проявлениям патоморфоза МВ, что требует внесения корректировок в список показаний для антибактериальной терапии у пациентов с МВ.

Заключение

Патоморфоз муковисцидоза, наблюдаемый последнее десятилетие, является примером успеха совместных усилий научного и клинического сообщества в расшифровке этиологии и патогенеза прежде фатальной патологии, которая в настоящее время трансформируется в контролируемое заболевание с нормальной продолжительностью и качеством жизни для пациентов. Главный вывод из имеющихся данных по использованию таргетной терапии при муковисцидозе – целесообразно начинать применение таргетных препаратов как можно раньше, до этапа хронизации инфекции. Поэтому наиболее эффективной таргетной терапия становится именно у детей в раннем возрасте, на этапах отсутствия инфекционного компонента или интермиттирующей инфекции микробными патогенами, доминирующими при МВ.

Более полное понимание экосистемы микробиоты при МВ требует проспективных исследований микробиома, метагенома, метатранскриптома и метаболома для подробного описания разнообразия и динамики. Серьезным ограничением для всех моделей микробиоты при МВ является недостаточное представление о роли организма хозяина (человека) в экологии дыхательной системы, включая локальные иммуногенные, структурные, физико-химические изменения, влияющие на обеспеченность сообщества нутриентами и субстратами. С дальнейшим развитием персонализированной медицины, исследование специфичного для каждого пациента профиля микробиоты становится важным в контексте повышения эффективности лечения обострений и решения проблемы лекарственной устойчивости.

Литература

(пп. 1–50; 52; 54–60 см. References)

51. Куцев С.И., Ижевская В.Л., Кондратьева Е.И. Таргетная терапия при муковисцидозе. *Пульмонология*. 2021; 31(2): 226–236. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-2-226-236>

53. Регистр пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации. 2022 г. Под редакцией А.Ю. Воронкова, Е.Л. Амелина, Н.Ю. Каширская, Е.И. Кондратьева, С.А. Красовский, М.А. Станинова, Н.А. Ильинкова, В.В. Чикунов. М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2024, 68 с. https://mukoviscidoz.org/doc/registr/_Register_2022.pdf

References

- Shteinberg M., Haq I.J., Polineni D., Davies J.C. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2021; 397 (10290): 2195–2211. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32542-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32542-3)
- Bergeron C., Cantin A.M. New therapies to correct the cystic fibrosis basic defect. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(12): 6193. <https://doi.org/10.3390/ijms22126193>
- Huang E.N., Quach H., Lee J.A., Dierolf J., Moraes T.J., Wong A.P. A developmental role of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator in cystic fibrosis lung disease pathogenesis. *Front Cell Dev Biol*. 2021; 11 (9):742891. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.742891>
- McCague A.F., Raraigh K.S., Pellicore M.J., Davis-Marcisak E.F., Evans T.A., Han S.T., et al. Correlating cystic fibrosis transmembrane conductance regulator function with clinical features to inform precision treatment of cystic fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2019; 199(9): 1116–1126. <https://doi.org/10.1164/rccm.201901-0145OC>
- Balazs A., Mall M.A. Mucus obstruction and inflammation in early cystic fibrosis lung disease: Emerging role of the IL-1 signaling pathway. *Pediatr Pulmonol*. 2019; 54(3): S5–S12. <https://doi.org/10.1002/ppul.24462>
- Esther C.R. Jr., Muhlebach M.S., Ehre C., Hill D.B., Wolfgang M.C., Kesimer M., et al. Mucus accumulation in the lungs precedes structural changes and infection in children with cystic fibrosis. *Sci Transl Med*. 2019; 11(486): eaav3488. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aav3488>
- Rosen B.H., Chanson M., Gawenis L.R., Liu J., Sofoluwe A., Zoso A., et al. Animal and model systems for studying cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2018; 17(2S): S28–S34. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2017.09.001>
- Mall M.A., Danahay H., Boucher R.C. Emerging concepts and therapies for mucoobstructive lung disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2018; 15(3): S216–S226. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201806-368AW>
- Vaillancourt M., Aguilar D., Fernandes S.E., Jorth P.A. A chronic *Pseudomonas aeruginosa* mouse lung infection modeling the pathophysiology and inflammation of human cystic fibrosis. *bioRxiv [Preprint]*. 2024; 2024.10.07.: 617039. <https://doi.org/10.1101/2024.10.07.617039>
- Rosenberg G., Riquelme S., Prince A., Avraham R. Immunometabolic crosstalk during bacterial infection. *Nat Microbiol*. 2022; 7(4): 497–507. <https://doi.org/10.1038/s41564-022-01080-5>
- Cao L., Shcherbin E., Mohimani H. A metabolome- and metagenome-wide association network reveals microbial natural products and microbial biotransformation products from the human microbiota. *mSystems*. 2019; 4(4): e00387-19. <https://doi.org/10.1128/mSystems.00387-19>
- Dickson R.P., Erb-Downward J.R., Martinez F.J., Huffnagle G.B. The microbiome and the respiratory tract. *Annu Rev Physiol*. 2016; 78: 481–504. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021115-105238>
- Page L.K., Staples K.J., Spalluto C.M., Watson A., Wilkinson T.M.A. Influence of hypoxia on the epithelial-pathogen interactions in the lung: implications for respiratory disease. *Front Immunol*. 2021; 24(12): 653969. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.653969>

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.03.90-100

14. Lussac-Sorton F., Charpentier É., Imbert S., Lefranc M., Bui S., Fayon M., et al. The gut-lung axis in the CFTR modulator era. *Front Cell Infect Microbiol.* 2023; 13: 1271117. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1271117>
15. Cuthbertson L., Walker A.W., Oliver A.E., Rogers G.B., Rivett D.W., Hampton T.H., et al. Lung function and microbiota diversity in cystic fibrosis. *Microbiome.* 2020; 8(1): 45. <https://doi.org/10.1186/s40168-020-00810-3>
16. Scialo F., Vitale M., D'Agnano V., Mariniello D.F., Perrotta F., Castaldo A., et al. Lung microbiome as a treatable trait in chronic respiratory disorders. *Lung.* 2023; 201(5): 455-466. <https://doi.org/10.1007/s00408-023-00645-3>
17. Zemanick E.T., Wagner B.D., Robertson C.E., Ahrens R.C., Chmiel J.F., Clancy J.P., et al. Airway microbiota across age and disease spectrum in cystic fibrosis. *Eur Respir J.* 2017; 50(5): 1700832. <https://doi.org/10.1183/13993003.00832-2017>
18. Yi X., Gao J., Wang Z. The human lung microbiome-A hidden link between microbes and human health and diseases. *Imeta.* 2022; 1(3): e33. <https://doi.org/10.1002/imt2.33>
19. Keravec M., Mounier J., Guilloux C.A., Fangous M.S., Mondot S., Vallet S., et al. Porphyromonas, a potential predictive biomarker of *Pseudomonas aeruginosa* pulmonary infection in cystic fibrosis. *BMJ Open Respir Res.* 2019; 6(1): e000374. <https://doi.org/10.1136/bmjjresp-2018-000374>
20. Oliveira M., Cunha E., Tavares L., Serrano I. *P. aeruginosa* interactions with other microbes in biofilms during co-infection. *AIMS Microbiol.* 2023; 9(4): 612-646. <https://doi.org/10.3934/microbiol.2023032>
21. Tony-Odigie A., Wilke L., Boutin S., Dalpke A.H., Yi B. Commensal bacteria in the cystic fibrosis airway microbiome reduce *P. aeruginosa* induced inflammation. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022; 12: 824101. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.824101>
22. Dong J., Li W., Wang Q., Chen J., Zu Y., Zhou X., Guo Q. Relationships between oral microecosystem and respiratory diseases. *Front Mol Biosci.* 2022; 8: 718222. <https://doi.org/10.3389/fmolt.2021.718222>
23. Rigauts C., Aizawa J., Taylor S.L., Rogers G.B., Govaerts M., Cos P., et al. *Rothia mucilaginosa* is an anti-inflammatory bacterium in the respiratory tract of patients with chronic lung disease. *Eur Respir J.* 2022; 59(5): 2101293. <https://doi.org/10.1183/13993003.01293-2021>
24. Zhang Z., Wen S., Liu J., Ouyang Y., Su Z., Chen D., et al. Advances in the relationship between periodontopathogens and respiratory diseases (Review). *Mol Med Rep.* 2024; 29(3): 42. <https://doi.org/10.3892/mmr.2024.13166>
25. Reece E., Bettio P.H.A., Renwick J. Polymicrobial interactions in the cystic fibrosis airway microbiome impact the antimicrobial susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa*. *Antibiotics (Basel).* 2021; 10(7): 827. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10070827>
26. Thornton C.S., Acosta N., Surette M.G., Parkins M.D. Exploring the cystic fibrosis lung microbiome: making the most of a sticky situation. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2022; 11(2): S13-S22. <https://doi.org/10.1093/jpids/piac036>
27. Khanolkar R.A., Clark S.T., Wang P.W., Hwang D.M., Yau Y.C.W., Waters V.J., et al. Ecological succession of polymicrobial communities in the cystic fibrosis airways. *mSystems.* 2020; 5(6): e00809-20. <https://doi.org/10.1126/mSystems.00809-20>
28. Thornton C.S., Surette M.G. Potential contributions of anaerobes in cystic fibrosis airways. *J Clin Microbiol.* 2021; 59(3): e01813-19. <https://doi.org/10.1128/JCM.01813-19>
29. Muhlebach M.S., Hatch J.E., Einarsson G.G., McGrath S.J., Gilipin D.F., Lavelle G., et al. Anaerobic bacteria cultured from cystic fibrosis airways correlate to milder disease: a multisite study. *Eur Respir J.* 2018; 52(1): 1800242. <https://doi.org/10.1183/13993003.00242-2018>
30. Caverly L.J., LiPuma J.J. Good cop, bad cop: anaerobes in cystic fibrosis airways. *Eur Respir J.* 2018; 52(1): 1801146. <https://doi.org/10.1183/13993003.01146-2018>
31. Lamoureux C., Guilloux C.A., Courteboeuf E., Gouriou S., Beauruelle C., Héry-Arnaud G. *Prevotella melaninogenica*, a sentinel species of antibiotic resistance in cystic fibrosis respiratory niche? *Microorganisms.* 2021; 9(6): 1275. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9061275>
32. Verma A., Bhagchandani T., Rai A., Nikita, Sardarni U.K., Bhavesh N.S., et al. Short-chain fatty acid (scfa) as a connecting link between microbiota and gut-lung axis-a potential therapeutic intervention to improve lung health. *ACS Omega.* 2024; 9(13): 14648-14671. <https://doi.org/10.1021/acsomega.3c05846>
33. Acosta N., Heirali A., Somayaji R., Surette M.G., Workentine M.L., Sibley C.D., et al. Sputum microbiota is predictive of long-term clinical outcomes in young adults with cystic fibrosis. *Thorax.* 2018; 73(11): 1016-1025. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2018-211510>
34. Zhao C.Y., Hao Y., Wang Y., Varga J.J., Stecenko A.A., Goldberg J.B., et al. Microbiome data enhances predictive models of lung function in people with cystic fibrosis. *J Infect Dis.* 2021; 223(12 Suppl 2): S246-S256. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa655>
35. Nelson M.T., Wolter D.J., Eng A., Weiss E.J., Vo A.T., Brittnacher M.J., et al. Maintenance tobramycin primarily affects untargeted bacteria in the CF sputum microbiome. *Thorax.* 2020; 75(9): 780-790. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2019-214187>
36. Harrison F. Microbial ecology of the cystic fibrosis lung. *Microbiology (Reading).* 2007; 153(Pt 4): 917-923. <https://doi.org/10.1099/mic.0.2006/004077-0>
37. van der Gast C.J., Walker A.W., Stressmann F.A., Rogers G.B., Scott P., Daniels T.W., et al. Partitioning core and satellite taxa from within cystic fibrosis lung bacterial communities. *ISME J.* 2011; 5(5): 780-91. <https://doi.org/10.1038/ismej.2010.175>
38. Conrad D., Haynes M., Salamon P., Rainey P.B., Youle M., Rohwer F. Cystic fibrosis therapy: a community ecology perspective. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2013; 48(2): 150-6. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2012-0059PS>
39. Widder S., Carmody L.A., Opron K., Kalikin L.M., Caverly L.J., LiPuma J.J. Microbial community organization designates distinct pulmonary exacerbation types and predicts treatment outcome in cystic fibrosis. *Nat Commun.* 2024; 15(1): 4889. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-49150-y>
40. Campbell S., Gerasimidis K., Milling S., Dicker A.J., Hansen R., Langley R.J. The lower airway microbiome in paediatric health and chronic disease. *Paediatr Respir Rev.* 2024; S1526-0542(24)00017-4. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2024.02.001>
41. Vitiello A., Blasi F., Sabbatucci M., Zovi A., Miele F., Ponzo A., et al. The impact of antimicrobial resistance in cystic fibrosis. *J Clin Med.* 2024; 13(6): 1711. <https://doi.org/10.3390/jcm13061711>
42. Jorth P., Ehsan Z., Rezayat A., Caldwell E., Pope C., Brewington J.J., et al. Direct lung sampling indicates that established pathogens dominate early infections in children with cystic fibrosis. *Cell Rep.* 2019; 27(4): 1190-1204.e3. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.03.086>
43. Llanos A., Achard P., Bousquet J., Lozano C., Zalacain M., Sable C., et al. Higher levels of *Pseudomonas aeruginosa* LasB elastase expression are associated with early-stage infection in cystic fibrosis patients. *Sci Rep.* 2023; 13(1): 14208. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-41333-9>

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.03.90-100

44. Mueller R. The impact of transmissible microbes: how the cystic fibrosis community mobilized against *cepacia*. *Perspect Biol Med.* 2023; 66(1): 89-106. <https://doi.org/10.1353/pbm.2023.0005>
45. Langton Hewer S.C., Smith S., Rowbotham N.J., Yule A., Smyth A.R. Antibiotic strategies for eradicating *Pseudomonas aeruginosa* in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023; 6(6): CD004197. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004197.pub6>
46. Biswas L., Götz F. Molecular mechanisms of *Staphylococcus* and *Pseudomonas* interactions in cystic fibrosis. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2022; 11: 824042. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.824042>
47. Whiteson K.L., Meinardi S., Lim Y.W., Schmieder R., Maughan H., Quinn R., et al. Breath gas metabolites and bacterial metagenomes from cystic fibrosis airways indicate active pH neutral 2,3-butanedione fermentation. *ISME J.* 2014; 8(6): 1247-58. <https://doi.org/10.1038/ismej.2013.229>
48. Hall K.M., Pursell Z.F., Morici L.A. The role of the *Pseudomonas aeruginosa* hypermutator phenotype on the shift from acute to chronic virulence during respiratory infection. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022; 12: 943346. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.943346>
49. Quinn R.A., Whiteson K., Lim Y.W., Zhao J., Conrad D., LiPuma J.J., et al. Ecological networking of cystic fibrosis lung infections. *NPJ Biofilms Microbiomes.* 2016; 2: 4. <https://doi.org/10.1038/s41522-016-0002-1>
50. Almulhem M., Ward C., Haq I., Gray R.D., Brodlie M. Definitions of pulmonary exacerbation in people with cystic fibrosis: a scoping review. *BMJ Open Respir Res.* 2024; 11(1): e002456. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2024-002456>
51. Kutsev S.I., Izhevskaya, V.L., Kondratyeva E.I. Target therapy of cystic fibrosis. *Pulmonologiya.* 2021; 31(2): 226-236. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-2-226-236> (in Russian)
52. Mall M.A., Burgel P.R., Castellani C., Davies J.C., Salathe M., Taylor-Cousar J.L. Cystic fibrosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2024; 10(1): 53. <https://doi.org/10.1038/s41572-024-00538-6>
53. *Registry of cystic fibrosis patients in Russian Federation. 2022 yr. [Registr patsientov s mukoviscidozom v Rossiyiskoi Federatsii. 2022 g.]*. Editors: A.Yu. Voronkova, E.L. Amelina, N.Yu. Kashirskaya, E.I. Kondratyeva, S.A. Krasovskiy, M.A. Starinova, et al. M.: "Medpractika-M" 2024; 68 p. https://mukoviscidoz.org/doc/registr/_Registre_2022.pdf (in Russian)
54. Heneghan M., Southern K.W., Murphy J., Sinha I.P., Nevitt S.J. Corrector therapies (with or without potentiatotrs) for people with cystic fibrosis with class II CFTR gene variants (most commonly F508del). *Cochrane Database Syst Rev.* 2023; 11(11): CD010966. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010966.pub4>
55. Morrison C.B., Shaffer K.M., Araba K.C., Markovetz M.R., Wykoff J.A., Quinney N.L., et al. Treatment of cystic fibrosis airway cells with CFTR modulators reverses aberrant mucus properties via hydration. *Eur Respir J.* 2022; 59(2): 2100185. <https://doi.org/10.1183/13993003.00185-2021>
56. Aalbers B.L., Mohamed Hoesein F.A.A., Hofland R.W., Bronsveld I., Kruijswijk M.A., Schotman S., et al. Radiological and long-term clinical response to elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis with advanced lung disease. *Pediatr. Pulmonol.* 2023; 58(8): 2317-2322. <https://doi.org/10.1002/ppul.26486>
57. Dittrich A.M., Sieber S., Naehrlich L., Burkhardt M., Hafkemeyer S., Tümmeler B. Registry Working Group of the German CF Registry. Use of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor leads to changes in detection frequencies of *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* dependent on age and lung function in people with cystic fibrosis. *Int. J. Infect. Dis.* 2024; 139:124-131. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2023.11.013>
58. Pust M.M., Wiehlmann L., Davenport C., Rudolf I., Dittrich A.M., Tümmeler B. The human respiratory tract microbial community structures in healthy and cystic fibrosis infants. *NPJ Biofilms Microbiomes.* 2020; 6(1): 61. <https://doi.org/10.1038/s41522-020-00171-7>
59. Bower J.K., Volkova N., Ahluwalia N., Sahota G., Xuan F., Chin A., et al. Real-world safety and effectiveness of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis: Interim results of a long-term registry-based study. *J. Cyst. Fibros.* 2023; 22(4): 730-737. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2023.03.002>
60. Miller A.C., Harris L.M., Cavanaugh J.E., Abou Alaiwa M., Stoltz D.A., Hornick D.B., et al. The rapid reduction of infection-related visits and antibiotic use among people with cystic fibrosis after starting elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor. *Clin. Infect. Dis.* 2022; 75(7): 1115-1122. <https://doi.org/10.1093/cid/ciac117>

Сведения об авторах:

Донников Максим Юрьевич, канд. мед. наук, вед. науч. сотр. научно-образовательного центра медицинского института БУ ВО «Сургутский государственный университет»; e-mail: donnikov@gmail.com;

Морозкина Анна Владимировна, канд. биол. наук, вед. науч. сотр. научно-образовательного центра медицинского института БУ ВО «Сургутский государственный университет»;

Коваленко Людмила Васильевна, доктор мед. наук, проф., зав. каф. патофизиологии и общей патологии, директор медицинского института БУ ВО «Сургутский государственный университет».