

**ПОЛОСТЬ РТА КАК ЛОКУС ДЛЯ ФОРМИРОВАНИЯ
ГЕТЕРОГЕННОЙ БАКТЕРИАЛЬНОЙ ПОПУЛЯЦИИ У ПАЦИЕНТОВ
С МУКОВИСЦИДОЗОМ**

Кондратенко О. В.,

Сабурова М. С.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Самарский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**THE ORAL CAVITY AS A SITE FOR DEVELOPING A
HETEROGENEOUS BACTERIAL POPULATION IN PATIENTS WITH
CYSTIC FIBROSIS**

Kondratenko O. V.,

Saburova M. S.

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Samara State
Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Резюме. Муковисцидоз является важной медико-социальной проблемой. Несмотря на значительные успехи современной науки и практики бактериальные осложнения по-прежнему остаются одной из основных причин летальности пациентов. Одним из значимых возбудителей бактериальной инфекции при муковисцидозе является *Pseudomonas aeruginosa*, способная приводить к быстрому снижению легочной функции. В тоже время нижние дыхательные пути – это не единственный локус для микробной колонизации. Показана роль параназальных синусов как очага для первичного попадания и последующей адаптации клинически значимых при муковисцидозе патогенов. Но полость рта также может служить резервуаром для первичного попадания и адаптации штаммов. Однако, этому посвящены лишь единичные исследования. В сообщении приводится описание клинического случая выделения гетерогенной микробной популяции *P. aeruginosa* из различных локусов полости рта и мокроты пациента с муковисцидозом. При этом, выделенные из полости рта и мокроты штаммы различались по своим культуральным свойствам и антибиотикорезистентности. Выполнен протеомный анализ масс-спектров, снятых с одиннадцати изолятов и их сопоставление между собой и контрольным штаммом *P. aeruginosa* ATCC 27853 с визуализацией с помощью ССИ-матрицы. В результате проведенного анализа выявлен высокий уровень гетерогенности исследуемой популяции, при этом лишь для отдельных пар изолятов получены высокие значения ССИ Score. Показано, что штаммы, выделенные из мокроты пациента, оказались более однородными по белковым профилям, чем культуры, выявленные со различных участков слизистой оболочки полости рта. При этом, в случае выделения нескольких морфотипов *P. aeruginosa* из одного локуса в полости рта, близкородственных штаммов выделено не было. Показано, что полость рта является более значимой с точки зрения микробной диссоциации при муковисцидозе, что может быть обусловлено более разнообразными микрoэкологическими условиями. Представители микробиологического

сообщества посредством микроаспирации могут реколонизировать трахеобронхиальное дерево, тем самым способствуя поддержанию инфекционного воспаления в нижних дыхательных путях и частично объясняя неэффективность небулайзерной антибактериальной терапии. В тоже время и клоны, адаптировавшиеся в легочной ткани при откашливании мокроты способны реколонизировать локусы полости рта. Полученные данные актуализируют вопрос о необходимости комплексного микробиологического подхода при проведении обследования пациентов для повышения эффективности эрадикационных мероприятий при муковисцидозе.

Ключевые слова: муковисцидоз; полость рта; мокрота; синегнойная инфекция; масс-спектрометрия; гетерогенность

Abstract. Cystic fibrosis is an important medical and social problem. Despite significant advances in modern science and practice, bacterial complications are still among the main causes of patient mortality. One of the crucial bacterial pathogens in cystic fibrosis is *Pseudomonas aeruginosa*, which can lead to rapidly decreased pulmonary function. At the same time, the lungs are not the only site for microbial colonization. The oral cavity can also serve as a reservoir for initial entry and adaptation of microbial strains, which, however, were only sparsely investigated. A clinical case of isolated heterogeneous microbial population of *P. aeruginosa* from various loci of the oral cavity and sputum of a patient with cystic fibrosis is described. A proteomic mass-spectrum analysis obtained from eleven isolates as well as their mutual comparison with the control strain of *P. aeruginosa* ATCC 27853 visualized with CCI matrix was performed. As a result, a high level of heterogeneity of the studied population was revealed, while high CCI Score values were obtained only for individual pairs of isolates. It was shown that the bacterial strains isolated from the patient sputum turned out to be more homogeneous in protein profiles than cultures detected from various oral sites. At the same time, in

case of isolated several morphotypes of *P. aeruginosa* from single oral site, no closely related strains were found. Thus, it is shown that the oral cavity is more important viewed from microbial dissociation in cystic fibrosis, which may be due to more diverse microecological conditions. Representatives of the microbiological community can recolonize the tracheobronchial tree through microaspiration, thereby contributing to the maintenance of infectious inflammation in the lower respiratory tract and partially accounting for ineffectiveness of nebulized antibacterial therapy. At the same time, clones adapted to the lung tissue upon coughing up sputum are able to colonize oral sites. The data obtained actualize the question of the need for a comprehensive microbiological approach while examining patients to increase effectiveness of eradication measures in cystic fibrosis.

Keywords: cystic fibrosis; oral cavity; sputum; *Pseudomonas aeruginosa*; mass-spectrometry; heterogeneity

1 **Введение**

2 Муковисцидоз самое распространенное аутосомно-рецессивное
3 генетически детерминированное заболевание. В последние десятилетия
4 продолжительность и качество жизни больных значительно возросли, что
5 позволило ему выйти далеко за рамки педиатрической патологии. В связи с
6 оптимизацией проводимой терапии и ранней диагностики в России и мире
7 отмечается увеличение доли подростков и взрослых пациентов с
8 муковисцидозом, что, в свою очередь, раскрывает перед врачами новые
9 аспекты осложнений этого заболевания. По-прежнему, одной из основных
10 причин ранней летальности являются бактериальные осложнения
11 бронхолегочной системы [1]. На сегодняшний день хорошо известен вклад
12 основных бактериальных патогенов, имеющих ключевое значение при
13 муковисцидозе, в частности инфекции, ассоциированной с *Pseudomonas*
14 *aeruginosa* [2]. Но легкие это не единственный биотоп для колонизации.
15 Многочисленными исследованиями показана роль параназальных синусов как
16 локуса для первичного попадания и последующей адаптации штаммов [43]. В
17 то же время, описанию потенциальной роли полости рта в качестве резервуара
18 для бактериальной микрофлоры посвящены лишь единичные публикации [3].
19 Необходимость и значимость регулярного стоматологического и
20 микробиологического обследования полости рта не регламентирована
21 действующими рекомендациями. Исходя из этого, вероятная роль полости рта
22 как локуса для адаптации и последующей диверсификации клинически
23 значимых патогенов не учитывается при оказании медицинской помощи
24 пациентам с муковисцидозом. Это может быть одним из ключевых факторов,
25 объясняющих неэффективность стандартных схем антисинегнойной
26 эрадикационной терапии. В качестве иллюстрации этого феномена нами
27 приводится описание результатов клинико-микробиологического
28 обследования пациента с муковисцидозом, имеющего интермиттирующие
29 высевы синегнойной инфекции из легких в анамнезе на протяжении жизни.

30 **Материал и методы**

31 Пациент А., 2007 года рождения, мужчина. При проведении планового
32 стоматологического обследования не выявлено патологии, полость рта
33 санирована. Во время осмотра у пациента был произведен забор проб
34 биоматериала из восьми локусов полости рта. Стерильными пластиковыми
35 зондами с ватным тампоном вращательным движением собирался материал с
36 поверхности слизистой оболочки щеки и с поверхности спинки языка; с
37 щечной поверхности первых моляров верхней челюсти и язычной
38 поверхности центральных резцов нижней челюсти стоматологическим
39 скалером было произведено снятие минерализованных и неминерализованных
40 зубных отложений; выделенный из выводных протоков правых и левых
41 околоушных и подъязычных слюнных желез секрет собирался стерильными
42 пластиковыми зондами; эндодонтическим бумажным штифтом размера 15.02
43 производился сбор десневой жидкости. Все собранные пробы биоматериала
44 были помещены в предварительно промаркированные пробирки с жидкой
45 тиогликолевой средой и доставлены в изотермических условиях в
46 лабораторию в течение 20 минут после сбора.

47 В лаборатории посев каждой пробы осуществлялся на следующие
48 питательные среды: на поверхность двух чашек с 5% кровяным агаром с
49 дефибрированной бараньей кровью (HiMedia, Индия), двух чашек с
50 универсальной хромогенной средой (BioRad, США), чашек с селективной
51 средой для *Burkholderia ceracia* (OFPBL-агар) с бацитрацином и полимиксина
52 сульфатом (HiMedia, Индия), *Veilonella*-агаром (HiMedia, Индия), агаром для
53 анаэробов (HiMedia, Индия), *Clostridium*-агаром (HiMedia, Индия), агаром для
54 лактобактерий (HiMedia, Индия), агаром для бифидобактерий (HiMedia,
55 Индия) с использованием техники посева «штрихом». На поверхность чашек
56 с агаром Сабуро с хлорамфениколом производился посев
57 гомогенизированного материала методом бляшек с последующей инкубацией

58 при 28⁰С до 14 суток с ежедневными просмотрами посевов. Затем по одной
59 засеянной чашке с 5% кровяным агаром с дефибринированной бараньей
60 кровью и с универсальной хромогенной средой, а также чашка с селективной
61 средой для *Burkholderia cepacia* (OFPBL-агар) с бацитрацином и полимиксина
62 сульфатом инкубировались в термостате при температуре 37⁰С в течение 24-
63 48 часов с ежедневным просмотром посевов. При этом засеянные чашки с
64 селективной средой для *Burkholderia cepacia* (OFPBL-агар) с бацитрацином и
65 полимиксина сульфатом инкубировались в аэробных условиях 24-48 часов
66 при температуре 37⁰С, далее инкубировались до 14 суток при температуре
67 28⁰С с ежедневным просмотром посевов. По одной засеянной чашке с 5%
68 кровяным агаром с дефибринированной бараньей кровью и с универсальной
69 хромогенной средой, а также чашки с *Veilonella*-агаром, агаром для анаэробов,
70 *Clostridium*-агаром, агаром для лактобактерий, агаром для бифидобактерий
71 инкубировались в анаэробных условиях 96-120 часов при температуре 37⁰С.

72 Идентификация выделенных штаммов производилась с помощью
73 MALDI-ToF масс-спектрометра (Bruker, Германия). Со штаммов *Pseudomonas*
74 *aeruginosa*, выделенных из локусов полости рта, а также параллельно из
75 мокроты пациента были сняты белковые спектры методом экстракции
76 муравьиной кислотой. Последующая визуализация протеомного
77 сопоставления полученных масс-спектров проводилась с использованием
78 программного обеспечения MALDI Biotyper 3.0 (Bruker, Германия). В
79 отношении исследуемых штаммов был проведен расчет составного индекса
80 корреляции (Composite Correlation Index – CCI).

81 **Результаты и обсуждение**

82 В результате проведенного микробиологического исследования у пациента из
83 полости рта было выделено 34 штамма микроорганизмов, среди которых были
84 представители пародонтопатогенных бактерий, в частности *Actinomyces*
85 *odontolyticus* («пурпурный» пародонтопатогенный комплекс), *Streptococcus*

86 *gordonii*, *Streptococcus sanguinis*, *Streptococcus mitis* («желтый»
87 пародонтопатогенный комплекс), что расценивается как фактор риска по
88 развитию заболеваний пародонта в дальнейшем.

89 Кроме этого, был получен рост девяти штаммов *P. aeruginosa* в посевах из
90 пяти локусов – с поверхности десневой борозды (штамм №2), устья протоков
91 правых подъязычной (штаммы №7 и №8) и околоушной слюнных желез
92 (штамм №6), поверхности языка (штаммы №11 и №12) и слизистой оболочки
93 щек (штаммы №9 и №10). В мокроте пациента был получен рост гетерогенной
94 популяции *P. aeruginosa*, включающей в себя мукоидный штамм (штамм №4),
95 чувствительный ко всем тестируемым препаратам; немучоидный штамм
96 (штамм №3), с изолированной устойчивостью к имипенему; а также штамм с
97 морфотипом мелких колоний (штамм №5), чувствительный ко всем
98 тестируемым препаратам. Штамм, выделенный с поверхности десневой
99 борозды, был мукоидным и сохранял чувствительность ко всем антибиотикам.
100 С устья протока подъязычной слюнной железы выделена гетерогенная
101 популяция возбудителя в виде смеси чувствительного мукоидного
102 беспигментного морфотипа и немучоидного пигментированного клона. Со
103 слизистой оболочки языка также выявлена смесь колониальных морфотипов
104 чувствительного беспигментного мукоидного и немучоидного, с
105 изолированной устойчивостью к ципрофлоксацину. Со слизистой оболочки
106 щеки также получена морфологически однородная смесь двух мукоидных
107 морфотипов с гетерорезистентностью к имипенему.

108 Учитывая широкий спектр выделенных клонов, демонстрирующих как
109 морфологические различия, так и отличающихся по
110 антибиотикорезистентности, нами было проведен анализ однородности
111 культур на основании белковых профилей (масс-спектров). Было выполнено
112 сопоставление имеющихся масс-спектров с применением статистических
113 расчетов с последующей визуализацией в виде ССИ- матрицы (рисунок). При

114 использовании указанного метода возможно выявление степени совпадения
115 штаммов от полной идентичности (темно-красный цвет) до отсутствия
116 совпадения (синий цвет). Значение CCI Score может находиться в пределах
117 значений от 0 до 1, при этом 0 определяется как полное отсутствие совпадений,
118 а 1 – полное совпадение или идентичность штаммов. Информация о номерах
119 штаммов, взятых в анализ, представлена в таблице. Пары штаммов с
120 показателями CCI Score более 0,800 расценивались как близкородственные в
121 соответствии с рекомендациями производителя программного обеспечения.

122 В результате проведенного исследования показано, что в полости рта пациента
123 сформировано гетерогенное бактериальное сообщество, что подтверждается
124 результатами сравнения масс-спектров при построении и анализе CCI-
125 матрицы в виде «тепловой карты».

126 При анализе масс-спектров культур, выделенных из мокроты, были получены
127 следующие результаты. Штамм №4 имеет близкое родство с другими
128 штаммами, выделенными из мокроты, однако между штаммами №3 и №5
129 уровень родства оказался ниже 0,800, что позволяет предположить, их
130 формирование и адаптацию в различных микрoэкологических условиях.

131 Штаммы, выделенные из одного локуса слизистой оболочки полости рта,
132 оказались гетерогенными по масс-спектрам. Попарные значения CCI Score для
133 мукоидного (штамм №7) и немукoидного (штамм №8) штаммов, выделенных
134 из устья правой подъязычной слюной железы; для двух немукoидных
135 штаммов (штаммы №9 и №10), выделенных со слизистой оболочки щеки; а
136 также мукоидного (штамм №12) и немукoидного (штамм №11) штаммов,
137 выделенных с поверхности языка, оказались ниже 0,800.

138 При сравнении штаммов, выделенных из мокроты со штаммами из полости
139 рта, были выявлены следующие закономерности: штамм №3 на основании
140 сравнений масс-спектров оказался родственным с штаммами, выделенными из
141 устья правой околоушной слюной железы (штамм №6) и с языка (штамм №12).

142 Штамм №4, выделенный из мокроты близок по масс-спектрам со штаммами,
143 выделенными с поверхности языка (№11 и №12). Штамм №5, выделенный из
144 мокроты близок по масс-спектрам к штаммам, выделенным с поверхности
145 десневой борозды (штамм №2), немуюкоидными штаммами, выделенными из
146 устья правой подъязычной слюной железы (штамм №8) и с поверхности языка
147 (штамм №11).

148 Наиболее отличающимся по своим масс-спектрам оказался 9 изолят, не
149 имеющий совпадений по масс-спектрам не только от выделенных из мокроты,
150 но и локусов полости рта штаммов.

151 Таким образом выявлен высокий уровень гетерогенности исследуемой
152 популяции, при этом только для отдельных пар изолятов выявлен высокий
153 уровень значений CCI Score.

154 **Заключение**

155 Полость рта пациентов с муковисцидозом может быть одним из локусов для
156 первичного попадания, адаптации и последующего формирования
157 гетерогенной популяции бактерий, имеющих доказанное клиническое
158 значение при данной патологии. Представители микробиологического
159 сообщества посредством микроаспирации могут реколонизировать
160 трахеобронхиальное дерево, тем самым способствуя поддержанию
161 инфекционного воспаления в нижних дыхательных путях и частично объясняя
162 неэффективность небулайзерной антибактериальной терапии. В тоже время и
163 клоны, адаптировавшиеся в легочной ткани при откашливании мокроты
164 способны реколонизировать локусы полости рта.

165 Было показано, что штаммы, выделенные из мокроты, оказались более
166 однородными, чем культуры, выявленные со слизистой оболочки полости рта.
167 При этом, в случае выделения нескольких морфотипов *P. aeruginosa* из одного
168 локуса в полости рта, близкородственных штаммов выделено не было. Таким

169 образом полость рта является более значимой с точки зрения микробной
170 диссоциации, что может быть обусловлено более разнообразными
171 микроэкологическими условиями. Полученные данные актуализируют вопрос
172 о необходимости комплексного микробиологического подхода при
173 проведении обследования пациентов для повышения эффективности
174 эрадикационных мероприятий при муковисцидозе, что следует учитывать
175 клиницистам и микробиологам в своей практической деятельности.

ТАБЛИЦЫ

Таблица 1. Характеристика штаммов *P.aeruginosa*, использованных для построения ССИ-матрицы.

Table 1. Characteristics of the *P.aeruginosa* strains used to construct the ССИ-matrix.

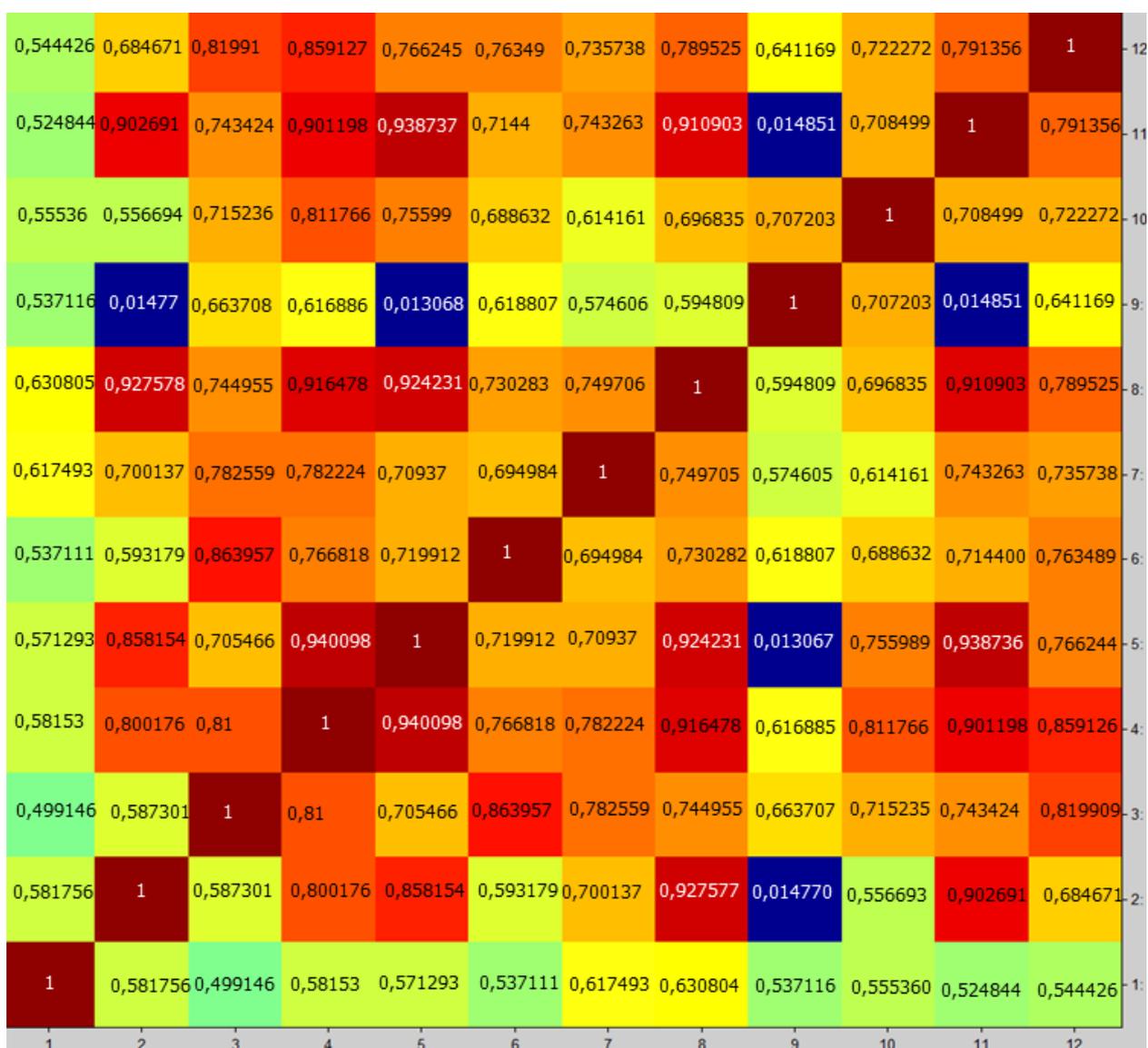
Номер штамма Strain number	Описание штамма <i>P.aeruginosa</i> и локуса его выделения Description of the <i>P.aeruginosa</i> strain and relevant site of isolation
1	Контрольный штамм <i>P.aeruginosa</i> ATCC 27853 Control strain of <i>P.aeruginosa</i> ATCC 27853
2	Немукоидный штамм, выделенный с поверхности десневой борозды A non-mucoid strain isolated from the surface of the gingival crest
3	Немукоидный штамм с изолированной устойчивостью к имипенему, выделенный из мокроты A sputum non-mucoid strain with isolated imipenem resistance
4	Мукоидный штамм, выделенный из мокроты Mucoid strain isolated from sputum
5	Немукоидный штамм с морфотипом мелких колоний, выделенный из мокроты A non-mucoid strain with the morphotype of small colonies isolated from sputum
6	Немукоидный штамм, выделенный из устья правой околоушной слюной железы A non-mucoid strain isolated from orifice of the right parotid salivary gland

7	Мукоидный штамм, выделенный из устья правой подъязычной слюной железы Mucoid strain isolated from orifice of the right sublingual salivary gland
8	Немукоидный штамм, выделенный из устья правой подъязычной слюной железы A non-mucoid strain isolated from orifice of the right sublingual salivary gland
9	Немукоидный штамм, выделенный со слизистой оболочки щеки A non-mucoid strain isolated from the cheek mucosa
10	Немукоидный штамм, выделенный со слизистой оболочки щеки с изолированной устойчивостью к имипенему A non-mucoid strain obtained from cheek mucosa with isolated imipenem resistance
11	Немукоидный штамм, выделенный с поверхности языка с изолированной устойчивостью к ципрофлоксацину A non-mucoid strain obtained from the surface of the tongue with isolated ciprofloxacin resistance
12	Мукоидный штамм, выделенный с поверхности языка Mucoid strain isolated from the surface of the tongue

РИСУНКИ

Рисунок 1. ССИ-матрица, построенная с использованием штаммов, выделенных из мокроты и полости рта пациента и контрольного штамма *P.aeruginosa* ATCC 27853.

Figure 1. CCI-matrix constructed by using strains isolated from the sputum and oral cavity of the patient as well as a control strain of *P.aeruginosa* ATCC 27853.



ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДААННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Кондратенко Ольга Владимировна, д.м.н., доцент кафедры общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, 443079, г. Самара, ул. Гагарина, д. 18, тел. +7(846) 3741004 доб. 4574, e-mail: o.v.kondratenko@samsmu.ru

Kondratenko Olga Vladimirovna, Doctor of Medical Science, Docent of the Department of General and Clinical Microbiology, Immunology and Allergology Federal State Budgetary Institution of Higher Education "Samara State Medical University" of the Ministry of Health of Russia, 443079, Samara, Gagarin str., 18, tel. +7(846) 3741004 add. 4574, e-mail: o.v.kondratenko@samsmu.ru

Блок 2. Информация об авторах

Сабурова Мария Сергеевна, ассистент кафедры терапевтической стоматологии Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, E-mail: m.s.saburova@samsmu.ru

Saburova Maria Sergeevna, assistant of the Department of Therapeutic Dentistry, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Samara State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, E-mail: m.s.saburova@samsmu.ru

Блок 3. Метаданные статьи

**ПОЛОСТЬ РТА КАК ЛОКУС ДЛЯ ФОРМИРОВАНИЯ
ГЕТЕРОГЕННОЙ БАКТЕРИАЛЬНОЙ ПОПУЛЯЦИИ У ПАЦИЕНТОВ
С МУКОВИСЦИДОЗОМ**

**THE ORAL CAVITY AS A LOCUS FOR THE FORMATION OF A
HETEROGENEOUS BACTERIAL POPULATION IN PATIENTS WITH
CYSTIC FIBROSIS**

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

Полость рта при муковисцидозе

Oral cavity in cystic fibrosis

Ключевые слова: муковисцидоз; полость рта; мокрота; синегнойная инфекция; масс-спектрометрия; гетерогенность

Keywords: cystic fibrosis; oral cavity; sputum; *Pseudomonas aeruginosa*; mass-spectrometry; heterogeneity

Краткие сообщения

Количество страниц текста – 7, количество таблиц – 1, количество рисунков – 1.

29.06.2022

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядковый номер ссылки	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи и/или
1	Красовский С.А., Амелина Е.Л., Каширская Н.Ю., Воронкова А.Ю., Зоненко О.Г. Динамика показателей национального регистра больных муковисцидозом за 2011-2017 года // Сибирское медицинское обозрение. 2019. №2 (116). С.14-18	Krasovsky S.A., Amelina E.L., Kashirskaya N.Yu., Voronkova A.Yu., Zonenko O.G. Dynamics of indicators of the national register of patients with cystic fibrosis for 2011-2017. Siberian Medical Review. 2019. No.2 (116). pp.14-18	URL: https://www.elibrary.ru/item.asp?id=37616213 [DOI: 10.20333/2500136-2019-2-14-18]

2	<p>Сиянова Е.А, Чернуха М. Ю., Аветисян Л. Р., Шагинян И.А., Прилипов А.Г., Усачев Е.В., Кондратьева Е.И., Припутневич Т.В., Гордеев А.Б., Каширская Н.Ю., Капранов Н.И., Ильенкова Н.А., Красовский С.А., Шерман В.Д., Воронкова А.Ю., Амелина Е.Л., Усачева М.В.</p> <p>Мониторинг хронической инфекции легких у больных муковисцидозом, вызванной бактериями <i>Pseudomonas aeruginosa</i> // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. 2018. Т. 97. № 2. С. 77–86.</p>	<p>Siyanova E.A., Chernukha M. Yu., Avetisyan L. R., Shaginyan I.A., Prilipov A.G., Usachev E.V., Kondratieva E.I., Priputnevich T.V., Gordeev A.B., Kashirskaya N.Yu., Kapranov N.I., Ilyenkova N.A., Krasovsky S.A., Sherman V.D., Voronkova A.Yu., Amelina E.L., Usacheva M.V.</p> <p>Monitoring of chronic lung infection in patients with cystic fibrosis caused by <i>Pseudomonas aeruginosa</i> bacteria. Pediatrics. The journal named after G. N. Speransky. 2018. vol. 97. No. 2. pp. 77-86.</p>	<p>URL: https://pediatriajournal.ru/archive?show=363&section=5188</p>
3	<p>Coffey N., O' Leary F., Burke F., Roberts A., Hayes M. Periodontal and oral health</p>	-	<p>URL: https://www.scienc</p>

	status of people with Cystic Fibrosis: a systematic review. Journal of Dentistry. 2020. Vol. 103. 103509		edirect.com/science/article/pii/S0300571220302566 [DOI: 10.1016/j.jdent.2020.103509]
4	Hansen S. K., Rau M. H., Johansen H. K., Ciofu O., Jelsbak L., Yang L., Folkesson A., Jarred H.O., Aanaes K., von Buchwald C., Hoiby N., Molin S. Evolution and diversification of <i>Pseudomonas aeruginosa</i> in paranasal sinuses of cystic fibrosis children have implications for chronic lung infection. SME J. 2012. Vol. 6(1). P. 31–45	-	URL: https://www.nature.com/articles/ismej201183.epdf?sharing_token=Teref0Ia1crM9G8a904MyNRgN0jAjWe19jnR3ZoTv0OYPVhK2032T0uNro4vJNe8yc8NO_yamGegT2ERpyE3pN8DIOQfet

			WTzuLKiHu4mfV dTMySNNT4QPE9 VZCuYST_nA856 C5j4yYMAPE8EV lpfg%3D%3D DOI: 10.1038/ismej.2011.83]
--	--	--	--