

Респираторный микробиом при муковисцидозе

М.В.Фурсов¹, Е.Е.Пославская¹, Н.А.Сухаричева¹, Р.У.Кагазежев², А.Ю.Лебедева¹, С.А.Красовский²

¹ФБУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии» Роспотребнадзора, Оболensk, Московская обл., Российская Федерация;

²ФГБУ «НИИ пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России, Москва, Российская Федерация

Дыхательная недостаточность, вызванная рецидивирующими легочными инфекциями у людей с муковисцидозом (МВ), остается основной причиной смертности в данной популяции пациентов. Инфекции, вызванные такими патогенами, как *Pseudomonas aeruginosa*, метициллин-резистентные *Staphylococcus aureus* и представители комплекса *Burkholderia cepacia*, ассоциированы с плохими клиническими исходами, включая ускоренное снижение функции легких и летальный исход. Кроме того, и другие микроорганизмы, такие как анаэробы, вирусы и грибы, все чаще признаются потенциальными факторами развития инфекций при МВ. Целью данного обзора является обобщение эпидемиологии и патогенеза наиболее распространенных видов бактерий, грибов и вирусов, инфицирующих дыхательные пути пациентов с МВ.

Ключевые слова: муковисцидоз, микробиология, бактерии, грибки, вирусы, микробиом

Для цитирования: Фурсов М.В., Пославская Е.Е., Сухаричева Н.А., Кагазежев Р.У., Лебедева А.Ю., Красовский С.А. Респираторный микробиом при муковисцидозе. Бактериология. 2024; 9(4): 130–138. DOI: 10.20953/2500-1027-2024-4-130-138

Respiratory microbiome in cystic fibrosis

M.V.Fursov¹, E.E.Poslavskaya¹, N.A.Sukharicheva¹, R.U.Kagazhehev², A.U.Lebedeva¹, S.A.Krasovsky²

¹State Research Center for Applied Microbiology and Biotechnology of Rospotrebnadzor, Obolensk, Moscow Region, Russian Federation;

²Research Institute of Pulmonology of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, Moscow, Russian Federation

Respiratory failure secondary to recurrent pulmonary infections of individuals with cystic fibrosis (CF) remains the leading cause of mortality in this patient population. Certain pathogens such as *Pseudomonas aeruginosa*, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, and species of the *Burkholderia cepacia* complex continue to be associated with poorer clinical outcomes including accelerated lung function decline and increased mortality. In addition, other organisms such as anaerobes, viruses, and fungi are increasingly recognized as potential contributors to disease progression. The aim of this review is to summarize the epidemiology and pathogenesis of the most common bacterial, fungal, and viral species infecting the airways of CF patients.

Key words: cystic fibrosis, microbiology, bacteria, fungi, viruses, microbiome

For citation: Fursov M.V., Poslavskaya E.E., Sukharicheva N.A., Kagazhehev R.U., Lebedeva A.U., Krasovsky S.A. Respiratory microbiome in cystic fibrosis. Bacteriology. 2024; 9(4): 130–138. (In Russian). DOI: 10.20953/2500-1027-2024-4-130-138

Муковисцидоз (МВ), или кистозный фиброз – это моногенное аутосомно-рецессивное генетическое заболевание, которым страдают >160 тыс. человек в мире, ограничивающее продолжительность жизни, наиболее распространенное в Европе, Северной Америке и Австралии [1, 2]. МВ обусловлен мутациями в локализованном на длинном плече 7-й хромосомы гене регулятора трансмембранной проводимости *CFTR*, кодирующем эпителиальный ионный

канал, который в норме транспортирует хлориды и бикарбонаты [3]. *CFTR* работает в тандеме с другими ионными каналами, включая эпителиальный натриевый канал (ENaC). Вместе эти каналы поддерживают гомеостаз объема и pH жидкости на поверхности эпителия дыхательных путей, что необходимо для правильного формирования, увлажнения и вязкоэластичности слизи дыхательных путей, что, в свою очередь, имеет решающее значение для

Для корреспонденции:

Фурсов Михаил Васильевич, старший научный сотрудник отдела коллекционных культур ФБУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии» Роспотребнадзора

Адрес: 142279, Московская обл., г.о. Серпухов, п. Оболensk, Территория «Квартал А», д. 24
Телефон: (4967) 36-0000
E-mail: fursov@obolensk.org

Статья поступила 20.11.2024, принята к печати 25.12.2024

For correspondence:

Mikhail V. Fursov, Senior Researcher, Department of Cultures Collection, State Research Center for Applied Microbiology and Biotechnology, Rospotrebnadzor

Address: 24 "Quarter A" Territory, Obolensk, City District Serpukhov, Moscow Region, 142279, Russian Federation
Phone: (4967) 36-0000
E-mail: fursov@obolensk.org

The article was received 20.11.2024, accepted for publication 25.12.2024

эффективного мукоцилиарного клиренса, основного защитного механизма легких [4].

Классический МВ характеризуется хронической легочной инфекцией и воспалением, экзокринной недостаточностью поджелудочной железы, мужским бесплодием и может включать в себя несколько сопутствующих заболеваний, таких как диабет, связанный с МВ, или заболевание печени, связанное с МВ. У большинства людей с МВ развивается хроническое нейтрофильное воспаление, связанное с высокими, неконтролируемыми уровнями сериновых протеаз, производимых нейтрофилами, включая эластазу нейтрофилов, катепсин G и протеиназу 3, что приводит к развитию

бронхоэктазии – прогрессирующего респираторного заболевания, характеризующегося структурным повреждением легких и необратимым расширением дыхательных путей [5].

CFTR-мутации вызывают радикальные изменения функционирования большинства желез внешней секреции. Вязкость выделяемых секретов увеличивается в несколько раз, что значительно усложняет их эвакуацию [6]. Кроме того, в полимерной сетке образующихся слизистых секретов значительно уменьшается размер пор. Их диаметр составляет $\leq 0,1$ мк, что в 10 раз меньше нормы. Через такую полимерную сетку у МВ-пациентов нейтрофилы практически не могут перемещаться и обеспечивать защиту от бактерий.

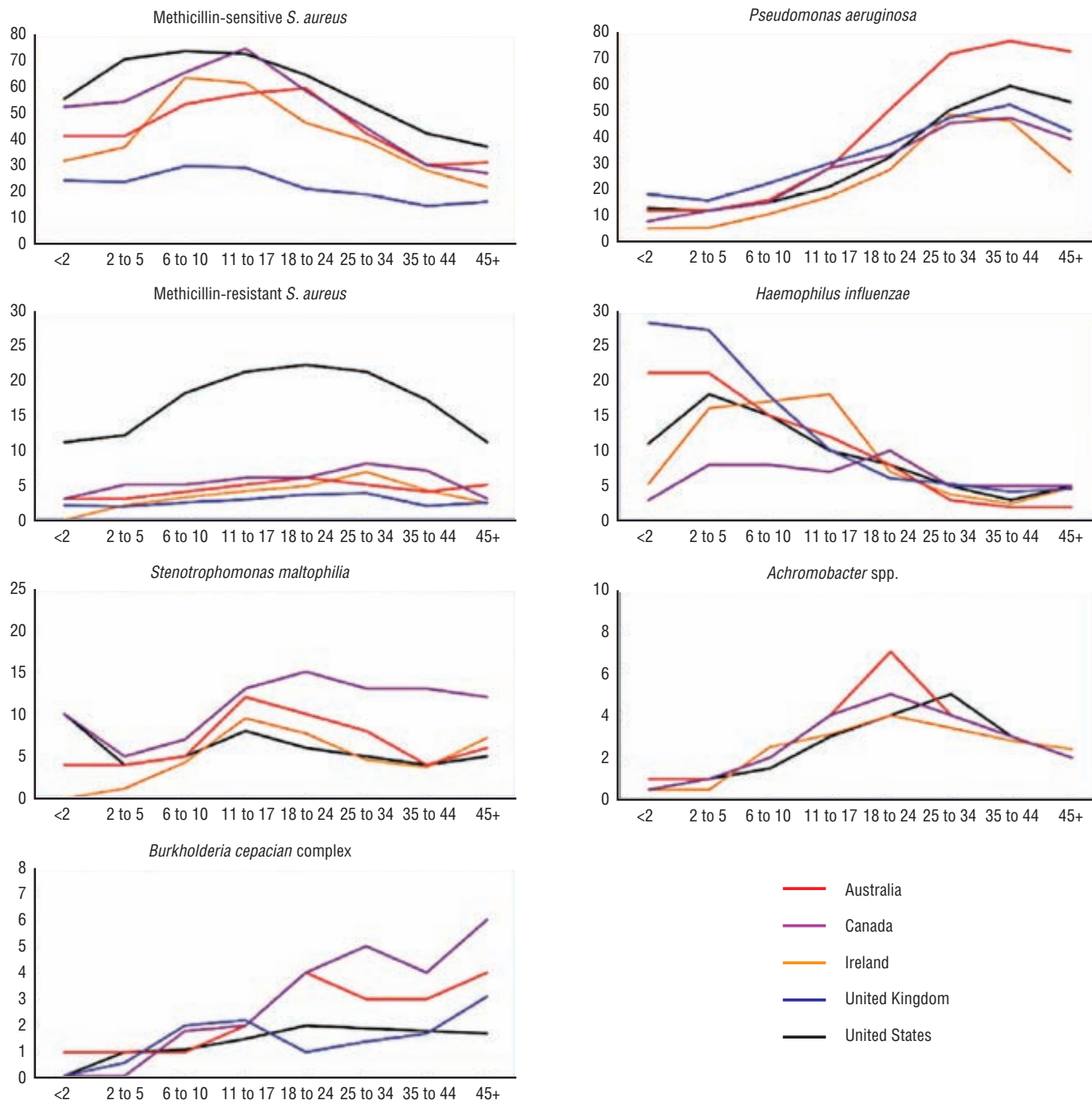


Рис. 1. Инфекции, вызванные бактериальными патогенами в дыхательной системе пациентов с МВ разных возрастных групп в 2020 г. в Великобритании, Канаде, Австралии и США [11].

Fig. 1. Infections caused by bacterial pathogens in the respiratory system of CF patients of different age groups in 2020 in the UK, Canada, Australia and the USA [11].

Это дает возможность анаэробам (облигатным и факультативным) формировать биопленки на эпителии дыхательных путей [7]. Есть еще одна существенная причина уменьшения антимикробной активности клеток иммунной системы больных МВ. У пациентов с кистозным фиброзом нарушения в функционировании гена *CFTR* имеют место и в нейтрофилах. В результате их фагоцитарная активность значительно ослаблена [8].

Во многих регионах мира МВ диагностируется на основании скрининга новорожденных, в то время как в других регионах диагноз основывается на регистрации мультиорганных клинических проявлений, повышенной концентрации хлоридов в поте или выявлении мутаций в гене *CFTR*. В некоторых случаях заболевание трудно диагностируется из-за того, что у пациента поражается только один орган и сохраняется остаточная функция белка CFTR, кодируемого геном, который рассматривается как генный вариант. Стратегии лечения МВ основаны на увеличении мукоцилиарного клиренса и активном лечении инфекций, что улучшает качество и увеличивает продолжительность жизни людей с МВ. Однако восстановление функции CFTR с помощью новых низкомолекулярных препаратов-модуляторов изменяет течение заболевания у многих пациентов. В рамках клинических испытаний активно изучаются многие другие подходы, необходимость в которых будет возрастать по мере улучшения показателей выживаемости и увеличения популяции взрослых с МВ [9].

Терминальная стадия заболевания легких является основной причиной смерти у людей с МВ, при этом для сохранения жизни требуется пересадка легких. После трансплантации необходимы препараты, предотвращающие отторжение, однако эти препараты снижают иммунный ответ и повышают восприимчивость к бактериальным инфекциям. Примерно 30% смертей, связанных с МВ, приходится на осложнения, вызванные инфекциями после трансплантации легких [10].

Люди, живущие с МВ, подвержены стойким бактериальным инфекциям легких. Микробиом дыхательных путей при МВ меняется в зависимости от возраста и стадии заболевания. В раннем детстве респираторные инфекции у пациентов с МВ чаще всего вызывает *Staphylococcus aureus*, а в зрелом возрасте доминирующим возбудителем (70% пациентов) становится *Pseudomonas aeruginosa* (рис. 1) [11].

Лечение инфекций множественными курсами антибиотиков обычно приводит к развитию резистентности у их возбудителей, и в настоящее время распространенность резистентности среди патогенов при МВ достигает 67% [12]. Модуляторы CFTR неэффективны в борьбе с антибиотикорезистентными возбудителями инфекций при МВ, при этом респираторные инфекции остаются основной причиной дыхательной недостаточности и ранней смертности у людей с МВ, с дальнейшим развитием антибиотикорезистентности повышается риск неблагоприятных исходов заболевания [13]. Высоким уровнем устойчивости к антимикробным препаратам и смертельным исходам характеризуются при МВ инфекции, вызванные *P. aeruginosa*, *S. aureus* и *Burkholderia cepacia* complex.

Такие инфекции трудно поддаются лечению и связаны с высокой заболеваемостью и смертностью. Учитывая заметную нехватку новых классов антибиотиков, которые в насто-

ящее время только разрабатываются, изучение альтернативных противомикробных стратегий в отношении инфекций при МВ имеет решающее значение. Одной из потенциальных альтернатив, вызывающих повышенный интерес клиницистов, является использование бактериофаговой терапии [14].

Бактериальные инфекции, ассоциированные с муковисцидозом

Инфекции при МВ ассоциированы с определенным набором бактериальных, грибных и вирусных патогенов, среди которых наиболее часто идентифицируются *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter* spp. и *B. cepacia* complex (рис. 2).

В последние годы, на основании изучения клинических материалов с применением метагеномного анализа, произошло изменение парадигмы в оценке инфекций при МВ – от роли одиночных патогенов к полимикробным ассоциациям. Интересно, что у здоровых людей микробиом респираторного тракта значительно разнообразнее, чем у пациентов с МВ [15]. Оценка микробного разнообразия в клинических материалах больных МВ показала наличие не только бактерий *Streptococcus*, *Burkholderia*, *Mycobacterium*, *Enterobacteria* и *Pseudomonas*, но и бактериофагов с литической активностью по отношению к данным бактериям, а также грибов [16]. Мало известно о том, как работают антибиотики при лечении инфекций при МВ, каково их воздействие на сложные микробиомы мокроты при МВ и как улучшить эти методы лечения. Так, было показано, что микробиота мокроты в ходе терапии ингаляционным тобрамицином изменилась наиболее заметно через 1 нед. и вышла на плато. Этот сдвиг был в значительной степени обусловлен изменениями в клинически нецелевых бактериях, что подчеркивает важность мониторинга неканонических эффектов антибиотиков и других методов лечения для точного определения и улучшения их клинического воздействия [17]. Были описаны парадоксальные результаты антибиотикотерапии, приводящей не к снижению, а к увеличению бактериальной нагрузки в микробиоме мокроты людей с МВ (на 20% в 17,8% образцов

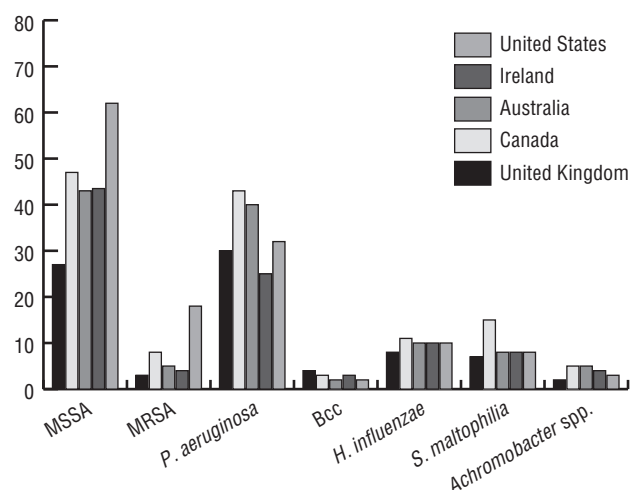


Рис. 2. Возбудители бактериальных инфекций при МВ в Великобритании, Канаде, Австралии и США в 2020 г. [11].
Fig. 2. Causal agents of bacterial infections in CF in the UK, Canada, Australia and the USA in 2020 [11].

и на 40% – в 6,8% образцов), которые согласуются с теоретическими и математическими прогнозами на основе моделирования *in silico* в микрокосме бронхиол, закупоренных слизью [18]. Эти исследования указывают на необходимость учитывать наличие сложной микробной экологии для борьбы с полимикробной инфекцией при МВ.

Аэробы и факультативные анаэробы *Staphylococcus aureus*

Золотистый стафилококк (*S. aureus*), часто выделяемый из дыхательных путей людей с МВ, является наиболее распространенным микроорганизмом у детей в возрасте 11–17 лет, с инфицированием до 80% пациентов этой возрастной группы. *S. aureus* обычно является кожным комменсалом человека, выделяется из ноздрей и складок кожи. Основным фактором вирулентности этого патогена является лейкоцитолизический токсин лейкоцидин Пантона–Валентайна, ассоциированный с некротизирующей пневмонией. Кроме того, к важным факторам вирулентности относят способность формировать мелкие колонии, биопленкообразование и устойчивость к антистафилококковым антибиотикам [19]. Распространенность инфекций, вызванных метициллин-резистентными *S. aureus* (MRSA), имеющими видоизмененный пенициллинсвязывающий белок, кодируемый геном *mecA*, значительно увеличилась в последние годы в ряде стран, что связано с увеличением числа госпитализаций, частоты использования перорального, ингаляционного и внутривенного применения антибиотиков и более высокой скоростью снижения функции легких [20]. Метициллин-чувствительные *S. aureus* (MSSA) также могут участвовать в патогенезе МВ при ко-инфекции с другими патогенами, такими как *P. aeruginosa* [21].

Pseudomonas aeruginosa

Синегнойная палочка (*P. aeruginosa*) – основной патоген при МВ, и его представленность в респираторном тракте больных МВ возрастает с возрастом. Хроническая псевдомонадная инфекция при МВ ассоциирована с более быстрым снижением функций легких, интенсивной антибиотикотерапией, частотой обострений и смертностью пациентов [22]. *P. aeruginosa* характеризуется наличием множества факторов вирулентности, включая: жгутики, обеспечивающие подвижность патогена; пили адгезии, способствующие прикреплению клеток синегнойной палочки к поверхности эукариотической клетки хозяина; экзополисахариды и альгинат, Pel и Psl, важные для биопленкообразования. *P. aeruginosa* является факультативным анаэробом, обладает природной резистентностью к некоторым β-лактамам, а также способен к быстрому формированию антибиотикорезистентности за счет мутаций и горизонтального переноса генов [23]. Антибиотикотерапия иногда оказывается неудачной из-за того, что инфекция переходит в хроническую форму благодаря селективному отбору в популяции патогена и формированию у него мукоидного статуса [24].

Haemophilus influenzae

Гемофильные палочки (*H. influenzae*) – грамотрицательные коккобациллы, обычно встречающиеся в верхних дыхательных путях как у здоровых, так и у больных людей, но

присутствующие в нижних дыхательных путях только у пациентов с МВ [25]. Возбудитель гемофильной инфекции *H. influenzae* – второй (после MSSA) патоген по частоте инфекций при МВ у детей до 5 лет и раннего подросткового возраста. Основываясь на наличии или отсутствии полисахаридов капсулы, *H. influenzae* классифицируется на шесть капсульных типов (Hia-Hif) и неинкапсулированный тип (NTHi) [26]. Капсульный тип Hib является наиболее вирулентным, он ассоциирован с инвазивными инфекциями; применение конъюгированной Hib-вакцины в некоторых странах и регионах мира привело к изменению эпидемиологических показателей, что значительно снизило долю тяжелых инфекций, вызванных серотипом Hib [27]. *H. influenzae*, выделенные от больных МВ, обладают значительным количеством факторов вирулентности: капсулами серотипов Hia-Hif, которые регулируются и детерминируются генами *bexABCD/hcsAB* и *acs/bcs/ccs/dcs/ecs/fcs* соответственно; пили адгезии, определяемыми оперонами *hifABCDE*, *pilABCD* и *comABCDEF*; адгезивными гликопротеинами HMW1/HMW2, кодируемыми оперонами *hmw1ABC* и *hmw2ABC* соответственно, представленными в 80% клинических изолятов NTHi; белками Hia и Hsf, кодируемыми генами *hia* и *hsf* соответственно (белок Hia обнаружен в клетках NTHi, в которых не экспрессируются HMW1/HMW2, а белок Hsf – в капсулообразующих штаммах); Ig-протеазой (*igaAB*); мономерным самосвязывающимся ауто-транспортером Har, гомологичным протеазе IgA1; белком внешней мембраны Omp5 и фактором выживания в макрофагах (*msf*) [28]. *H. influenzae*, выделенные от пациентов с МВ, характеризуются способностью приобретать резистентность к нескольким классам антибиотиков, что связано с их гипермутабельным адаптационным фенотипом. Учитывая высокий уровень распространения штаммов *H. influenzae* в дыхательных путях больных МВ, представляется необходимым проводить исследования, направленные на как можно более раннюю идентификацию патогена, его фенотипов и генотипов с целью выбора адекватной терапии [29].

Streptococcus pneumoniae

S. pneumoniae – распространенный представитель комменсальной флоры носоглотки, особенно у детей. Частота носительства составляет от 5 до 20% у здоровых детей в Европе и Соединенных Штатах, но гораздо выше (>80%) в развивающихся странах. Носительство может привести к различным заболеваниям, таким как средний отит, пневмония, септицемия и менингит, особенно у маленьких детей, пожилых людей и пациентов с ослабленным иммунитетом. Пневмококковые инфекции являются причиной большего числа смертей, чем другие инфекционные заболевания во всем мире [30]. Патогенный потенциал *S. pneumoniae* чрезвычайно высок благодаря наличию у него многочисленных факторов вирулентности: полисахаридная капсула, имеющая >90 типов, пневмолизин, холинсвязывающие белки (CBPs), которые включают аутолизин LytA, вариабельные CBPs PspA, PspC и PSPPA, а также гиалуронидазу HlyA.

S. pneumoniae был идентифицирован методом полимеразной цепной реакции у 19% (24/129) взрослых пациентов с МВ, не получавших пневмококковую вакцинацию, во время проспективного обсервационного исследования в Центре борьбы с муковисцидозом, Милан, Италия, в период с марта

2017 г. по сентябрь 2019 г. [31]. Носительство *S. pneumoniae* среди детей школьного возраста и подростков с МВ также оказалось достаточно высоким (19,8%), и вакцинация пневмококковыми конъюгатами, проводимая на первом году жизни, не снижала риск повторной колонизации в более позднем детском и подростковом возрасте. Такой показатель указывает на возможность возникновения *S. pneumoniae*-инфекции у таких пациентов. В качестве иллюстрации может быть представлен клинический случай заглочного абсцесса и сепсиса у пациентки 45 лет с МВ после трансплантации легких. Было установлено, что источником инфекции было удаление зубов мудрости за 6 мес. до описанного случая [32].

В целом роль *S. pneumoniae* в развитии МВ изучена недостаточно. Популяция пневмококков изменилась после введения семивалентной конъюгированной вакцины PCV7 и 13-валентной конъюгированной вакцины PCV13. В исследовании, проведенном в крупном итальянском центре по борьбе с МВ в период с января 2010 г. по май 2012 г., от 32 детей с МВ было выделено 44 штамма *S. pneumoniae*, 16% которых были резистентны к пенициллину, а >56% – к эритромицину, клиндамицину и тетрациклину. Наиболее частым выявленным серотипом был серотип 3 (32%), >80% штаммов относились к референтным клонам сети молекулярной эпидемиологии пневмококков (PMEN), наиболее распространенными из которых были Нидерланды (3)-ST180 (28%) и Греция (21)-30/ST193 (15%). Все штаммы продуцировали биопленку *in vitro*, но с разной эффективностью. Высокая частота выделения устойчивых к антибиотикам пневмококков серотипа 3 у пациентов с МВ позволила предположить, что PCV13 может повысить защиту от пневмококковой колонизации и инфекции [33].

Burkholderia cepacia complex

B. cepacia complex (Всс) включает в себя >22 близкородственных видов, которые выделяют из дыхательной системы пациентов с МВ: *B. cenocepacia*, *B. stabilis*, *B. multivorans*, *B. vietnamensis* и др. Наиболее распространенными (85–97%) возбудителями легочных инфекций, вызванных Всс, являются *B. cenocepacia* и *B. multivorans*, которые в 94 и 50% случаев соответственно вызывают хроническую инфекцию, несмотря на интенсивную антибиотикотерапию [34]. Микроорганизмы Всс относят к высоковирулентным, имеющим следующие факторы вирулентности: пили адгезии, внеклеточные протеазы, чувство кворума, биопленкообразование и система секреции III типа, обеспечивающая инвазию в эукариотические клетки [35]. Показано, что уровень смертности от инфекций, вызванных *B. cenocepacia*, в 5 раз выше, чем от инфекций, вызванных другими видами Всс [36]. Отмечается, что все виды Всс имеют высокий уровень природной и легко приобретаемой антибиотикостойчивости, что существенно сокращает возможности эффективной антибиотикотерапии, которая еще более затруднительна, чем таковая при лечении инфекций, вызванных *P. aeruginosa* [37].

Stenotrophomonas maltophilia

S. maltophilia – грамотрицательные облигатно-аэробные неферментирующие бактерии, широко распространенные в природных источниках, характеризующиеся множественной

антибиотикорезистентностью, клиническая значимость которых при МВ растет в течение нескольких последних десятилетий, достигая уровня 8–14% у взрослых пациентов с МВ [38]. Хроническая *S. maltophilia*-инфекция рассматривается в качестве фактора риска для госпитализации при других равных параметрах инфекции, таких как стадия заболевания, возраст пациента и наличие ко-инфекции *P. aeruginosa*, а также повышает вероятность риска смерти (в 3 раза) или трансплантации легких. К числу факторов вирулентности *S. maltophilia* относят: внеклеточные ферменты (такие как щелочные сериновые протеазы), липополисахариды внешней мембраны и способность к формированию биопленок. Антибиотикорезистентность обеспечивается наличием универсальных эффлюксных насосов, β -лактамаз, аминогликозид-модифицирующих ферментов и снижением проницаемости внешней мембраны [39].

Achromobacter spp.

Бактерии рода *Achromobacter* – грамотрицательные, каталазоположительные, оксидазоположительные, неспорообразующие, неферментирующие, подвижные аэробные палочки, обычно обнаруживаемые в почве и воде. Способность к прикреплению и инвазии в клетки респираторного тракта обеспечиваются наличием жгутиков, которые являются факторами связывания с муцином, коллагеном и фибронектином [40]. Для этих бактерий, как и для *P. aeruginosa*, характерна способность формировать биопленки, а также наличие природной резистентности к нескольким классам антимикробных препаратов за счет экспрессии эффлюксных насосов, β -лактамаз и аминогликозид-модифицирующих ферментов. *A. xylosoxidans* – наиболее представленный вид, вызывающий 42% *Achromobacter* spp.-инфекций при МВ. Факторами риска хронической *A. xylosoxidans*-инфекции являются старческий возраст пациента и хроническая *P. aeruginosa*-инфекция. При этом отмечается двукратное увеличение вероятности риска смерти или трансплантации легких [41]. В настоящее время отсутствует стандартный протокол эрадикации *A. xylosoxidans* при хронической инфекции. В клинической практике используется ингаляционная терапия цефтазидимом, колистином или тобрамицином, а в последнее время – терапия цефидероколом, парентеральным препаратом нового поколения, созданным на основе конъюгированных молекул сидерофора и цефалоспорины [42].

Нетуберкулезные микобактерии

Нетуберкулезные микобактерии (НТМ) являются значимыми патогенами (до 20%) при инфекциях у пациентов с МВ. Эта группа включает в себя медленно растущие микобактерии, такие как *Mycobacterium avium* complex (MAC), и быстро растущие микобактерии, такие как *M. abscessus* complex (MABC). Диагностика НТМ у людей с МВ является сложной задачей, поскольку у большинства из них инфекция НТМ является транзиторной или вялотекущей, без признаков клинических проявлений. Лечение требует длительной многокомпонентной терапии, которая варьируется в зависимости от вида НТМ, характера резистентности к антимикробным препаратам и степени заболевания [43].

MAC включает в себя *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. chimaera* и др. Виды MAC ассоциированы с большинством инфек-

ций, вызванных микобактериями, у лиц с МВ в США. В 2016–2020 гг. было показано, что патоген характеризовался поликлональностью (18 генетических кластеров), что указывает на множественность путей заражения людей с МВ инфекциями МАС [44]. Несмотря на то, что *M. chimaera* является менее вирулентным видом по сравнению с *M. avium* и *M. intracellulare*, было зарегистрировано несколько случаев легочных инфекций, вызванных этим патогеном, у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, МВ, бронхоэктазами, злокачественными новообразованиями или иммуносупрессией [45]. Терапия МАС-инфекции включает в себя пероральный прием антибиотиков в течение 12–18 мес., дополненный внутривенным или аэрозольным амикацином в случае неэффективного первоначального лечения.

МABC – это группа новых, высокоустойчивых к антимикробным препаратам нетуберкулезных микобактерий. Это оппортунистический патоген, поражающий пациентов с хроническими заболеваниями легких, в первую очередь с МВ, или с иммуносупрессией. *M. abscessus* представляет растущую угрозу для уязвимых групп населения, особенно молодых пациентов с МВ – пациенты в возрасте до 24 лет признаны группой наибольшего риска заражения. На основании генотипирования идентифицированы подвиды *M. abscessus* subsp. *abscessus*, *M. abscessus* subsp. *massiliense* и *M. abscessus* subsp. *bolletii*. В 2016 г. описан доминирующий циркулирующий клон *M. abscessus* DCC1 у пациентов с МВ, который распространился по всему миру и несет ген устойчивости к макролидам *erm* [46]. Результаты тестирования на чувствительность *M. abscessus* к антимикробным препаратам показали, что 65,5% всех изолятов устойчивы как минимум к трем использованным антибиотикам. Исследователями Чешской Республики и Словакии опубликованы доказательства в исследовании потенциальной передачи *M. abscessus* между пациентами, как через прямой, так и через косвенный контакт [47]. В другом крупном исследовании в Германии, напротив, не было зарегистрировано внутрибольничной передачи *M. abscessus* от человека к человеку [48]. Лечение МABC-инфекции более сложное, чем лечение МАС, и требует длительной многокомпонентной внутривенной терапии в первые недели или месяцы с последующей длительной пероральной лекарственной терапией и часто распыляемыми аминогликозидами.

Таким образом, легочные инфекции НТМ стали значительной проблемой среди людей, живущих с МВ. По сравнению с другими сложными инфекционными синдромами, для лечения инфекций, вызванных НТМ у людей с МВ, отсутствует доказательная база по фармакокинетике и фармакодинамике антимикробных препаратов, что вынуждает лечащих врачей ориентироваться на руководства, разработанные для других форм заболеваний [49].

Анаэробы

Анаэробы – группа грамположительных и грамотрицательных организмов, которым для выживания требуется пониженное содержание кислорода. Они обычно колонизируют различные слизистые поверхности человеческого тела, включая верхние дыхательные пути, желудочно-кишечный тракт и женские половые пути. Они ассоциированы с инвазивными

гнойными инфекциями мозга, придаточных пазух носа, легких, печени и кровеносных сосудов. К факторам патогенности анаэробных микроорганизмов относят капсульный полисахарид, гемолизины, протеазы и липополисахариды. Потенциальная значимость анаэробов при МВ подтверждается тем, что относительное обилие анаэробных таксонов в образцах дыхательных путей людей с кистозным фиброзом доминировало во время легочных обострений [50, 51].

Повышенное содержание вязких секретов приводит к развитию тканевой гипоксии в респираторном тракте больных МВ. В биотопах пациентов создаются анаэробные условия, тканевая гипоксия создает условия для колонизации анаэробов на эпителии [52].

К наиболее распространенным представителям анаэробных бактерий, обнаруживаемых в дыхательных путях при МВ, относятся *Prevotella*, *Veillonella*, *Fusobacterium*, *Propionibacterium* и *Actinomyces* [53]. Однако роль анаэробов в заболевании легких при МВ остается спорной, поскольку у здоровых добровольцев в респираторном тракте выявляются анаэробы тех же родов, что и у больных МВ, хотя и в значительно меньших количествах. Анаэробы могут взаимодействовать с другими организмами, присутствующими в дыхательных путях при МВ, например, *Prevotella intermedia* играла опосредованную патогенную роль защищая своими β-лактамазами расширенного спектра *P. aeruginosa* от цефтазидима, что продемонстрировано *in vitro*. Факт усиления вирулентности *P. aeruginosa* описан также для анаэробного грамотрицательного микроорганизма *Veillonella parvula*, что продемонстрировано в экспериментах на животных при ко-инфекции этих двух микроорганизмов [54]. В другом исследовании, напротив, авторы делают вывод о положительной роли анаэробов для пациентов с МВ – их разнообразие обуславливает неострое мягкое протекание заболевания (*milder disease*), а снижение разнообразия анаэробов может играть роль в прогрессировании легочного заболевания МВ [55]. Дальнейшее исследование роли анаэробов в патогенезе кистозного фиброза позволит оценить целесообразность разработки антимикробных таргетных препаратов для лечения больных МВ.

Грибковые инфекции

Наиболее распространенными (78%) нитчатыми грибами, выделяемыми из дыхательных путей при МВ, являются виды рода *Aspergillus*. Часто это связано с бессимптомной колонизацией, но также может представлять собой аллергический бронхолегочный аспергиллез, который характеризуется симптомами, похожими на астму, положительным кожным тестом на *Aspergillus*, повышенным уровнем IgE в сыворотке и снижением функции легких [56]. Иногда *Aspergillus* могут вызывать бронхит, связанный с усилением воспаления легких. Хроническая инфекция *Aspergillus fumigatus* является независимым фактором риска обострения заболевания легких, часто отмечается ко-инфекция с *P. aeruginosa*.

Грибы рода *Scedosporium*, сапрофитные нитчатые грибы, гораздо реже встречаются у пациентов с МВ, но также могут вызывать серьезные инвазивные инфекции при иммунодефицитных состояниях, поражая легкие, кости, глаза, кровеносные сосуды и центральную нервную систему [57]. Из респираторных образцов больных МВ также могут быть выде-

лены *Exophiala (Wangiella) dermatitidis*, которые ассоциированы с ухудшением состояния пациентов с МВ.

Дрожжеподобные грибы рода *Candida* являются наиболее часто выделяемыми дрожжами из дыхательных путей больных МВ. Их распространенность достигает 80%, что неудивительно, учитывая, что они являются нормальными колонистами ротоглотки. Хроническая инфекция *Candida* spp. связана с худшими клиническими результатами пациентов с МВ [58].

Вирусные инфекции

Распространенность вирусных инфекций во время легочных обострений у лиц с МВ оценивается в пределах 13–60%, однако этот уровень может быть недооценен из-за недостаточной обследованности пациентов. Наиболее часто идентифицируемыми вирусами у пациентов с МВ являются респираторно-синцитиальный вирус (РСВ), человеческий риновирус, вирус гриппа типов А и В и вирус парагриппа, хотя были также описаны многие другие вирусы, включая человеческий метапневмовирус, пикорнавирус, коронавирусы, Коксаки и эховирус. Вирусные инфекции чаще выявляются у детей, кроме того, дети с МВ с чаще испытывают обострения, связанные с вирусными инфекциями, по сравнению с детьми без МВ. Повышенная тяжесть вирусных инфекций у лиц с МВ по сравнению с лицами, не страдающими МВ, связана с пониженным врожденным противовирусным ответом у первой популяции [59].

Особое значение при МВ имеет РСВ, так как он часто выделяется как от детей, так и от взрослых больных МВ и может вызывать тяжелые симптомы, включая риносинусит, кашель, лихорадку и острый средний отит, бронхолит, пневмонию и обострение хронического заболевания дыхательных путей. У детей с МВ чаще отмечаются госпитализации, связанные с РСВ, по сравнению со здоровыми детьми. Аналогично, инфекция вируса гриппа также связана со значительной заболеваемостью у детей с МВ. Потенциальный механизм обострений заболевания у лиц с МВ может быть обусловлен взаимодействием вирусов с бактериями в дыхательных путях, с последующим изменением состава микробного сообщества. Так, описаны случаи ассоциации РСВ-инфекции с повышенным образованием биопленки *P. aeruginosa* за счет нарушения регуляции гомеостаза железа в эпителии дыхательных путей при МВ. Другой пример – наиболее частая вирусно-бактериальная ко-инфекция у детей, вызванная риновирусом и *S. aureus* [60].

Заключение

Инфекции респираторного тракта у больных МВ – значительный фактор заболеваемости и смертности, даже в настоящее время, при наличии современной терапии основного заболевания, базирующейся на коррекции и/или усилении функции канала CFTR. Ведущими патогенами, вызывающими инфекционные обострения у пациентов с МВ, общепризнаны *P. aeruginosa* и представители комплекса *Burkholderia cepacia*, однако и представители других таксонов микроорганизмов могут оказывать клиническое воздействие на функцию легких и показатели смертности у лиц с МВ. Важную роль в раскрытии роли микробных сообществ и их взаимодействия в дыхательных путях при МВ играют дости-

жения в области молекулярных технологий. Научное и медицинское сообщество возлагает большие надежды на инновационные технологии в плане разработки новых стратегий борьбы с МВ и сопутствующими инфекциями.

Информация о финансировании

Работа выполнена в рамках отраслевой программы Роспотребнадзора.

Financial support

The work was carried out within the framework of the sectoral program of Rosпотребнадзор.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interest.

Литература / References

1. Shteinberg M, Haq IJ, Polineni D, Davies JC. Cystic fibrosis. Lancet. 2021;397(10290):2195–2211. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32542-3
2. Guo J, Garratt A, Hill A. Worldwide rates of diagnosis and effective treatment for cystic fibrosis. J Cyst Fibros. 2022;21(3):456–462. DOI: 10.1016/j.jcf.2022.01.009
3. Elborn JS. Cystic fibrosis. Lancet. 2016;19(11)388(10059):2519–2531. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00576-6
4. Hanssens LS, Duchateau J, Casimir GJ. CFTR protein: not just a chloride channel? Cells 2021;22(10):2844. DOI: 10.3390/cells10112844
5. Schäfer J, Griese M, Chandrasekaran R, Chotirmall SH, Hartl D. Pathogenesis, imaging and clinical characteristics of CF and non-CF bronchiectasis. BMC Pulm Med. 2018 May 22;18(1):79. DOI: 10.1186/s12890-018-0630-8
6. Boucher R. Muco-Obstructive Lung Diseases. N Engl J Med 2019;380(20):1941–1953. DOI: 10.1056/NEJMra1813799
7. Cabrini G, Rimessi A, Borgatti M, Lampronti I, Alessia Finotti A, Pinton P, et al. Role of cystic fibrosis bronchial epithelium in neutrophil chemotaxis. Front Immunol. 2020;8(4):11:1438. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01438
8. Ng H, Zhou Y, Song K, Hodges C, Drumm M, Wang G. Neutrophil-mediated phagocytic host defense defect in myeloid CFTR-inactivated mice. PLoS One. 2014;9(9):e106813. DOI: 10.1371/journal.pone.0106813
9. Alqasbi M. Therapeutic Interventions for *Pseudomonas Infections* in Cystic Fibrosis Patients: A Review of Phase IV Trials. J Clin Med. 2024 Oct 30;13(21):6530. DOI: 10.3390/jcm13216530
10. Yusen RD, Edwards LB, Dipchand AI, Goldfarb SB, Kucheryavaya AY, Levvey BJ, et al.; International Society for Heart and Lung Transplantation. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-third Adult Lung and Heart-Lung Transplant Report-2016; Focus Theme: Primary Diagnostic Indications for Transplant. J Heart Lung Transplant. 2016 Oct;35(10):1170–1184. DOI: 10.1016/j.healun.2016.09.001
11. Blanchard AC, Waters VJ. Opportunistic pathogens in cystic fibrosis: epidemiology and pathogenesis of lung infection. J Pediatric Infect Dis Soc. 2022;11(Suppl_2):S3–S12.
12. Bonyadi P, Saleh NT, Dehghani M, Yamini M, Amini K. Prevalence of antibiotic resistance of *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis infection: A systematic review and meta-analysis. Microb Pathog. 2022 Apr;165:105461. DOI: 10.1016/j.micpath.2022.105461
13. Fainardi V, Neglia C, Muscarà M, Spaggiari C, Tornesello M, Grandinetti R, et al. Multidrug-Resistant Bacteria in Children and Adolescents with Cystic Fibrosis. Children (Basel). 2022 Sep 1;9(9):1330. DOI: 10.3390/children9091330
14. Canning JS, Laucirica DR, Ling KM, Nicol MP, Stick SM, Kicic A. Phage therapy to treat cystic fibrosis *Burkholderia cepacia* complex lung infections: perspectives

- and challenges. *Front Microbiol.* 2024 Oct 18;15:1476041. DOI: 10.3389/fmicb.2024.1476041
15. Feigelman R, Kahlert CR, Baty F, Rassouli F, Kleiner RL, Kohler P, et al. Sputum DNA sequencing in cystic fibrosis: non-invasive access to the lung microbiome and to pathogen details. *Microbiome.* 2017 Feb 10;5(1):20. DOI: 10.1186/s40168-017-0234-1
16. de Almeida OGG, Capizzani CPDC, Tonani L, Grizante Barião PH, da Cunha AF, De Martinis ECP, et al. The Lung Microbiome of Three Young Brazilian Patients With Cystic Fibrosis Colonized by Fungi. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020 Nov 11;10:598938. DOI: 10.3389/fcimb.2020.598938
17. Nelson MT, Wolter DJ, Eng A, Weiss EJ, Vo AT, Brittnacher MJ, et al. Maintenance tobramycin primarily affects untargeted bacteria in the CF sputum microbiome. *Thorax.* 2020 Sep;75(9):780-790. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2019-214187
18. Ghuneim LJ, Raghuvanshi R, Neugebauer KA, Guziro DV, Christian MH, Schena B, et al. Complex and unexpected outcomes of antibiotic therapy against a polymicrobial infection. *ISME J.* 2022 Sep;16(9):2065-2075. DOI: 10.1038/s41396-022-01252-5
19. Kahl BC, Becker K, Löffler B. Clinical Significance and Pathogenesis of Staphylococcal Small Colony Variants in Persistent Infections. *Clin Microbiol Rev.* 2016 Apr;29(2):401-27. DOI: 10.1128/CMR.00069-15
20. Zobell JT, Epps KL, Young DC, Montague M, Olson J, Ampofo K, et al. Utilization of antibiotics for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2015 Jun;50(6):552-9. DOI: 10.1002/ppul.23132
21. Esposito S, Blasi F, Curtis N, Kaplan S, Lazzarotto T, Meschiari M, et al. New Antibiotics for *Staphylococcus aureus* Infection: An Update from the World Association of Infectious Diseases and Immunological Disorders (Waidid) and the Italian Society of Anti-Infective Therapy (SITA). *Antibiotics (Basel).* 2023 Apr 12;12(4):742. DOI: 10.3390/antibiotics12040742
22. Hewer SCL, Smyth AR, Brown M, Jones AP, Hickey H, Kenna D, et al.; TORPEDO-CF study group. Intravenous versus oral antibiotics for eradication of *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis (TORPEDO-CF): a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2020 Oct;8(10):975-986. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30331-3
23. Kidd TJ, Canton R, Ekkelenkamp M, Johansen HK, Gilligan P, LiPuma JJ, et al.; Antimicrobial Resistance in Cystic Fibrosis International Working Group. Defining antimicrobial resistance in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2018 Nov;17(6):696-704. DOI: 10.1016/j.jcf.2018.08.014
24. Beaudoin T, Lafayette S, Nguyen D, Rousseau S. Mucoid *Pseudomonas aeruginosa* caused by *mucA* mutations result in activation of TLR2 in addition to TLR5 in airway epithelial cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2012 Nov 9;428(1):150-4. DOI: 10.1016/j.bbrc.2012.10.030
25. Saliu F, Rizzo G, Bragonzi A, Cariani L, Cirillo DM, Colombo C, et al. Chronic infection by nontypeable *Haemophilus influenzae* fuels airway inflammation. *ERJ Open Res.* 2021 Mar 22;7(1):00614-2020. DOI: 10.1183/23120541.00614-2020
26. Xiao J, Su L, Huang S, Liu L, Ali K, Chen Z. Epidemic Trends and Biofilm Formation Mechanisms of *Haemophilus influenzae*: Insights into Clinical Implications and Prevention Strategies. *Infect Drug Resist.* 2023 Aug 16;16:5359-5373. DOI: 10.2147/IDR.S424468
27. Wahl B, O'Brien KL, Greenbaum A, Majumder A, Liu L, Chu Y, et al. Burden of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* type b disease in children in the era of conjugate vaccines: global, regional, and national estimates for 2000-15. *Lancet Glob Health.* 2018 Jul;6(7):e744-e757. DOI: 10.1016/S2214-109X(18)30247-X
28. Krisna MA, Alimsardjono L, Salsabila K, Vermasari N, Daningrat WOD, Kuntaman K, et al. Whole-genome sequencing of non-typeable *Haemophilus influenzae* isolated from a tertiary care hospital in Surabaya, Indonesia. *BMC Infect Dis.* 2024 Oct 3;24(1):1097. DOI: 10.1186/s12879-024-09826-8
29. Ebbing R, Robertson CF, Robinson PJ. *Haemophilus influenzae* and *Haemophilus parainfluenzae* in cystic fibrosis: 15 years experience. *J Med Microbiol Diagn.* 2015;S5(004).
30. Henriques-Normark B, Tuomanen EI. The pneumococcus: epidemiology, microbiology, and pathogenesis. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2013 Jul 1;3(7):a010215. DOI: 10.1101/cshperspect.a010215
31. Gramegna A, Aliberti S, Terranova L, Oriano M, Contarini M, Blasi F. Prevalence and serotyping of *S. pneumoniae* in a large vaccine-naïve cohort of adults with cystic fibrosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2021 Nov;40(11):2443-2446. DOI: 10.1007/s10096-021-04263-w
32. Ladores S, Bray LA, Brown J, Corcoran J, Jordan J, Buczek E. Retropharyngeal abscess in a post-lung transplant cystic fibrosis patient with prior cervical fusion: a case study. *BMC Pulm Med.* 2020 Aug 24;20(1):224. DOI: 10.1186/s12890-020-01269-6
33. Pimentel de Araujo F, D'Ambrosio F, Camilli R, Fiscarelli E, Di Bonaventura G, Baldassarri L, et al. Characterization of *Streptococcus pneumoniae* clones from paediatric patients with cystic fibrosis. *J Med Microbiol.* 2014 Dec;63(Pt 12):1704-1715. DOI: 10.1099/jmm.0.072199-0
34. Akkerman-Nijland AM, Rottier BL, Holstein J, Winter RLJ, Touw DJ, Akkerman OW, et al. Eradication of *Burkholderia cepacia* complex in cystic fibrosis patients with inhalation of amiloride and tobramycin combined with oral cotrimoxazole. *ERJ Open Res.* 2023 Jun 26;9(3):00055-2023. DOI: 10.1183/23120541.00055-2023
35. Ganesh PS, Vishnupriya S, Vadivelu J, Mariappan V, Vellasamy KM, Shankar EM. Intracellular survival and innate immune evasion of *Burkholderia cepacia*: Improved understanding of quorum sensing-controlled virulence factors, biofilm, and inhibitors. *Microbiol Immunol.* 2020 Feb;64(2):87-98. DOI: 10.1111/1348-0421.12762
36. Nye C, Duckers J, Dhillon R. Cefiderocol to manage chronic, multi-drug-resistant *Burkholderia cepacia* complex infection in a patient with cystic fibrosis: a case report. *Access Microbiol.* 2022 Oct 7;4(10):acmi000413. DOI: 10.1099/acmi.0.000413
37. Gutiérrez Santana JC, Coria Jiménez VR. *Burkholderia cepacia* complex in cystic fibrosis: critical gaps in diagnosis and therapy. *Ann Med.* 2024 Dec;56(1):2307503. DOI: 10.1080/07853890.2024.2307503
38. Amin R, Jahnke N, Waters V. Antibiotic treatment for *Stenotrophomonas maltophilia* in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Mar 18;3(3):CD009249. DOI: 10.1002/14651858.CD009249.pub5
39. Crossman LC, Gould VC, Dow JM, Vernikos GS, Okazaki A, Sebahia M, et al. The complete genome, comparative and functional analysis of *Stenotrophomonas maltophilia* reveals an organism heavily shielded by drug resistance determinants. *Genome Biol.* 2008 Apr 17;9(4):R74. DOI: 10.1186/gb-2008-9-4-r74
40. Filipic B, Malesevic M, Vasiljevic Z, Lukic J, Novovic K, Kojic M, et al. Uncovering Differences in Virulence Markers Associated with *Achromobacter* Species of CF and Non-CF Origin. *Front Cell Infect Microbiol.* 2017 May 29;7:224. DOI: 10.3389/fcimb.2017.00224
41. Somayaji R, Stanojevic S, Tullis DE, Stephenson AL, Ratjen F, Waters V. Clinical Outcomes Associated with *Achromobacter* Species Infection in Patients with Cystic Fibrosis. *Ann Am Thorac Soc.* 2017 Sep;14(9):1412-1418. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201701-0710C
42. Zhanel GG, Golden AR, Zelenitsky S, Wiebe K, Lawrence CK, Adam HJ, et al. Cefiderocol: A Siderophore Cephalosporin with Activity Against Carbapenem-Resistant and Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacilli. *Drugs.* 2019 Feb;79(3):271-289. DOI: 10.1007/s40265-019-1055-2
43. Martiniano SL, Nick JA, Daley CL. Nontuberculous Mycobacterial Infections in Cystic Fibrosis. *Clin Chest Med.* 2022 Dec;43(4):697-716. DOI: 10.1016/j.ccm.2022.06.010
44. Hasan NA, Davidson RM, Epperson LE, Kammlade SM, Beagle S, Levin AR, et al. Population Genomics and Inference of *Mycobacterium avium* Complex Clusters in Cystic Fibrosis Care Centers, United States. *Emerg Infect Dis.* 2021 Nov;27(11):2836-2846. DOI: 10.3201/eid2711.210124
45. Seminara MM, Visca D, Repossi AC, Spanevello A. *Mycobacterium chimaera*: a case report from Italy. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2024 Sep 13. DOI: 10.4081/monaldi.2024.2933

46. Yoshida M, Chien JY, Morimoto K, Kinjo T, Aono A, Murase Y, et al. Molecular Epidemiological Characteristics of *Mycobacterium abscessus* Complex Derived from Non-Cystic Fibrosis Patients in Japan and Taiwan. *Microbiol Spectr*. 2022 Jun 29;10(3):e0057122. DOI: 10.1128/spectrum.00571-22
47. Dohál M, Dvořáková V, Hromádková M, Pinková M, Amlerová J, Schwarz M, et al. High rate of macrolide resistance and closely genetically related *Mycobacterium abscessus* complex strains identified among both cystic fibrosis and non-cystic fibrosis patients within two countries. *Microbiol Spectr*. 2024 Oct 23;12(12):e0105624. DOI: 10.1128/spectrum.01056-24
48. Wetzstein N, Diricks M, Kohl TA, Wichelhaus TA, Andres S, Paulowski L, et al. Molecular Epidemiology of *Mycobacterium abscessus* Isolates Recovered from German Cystic Fibrosis Patients. *Microbiol Spectr*. 2022 Aug 31;10(4):e0171422. DOI: 10.1128/spectrum.01714-22
49. Burke A, Smith D, Coulter C, Bell SC, Thomson R, Roberts JA. Clinical Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Considerations in the Drug Treatment of Non-Tuberculous Mycobacteria in Cystic Fibrosis. *Clin Pharmacokinet*. 2021 Sep;60(9):1081-1102. DOI: 10.1007/s40262-021-01010-4
50. Carmody LA, Caverly LJ, Foster BK, Rogers MAM, Kalikin LM, Simon RH, et al. Fluctuations in airway bacterial communities associated with clinical states and disease stages in cystic fibrosis. *PLoS One*. 2018 Mar 9;13(3):e0194060. DOI: 10.1371/journal.pone.0194060
51. Layeghifard M, Li H, Wang PW, Donaldson SL, Coburn B, Clark ST, et al. Microbiome networks and change-point analysis reveal key community changes associated with cystic fibrosis pulmonary exacerbations. *NPJ Biofilms Microbiomes*. 2019 Jan 21;5(1):4. DOI: 10.1038/s41522-018-0077-y
52. Ribeiro CMP, Higgs MG, Muhlebach MS, Wolfgang MC, Borgatti M, Lampronti I, et al. Revisiting Host-Pathogen Interactions in Cystic Fibrosis Lungs in the Era of CFTR Modulators. *Int J Mol Sci*. 2023 Mar 5;24(5):5010. DOI: 10.3390/ijms24055010
53. Muhlebach MS, Hatch JE, Einarsson GG, McGrath SJ, Gilpin DF, Lavelle G, et al. Anaerobic bacteria cultured from cystic fibrosis airways correlate to milder disease: a multisite study. *Eur Respir J*. 2018 Jul 11;52(1):1800242. DOI: 10.1183/13993003.00242-2018
54. Pustelny C, Komor U, Pawar V, Lorenz A, Bielecka A, Moter A, et al. Contribution of *Veillonella parvula* to *Pseudomonas aeruginosa*-mediated pathogenicity in a murine tumor model system. *Infect Immun*. 2015 Jan;83(1):417-29. DOI: 10.1128/IAI.02234-14
55. Zemanick ET, Harris JK, Wagner BD, Robertson CE, Sagel SD, Stevens MJ, et al. Inflammation and airway microbiota during cystic fibrosis pulmonary exacerbations. *PLoS One*. 2013 Apr 30;8(4):e62917. DOI: 10.1371/journal.pone.0062917
56. Amin R, Dupuis A, Aaron SD, Ratjen F. The effect of chronic infection with *Aspergillus fumigatus* on lung function and hospitalization in patients with cystic fibrosis. *Chest*. 2010 Jan;137(1):171-6. DOI: 10.1378/chest.09-1103
57. Rodriguez-Tudela JL, Berenguer J, Guarro J, Kantarcioglu AS, Horre R, de Hoog GS, et al. Epidemiology and outcome of *Scedosporium prolificans* infection, a review of 162 cases. *Med Mycol*. 2009 Jun;47(4):359-70. DOI: 10.1080/13693780802524506
58. Chotirmall SH, O'Donoghue E, Bennett K, Gunaratnam C, O'Neill SJ, McElvaney NG. Sputum *Candida albicans* presages FEV₁ decline and hospital-treated exacerbations in cystic fibrosis. *Chest*. 2010 Nov;138(5):1186-95. DOI: 10.1378/chest.09-2996
59. Flight WG, Bright-Thomas RJ, Tilston P, Mutton KJ, Guiver M, Morris J, et al. Incidence and clinical impact of respiratory viruses in adults with cystic fibrosis. *Thorax*. 2014 Mar;69(3):247-53. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2013-204000
60. Miró-Cañís S, Capilla-Rubio S, Marzo-Checa L, Fontanals-Aymerich D, Sanfeliu-Sala I, Espasa-Soley M, et al. Multiplex PCR reveals that viruses are more frequent than bacteria in children with cystic fibrosis. *J Clin Virol*. 2017 Jan;86:1-4. DOI: 10.1016/j.jcv.2016.11.004

Информация о соавторах:

Пославская Евгения Евгеньевна, младший научный сотрудник отдела коллекционных культур ФБУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии» Роспотребнадзора

Сухаричева Наталья Алексеевна, младший научный сотрудник отдела коллекционных культур ФБУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии» Роспотребнадзора

Кагазеев Резуан Уматиевич, аспирант лаборатории муковисцидоза ФГБУ «НИИ пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России

Лебедева Анастасия Юрьевна, младший научный сотрудник отдела коллекционных культур ФБУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии» Роспотребнадзора

Красовский Станислав Александрович, старший научный сотрудник, исполняющий обязанности заведующего лабораторией муковисцидоза ФГБУ «НИИ пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России

Information about co-authors:

Eugenia E. Poslavskaya, Junior Researcher, Department of Culture Collections, State Research Center for Applied Microbiology and Biotechnology of Rosпотребнадзор

Natalia A. Sukharicheva, Junior Researcher, Department of Culture Collections, State Research Center for Applied Microbiology and Biotechnology of Rosпотребнадзор

Rezuan U. Kagazeev, postgraduate student of the cystic fibrosis laboratory of the Federal State Budgetary Institution "Research Institute of Pulmonology" of the Federal Medical and Biological Agency of Russia

Anastasia Yu. Lebedeva, Junior Researcher, Department of Culture Collections, State Research Center for Applied Microbiology and Biotechnology of Rosпотребнадзор

Stanislav A. Krasovsky, Senior Researcher, Acting Head of the Cystic Fibrosis Laboratory of the Federal State Budgetary Institution "Research Institute of Pulmonology" of the Federal Medical and Biological Agency of Russia

НОВОСТИ НАУКИ

Технология CRISPR-Cas: баланс эффективности и безопасности

Ингибитор ДНК-ПКCs AZD7648 усиливает эффективность гомологически-направленной репарации CRISPR-Cas9 с потенциалом клинической полезности, но его возможные целевые последствия неизвестны. Мы обнаружили, что редактирование генома с помощью AZD7648 вызывает частые делеции в масштабе килобаз и мегабаз, потерю плеч хромосом и транслокации. Эти крупномасштабные хромосомные изменения ускользают от обнаружения с помощью типичных анализов редактирования генома, что побуждает к осторожности при использовании AZD7648 и усиливает необходимость исследования нескольких типов потенциальных результатов редактирования.

Cullot G, Aird EJ, Schlapanzky MF, Yeh CD, van de Venn L, Vykhlyantseva I, et al. Genome editing with the HDR-enhancing DNA-PCs inhibitor AZD7648 causes large-scale genomic alterations. *Nat Biotechnol*. 2024 Nov 27. DOI: 10.1038/s41587-024-02488-6