

Распространенность резистентных к антимикробным препаратам штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, выделенных от пациентов с муковисцидозом

А.В. Лямин, М.О. Золотов[✉], m.o.zolotov@gmail.com, О.В. Кондратенко, Е.А. Максимова, Д.Д. Исмагуллин, П.В. Бочкарева
Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89

Резюме

Введение. Нарушение эвакуации мокроты у больных муковисцидозом (МВ) приводит к персистенции микроорганизмов. Наиболее часто из мокроты у пациентов с МВ выделяют следующие микроорганизмы: *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia complex* и др. Для терапии инфекций, вызванных синегнойной палочкой, применяют следующие группы антибиотиков: аминогликозиды, карбапенемы, полимиксины, цефалоспорины, фторхинолоны, ингибиторзащищенные пенициллины и фосфомицин.

Цель. Определить устойчивость к антимикробным препаратам синегнойной палочки, выделенной из различных локусов от больных МВ.

Материалы и методы. Был проведен анализ 87 результатов микробиологического исследования мокроты, биоматериала со слизистой оболочки задней стенки глотки и носа.

Результаты и обсуждение. У 4,6% обследованных взятие биоматериала проводилось со слизистой оболочки носа, у 35,6% – со слизистой оболочки задней стенки глотки, у 59,8% выполняли исследование мокроты. Наименьший уровень резистентности был зарегистрирован у штаммов, выделенных из полости носа. У микроорганизмов, высеянных с задней стенки глотки, был зарегистрирован более высокий уровень устойчивости к антибиотикам. Данные чувствительности изолятов из мокроты были схожи с результатами микробиологического исследования мазка с задней стенки глотки. Наибольший уровень резистентности зарегистрирован к аминогликозидам (19,3%) и карбапенемам (14,8%). Также 12,5% изолятов синегнойной палочки были устойчивы к колистиметату натрия, 10,2% – к фторхинолонам. Самый низкий уровень нечувствительности был выявлен к цефалоспорином (5,7%) и защищенным бета-лактамам (4,5%). Обращает внимание растущая резистентность к колистиметату натрия (12,5%), в проведенных ранее клинических испытаниях устойчивость к нему не превышала 1,4%. Выявленная тенденция к снижению чувствительности, на наш взгляд, связана с большей частотой применения антибиотика и его качеством.

Заключение. Хроническая синегнойная инфекция у больных МВ способствует более тяжелому течению заболевания и повышает риск развития осложнений.

Ключевые слова: муковисцидоз, синегнойная палочка, резистентность, антибиотик, колистин

Для цитирования: Лямин АВ, Золотов МО, Кондратенко ОВ, Максимова ЕА, Исмагуллин ДД, Бочкарева ПВ.

Распространенность резистентных к антимикробным препаратам штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, выделенных от пациентов с муковисцидозом. *Медицинский совет*. 2023;17(20):114–120. <https://doi.org/10.21518/ms2023-346>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Prevalence of antimicrobial-resistant *Pseudomonas aeruginosa* strains isolated from patients with cystic fibrosis

Artem V. Lyamin, Maxim O. Zolotov[✉], m.o.zolotov@gmail.com, Olga V. Kondratenko, Elena A. Maksimova, Danir D. Ismatullin, Polina V. Bochkareva

Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia

Abstract

Introduction. Violation of sputum evacuation in patients with cystic fibrosis leads to the persistence of microorganisms. Most often, the microorganisms are isolated from sputum in patients with cystic fibrosis: *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia complex*, etc. For the treatment of infections caused by *P. aeruginosa*, the following groups of antibiotics are used: aminoglycosides, carbapenems, polymyxins, cephalosporins, fluoroquinolones, inhibitor-protected penicillins and fosfomycin.

Aim. To the study is to determine antimicrobial resistance in *P. aeruginosa* isolated from patients with cystic fibrosis.

Materials and methods. An analysis of 87 results of sputum, biomaterial from the posterior wall of the pharynx and nose was made.

Results and discussion. Biomaterial was taken from the nasal in 4.6% cases, from the posterior pharyngeal wall in 35.6% and sputum in 59.8%. The lowest level of resistance was registered in strains isolated from the nasal cavity. Microorganisms isolated from the posterior pharyngeal wall showed a higher level of antibiotic resistance. The sensitivity data of sputum isolates were similar to the results from the posterior pharyngeal wall. The highest level of resistance was obtained to aminoglyco-

sides (19.3%) and carbapenems (14.8%). In addition, 12.5% of *P. aeruginosa* isolates were resistant to sodium colistimethate, 10.2% to fluoroquinolones. The lowest level of insensitivity was found to cephalosporins (5.7%) and protected beta-lactams (4.5%). The revealed trend of decreasing sensitivity, in our opinion, is associated with a greater frequency of antibiotic use. **Conclusion.** Chronic *P. aeruginosa* infection in patients with CF contributes to a more severe course of the disease and increases the risk of complications.

Keywords: cystic fibrosis, *Pseudomonas aeruginosa*, resistance, antibiotic, colistin

For citation: Lyamin AV, Zolotov MO, Kondratenko OV, Maksimova EA, Ismatullin DD, Bochkareva PV. Prevalence of antimicrobial-resistant *Pseudomonas aeruginosa* strains isolated from patients with cystic fibrosis. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(20):114–120. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-346>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Муковисцидоз (МВ) – генетическое заболевание, передающееся по аутосомно-рецессивному типу, характеризующееся поражением желез внешней секреции, а также жизненно важных органов и систем [1]. Мутации гена *CFTR* приводят к синтезу дефектного белка – трансмембранного регулятора проводимости МВ, который является хлоридным каналом и регулирует транспорт ионов в клетку. Трансмембранный регулятор МВ расположен на апикальной поверхности мембраны эпителиальных клеток протоков желез внешней секреции (слюнных, поджелудочной железы), околоносовых пазух, бронхов, кишечника и др. Нарушение проницаемости для ионов хлора увеличивает вязкость продуцируемого секрета, что препятствует его эвакуации и обуславливает развитие хронического воспаления [2].

Проявления МВ характеризуются поражением легких, синуситами, экзокринной недостаточностью функции поджелудочной железы, которая приводит к синдрому мальабсорбции, гипотрофии, билиарному циррозу и сахарному диабету [3]. Нарушение эвакуации мокроты приводит к персистенции микроорганизмов, развитию хронического инфекционного воспаления, прогрессирующей обструкции мелких дыхательных путей и бронхоэктазам. В околоносовых пазухах также возникает обструкция соустьев вязким секретом, что способствует колонизации слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух патологической микрофлорой [4], что также повышает риск инфицирования нижних дыхательных путей.

Наиболее часто у пациентов с МВ из мокроты выделяют следующие микроорганизмы: *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia complex* и др. [5, 6]. При этом популяция основных возбудителей хронической инфекции легких меняется на протяжении жизни пациента [7]. Если в начале заболевания высевается *S. aureus*, то со временем доминирует *P. aeruginosa*. Одной из причин этого является микрорезволюция возбудителя, которая возникает в результате приобретения микроорганизмами мобильных генетических элементов и изменчивости хромосомных генов [8]. Также возможна смена штамма внутри одного вида, когда один изолят генетически и фенотипически отличается от предшественника.

P. aeruginosa – неферментирующая грамотрицательная бактерия, которая устойчива к широкому спектру

антибактериальных препаратов и не требовательна к условиям культивирования [9]. Синегнойная палочка имеет различные факторы патогенности. Так, липополисахариды наружной мембраны являются эндотоксином, которой провоцирует симптомы интоксикации, возникающие при разрушении клеточной стенки. Также липополисахарид стимулирует синтез активных форм кислорода и муцина, что приводит к более тяжелому течению МВ [10]. Кроме того, *P. aeruginosa* образует биопленки, которые провоцируют развитие устойчивости к антибиотикам, дезинфицирующим средствам и факторам иммунной системы [11]. За счет жгутиков и пилей IV типа микроорганизм может осуществлять хемотаксис и прикрепляться к эпителию дыхательных путей [12].

P. aeruginosa обладает пятью секреторными системами, которые выделяют широкий спектр токсинов и гидролитических ферментов для повреждения клеток и тканей хозяина, наиболее важная из которых – секреторная система 3-го типа – используется для повреждения иммунной системы [13]. Для удовлетворения потребности в железе микроорганизм синтезирует сидерофор пиовердин, который захватывает ионы железа из окружающей среды и доставляет их в клетку [14].

Чувство кворума (Quorum Sensing – QS) имеет решающее значение для обеспечения межклеточной коммуникации и адаптации к изменениям окружающей среды, особенно в биопленке. *P. aeruginosa* имеет четыре системы QS (Las, Rhl, Pqs и Iqs), которые иерархически связаны между собой. Это позволяет адаптироваться и быстро реагировать на внешние раздражители, что обеспечивает устойчивость к воздействию факторов окружающей среды [15].

Несмотря на выраженную воспалительную реакцию, которую вызывает синегнойная палочка, микроорганизму удается длительно персистировать в дыхательных путях у больных МВ [16]. Повышенная вязкость секрета дыхательных путей одновременно с неспособностью ресничек эффективно эвакуировать слизь приводит к хронической синегнойной инфекции. Кроме того, штаммы *P. aeruginosa* способны изменять фенотипические свойства, что обеспечивает долгосрочную колонизацию и возникновение резистентных инфекций. Так, микроорганизм теряет жгутики, снижает интенсивность метаболических процессов, увеличивает число пилей на поверхности клетки, активно продуцирует полисахариды и демонстрирует повышенную способность

к образованию биопленок [17]. Полученные от пациентов с хроническими инфекциями изоляты часто демонстрируют снижение бактериальной иммуногенности [18].

Для терапии инфекций, вызванных синегнойной палочкой, применяют следующие группы антибиотиков:

- аминогликозиды (гентамицин, тобрамицин, амикацин);
- карбапенемы (имипенем, меропенем, дорипенем);
- монобактамы (азтреонам);
- полимиксины (полимиксин В, колистиметат натрия);
- цефалоспорины (цефтазидим, цефепим, цефтолозан + тазобактам);
- фторхинолоны (ципрофлоксацин, левофлоксацин);
- ингибиторозащищенные антисинегнойные пенициллины (пиперациллин + тазобактам, тикарциллин + клавуланат);
- фосфомицин [19].

При этом *P. aeruginosa* имеет природную устойчивость к аминопенициллинам, большинству цефалоспоринов, тетрациклинам, глицилциклинам и эртапенему. Резистентность к бета-лактамам достигается за счет снижения проницаемости клеточной стенки, эффлюкса антибиотика или продукции металло-бета-лактамаз, которые разрушают практически все бета-лактамы (кроме азтреонама).

В Российской Федерации было проведено несколько исследований чувствительности *P. aeruginosa* к антибиотикам. В многоцентровом исследовании «МАРАФОН 2015–2016», в котором проводилось определение чувствительности госпитальных штаммов, был продемонстрирован высокий уровень устойчивости к антисинегнойным цефалоспорином (более 50%) [20]. Устойчивость к цефтазидиму + авибаكتаму составила 41,6%. У 41,5% выявлена нечувствительность к азтреонаму. Резистентными к имипенему были 67,5% изолятов, к меропенему – 55,5%, а к ципрофлоксацину – 63,3%. Устойчивость к аминогликозидам (гентамицину, тобрамицину и амикацину) обнаружена у 47,7–56,3% штаммов. Высокую активность проявляли полимиксины: доля резистентных изолятов к колистиметату натрия составила 1,4%. Продуценты металло-бета-лактамаз проявляли высокую устойчивость ко всем антибиотикам, кроме азтреонама (49%) и полимиксинов (0%).

Также было проведено исследование чувствительности *P. aeruginosa*, выделенных из мокроты больных МВ [21]. За период с 2000 по 2015 г. не было выделено ни одного изолята, устойчивого к колистиметату натрия или полимиксину В. Наименьшая чувствительность отмечена для цефепима (45,2–59,3%), гентамицина (46,0–58,0%) и левофлоксацина (51,1–64,9%). Меропенем был активен в отношении 65,1–82,0% выделенных штаммов. Авторы исследования делают вывод, что наиболее активными антисинегнойными антибиотиками являются колистиметат натрия, карбапенемы (имипенем и меропенем), пиперациллин + тазобактам, цефтазидим, тобрамицины, ципрофлоксацин.

Таким образом, *P. aeruginosa* способна длительно персистировать у больных МВ, что приводит к ухудшению течения заболевания, а широкая распространенность резистентных штаммов вызывает большие сложности в лечении данной группы пациентов.

Цель – определить устойчивость к антимикробным препаратам синегнойной палочки, выделенной из различных локусов от больных МВ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Был проведен анализ 87 результатов микробиологического исследования мокроты, биоматериала со слизистой оболочки задней стенки глотки и носа. Образцы были получены из 24 регионов Российской Федерации и Республики Казахстан. Взятие материала проводили в соответствии с МУ 4.2.2039-05 «Техника сбора и транспортирования биоматериалов в микробиологические лаборатории» (2005). Посев биоматериала проводили на следующие питательные среды: среда Сабуро (HiMedia, Индия), универсальные хромогенные среды (HiMedia, Индия). Для *P. aeruginosa* применяли 5% кровяной агар (HiMedia, Индия), шоколадный агар (HiMedia, Индия) [22]. Культивирование микроорганизмов проводили на питательных средах в CO₂-инкубаторе MCO-18AC (Sanyo Electric Co., Ltd, Япония). Идентификация выделенных штаммов велась методом MALDI-ToF масс-спектрометрии на приборе Microflex LT (Bruker Daltonik GmbH, Германия). Всего было идентифицировано 282 штамма микроорганизмов.

Чувствительность выделенных штаммов к антибиотикам проводили диско-диффузионным методом в соответствии с клиническими рекомендациями [23]. В исследовании использовались коммерческие диски (BioRad Laboratories, Inc., США). При изучении антибиотикорезистентности исследуемые штаммы засеивали на агар Мюллера – Хинтона (BioRad Laboratories, Inc., Франция), определение размера зоны задержки роста микроорганизма проводилось с помощью штангенциркуля. В зависимости от размера зоны ингибиции, согласно клиническим рекомендациям, культуры были разделены на чувствительные, умеренно резистентные и резистентные. Определялась чувствительность к следующим антибиотикам: цефалоспорины (цефтазидим, цефепим), ингибиторозащищенные бета-лактамы (пиперациллин + тазобактам, цефтазидим + авибактан), карбапенемы (имипенем, меропенем), аминогликозиды (гентамицин, тобрамицин), фторхинолоны (ципрофлоксацин, левофлоксацин), полимиксины (колистиметат натрия).

Определение минимальной подавляющей концентрации колистиметата натрия проводили методом разведения в бульоне с помощью стандартных дисков с антибиотиком (BioRad Laboratories, Inc., США) [24]. В предварительно подготовленные пробирки, содержащие бульон Мюллера – Хинтона (BioRad Laboratories, Inc., Франция), погружали 1, 2 или 4 диска (концентрация антибиотика 1, 2, 4 мг/л соответственно). Также использовалась контрольная пробирка, не содержащая антибиотик. Далее в пробирки добавляли микробную суспензию *P. aeruginosa*. В качестве контроля использовались штаммы *Escherichia coli*, чувствительный к колистиметату натрия, и *Proteus mirabilis*, резистентный к колистиметату натрия. Первая пробирка с видимым отсутствием роста определялась как минимальная подавляющая концентрация.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У 4,6% обследованных взятие биоматериала проводилось со слизистой оболочки носа, у 35,6% – со слизистой оболочки задней стенки глотки, у 59,8% выполняли исследование мокроты.

Из 87 образцов биоматериала, в которых была выделена синегнойная палочка, только в 10 (11,5%) была выделена монокультура *P. aeruginosa* (рис. 1). В 54,0% проб в качестве сопутствующей микрофлоры были выделены стрептококки (*S. mitis*, *S. oralis*, *S. parasanguinis*, *S. pseudoparasanguinis*, *S. salivarius*, *S. vestibularis*). У 33,3% обследованных были выделены грибы рода *Candida* (*C. albicans*, *C. dubliniensis*, *C. parapsilosis*). Золотистый стафилококк был высеян из 32,2% образцов, энтеробактерии (*Citrobacter koseri*, *Enterobacter asburiae*, *Enterobacter cloacae*, *E. coli*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pantoea agglomerans*, *Pantoea dispersa*, *Pantoea septica*, *Serratia liquefaciens*, *Serratia nematodiphila*, *Serratia ureilytica*) – из 25,3%, *Acinetobacter* spp. (*A. baumannii*, *A. bereziniae*, *A. junii*, *A. lactucae*, *A. pittii*) – из 8,1%. Такие микроорганизмы, как *Achromobacter xylosoxidans*, *Aspergillus* spp., *B. cepacia*, *Chryseobacterium* spp., *Haemophilus influenzae*, *Nocardia farcinica*, *Rothia mucilaginosa*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus warneri*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Streptococcus agalactiae*, пневмококк, были выделены в единичных случаях.

Наименьший уровень резистентности был зарегистрирован у штаммов, выделенных из полости носа (рис. 2). Только 1 изолят был устойчив к колистиметату натрия. К другим группам антибактериальных препаратов *P. aeruginosa* была чувствительна.

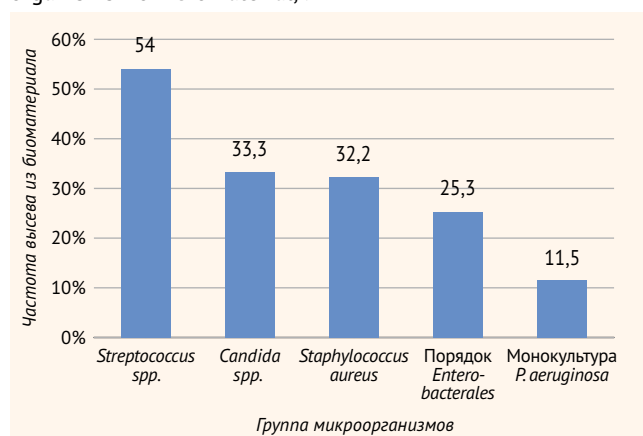
У микроорганизмов, высеянных с задней стенки глотки, был зарегистрирован более высокий уровень устойчивости к антибиотикам (рис. 3). Наибольшая чувствительность обнаружена к защищенным бета-лактамам и цефалоспорином (93,5%). К колистиметату натрия были устойчивы 12,9% микроорганизмов, к фторхинолонам и аминогликозидам – 19,4%. Наибольший уровень резистентности выявлен к карбапенемам (25,8%).

Данные о чувствительности к антибиотикам, полученные при анализе изолятов из мокроты, были схожи с результатами микробиологического исследования мазка с задней стенки глотки (рис. 4). Наиболее высокий уровень чувствительности отмечен к защищенным бета-лактамам, колистиметату натрия, фторхинолонам и цефалоспорином. Резистентность к карбапенемам составила 9,6%. Наибольший уровень резистентности был выявлен к препаратам из группы аминогликозидов.

При анализе результатов чувствительности *P. aeruginosa* к антибиотикам независимо от локуса обнаружения были получены следующие результаты (рис. 5). Наибольший уровень резистентности зарегистрирован к аминогликозидам (19,3%) и карбапенемам (14,8%). Также 12,5% изолятов синегнойной палочки были устойчивы к колистиметату натрия, к фторхинолонам – 10,2%. Самый низкий уровень нечувствительности был выявлен к цефалоспорином (5,7%) и защищенным бета-лактамам (4,5%).

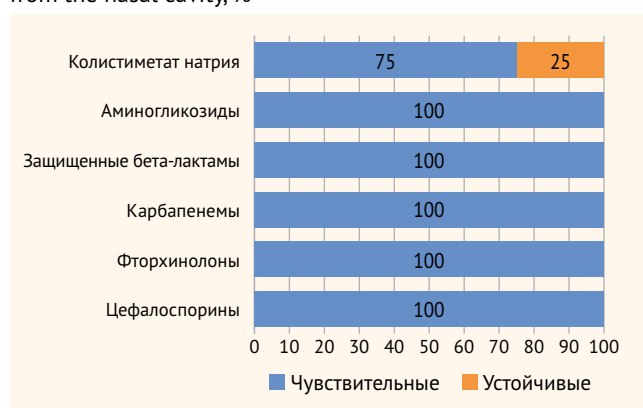
● **Рисунок 1.** Частота высева различных групп микроорганизмов из биоматериала, %

● **Figure 1.** Frequency of seeding of different groups of microorganisms from biomaterial, %



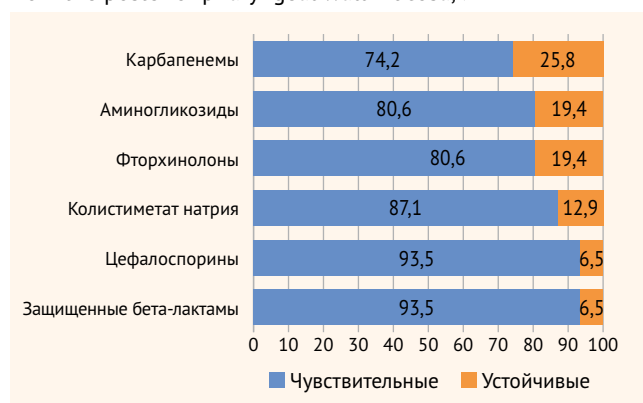
● **Рисунок 2.** Чувствительность изолятов синегнойной палочки, выделенной из полости носа, %

● **Figure 2.** Susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* isolates from the nasal cavity, %



● **Рисунок 3.** Чувствительность изолятов синегнойной палочки, выделенных со слизистой оболочки задней стенки глотки, %

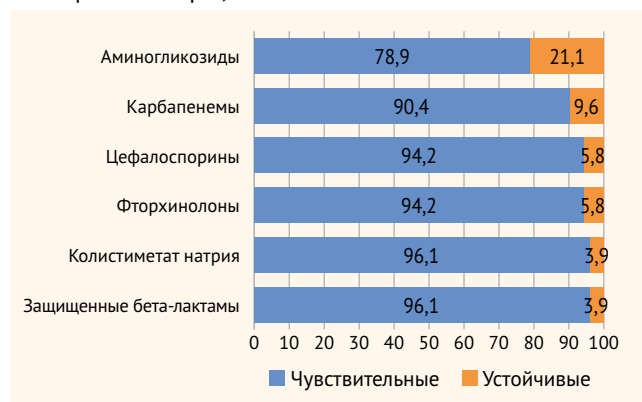
● **Figure 3.** Susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* isolates from the posterior pharyngeal wall mucosa, %



Обращает на себя внимание, что ко всем исследуемым группам антибиотиков были чувствительны 75,0% изолятов *P. aeruginosa*, выделенных из полости носа, 64,5% микроорганизмов, высеянных с задней стенки глотки, и 76,9% штаммов из мокроты.

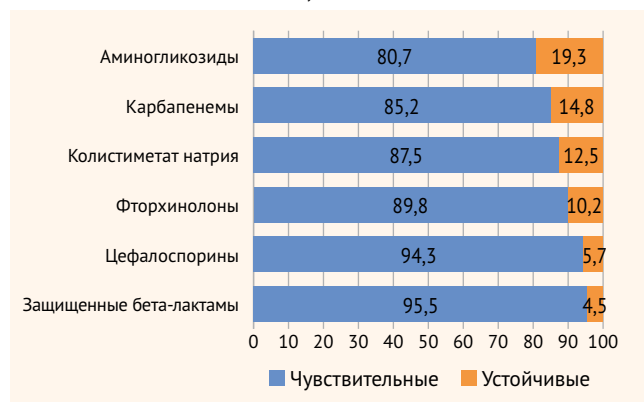
● **Рисунок 4.** Чувствительность изолятов синегнойной палочки, выделенных из мокроты, %

● **Figure 4.** Susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* isolates from sputum sample, %



● **Рисунок 5.** Чувствительность изолятов синегнойной палочки к разным группам антибиотиков, %

● **Figure 5.** Susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* isolates to different antibiotic classes, %



ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, полученные нами данные подтверждают высокую частоту распространения *P. aeruginosa* у больных МВ [5]. При этом монокультуры высевались только в 11,5% случаев, также в мокроте наиболее часто обнаруживались оральные стрептококки, грибы рода *Candida*, золотистый стафилококк и энтеробактерии. Микст-инфекция может способствовать передаче плазмид между микроорганизмами и расширению спектра антибиотикорезистентности.

Представленные результаты чувствительности *P. aeruginosa* отличаются от данных литературы [20, 21]. Выявлен низкий уровень устойчивости к противосинегнойным цефалоспорином и ингибитор-защищенным пенициллинам. Резистентность к фторхинолонам и карбапенемам варьировала и составила 10,2 и 14,8% соответственно, что также ниже, чем в представленных исследованиях.

Отмечается растущая резистентность к колистиметату натрия (12,5%). В проведенных ранее клинических испытаниях устойчивость к нему не превышала 1,4%. Выявленная тенденция к снижению чувствительности, на наш взгляд, связана с большей частотой применения антибиотика.

При этом чувствительность изолятов, высеянных с задней стенки глотки, была ниже, чем у микроорганизмов из мокроты. Учитывая высокий риск миграции синегнойной палочки со слизистой оболочки верхних дыхательных путей в легкие, необходимо проводить санацию полости носа, околоносовых пазух и зева.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, резистентные к антибиотикам микроорганизмы чаще обнаруживались на задней стенке глотки и в мокроте больных МВ. При этом был выявлен наибольший уровень чувствительности выделенных штаммов к защищенным бета-лактамам и цефалоспорином.

Учитывая формирование устойчивости к различным группам препаратов, для эффективной элиминации патогена необходимо регулярное определение чувствительности *P. aeruginosa* к антибактериальным препаратам, проведение микробиологического мониторинга у пациентов.

Поступила / Received 10.08.2023
Поступила после рецензирования / Revised 13.09.2023
Принята в печать / Accepted 18.09.2023

Список литературы / References

- Баранов АА, Намазова-Баранова ЛС, Куцев СИ, Авдеев СН, Полевиченко ЕВ, Белевский АС и др. Кистозный фиброз (муковисцидоз): клинические рекомендации. М.; 2021. 225 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/372_2.
- Евстратов АА, Черемисин АЕ, Аббазов РР, Сабирова ДР. Муковисцидоз – многогранная проблема. Обзор литературы и клинические примеры. *Практическая медицина*. 2019;17(6-1):11–14. <https://doi.org/10.32000/2072-1757-2019-6-11-14>.
Evstratov AA, Cheremisin AE, Abbazov RR, Sabirova DR. Cystic fibrosis as a multisided problem. Literature review and clinical examples. *Practical Medicine*. 2019;17(6-1):11–14. (In Russ.) <https://doi.org/10.32000/2072-1757-2019-6-11-14>.
- Dickinson KM, Collaco JM. Cystic Fibrosis. *Pediatr Rev*. 2021;42(2):55–67. <https://doi.org/10.1542/pir.2019-0212>.
- Кондратьева ЕИ, Амелина ЕЛ, Чернуха МЮ, Шерман ВД, Красовский СА, Каширская НЮ и др. Обзор клинических рекомендаций «Кистозный фиброз (муковисцидоз)» (2020). *Пульмонология*. 2021;31(2):135–146. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-2-135-146>.
Kondratyeva EI, Amelina EL, Chernukha MYu, Sherman VD, Krasovskiy SA, Kashirskaya NYu et al. Review of clinical guidelines "Cystic fibrosis", 2020. *Pulmonologiya*. 2021;31(2):135–146. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-2-135-146>.
- Баранов АА, Намазова-Баранова ЛС, Куцев СИ, Авдеев СН, Полевиченко ЕВ, Белевский АС и др. Современные подходы к ведению детей с муковисцидозом. *Педиатрическая фармакология*. 2022;19(2):153–195. <https://doi.org/10.15690/pf.v19i2.2417>.
Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Kutsev SI, Avdeev SN, Polevichenko EV, Belevskiy AS et al. Modern approaches in management of children with cystic fibrosis. *Pediatric Pharmacology*. 2022;19(2):153–195. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/pf.v19i2.2417>.
- Кондратьева ЕИ, Воронкова АЮ, Каширская НЮ, Красовский СА, Старинова МА, Амелина ЕЛ и др. Российский регистр пациентов с муковисцидозом: уроки и перспективы. *Пульмонология*. 2023;33(2):171–181. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2023-33-2-171-181>.
Kondratyeva EI, Voronkova AYU, Kashirskaya NYU, Krasovskiy SA, Starinova MA, Amelina EL et al. Russian registry of patients with cystic fibrosis: lessons and perspectives. *Pulmonologiya*. 2023;33(2):171–181. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2023-33-2-171-181>.
- Яшин СС, Юнусова ЮР, Исакова НВ, Сердобольская ЮВ. Кистозный фиброз (муковисцидоз). *Современные проблемы науки и образования*. 2022;(5). <https://doi.org/10.17513/spno.32008>.
Yashin SS, Yunusova YuR, Isakova NV, Serdobolskaya YuV. Cystic fibrosis. *Modern Problems of Science and Education*. 2022;(5). (In Russ.) <https://doi.org/10.17513/spno.32008>.

8. Шагинян ИА, Аветисян ЛР, Чернуха МЮ, Сиянова ЕА, Бурмистров ЕМ, Воронкова АЮ и др. Эпидемиологическая значимость молекулярной изменчивости генома изолятов *Pseudomonas aeruginosa*, вызывающих хроническую инфекцию легких у больных муковисцидозом. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2019;21(4):340–351. <https://doi.org/10.36488/cmasc.2019.4.340-351>. Shaginyan IA, Avetisyan LR, Chernukha MYu, Siyanova EA, Burmistrov EM, Voronkova AYU et al. Epidemiological significance of genome variations in *Pseudomonas aeruginosa* causing chronic lung infection in patients with cystic fibrosis. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2019; 21(4):340–351. (In Russ.) <https://doi.org/10.36488/cmasc.2019.4.340-351>.
9. Харченко ЛА. Синегнойная палочка: современные реальности антибактериальной терапии. *Медицина неотложных состояний*. 2015;(1):164–168. Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/40240>. Kharchenko LA. *Pseudomonas aeruginosa*: modern realities of antibacterial therapy. *Emergency Medicine*. 2015;(1):164–168. (In Russ.) Available at: <http://www.mif-ua.com/archive/article/40240>.
10. Li W, Yan F, Zhou H, Lin X, Wu Y, Chen C et al. P. aeruginosa lipopolysaccharide-induced MUC5AC and CLCA3 expression is partly through Duox1 in vitro and in vivo. *PLoS ONE*. 2013;8(5):e63945. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0063945>.
11. Yan S, Wu G. Can Biofilm Be Reversed Through Quorum Sensing in *Pseudomonas aeruginosa*? *Front Microbiol*. 2019;10:1582. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.01582>.
12. Jurado-Martin I, Sainz-Mejias M, McClean S. *Pseudomonas aeruginosa*: An Audacious Pathogen with an Adaptable Arsenal of Virulence Factors. *Int J Mol Sci*. 2021;22(6):3128. <https://doi.org/10.3390/ijms22063128>.
13. Anantharajah A, Mingot-Leclercq MP, Van Bambeke F. Targeting the Type Three Secretion System in *Pseudomonas aeruginosa*. *Trends Pharmacol Sci*. 2016;37(9):734–749. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2016.05.011>.
14. Козлов АВ, Лямин АВ, Жестков АВ, Гусякова ОА, Халиулин АВ. Обмен железа в бактериальной клетке: от физиологического значения к новому классу антимикробных препаратов. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2022;24(2):165–170. <https://doi.org/10.36488/cmasc.2022.2.165-170>.
15. Kozlov AV, Lyamin AV, Zhestkov AV, Gussyakova OA, Khaliulin AV. Iron metabolism in bacterial cells: from physiological significance to a new class of antimicrobial agents. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2022;24(2):165–170. (In Russ.) <https://doi.org/10.36488/cmasc.2022.2.165-170>.
16. Lee J, Zhang L. The hierarchy quorum sensing network in *Pseudomonas aeruginosa*. *Protein Cell*. 2015;6(1):26–41. <https://doi.org/10.1007/s13238-014-0100-x>.
17. Riquelme SA, Liimatta K, Wong Fok Lung T, Fields B, Ahn D, Chen D et al. *Pseudomonas aeruginosa* Utilizes Host-Derived Itaconate to Redirect Its Metabolism to Promote Biofilm Formation. *Cell Metab*. 2020;31(6):1091–1106. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.04.017>.
18. Malone JG. Role of small colony variants in persistence of *Pseudomonas aeruginosa* infections in cystic fibrosis lungs. *Infect Drug Resist*. 2015;8:237–247. <https://doi.org/10.2147/IDR.S68214>.
19. Maldonado RF, Sá-Correia I, Valvano MA. Lipopolysaccharide modification in Gram-negative bacteria during chronic infection. *FEMS Microbiol Rev*. 2016;40(4):480–493. <https://doi.org/10.1093/femsre/fuw007>.
20. Склеенова ЕЮ, Азизов ИС, Шек ЕА, Эйдельштейн МВ, Козлов РС, Дехнич АВ. *Pseudomonas aeruginosa* в РФ: история одного из наиболее успешных нозокомиальных патогенов. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2018;20(3):164–171. <https://doi.org/10.36488/cmasc.2018.3.164-171>. Skleenova EYu, Azizov IS, Shek EA, Eidelstein MV, Kozlov RS, Dekhnic AV. *Pseudomonas aeruginosa* in the Russian Federation: the history of one of the most successful nosocomial pathogens. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2018;20(3):164–171. (In Russ.) <https://doi.org/10.36488/cmasc.2018.3.164-171>.
21. Эйдельштейн МВ, Шек ЕА, Сухорукова МВ, Склеенова ЕЮ, Иванчик НВ, Шайдуллина ЭР и др. Антибиотикорезистентность, продукция карбапенемаз и генотипы нозокомиальных штаммов *Pseudomonas aeruginosa* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН 2015–2016». *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2019;21(2):160–170. <https://doi.org/10.36488/cmasc.2019.2.160-170>. Eidelstein MV, Shek EA, Sukhorukova MV, Skleenova EYu, Ivanchik NV, Shaydullina ER et al. Antibiotic resistance, carbapenemase production and genotypes nosocomial strains of *Pseudomonas aeruginosa* in hospitals Russia: results of a multicenter epidemiological research MARATHON 2015–2016. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2019;21(2):160–170. (In Russ.) <https://doi.org/10.36488/cmasc.2019.2.160-170>.
22. Поликарпова СВ, Кондратьева ЕИ, Шабалова ЛА, Пивкина НВ, Жилина СВ, Воронкова АЮ и др. Микрофлора дыхательных путей у больных муковисцидозом и чувствительность к антибиотикам в 15-летнем наблюдении (2000–2015 гг.). *Медицинский совет*. 2016;(15):84–89. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-15-84-89>. Polikarpova SV, Kondratyeva EI, Shabalova LA, Pivkina NV, Zhilina SV, Voronkova AYU et al. Microflora of the respiratory tract in patients with cystic fibrosis and sensitivity to antibiotics based on a 15-year follow-up (2000–2015 years). *Meditinskiy Sovet*. 2016;(15):84–89. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-15-84-89>.
23. Laine L, Perry JD, Lee J, Oliver M, James AL, De La Foata C et al. A novel chromogenic medium for isolation of *Pseudomonas aeruginosa* from the sputa of cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros*. 2009;8(2):143–149. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2008.11.003>.
24. Козлов РС, Сухорукова МВ, Эйдельштейн МВ, Иванчик НВ, Склеенова ЕЮ, Романов АВ и др. *Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам: рекомендации МАКМАХ. Версия 2021-01*. М.; 2021. 225 с. Режим доступа: <https://www.antibiotic.ru/files/321/clrec-dsma2021.pdf>.
25. Humphries RM, Green DA, Schuetz AN, Bergman Y, Lewis S, Yee R et al. Multicenter Evaluation of Colistin Broth Disk Elution and Colistin Agar Test: a Report from the Clinical and Laboratory Standards Institute. *J Clin Microbiol*. 2019;57(11):e01269–19. <https://doi.org/10.1128/JCM.01269-19>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – А.В. Лямин
 Концепция и дизайн исследования – О.В. Кондратенко
 Написание текста – М.О. Золотов
 Сбор и обработка материала – Е.А. Максимова
 Обзор литературы – М.О. Золотов
 Перевод на английский язык – М.О. Золотов
 Анализ материала – П.В. Бочкарева
 Статистическая обработка – Д.Д. Исмагуллин
 Редактирование – О.В. Кондратенко, А.В. Лямин
 Утверждение окончательного варианта статьи – О.В. Кондратенко, А.В. Лямин

Contribution of authors:

Concept of the article – Artem V. Lyamin
 Study concept and design – Olga V. Kondratenko
 Text development – Maxim O. Zolotov
 Collection and processing of material – Elena A. Maksimova
 Literature review – Maxim O. Zolotov
 Translation into English – Maxim O. Zolotov
 Material analysis – Polina V. Bochkareva
 Statistical processing – Danir D. Ismatullin
 Editing – Olga V. Kondratenko, Artem V. Lyamin
 Approval of the final version of the article – Olga V. Kondratenko, Artem V. Lyamin

Информация об авторах:

Лямин Артем Викторович, д.м.н., доцент, директор Научно-образовательного профессионального центра генетических и лабораторных технологий, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; <https://orcid.org/0000-0002-5905-1895>; a.v.lyamin@samsmu.ru

Золотов Максим Олегович, к.м.н., ассистент кафедры общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; <https://orcid.org/0000-0002-4806-050X>; m.o.zolotov@gmail.com

Кондратенко Ольга Владимировна, д.м.н., доцент, заведующий лабораторией образовательных технологий в генетике, микробиологии и лабораторной диагностике Научно-образовательного профессионального центра генетических и лабораторных технологий, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; <https://orcid.org/0000-0002-7750-9468>; o.v.kondratenko@samsmu.ru

Максимова Елена Анатольевна, ординатор кафедры общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; <https://orcid.org/0000-0003-1777-8620>; elena.kandrashkina@mail.ru

Исмагуллин Данир Дамирович, к.м.н., врач-бактериолог, заведующий лабораторией культуромных и протеомных исследований в микробиологии Научно-образовательного профессионального центра генетических и лабораторных технологий, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; <https://orcid.org/0000-0002-4283-907X>; d.d.ismatullin@samsmu.ru

Бочкарева Полина Владимировна, специалист лаборатории культуромных и протеомных исследований в микробиологии Научно-образовательного профессионального центра генетических и лабораторных технологий, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; <https://orcid.org/0009-0000-6729-1365>; p.v.bochkareva@samsmu.ru

Information about the authors:

Artem V. Lyamin, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Director of the Scientific and Educational Professional Center for Genetic and Laboratory Technologies, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5905-1895>; a.v.lyamin@samsmu.ru

Maxim O. Zolotov, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of General and Clinical Microbiology, Immunology and Allergology, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4806-050X>; m.o.zolotov@gmail.com

Olga V. Kondratenko, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Laboratory of Educational Technologies in Genetics, Microbiology and Laboratory Diagnostics, Scientific and Educational Professional Center for Genetic and Laboratory Technologies, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7750-9468>; o.v.kondratenko@samsmu.ru

Elena A. Maksimova, Resident of the Department of General and Clinical Microbiology, Immunology and Allergology, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1777-8620>; elena.kandrashkina@mail.ru

Danir D. Ismatullin, Cand. Sci. (Med.), Bacteriologist, head of the laboratory of cultural and proteomic research in microbiology, Scientific and Educational Professional Center for Genetic and Laboratory Technologies, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4283-907X>; d.d.ismatullin@samsmu.ru

Polina V. Bochkareva, Specialist of the Laboratory of Cultural and Proteomic Research in Microbiology, Scientific and Educational Professional Center for Genetic and Laboratory Technologies, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; <https://orcid.org/0009-0000-6729-1365>; p.v.bochkareva@samsmu.ru