

А. В. Соломенников,
докт. мед. наук

Н. А. Арсениев,
канд. биол. наук

Н. Н. Нестеров

Е. П. Тоскуева,
канд. биол. наук

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования
Городская больница № 38 им. Н. А. Семашко, Санкт-Петербург

ОЦЕНКА ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ОТДЕЛЬНЫХ ЗВЕНЬЕВ ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ С ДИСБИОЗОМ КИШЕЧНИКА ПО ПОКАЗАТЕЛЯМ КЛИНИЧЕСКОГО АНАЛИЗА КРОВИ

В предыдущих публикациях [1, 2] было обосновано использование математических методов анализа общих показателей крови в оценке функциональной активности отдельных звеньев иммунной системы. Эти методы основаны на существовании статистически достоверных связей между изменениями показателей «спектра» клеточного состава периферической крови и отдельных показателей иммунограммы, определяемых современными иммунологическими методами. Разработка алгоритма математической обработки общих показателей крови [2] для оценки иммунного статуса пациентов привело к появлению предпосылки для апробации и оценке возможности практического использования представленного метода.

Одной из сложных проблем в оценке динамики иммунных показателей представляет собой оценка иммунного статуса больных с дисбиозом кишечника, у которых, зачастую, несмотря на выраженные клинические признаки нарушений, отсутствуют сдвиги в анализе общих показателей иммунограммы [3], в то время как состояние микрофлоры кишечника и ее взаимодействие со слизь-ассоциированной лимфатической тканью являются одним из центральных звеньев в регуляции неспецифической и специфической защиты организма [4].

Цель исследования — выявление отличительных особенностей динамики иммунных показателей у больных с дисбиозом кишечника, определяемых на основе математического анализа показателей клеточного состава периферической крови.

Материалы и методы

Были обследованы 24 больных от 43 до 56 лет (46 % мужчин и 54 % женщин) с установленным клинически и подтвержденным бактериологически (посевы кала) диагнозом дисбиоз кишечника. Больных обследовали в день поступления до начала лекарственной терапии.

Гематологические методы исследований включали определение содержания в крови эритроцитов, лейкоцитов, формулы крови унифицированными методиками. В соответствующих расчетах использовали 13 показателей крови.

Для определения поверхностных маркеров клеток, участвующих в иммунном ответе, использовали моноклональные антитела (МКА *DT-ANTI-CD*), избирательно связывающиеся с поверхностными антигенами лимфоцитов. В наших исследованиях определяли лимфоциты, несущие на своей поверхности кластеры дифференциации (*CD*): *CD3* (*T*-лимфоциты), *CD4* (*T*-хелперы), *CD8* (*T*-киллеры и *T*-супрессоры), *CD16* (натуральные киллеры, *NK*-клетки), *CD20* (*B*-лимфоциты).

Содержание сывороточных иммуноглобулинов — *Ig* (классов *A*, *M*, *G*) определяли методом G. Mancini (1965). Количество циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) определяли методом Ю. А. Гриневича и А. Н. Алферова (1981). Активность неспецифической резистентности оценивали в тесте определения фагоцитарного индекса.

Для статистической обработки полученных данных использовали параметрические и непараметрические методы оценки [5]. Все расчеты осуществляли на персональном компьютере с применением стандартного пакета программ Excel.

Результаты и обсуждение

Имунограммы обследованных больных, полученные с использованием моноклональных антител, несмотря на наличие выраженной клинической картины, не имели значимых отличий от средних показателей нормы, представленных в литературе [6] (табл. 1). К сожалению, не имея массива данных по показателям здоровых лиц, не представлялось возможным рассчитать статистическую достоверность выявляемых отличий у больных по рассчитываемым значениям ККр [1], хотя «внешне» они имели достаточно

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

выраженное отклонение от аналогичных показателей, рассчитанных по средним значениям нормальной формулы крови, взятых из литературных источников [7]. Следует заметить, что здесь значения ККр средней нормы несколько отличаются от приводимых в предыдущей публикации [1], поскольку в алгоритм расчетов были внесены изменения, касающиеся эмпирических коэффициентов, замененных на расчет отклонения от среднего [2].

Проведенные расчеты показали, что значения ККр для отдельных показателей иммунитета у наблюдавшихся больных, сделанные по описанной выше методике, в общем массиве данных колебались в широком диапазоне от значимо отрицательных до высоко положительных, что, по нашему мнению, указывало

на неоднозначность иммунных сдвигов у наших пациентов, несмотря на общность клинической картины.

В связи с этим, для более подробного анализа пациенты были разделены на две группы. В качестве «критерия» для такого разделения нами было выбрано индивидуальное значение совпадения общей конфигурации (ККр) между индивидуальными показателями каждого больного и соответствующими средними показателями нормы. После такого определения было установлено, что индивидуальные значения ККр с нормой в наблюдавшейся группе могут колебаться от $-0,39$ до $+0,8$. Исходя из известных критериев, значения $ККр \geq 0,6$ для данной выборки ($n=13$, число показателей формулы крови) являются статистически достоверными ($p < 0,05$)

Таблица 1

Иммунные показатели больных с дисбиозом кишечника, определявшиеся стандартными методами и по результатам математического анализа показателей клеточного состава периферической крови

Показатель	Данные иммунологических исследований		Данные расчетов по формуле крови (ККр)	
	норма	поступление	по средним показателям нормы	поступление
		$M \pm m$		$M \pm m$
CD3, %	50–76	$68,30 \pm 0,78$	-0,65	$0,07 \pm 0,08$
CD3, абс. число, $\cdot 10^9/\text{л}$	0,8–1,2	$1,46 \pm 0,11$	0,92	$0,82 \pm 0,01$
CD4, %	31–46	$38,98 \pm 1,14$	-0,75	$0,04 \pm 0,08$
CD4, абс. число, $\cdot 10^9/\text{л}$	0,5–0,9	$0,83 \pm 0,04$	-0,44	$0,11 \pm 0,05$
CD8, %	26–40	$29,12 \pm 1,45$	0,32	$-0,39 \pm 0,07$
CD8, абс. число, $\cdot 10^9/\text{л}$	0,42–0,64	$0,66 \pm 0,06$	-0,20	$-0,13 \pm 0,04$
CD16, %	9–16	$13,63 \pm 0,87$	-0,41	$-0,01 \pm 0,03$
CD16, абс. число, $\cdot 10^9/\text{л}$	0,17–0,40	$0,30 \pm 0,02$	-0,55	$0,10 \pm 0,09$
CD20, %	11–16	$13,63 \pm 0,71$	0,12	$-0,20 \pm 0,04$
CD20, абс. число, $\cdot 10^9/\text{л}$	0,2–0,4	$0,30 \pm 0,02$	-0,88	$-0,06 \pm 0,08$
IgA, мг/мл	1,4–4,2	$2,00 \pm 0,11$	-0,36	$0,18 \pm 0,09$
IgA, % от общего	—	$11,34 \pm 0,53$	-0,58	$0,12 \pm 0,08$
IgM, мг/мл	0,5–1,9	$1,22 \pm 0,03$	0,54	$0,60 \pm 0,01$
IgM, % от общего	—	$6,98 \pm 0,18$	-0,57	$0,10 \pm 0,05$
IgG, мг/мл	8–16	$14,41 \pm 0,31$	-0,49	$0,03 \pm 0,07$
IgG, % от общего	—	$81,69 \pm 0,60$	-0,37	$0,01 \pm 0,07$
Сумма Ig	—	$17,63 \pm 0,36$	-0,51	$0,00 \pm 0,08$
ЦИК, у. е.	20–80	$68,03 \pm 4,54$	-0,41	$0,15 \pm 0,05$
Фагоцитоз, %	48–88	$52,63 \pm 1,97$	0,16	$0,04 \pm 0,09$

[5], что давало основание считать такие показатели индивидуальных иммунограмм приближающимися к «спокойному» состоянию. 1-я группа имела $ККр \geq 0,6$ ($M=0,64 \pm 0,03$) по отношению к норме ($n=8$; 33,3%), 2-я — $ККр < 0,6$ ($M=0,2 \pm 0,05$), $n=16$; 66,7%. Дальнейшие расчеты при сопоставлении этих групп по иммунограммам (табл. 2) выявили статистически достоверные отличия уже в отдельных показателях, причем отличительные признаки, определяемые с использованием предложенного метода отпечатков, обладали большей «чувствительностью» в сравнении с традиционно определяемыми иммунологическими методами.

Так, если в традиционно определяемых иммунных показателях между этими группами статистически достоверные ($p < 0,05$) отличия регистрировали лишь для показателя фагоцитарной активности, то для рассчитанных по формуле крови достоверные отличия зафиксированы в показателях $CD3$ (% и абс. число), $CD4$ (% и абс. число), $CD16$ (абс. число), $CD20$ (абс. число).

Что касается Ig , то рост активности цитокинового окружения, сопровождающего их накопление в крови во 2-й группе, был статистически достоверно выше, чем в 1-й, на +13,1% для IgA , на 8% для IgM и на 6,3% для IgG . Вместе с тем, «сила» стимули-

Таблица 2
Иммунные показатели больных с дисбиозом кишечника, определявшиеся стандартными методами и по результатам математического анализа показателей клеточного состава периферической крови

Показатель	ККр с нормой $> 0,6$, $n=7$			ККр с нормой $< 0,6$, $n=16$			T (по данным иммунологических исследований)	T (расчеты по формуле крови)
	данные иммунологических исследований	данные расчетов по формуле крови		данные иммунологических исследований	данные расчетов по формуле крови			
		$M \pm m$	$M \pm m$ % сдвига от средней нормы		$M \pm m$	$M \pm m$ % сдвига от средней нормы		
CD3, %	68,14 ± 2,39	-0,46 ± 0,08	21,2	68,58 ± 0,59	0,28 ± 0,06	49,8	-0,18	-7,4
CD3, абс. число, ·10 ⁹ /л	1,77 ± 0,2	0,87 ± 0,01	-9,3	1,36 ± 0,15	0,8 ± 0,01	-21,0	1,64	4,95
CD4, %	38,29 ± 1,89	-0,46 ± 0,05	+35	38,65 ± 1,39	0,22 ± 0,06	+60,8	-0,15	-8,7
CD4, абс. число, ·10 ⁹ /л	0,99 ± 0,12	-0,07 ± 0,07	+18,9	0,77 ± 0,04	0,16 ± 0,06	+22,0	1,74	-2,49
CD8, %	29,29 ± 2,01	-0,51 ± 0,18	-36	29,87 ± 1,84	-0,33 ± 0,07	-21,1	-0,21	-0,93
CD8, абс. число, ·10 ⁹ /л	0,75 ± 0,1	-0,15 ± 0,03	+1,7	0,64 ± 0,09	-0,15 ± 0,04	+6,2	0,82	0
CD16, %	13,29 ± 1,32	0 ± 0,02	+16,8	13,81 ± 1,21	-0,02 ± 0,04	+16,8	-0,29	0,44
CD16, абс. число, ·10 ⁹ /л	0,34 ± 0,05	-0,5 ± 0,1	+5	0,29 ± 0,04	0,34 ± 0,06	+41,9	0,78	-7,2
CD20, %	11,86 ± 0,8	-0,28 ± 0,05	-9,24%	14,38 ± 0,97	-0,19 ± 0,05	-5,0	-2,00	-1,27
CD20, абс. число, ·10 ⁹ /л	0,3 ± 0,03	-0,49 ± 0,07	+53%	0,3 ± 0,04	0,08 ± 0,06	+78,0	0,00	-6,18
IgA, мг/мл	2,04 ± 0,16	-0,17 ± 0,1	+10%	1,87 ± 0,09	0,32 ± 0,11	+23,2	0,93	-3,29
IgA, % от общего	11,71 ± 0,95	-0,1 ± 0,15	+44%	11,17 ± 0,64	0,18 ± 0,08	+36,8	0,47	-1,64
IgM, мг/мл	1,15 ± 0,01	0,54 ± 0,02	0	1,23 ± 0,05	0,61 ± 0,02	+8,0	-1,57	-2,47
IgM, % от общего	7 ± 0,25	-0,01 ± 0,11	+32,5	7,13 ± 0,22	0,12 ± 0,05	+33,9	-0,39	-1,07
IgG, мг/мл	14,46 ± 0,91	-0,23 ± 0,12	+18,7	14,29 ± 0,27	0,1 ± 0,07	+25,0	0,18	-2,37
IgG, % от общего	81,29 ± 1,02	-0,25 ± 0,07	+7,5	81,7 ± 0,71	0,09 ± 0,07	+14,5	-0,33	-3,43
Сумма Ig	16,51 ± 0,35	-0,36 ± 0,09	+16,4	16,64 ± 1,04	0,11 ± 0,07	+27,2	-0,12	-4,12
ЦИК, у. е.	64,42 ± 10,24	0,11 ± 0,1	+18	72,11 ± 4,64	0,15 ± 0,06	+19,1	-0,68	-0,343
Фагоцитоз, %	59 ± 2,96	0,18 ± 0,15	+5,8	48,75 ± 2	-0,02 ± 0,12	-2,6	2,87	1,04

Примечание. Полу жирным шрифтом выделены пары, имеющие статистически достоверные отличия ($p < 0,05$)

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

рования их образования (%) в сравниваемых группах практически не отличалась, за исключением *IgG*. Не отличались в сравниваемых группах и показатели, соответствующие как процентному, так и абсолютному росту лимфоцитов, маркируемых по *CD8*. Не установлены достоверные различия при использовании метода отпечатков в активности ЦИК и фагоцитарной активности клеток.

При анализе возможного значения фиксируемых отличий данных, наше внимание привлек парадоксальный, на первый взгляд, факт значительного усиления во 2-й группе влияния на формулу крови факторов, стимулирующих образование *CD3* (на 29 %), и, наоборот, одновременное ослабление результата их количественного накопления в крови (снижение на 11,7 %). Как известно, маркер *CD3* является общей меткой *T*-лимфоцитов. При их активировании *CD3*-рецептор погружается внутрь лимфоцита, выводя клетку из пассивного состояния [8].

Исходя из установленных в настоящем исследовании зависимостей, можно полагать, что возникающая стимуляция образования *CD3*, которую отражает доля накопления этих лимфоцитов, сопровождается их достаточно быстрым переходом в активное состояние, которое, соответственно, ведет к изменению спектра выделяемых цитокинов. Это, в свою очередь, сопровождается уменьшением специфического влияния на клетки крови и, соответственно, снижению значения ККр. На этом основании можно сделать вывод, что патологический процесс у обследованных нами пациентов сопровождается выраженной стимуляцией образования *T*-лимфоцитов (рост ККр доли *CD3*), при этом они быстро активируются (снижение ККр, связанных с накоплением *CD3* в крови).

Если продолжать эту аналогию, то, исходя из соответствующих значений ККр, можно отметить сравнительно более высокую степень стимуляции во 2-й группе образования *CD4* (на 26 %) и сравнительно небольшой рост их активности в крови (+3,9 %). В связи с этим, интересно, что в общем массиве данных (группа наблюдения [1]) влияние на формулу крови процессов, увеличивающих долю *CD4*, отрицательно (ККр: -0,38) коррелировало с ростом их количественного показателя. Исходя из этого факта, мы приходим к выводу, что в данном случае цитокиновый «пейзаж», сопровождающий стимулирование образования *T*-хелперов, одновременно усиливает процесс их «рекрутирования» в лимфатические узлы, где и осуществляется их основная функция [8].

Это предположение хорошо согласуется с полученными данными в общем массиве [1]. Они указывают на значимую отрицательную связь между специфическими изменениями формулы крови под влиянием процентного увеличения *CD4* и накоплением количества *CD20* (ККр: -0,65) (хонинг *B*-лимфоцитов в

ткани) при положительном соотношении *CD4* (%) с ростом в крови изменений, соответствующих накоплению в крови как абсолютного, так и относительного содержания *IgA* (ККр: +0,69 и +0,60) и *IgM* (ККр: +0,69 и +0,61, соответственно). При этом цитокиновая активность *IgG* имела противоположную направленность связей (ККр: *CD4* (%) и *IgG* (%): -0,67; *CD4* (%) и накопление в крови *IgG*: -0,30), что, по нашему мнению, отражает особенности формирования иммунного ответа на «территории» слизь-ассоциированной лимфатической ткани у больных, составлявших общий базовый массив данных.

В связи с этим, обращает на себя внимание значительный рост в крови пациентов 2-й группы активности факторов, сопровождающих накопление натуральных киллеров — *CD16* (+41,9%). При этом в общем массиве данных [1] увеличение цитокиновой активности в направлении избирательной стимуляции *CD16* (%) положительно коррелировало с аналогичными сдвигами показателя *IgA* (%) (ККр: +0,72) и его накопления в крови (ККр: +0,56) и отрицательно — с действием факторов стимуляции образования *IgG* (%) (ККр: -0,51) и его накопления (ККр: -0,61). Активность факторов, способствующих росту числа *CD16* в крови с ККр: -0,77, тормозит накопление *IgM*. К сожалению, мы не нашли в литературе информации о возможном регуляторном влиянии натуральных киллеров на активность гуморального ответа, однако представленные данные свидетельствуют об избирательном торможении ими накопления в крови *IgM* на фоне содружественной стимуляции активности *IgA* (%) и торможения активности *IgG* (%). Такая «комбинация» позволяет рассматривать накопление факторов, сопровождающих увеличение циркулирующего пула *CD16* в крови у наблюдавшихся пациентов, как сигнал дифференцированного избирательного переключения синтеза плазмочитами классов гуморальных *Ig*. Причем, если усиление (%) их образования совпадает с торможением синтеза *IgG* и накоплением в крови *IgA*, то собственно увеличение пула циркулирующих натуральных киллеров тормозит синтез *IgM*. Возможно, у наблюдавшихся больных с дисбактериозом влияние *CD16* участвует в определении дифференцировки дифференциации эффекторного звена гуморального ответа.

Интересно, что факторы, стимулирующие функциональную активность *T*-хелперов, практически не влияли на активность соответствующих факторов лимфоцитов киллеров *CD8* (%) и *CD16* (%) (ККр: -0,13 и 0,00), однако в определенной степени (ККр: -0,32 и -0,41) тормозили их активность накопления в крови. Это положение указывает на относительную независимость факторов формирования клеточного и гуморального звеньев иммунитета. Можно предполагать, что их определенный антагонизм отмечается на

уровне взаимодействия с факторами, определяющими функциональную востребованность *CD3*, на что указывают значения ККр *CD3* (%) и *CD20* (%): $-0,60$, а *CD3* (%) и *CD8* (%): $+0,66$ в общем массиве данных [1].

Вместе с тем, содружественную зависимость демонстрировали факторы стимуляции (отражающие изменения, связанные с процентным составом крови) и накопление в крови (изменения, связанные с показателями абсолютного содержания в крови) иммунных факторов, относимых к эффекторному звену иммунитета [8]. Так, ККр между процентным ростом и накоплением в крови, отраженными через изменения в формуле крови для *CD8*, составлял $+0,59$, для *CD16* $+0,55$, для *IgA* $+0,81$, для *IgM* $+0,82$ и для *IgG* $+0,84$. Эти значения демонстрировали прямую связь между стимуляцией, потреблением и накоплением в крови указанных факторов иммунитета у наших пациентов.

Таким образом, можно прийти к заключению, что сдвиги цитокинового профиля того или иного фактора, отраженного в динамике процентного баланса клеточного состава крови (ККр %), являются отражением «силы» его стимуляции и задействованности в складывающихся условиях патологии. При этом, аналогичный профиль, соответствующий росту числа иммунокомпетентных клеток и иммуноглобулинов (ККр, абсолютное содержание), отражает количественное накопление в крови «резервных» пулов, не задействованных в иммунных реакциях. Поясним, что лейкоциты крови, по своей сути, являются транспортной формой клеток, которые осуществляют свою функцию при последующем выходе в ткани. Последние процессы осуществляются с участием разных селектинов и интегринов, экспрессируемых эндотелиоцитами, преимущественно, в месте воспаления [8]. Понятно, что этот процесс будет сопровождаться изменениями характера внутриклеточного метаболизма клеток и, соответственно, «спектра» выделяемых цитокинов. Можно полагать, что при этом ККр, специфично соответствующий процессам накопления тех или иных лимфоцитов в крови, будет снижаться, поскольку сдвигается в сторону преобладания «спектра» цитокинов, соответствующего росту удельной активности лимфоцитов и эндотелиоцитов, осуществляющих диapedез в ткани.

Отдельного обсуждения заслуживают изменения формулы крови, сопряженные с динамикой *CD20*. По общему массиву данных [1] не фиксируется какого-либо совпадения динамики влияния на формулу крови между изменениями их процентного и абсолютного содержания (ККр: $-0,04$). Вместе с тем, рост *CD20* (%) зависимых изменений значимо тормозил соответствующие изменения, характерные для увеличения *CD3* (%) (ККр: $-0,60$), *CD3* (абс. число, ККр: $-0,56$), нако-

пления в крови лимфоцитов, маркируемых по *CD4* (ККр: $-0,58$), *CD8* (ККр: $-0,54$) и несколько слабее *CD16* (ККр: $-0,40$). На этом фоне изменения абсолютного количества *CD20* и соответствующие им клеточные сдвиги высоко достоверно сочетались с соответствующими изменениями, характерными для накопления в крови *CD3* (ККр: $+0,81$), *CD4* (ККр: $+0,83$) и *CD8* (ККр: $+0,76$) и снижением процентного накопления *CD4* (ККр: $-0,58$). Складывается впечатление, что, во-первых, цитокиновый спектр, сопровождающий рост процентного содержания среди лимфоцитов *CD20*, не имеет непосредственной функциональной связи с ростом числа циркулирующих *B*-лимфоцитов, во-вторых — для действия этого спектра является характерной чертой общая функция торможения иммунных реакций.

Возвращаясь к расчетам по данным пациентов с дисбиозом кишечника, можно констатировать, что у $33,3\%$ больных наблюдались изменения в формуле крови, соответствующие сравнительно низкой интенсивности накопления в крови *IgA* и *IgG* при приблизительно одинаковой степени активности факторов стимуляции их образования в обеих группах. При этом можно полагать, что важное значение в этом «отставании» играли процессы запаздывания включения в иммунный ответ лимфоцитов, маркируемых по *CD3* и *CD4*.

Заключение

Таким образом, используя методику оценки функциональной активности звеньев иммунитета по формуле крови, нам удалось среди больных с бактериально подтвержденным диагнозом дисбиоз выявить две группы пациентов, имевших высоко статистически отличные показатели, не проявлявшиеся в стандартных показателях иммунитета. При этом, в 1-й группе больных общая «конфигурация» показателей статистически достоверно (ККр $\geq 0,6$) совпадала с распределением соответствующих показателей средней нормы, в то время как во 2-й ее значение было значительно ниже.

Отличиями между сравниваемыми группами являлись достоверные изменения, которые, в целом, можно характеризовать как функциональную активацию гуморального звена иммунитета с преобладанием в крови накопления *IgG* и *IgA*, поддерживаемого ростом натуральных киллеров в группе, имевшей более значимое отклонение от нормы. Однако если сопоставить полученные значения 1-й и 2-й групп с аналогично просчитанными средними значениями нормы, то можно заметить однонаправленность их сдвигов. Этот факт указывает на «общность» в иммунных сдвигах в обеих группах, отличающихся, прежде всего, их выраженностью. Вероятно, выявляемые

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

отличительные признаки между группами являются разными этапами однонаправленного процесса становления эффективной специфической защиты.

Статистически достоверные отличия между 1-й и 2-й группами по данным формулы крови доказыва-

ют существование устойчивых закономерностей, что подтверждает обоснованность и правомерность их использования для оценки функциональной активности отдельных звеньев иммунитета у больных с дисбиозом кишечника.

Литература

1. Соломенников А. В., Арсениев Н. А., Нестеров Н. Н., Тоскуева Е. П. Перспективы использования математических методов анализа показателей гемограмм в оценке функциональной активности отдельных звеньев иммунной системы // Terra Medica. Лабораторная диагностика. 2008. № 4. С. 22–26.
2. Соломенников А. В., Арсениев Н. А., Нестеров Н. Н., Тоскуева Е. П. Перспективы использования анализа изменений общих биохимических показателей в оценке иммунного статуса // Terra Medica. Лабораторная диагностика. 2009. № 1. С. 19–23.
3. Лобзин Ю. В., Макарова В. Г., Корвякова Е. Р., Захаренко С. М. Дисбактериоз кишечника (клиника, диагностика, лечение): Рук. для врачей. СПб.: Фолиант, 2006.
4. Подопригора Г. И. Медицинская гнотобиология. М.: Мед. информ. агентство, 2003.
5. Зайцев В. М., Лифляндский В. Г., Маринкин В. И. Прикладная медицинская статистика (2-е изд.). СПб.: Фолиант, 2006.
6. Кетлинский С. А., Калинина Н. М. Иммунология для врача: СПб.: Гиппократ, 1998.
7. Меньшиков В. В. Методики клинических лабораторных исследований: Справ. пособие. Т. 1. М.: Лабора, 2008.
8. Рабсон А., Ройт А., Девлз П. Основы медицинской иммунологии (пер. с англ.) М.: Мир, 2006.