

Особенности состояния иммунной системы и характер микробной колонизации новорожденных, родившихся от матерей-резидентных носителей условно-патогенной микрофлоры

И.И. Ремизова – к.б.н., и.о. с.н.с. отделения экологической репродуктологии ФГУ «НИИ ОММ Росмедтехнологий»; г. Екатеринбург, **С.И. Билимова** – к.м.н., врач-бактериолог отделения иммунологии и микробиологии ФГУ «НИИ ОММ Росмедтехнологий»; г. Екатеринбург, **Г.Н. Чистякова** – д.м.н., руководитель отделения иммунологии и микробиологии ФГУ «НИИ ОММ Росмедтехнологий»; г. Екатеринбург, **И.А. Газиева** – к.б.н., с.н.с. отделения иммунологии и микробиологии ФГУ «НИИ ОММ Росмедтехнологий»; г. Екатеринбург, **М.Н. Тарасова** – к.б.н., и.о. н.с. отделения иммунологии и микробиологии ФГУ «НИИ ОММ Росмедтехнологий»; г. Екатеринбург

Features of a state of immune system and character of microbial colonization neonatal, родившихся from the mothers-resident carriers of a conditionally - pathogenic microflora

I.I. Remisova, S.I. Bilimova, G.N. Chistjakova, I.A. Gasieva, M.N. Tarasova

Резюме

Цель исследования: оценка иммунологических параметров пуповинной крови и определение характера микробной колонизации в раннем периоде адаптации у новорожденных, родившихся от матерей – резидентных носителей условно-патогенной микрофлоры. Материалы и методы: проведено иммунологическое и микробиологическое обследование новорожденных детей, родившихся от матерей с нормоценозом (n=30) и дисбиозом (n=20) верхних дыхательных путей. Результаты и обсуждение: установлено, что при наличии у матерей резидентного носительства золотистого стафилококка состояние иммунной системы новорожденных в первые сутки жизни (по показателям пуповинной крови) характеризуется супрессивной направленностью клеточных реакций, недостаточностью гуморального звена иммунитета и низкими резервными возможностями системы фагоцитоза. Сделано заключение, что наличие у матерей резидентного носительства условно-патогенной микрофлоры, в частности золотистого стафилококка, способствует развитию иммунологической толерантности иммунной системы плода и впоследствии обуславливает формирование многолокусных дисбиотических состояний у новорожденных в раннем постнатальном периоде.

Ключевые слова: пуповинная кровь, иммунитет, условно-патогенная микрофлора.

Resume

The purpose of examination: an assessment of immunological parameters of the umbilical blood and definition of character of microbial colonization in the early period of adaptation for neonatal, whose mothers were the resident carriers of a conditionally - pathogenic microflora. Material and methods: the immunological and microbiologic survey of neonatal children, born from the mothers with normal microflora (n=30) and dysbiosis (n=20) of the upper respiratory pathes was carried. Study results: fixed, that at availability for the mothers of a resident carriage of the *S. aureus* the state of immune system neonatal per the first day of life (on parameters the umbilical of a blood) is characterized by suppressic direction of cell-like responses, failure of a humoral link of immunodefence and low reserve opportunities of system of phaocitosis. The inference is made, that the availability for the mothers of a resident carriage of a conditionally - pathogenic microflora, in particular of *S. aureus*, contributes in development of unresponsiveness of immune system of a fetus and subsequently stipulates the creation dysbiotical of multy-locus states for neonatal in early adaptation period.

Keywords: the umbilical of a blood, immunodefence, conditionally - pathogenic microflora.

Введение

Общепризнано, что процесс формирования микробиологической системы человека начинается с момента прохождения плодом родовых путей матери. Ключевую роль в становлении физиологических биоценозов в открытых биологических системах новорожденного игра-

ет эндомикробиологический статус роженицы, в первую очередь ее влагалищной экосистемы, а также микрофлоры верхних дыхательных путей и кожных покровов [1]. Однако, следует учитывать, что с иммунологических позиций формирование микробиоценозов начинается задолго до рождения ребенка с процесса развития иммунологической толерантности иммунной системы плода к микрофлоре организма матери, которая в свою очередь, приводит к ослаблению барьерной и детоксикационной функции по отношению к толерогену и, как следствие, к относительному повышению патогенного потенциала

Ответственный за ведение переписки -
Газиева Ирина Александровна,
620028, г. Екатеринбург, ул. Репина 1
e-mail: uchsek@niomm.ru

даже для слабовирусных условно-патогенных агентов, определяя их этиопатогенетическую значимость [2].

В этом аспекте в последние годы серьезное внимание уделяется токсигенным бактериям и, в первую очередь, *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), поскольку вырабатываемые ими стафилококковые энтеротоксины (СЭ), а также токсин синдром токсического шока (TSST-1). Являясь суперантигенными белками, эти токсины играют важную роль в установлении и персистенции стафилококковых инфекций [3]. Следовательно, еще до зачатия необходимо предупредить возможные отрицательные воздействия на развитие плода при наличии патологии матери, связанной не только с инфекционными заболеваниями мочеполовой системы, экстрагенитальными инфекциями или хроническими заболеваниями пищеварительного тракта, но и в связи с дисбиозом различных микробиологических локусов.

В связи с этим актуальным на сегодняшний день является выявление факторов, способствующих колонизации новорожденных условно-патогенными микроорганизмами, формирующими дисбаланс определенного локуса макроорганизма.

Цель исследования: оценка иммунологических параметров пуповинной крови и определение характера микробной колонизации в раннем периоде адаптации у новорожденных, родившихся от матерей – резидентных носителей условно-патогенной микрофлоры.

Материал и методы

Проведено комплексное лабораторное обследование 50 пар мать-ребенок. В зависимости от характера микрофлоры матери (нормо- или дисбиоз верхних дыхательных путей), новорожденные были подразделены на две группы: основную группу составили 20 детей, родившихся от женщин с дисбактериозом носовой полости, обусловленным наличием золотистого стафилококка (*S. aureus*) в количестве от $3,7 \pm 0,8$ Ig кое/мл до $4,5 \pm 1,0$ Ig кое/мл; группу сравнения составили 30 новорожденных от женщин с нормобиоценозом полости носа и глотки. Необходимо отметить, что у всех обследованных женщин соматический и акушерско-гинекологический анамнез не был отягощен, беременность протекала физиологически.

Бактериологическое обследование пары мать-новорожденный проводили с использованием стандартных тестов. Матери новорожденных были обследованы за неделю до родов путем забора материала из носовой полости и с задней стенки глотки стерильным ватным тампоном, который помещали в транспортную среду «Amies». Дети, родившиеся от матерей с нормо- и дисбиозом верхних дыхательных путей, находились под бактериологическим мониторингом: исследование микрофлоры носовой полости, наружного уха и кишечника проводилось на 1-е и 5-е сутки жизни. Число бактерий выражали в Ig кое/мл и кое/г исследуемого материала [4]. Видовую биохимическую идентификацию выделенной микрофлоры проводили с помощью тест-систем фирмы «Lachema» (Чехия).

Состояние иммунной системы у новорожденных

оценивали по показателям пуповинной крови. Иммунофенотипирование лимфоцитов осуществляли методом проточной лазерной цитофлуориметрии на анализаторе "FACS Calibur" фирмы "Becton Dickinson" (США) с использованием наборов моноклональных антител того же производителя, конъюгированных с флюоресцентно-цианином и фикоэритрином [5]. Анализ образца выполняли с использованием компьютерной программы "SimulSET" с автоматической установкой окна дискриминации в области гейта лимфоцитов, а также автоматической компенсации неспецифической флюоресценции.

Определяли количество CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD19+, CD16+CD56+ - клеток, уровень экспрессии ранних и поздних маркеров активации (HLA-DR, CD25, CD38, CD69, CD95), а также маркеров, характеризующих функциональную зрелость клеток (CD45RO, CD45RA), как в общем пуле лимфоцитов, так и в популяции Т-клеток.

Метаболическую кислородзависимую активность нейтрофилов крови изучали в реакции восстановления нитросинего тетразолия в спонтанном и индуцированном вариантах по М.Е. Виксману, А.Н. Маянскому, 1981 [6].

Количественное определение уровней иммуноглобулинов классов А, М и G в сыворотке крови проводили методом радиальной иммунодиффузии в агаровом геле по G. Mancini et. al., 1965 [7].

Концентрацию циркулирующих иммунных комплексов разной молекулярной массы оценивали по методу V.J. Haskova et. al. (1978) в модификации Ю.А. Гриневич (1981) путем осаждения полиэтилсгликолем (молекулярная масса 6000) с последующим измерением светорассеивания исследуемых образцов сыворотки на спектрофотометре [8].

Определение общей гемолитической активности системы комплемента сыворотки крови проводили методом титрования по Л.С. Резниковой, 1967 [9]. Статистическую обработку данных осуществляли с использованием пакета прикладных программ "Statistica" 6.0. Для оценки достоверности различий между группами применяли непараметрический критерий Манна-Уитни.

Результаты и обсуждение

При исследовании в 1-е сутки жизни микробиологической структуры биотопа слизистых оболочек носа у новорожденных основной группы в 95,0% случаев (19 новорожденных) были выявлены коагулазонегативные стафилококки на уровне $3,0 \pm 1,0$ Ig кое/мл. У одного новорожденного (5,0%) была обнаружена патологическая колонизация носа, обусловленная золотистым стафилококком на уровне $3,7 \pm 1,4$ Ig кое/мл.

Бактериологический анализ кожи наружного уха у новорожденных от матерей с дисбиозом верхних дыхательных путей показал отсутствие микроорганизмов. Меконий, полученный от этих детей, в 94,0% случаев (у 18-ти новорожденных) был стерильным и в 6,0% случаев (у 2-х новорожденных) содержал только облигатную кишечную микрофлору (кишечные палочки, лактобактерии и бифидобактерии) в количестве от $3,0 \pm 2,5$ Ig кое/г и $8,0 \pm 2,5$ Ig

Таблица 1. Значени иммунологических показателей основных субпопул ций лимфоцитов пуповинной крови новорожденных, родившихс от матерей с нормо- и дисбактериозом верхних дыхательных путей, (M±σ)

Показатели	Группа сравнения (новорожденные от матерей с нормобиоценозом, n=30)	Основная группа (новорожденные от родителей с дисбактериозом, n=20)
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	15,01 ± 3,99	13,09 ± 6,20
Лимфоциты, %	53,47 ± 13,17	45,40 ± 18,50
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	8,03 ± 3,15	5,67 ± 3,77*
CD3 %	53,79 ± 12,64	63,75 ± 11,73*
10 ⁹ /л	4,09 ± 0,96	3,72 ± 1,86
CD19 %	16,86 ± 8,41	18,00 ± 3,65
10 ⁹ /л	1,37 ± 0,63	1,18 ± 0,89
CD4 %	38,93 ± 11,36	46,72 ± 6,78*
10 ⁹ /л	2,96 ± 0,87	2,56 ± 1,11
CD8 %	14,93 ± 4,86	21,25 ± 5,32*
10 ⁹ /л	1,14 ± 0,37	1,30 ± 0,87
CD16.56 %	24,36 ± 10,73	14,25 ± 6,75*
10 ⁹ /л	1,90 ± 1,14	1,00 ± 0,99*
CD4/CD8	2,75 ± 0,89	2,06 ± 0,46*

Примечание. * - $p < 0,05$ в сравнении с показателями новорожденных от матерей с нормобиоценозом носовой полости

Таблица 2. Экспресси маркеров активации лимфоцитами пуповинной крови новорожденных, родившихс от матерей с нормо- и дисбактериозом верхних дыхательных путей, (M±σ)

Показатель	Группа сравнения (новорожденные от матерей с нормобиоценозом, n=30)	Основная группа (новорожденные от родителей с дисбактериозом, n=20)
CD45RO %	10,64 ± 3,64	9,50 ± 0,71
10 ⁹ /л	0,77 ± 0,38	0,46 ± 0,09*
CD3CD45RO %	4,54 ± 2,38	6,50 ± 1,71*
10 ⁹ /л	0,31 ± 0,16	0,31 ± 0,08
CD45RA %	70,36 ± 17,37	82,00 ± 9,90*
10 ⁹ /л	4,98 ± 2,00	3,97 ± 1,00
CD3CD45RA %	37,64 ± 13,41	50,00 ± 15,56*
10 ⁹ /л	2,52 ± 0,89	2,45 ± 1,07
CD25 %	2,58 ± 1,51	1,57 ± 0,79*
10 ⁹ /л	0,17 ± 0,1	0,09 ± 0,07*
CD4CD25 %	1,67 ± 0,98	1,14 ± 0,38*
10 ⁹ /л	0,11 ± 0,07	0,06 ± 0,03*
CD38 %	82,00 ± 13,71	86,50 ± 4,95
10 ⁹ /л	5,71 ± 1,85	4,14 ± 0,32*
CD3CD38 %	49,00 ± 14,69	58,50 ± 10,61
10 ⁹ /л	3,33 ± 1,14	2,85 ± 0,89
CD69 %	7,00 ± 5,05	2,30 ± 0,82*
10 ⁹ /л	0,44 ± 0,27	0,11 ± 0,03*
CD3CD69 %	1,08 ± 0,90	0,60 ± 0,52*
10 ⁹ /л	0,07 ± 0,06	0,03 ± 0,04*
HLA-DR %	23,00 ± 9,06	22,50 ± 2,12
10 ⁹ /л	1,58 ± 0,75	1,09 ± 0,25*
CD3HLA-DR %	1,67 ± 1,15	1,30 ± 0,48
10 ⁹ /л	0,10 ± 0,05	0,07 ± 0,03*
CD95 %	19,33 ± 9,49	15,50 ± 0,25
10 ⁹ /л	1,33 ± 0,82	0,90 ± 0,88
CD4CD95 %	6,27 ± 5,83	15,00 ± 9,90*
10 ⁹ /л	0,44 ± 0,49	0,69 ± 0,38
CD8CD95 %	3,73 ± 4,56	4,50 ± 4,95
10 ⁹ /л	0,26 ± 0,35	0,20 ± 0,21

Примечание. * - $p < 0,05$ в сравнении с показателями новорожденных от матерей с нормобиоценозом носовой полости

кое/г соответственно.

У детей, родившихся от матерей с нормобиоценозом, отсутствие микрофлоры в носовой полости было установлено в 76,0% случаев (23 новорожденных) и в 24,0% случаев (7 новорожденных) были выделены коагулазонегативные стафилококки в количестве $3,2 \pm 0,8$ lg

кое/мл, что рассматривалось как вариант физиологической колонизации верхних дыхательных путей и согласовывалось с данными литературы [10]. Бактериологический анализ кожи наружного уха и анализ мекония у детей группы сравнения показал отсутствие каких-либо микроорганизмов.

Таблица 3. Показатели гуморального звена иммунитета и неспецифических факторов защиты пуповинной крови новорожденных, родившихся от матерей с нормо- и дисбактериозом верхних дыхательных путей, ($M \pm \sigma$)

Показатель	Группа сравнения (новорожденные от матерей с нормобиоценозом, $n=30$)	Основная группа (новорожденные от родителей с дисбактериозом, $n=20$)
ЦИК об., усл.ед.	$17,93 \pm 14,22$	$27,00 \pm 12,54^*$
ЦИК кр., усл.ед.	$4,74 \pm 6,39$	$9,50 \pm 7,74^*$
ЦИК сл., усл.ед.	$10,85 \pm 9,48$	$17,50 \pm 9,47^*$
НСТ иф ст., %	$9,68 \pm 6,19$	$15,80 \pm 11,09^*$
НСТ иф ст., %	$38,75 \pm 15,87$	$42,40 \pm 20,21$
КС нейтрофилов	$4,69 \pm 2,01$	$3,07 \pm 1,07^*$
IgA г/л	$0,00 \pm 0,00$	$0,00 \pm 0,00$
IgM г/л	$0,02 \pm 0,08$	$0,06 \pm 0,13$
IgG г/л	$12,75 \pm 2,75$	$17,90 \pm 4,45^*$
СН50, усл.ед.	$43,67 \pm 10,63$	$38,60 \pm 4,15^*$

Примечание. * - $p < 0,05$ в сравнении с показателями новорожденных от матерей с нормобиоценозом носовой полости

К концу раннего периода адаптации у новорожденных основной группы нормобиоценоз полости носа был подтвержден в 95,0 % случаев, в 5,0% случаев у детей сохранялась колонизация золотистым стафилококком на прежнем уровне. Нормобиоценоз кишечной микрофлоры был установлен микробиологически у 11 детей, а в 46,0% случаев был выявлен дисбактериоз, обусловленный повышенным содержанием у новорожденных условно-патогенных энтеробактерий (в количестве $5,0 \pm 1,4$ Ig кое/г), золотистого стафилококка (в количестве $5,2 \pm 1,2$ Ig кое/г) и сниженным содержанием бифидобактерий, лактобактерий (в количестве $5,0 \pm 1,4$ Ig кое/г).

При повторном микробиологическом обследовании детей группы сравнения (на 5 -е сутки жизни) нормобиоценоз полости носа, наружного уха и прямой кишки был диагностирован в 100% случаев (30 новорожденных).

Исходя из полученных данных, можно сделать заключение, о том, что близкий контакт со здоровой с микробиологической точки зрения матерью является полезным для новорожденного ребенка в плане формирования физиологической колонизации кожи и слизистых. Контакт новорожденного с матерью, являющейся источником условно-патогенной микрофлоры, в частности, золотистого стафилококка, способствует развитию многолокусных дисбиотических состояний, которые ведут к формированию группы риска по развитию инфекционной патологии в раннем постнатальном периоде.

Из ранее опубликованных данных литературы известно, что качественный и количественный состав микрофлоры находится под постоянным контролем разнообразных иммунных и неиммунных механизмов и развивается у человека с течением времени, в различные периоды физиологической адаптации и, с одной стороны, отражает особенности физиологического состояния защитных и других систем организма хозяина, а, с другой, – во многом зависит от степени бактериальной контаминации окружающей среды [11].

При оценке клеточного звена иммунной системы новорожденных, родившихся от матерей с нормо- и дисбактериозом верхних дыхательных путей выявлены ста-

статически значимые отличия в популяционном и субпопуляционном составе лимфоцитов пуповинной крови на уровне как относительных, так и абсолютных показателей (табл.1).

В отличие от новорожденных группы сравнения, у детей, родившихся от матерей с дисбактериозом, отмечалось уменьшение абсолютного количества лимфоцитов (в 1,4 раза) и снижение в целом числа клеток с фенотипом CD16+56+ (на 41,6% и 47,4%). Относительное количество Т-лимфоцитов в 1,2 раза превышало значение аналогичного параметра детей от матерей с нормобиоценозом, процентное содержание CD4+ и CD8+ популяций также увеличивалось соответственно в 1,2 раза и в 1,4 раза. Значение иммунорегуляторного индекса было на 25,1% ниже, чем у детей группы сравнения.

Определение дифференцировочных антигенов мембран лимфоцитов в пуповинной крови в сопоставлении с их функциональными способностями позволяет оценить степень зрелости иммунной системы плода к моменту рождения и в значительной мере ответить на основной вопрос клинической неонатологии: насколько иммунная некомпетентность плода является причиной высокой заболеваемости новорожденных [12].

Наиболее важным в изучении функциональной активности лимфоцитов является экспрессия генов факторов роста и их рецепторов. К основным маркерам активации (CD25, CD69, HLA-DR, CD95) относятся рецепторы, которые экспрессируются в указанной последовательности и отвечают за прохождение определенных этапов дифференцировки лимфоцитов до активационного апоптоза [13].

Исследование уровня экспрессии молекул активации на поверхности иммунокомпетентных клеток пуповинной крови показало, что при наличии у матери носительства условно-патогенной микрофлоры, у новорожденных наблюдалось статистически значимое снижение абсолютного количества зрелых клеток с фенотипом CD45RO+ (в 1,7 раза) на фоне достоверного увеличения процента «непримированных» лимфоцитов (CD45RA+) (в 1,2 раза). Следует отметить, что относительное чис-

ло коммитированных CD3+ лимфоцитов превышало значения такого параметра детей группы сравнения в 1,4 раза (табл.2).

Уровень экспрессии молекул ранней активации CD25 в общем пуле лимфоцитов у новорожденных от матерей с дисбиозом верхних дыхательных путей также был достоверно снижен (по относительно значению в 1,6 и абсолютному – в 1,9 раза). Параллельно регистрировалось уменьшение количества активированных CD69+ клеток (соответственно в 3,0 и 4,0 раза), снижение абсолютного числа HLA-DR+ и CD3+ HLA-DR+(соответственно в 1,5 и 1,4 раза) лимфоцитов, а также количества CD3+CD69+ клеток (соответственно в 1,8 и 2,3 раза). Относительное и абсолютное количество регуляторных клеток с фенотипом CD4+CD25+ было снижено соответственно в 1,5 и 1,8 раза, а процент Т-хелперов экспрессирующих рецептор индукции апоптоза CD95, напротив, в 2,5 раза превышал аналогичные показатели детей, родившихся у женщин с нормоценозом верхних дыхательных путей. Абсолютное содержание лимфоцитов несущих молекулы CD38+ у новорожденных от матерей с дисбиозом было в 1,4 раза ниже показателя детей группы сравнения. Полученные нами данные могут свидетельствовать о нарушении процесса пролиферации и преобладании процессов негативной клеточной активации над позитивной.

Состояние гуморального звена иммунитета новорожденных от матерей с дисбиозом характеризовалось снижением общей гемолитической активности комплемента (на 11,6%), повышенным содержанием IgG (в 1,4 раза) и концентрации ЦИК (в 1,5 раза) (табл.3). Следует отметить, что уровень низкомолекулярной фракции ЦИК в пуповинной крови детей основной группы был в 1,7 раза выше аналогичного параметра новорожденных группы сравнения. Учитывая, что мелкие иммунные комплексы не способны активировать систему комплемента, а также плохо поддаются фагоцитозу, их длительная циркуляция в кровотоке может приводить к их фиксации в тканях, обуславливая нарастание тяжести иммунопатологического процесса.

Метаболическая активность фагоцитов характеризовалась повышением уровня спонтанной активности нейтрофилов (на 63,2%) и снижением в связи с этим коэффициента стимуляции на 34,6%, в сравнении с детьми с нормоценозом, что, по всей вероятности, было обусловлено некоторым снижением резервных возможностей активности микроцидной системы нейтрофилов.

Таким образом, наличие у матерей резидентного носительства условно-патогенной микрофлоры определяет исходное состояние иммунологической реактивности новорожденного, которая проявляется в супрессивной направленности клеточных реакций: снижении количества лимфоцитов и НК-клеток, на фоне повышенного относительного содержания популяций CD4+ и CD8+ лимфоцитов; сдвигом иммунорегуляторного индекса в сторону повышения Т-клеточной цитотоксичности; снижении коммитированных и повышенный уровень «непримированных» клеток, уменьшении содержания клеток, экспрессирующих маркеры ранней (CD25+, CD69+ CD3+CD69+, CD4+/CD25+, CD38+) и поздней (HLA-DR+, CD3+HLA-DR+) активации лимфоцитов и увеличении уровня Т-хелперов, экспрессирующих рецептор готовности к апоптозу CD95.

Гуморальное звено иммунитета характеризовалось снижением активности комплемента на фоне повышенного содержания IgG, уровней ЦИК и низкими резервными возможностями системы фагоцитоза (снижением коэффициента стимуляции нейтрофилов).

Анализируя полученные данные можно заключить, что присутствие у матерей резидентного носительства патогенной микрофлоры способствует развитию иммунологической толерантности иммунной системы плода и впоследствии оказывает влияние на характер микробной колонизации у новорожденных в раннем периоде адаптации. ■

Литература:

1. Кира Е.Ф., Берлев И.В., Молчанов О.Л. Особенности течения беременности, родов и послеродового периода у женщин с дисбиотическими нарушениями микробиоты влагалища. Журнал акушерства и женских болезней 1999; XLV11: 8–11.
2. Воеводин Д.А., Розанова Г.Н., Стенина М.А. Дисбактериоз и иммунопатологический процесс. Журнал микробиологии 2005; 2: 89–92.
3. Флуер Ф.С., Прохоров В.Я., Бродина Н.С., Логинова О.Г. Мониторинг энтеротоксигенности *Staphylococcus aureus* при диагностике дисбактериозов кишечника у детей. Педиатрия 2008; 6: 87: 56–60.
4. Фельдман Ю.М. Количественное определение бактерий в клявическом материале. Лабораторное дело 1984; 10: 616–19.
5. Пинегин Б.В., Ярилин А.А., Симонова А.В. и соавт. Применение проточной цитометрии для оценки функциональной активности иммунной системы человека: пособие для врачей-лаборантов. М: 2001.
6. Виксман М.Е. Способ оценки функциональной активности нейтрофилов человека по реакции восстановления нитросинего тетразола нейтрофилами человека. Казанский медицинский журнал 1981; 4: 67 – 8.
7. Медицинские лабораторные технологии. Под ред. А.И. Карпищенко: Справочник. В 2-х томах. Том 2. С-Пб: Интермедика; 1999; 653 с.
8. Гринева Ю.А. Определение иммунных комплексов в крови онкологических больных. Лабораторное дело 1981; 8: 493.
9. Резникова Л.С. Комплемент и его значение в иммунологических реакциях, М., 1967..
10. Ахмадиева Э.Н., Аморова В.Р., Брюханова О.А. Особенности микробного пейзажа новорожденных в зависимости от способа родоразрешения. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2006; 5: 19–21.
11. Кафарская Л.И., Володин Н.Н., Ефимов Б.А., Афанасьев С.С., Шкопоров А.Н. Особенности микробной колонизации кишечника новорожденных и недоношенных детей в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Вестник Российской АМН 2006; 1: 10–4.
12. Торубарова Н.А. Кошель И.В., Яцык Г.В. Кровотворение плода и новорожденного. М: Медицина; 1993.
13. Ярилин А.А. Основы иммунологии. М: Медицина; 1999.