

УДК 611.018.5: 616.91:577.27

## КООПЕРАЦІЇ В СИСТЕМІ ЛЕЙКОЦИТІВ КРОВІ ПРИ ХРОНІЧНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ, АСОЦІЙОВАНИХ БІОПЛІВКОЮ

Колісник Н.В., д.б.н., професор, Новосад Н.В., к.б.н., доцент,  
Андрєєва О.О., студент, Мороз В.П. студент

*Запорізький національний університет*

Встановлено, що в крові пацієнтів з хронічними запальними захворюваннями, асоційованими з біоплівкою, – хронічний середній отит (ХСО), хронічний риносинусит (ХРС), вперше діагностований туберкульоз (ВДТБ) і рецидивуючий туберкульоз (РТБ) – порівняно з контролем маркери запалення (лейкоцитоз і лівий зсув), що не перевищують 30%, виявлені тільки в групах з туберкульозом. При кореляційному аналізі відносного і абсолютного вмісту субпопуляцій лейкоцитів виявляються кооперативні адаптивні групи, клітинний склад яких визначається захворюванням. Відповідно до ваги ребра корелограми ступінь напруги адаптації периферичної ланки клітинного імунітету зменшувалась в такій послідовності: ВДТБ> РТБ> ХСО> ХРС> контроль.

*Ключові слова: ХСО, ХРС, ВДТБ, РТБ, біоплівка, лейкограма, кореляційна адаптометрія.*

Колесник Н.В., Новосад Н.В., Андреева А.А., Мороз В.П. Кооперации в системе лейкоцитов крови при хронических заболеваниях, ассоциированных с биопленкой / Запорожский национальный университет, Украина.

Установлено, что в крови пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями, ассоциированными с биопленкой, – хронический средний отит (ХСО), хронический риносинусит (ХРС), впервые диагностированным туберкулезом (ВДТБ) и рецидивирующий туберкулез (РТБ) – по сравнению с контролем маркеры воспаления (лейкоцитоз и левый сдвиг), не превышающие 30%, обнаружены только в группах с туберкулезом. При корреляционном анализе относительного и абсолютного содержания субпопуляций лейкоцитов выявляются кооперативные адаптивные группы, клеточный состав которых определяется заболеванием. Соответственно весу ребра коррелограммы степень напряжения адаптации периферического звена клеточного иммунитета уменьшалась в такой последовательности: ВДТБ> РТБ> ХСО> ХРС> контроль.

*Ключевые слова: ХСО, ХРС, ВДТБ, РТБ, биопленка, лейкограмма, корреляционная адаптометрия.*

Kolesnik N.V., Novosad N.V., Andreeva A.A., Moroz V.P. Cooperation in white blood cells in chronic diseases associated with biofilm / Zaporizhzhya National University, Ukraine.

Found that in the blood of patients with chronic inflammatory diseases associated with biofilm - chronic otitis media (CMO), chronic rhinosinusitis (CRS), newly diagnosed tuberculosis (NDTB) and recurrent tuberculosis (PTB) - compared with the control markers of inflammation (leukocytosis and left shift), not exceeding 30%, are found only in the groups with tuberculosis. Correlation analysis of the relative and absolute content of leukocyte subpopulations revealed cooperative adaptive groups, cellular composition is determined by the disease. Accordingly weight of the edge correlogram degree of stress adaptation of peripheral cellular immunity level decreased in the following order: NDTB> RTB> CMO> CRS> control.

*Keywords: COM, CRS, NDTB, RTB, biofilm, leukogram, correlation adaptometry.*

## ВСТУП

За останні два десятиліття безперечно встановлено, що більш ніж в 80 % випадків хронічні інфекційні захворювання пов'язані зі збудниками, які утворюють біоплівку. Важливими відмінними рисами таких інфекцій є розвиток місцевого запалення, крайня стійкість до дії антибіотиків і майже необмежений потенціал ухилення від системи імунного захисту, зокрема вродженого імунітету [1, 2].

Біоплівки – це організовані інтерактивні спільноти бактерій, міцно прикріплені до поверхні тканин і оточені секретованим ними екстрацелюлярним полісахаридним матриксом, що включає ДНК і білки. Біоплівки забезпечені системою внутрішньовидової та міжвидової сигналізації. Міжклітинний зв'язок у бактерій біоплівки здійснюється за допомогою невеликих, хімічних сигналів, що добре дифундують; вони регулюють експресію генів, координують щільність клітин факторів вірулентності та стійкості до антибіотиків [3,

4]. Ця форма міжклітинної сигналізації відома як кворум сенсинг (quorum sensing), почуття кворуму (QS), сигнальні молекули QS (QSMs) називають автоіндуктори. Рецептори до автоіндукторів виявлені й на клітинах еукаріотів у тому числі на імунокомпетентних клітинах. QSMs відіграють ключову роль у взаємовідносини біоплівки з імунною системою хазяїна [5, 6]. Як імуномодулятори QSMs визначають ухилення бактеріальної спільноти від механізмів імунного захисту господаря [6,7]. Хімічна природа QSMs визначається бактеріальним співтовариством. Механізми взаємодії «QSMs – імунна система господаря» в стадії інтенсивного вивчення [8, 9].

До захворювань, асоційованих з біоплівками, належать хронічний середній отит (ХСО) [10, 11], хронічний риносинусит (ХРС) [12, 13], туберкульоз [14, 15]. Біоплівка при ХСО мультибактеріальна [10], що включає *Nontypeable Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* и *Moraxella catarrhalis*. Переважаючі види бактерій при ХРС – *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *St. aureus*. Біоплівки у хворих на туберкульоз утворюють *Mycobacterium tuberculosis* [14, 15]. Різні бактерійний склад та ступень зрілості біоплівок визначають розходження в спектрах QSMs, у клітинному та цитокіновому профілі вогнищ локального запалення [1, 2, 16]. Дані літератури про стан імунокомпетентних клітин у системі кровоплину в хворих з інфекціями, асоційованими з біоплівкою різного складу та ступеню зрілості, обмежені [17].

Мета нашої роботи – порівняльне дослідження кількісних змін лейкоцитів та їх субпопуляцій, структури можливих адаптивних кооперацій клітин вродженого імунітету в периферичній крові в хворих на ХСО, ХРС, вперше діагностований туберкульоз (ВДТБ) та рецидивуючий туберкульоз (РТБ).

## МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Восени досліджували лейкограму капілярної крові загальноприйнятим уніфікованим методом у 4-х груп хворих: 1-а – ХСО, 2-а – ХРС, 3-я – вперше діагностований туберкульоз (ВДТБ), 4-а – рецидивуючий туберкульоз (РТБ); контроль (5-а група) склали клінічно здорові чоловіки та жінки того ж віку, що й хворі. Кількість осіб у групах становила відповідно: 19, 19, 25, 21 и 51. Рахували відносний та абсолютний вміст складових лейкограми. Статистичний аналіз даних здійснювали з використанням пакету прикладних програм SPSS версії 20 в ОС Windows XP. Визначали показники описової статистики, достовірність відмінностей з використанням апостеріорних множинних порівнянь (тести Фішера та Данета), ANOVA, кореляційний аналіз за Спірманом. Достовірними вважали зміни при  $P < 0,05$ . Кореляційну адаптометрію здійснювали за [18].

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Результати графічного аналізу показників відносного вмісту імуноцитів крові та достовірності відмінностей між ними й контролем відображено на рисунку 1.

Дані, що відображені на рисунку 1, свідчать, що у хворих на ХСО, ВДТБ та РТБ визначається лейкоцитоз від 20 до 28 %%; у хворих на ХРС лейкоцитоз відсутній; відносний вміст паличкоядерних нейтрофілів у групах відповідає контролю; але у хворих на туберкульоз він вище, ніж у хворих на ХСО та ХРС. Вміст головних клітин запальної реакції сегментоядерних нейтрофілів у всіх групах хворих відповідає контролю, як і вміст еозинофілів. Відносний вміст лімфоцитів у групах хворих не відрізняється від контролю, але у хворих на РТБ він достовірно нижче за такий у хворих на ХСО та ХРС. Відносний вміст моноцитів, попередників макрофагів, у хворих на ХСО нижче ніж у контролі та інших групах. Зниження лімфоцитів - клітин адаптивного імунітету – у хворих на ХСО склав 72% від контролю. Отримані результати дозволяють заключити, що загострення хронічних захворювань, асоційованих з біоплівкою, перебігає на тлі відсутності або слабо виражених

змін вмісту клітин запалення у периферичній крові. Різна спрямованість змін окремих показників лейкограми у досліджуваних групах відображує, як ми припускаємо, відмінності спектру QSMs біоплівки різного бактеріального складу та ступеню зрілості.

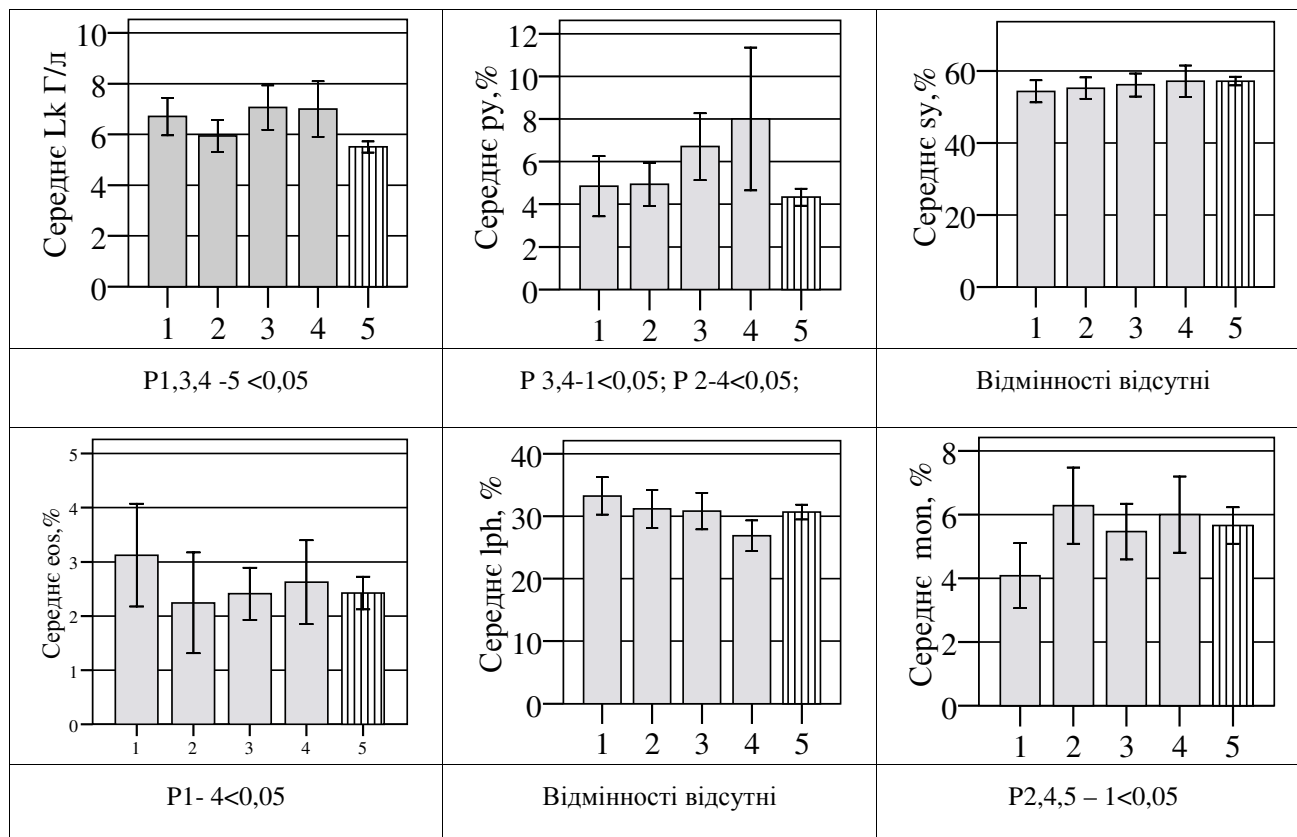


Рисунок 1 – Вміст лейкоцитів та відносної кількості імуноцитів крові при захворюваннях, асоційованих з біоплівкою

*Примітка:* тут і далі на ординаті вміст клітин лейкограми, на абсцисі групи, що досліджувались (1 – ХСО, 2 – ХРС, 3 – ВДТБ, 4 – РТБ, 5 – контроль)

При запальних захворюваннях з незначно вираженими змінами відносного вмісту складових лейкограми доцільно визначити їхній абсолютний вміст [19]. На рисунку 2 відображені 95% довірчі діапазони значень абсолютного вмісту субпопуляцій лейкоцитів у досліджуваних групах.

Дані, що наведені на рисунку 2, відображують підвищений рівень паличкоядерних нейтрофілів в обох групах хворих на туберкульоз як порівняно з контролем (у два рази), так і з іншими групами; у хворих на туберкульоз незначно підвищений вміст і сегментоядерних нейтрофілів ( на 22 та 27%% відповідно). Порівняно з контролем у хворих на ХСО та РТБ підвищений абсолютний вміст еозинофілів ( на 48 та 45%% відповідно), а у хворих ХРС порівняно з такими з ХСО абсолютний вміст еозинофілів знижений ( на 15 %). Абсолютний вміст лімфоцитів у хворих на ХСО та ВДТБ підвищений порівняно з клінічно здоровими особами; у хворих на ХРС вміст лімфоцитів нижче за хворих на ХСО на 20%. Достовірні відмінності абсолютного вмісту моноцитів (підвищення на 30 %) спостерігається у хворих з РТБ.

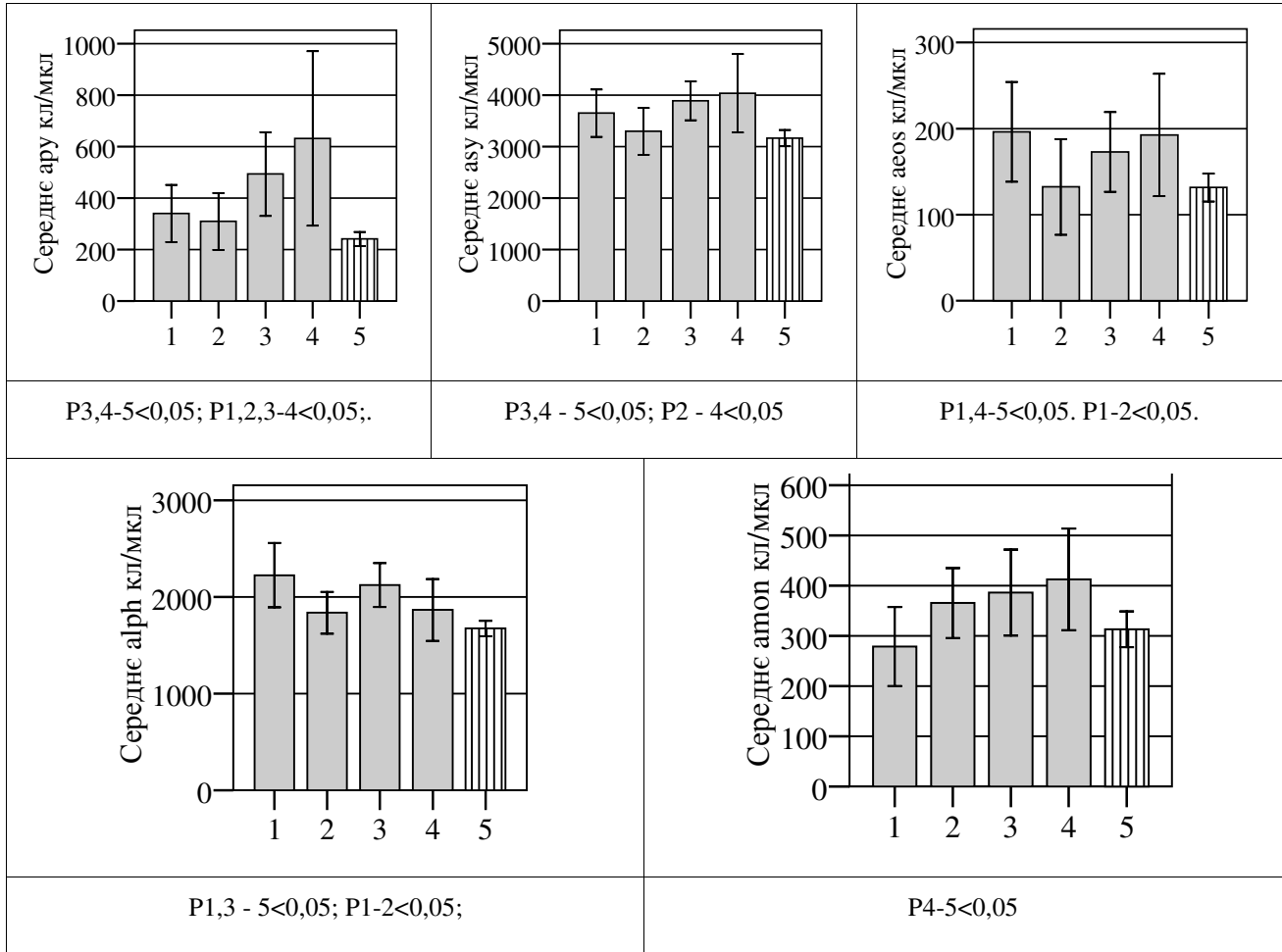


Рисунок 2 – Вміст абсолютної кількості імуноцитів у крові при захворюваннях, асоційованих з біоплівкою  
*Примітка:* ккл/мкл – клітин у мкл

Важливо проаналізувати частоту відхилення значень показників лейкограми хворих від таких у контролі. На рисунку 3 відображені такі дані як у відсотковому, так і абсолютному значенню імуноцитів по кожній з досліджуваних груп.

Дані рисунку 3 свідчать про те, що діапазони значень імуноцитів у групах хворих головним чином лежать у тих же межах, що й у контролі. Встановлена достовірність відмінностей обумовлена одиничними значеннями показників, що вискакують, у вибірках. Їхній вміст не перевищує 10%.

Таким чином, у хворих з загостреннями хронічних запальних процесів виявляються або незначні прояви класичних для запалювання змін, або відсутність таких. Тем не менш, можливо відмітити загальну тенденцію напрямку змін: підвищення вмісту паличкоядерних нейтрофілів при незначному лейкоцитозі, то б то прояв дегенеративного зсуву. Більш інформативними виявився абсолютний вміст імунокомпетентних клітин. Ознаки запалення відповідно до стану лейкограми спостерігались у хворих на ХСО, ВДТБ та РТБ.

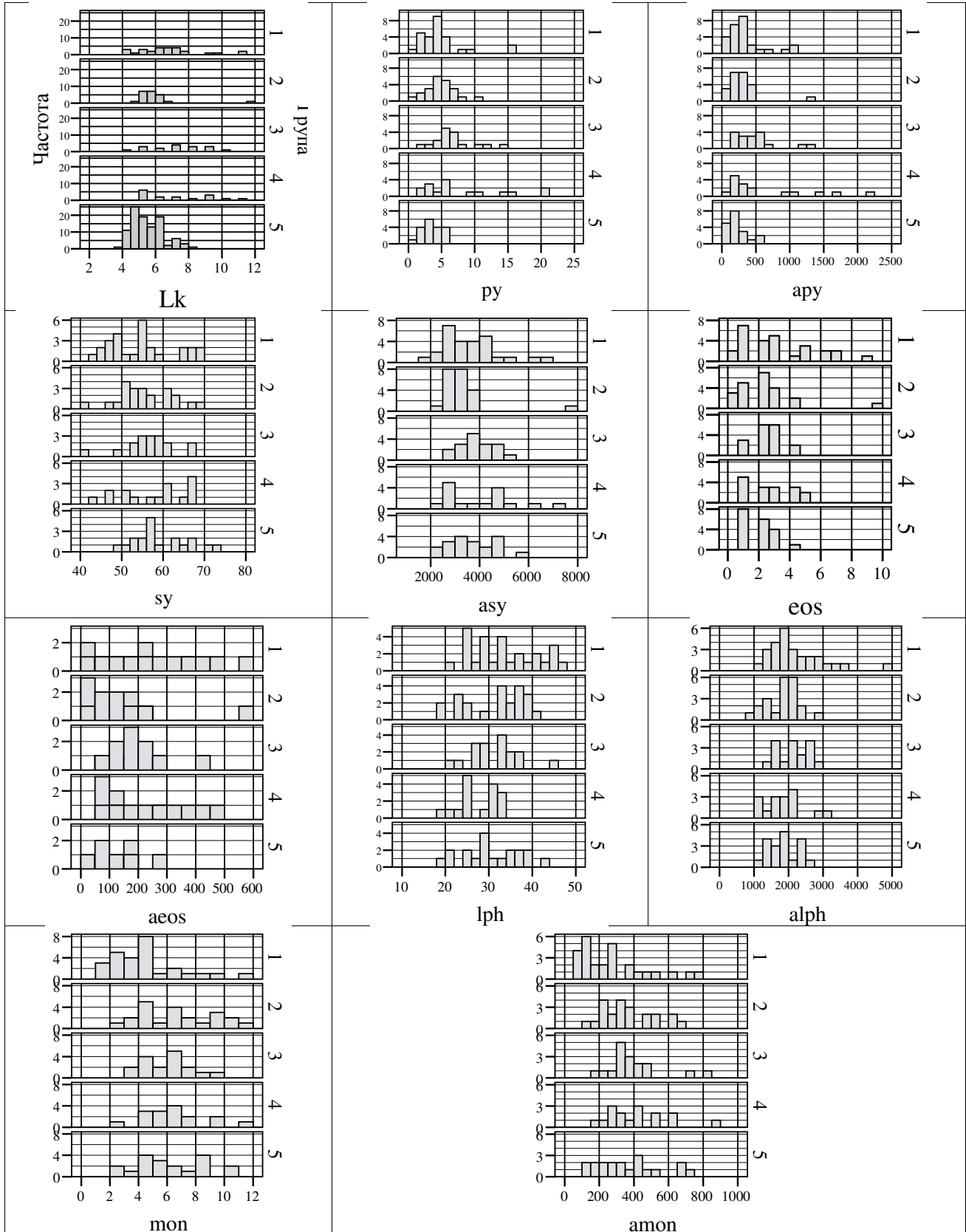


Рисунок 3 – Частота значень показників лейкограми хворих та у контролі

*Примітка:* на ординаті – значення частоти,  
на абсцисі – відносні та абсолютні значення вмісту імуніцитів

Стан лейкограми при хронічних захворюваннях, асоційованих з біоплівками відповідає головній концепції взаємодії «імунна система хазяїна – біоплівка»: QSMs зрілої біоплівки блокують імунний захист [1,2].

При незначних змінах в кількісному складі показників лейкограми при хронічних захворюваннях, асоційованих з біоплівкою, виникає питання про наявність та структуру кооперативних взаємодій імуніцитів крові. Наявність кооперації, склад клітин та напругу адаптації дозволяє виявити метод кореляційної адаптометрії [18]. На нашу думку, при кореляційному аналізі відносного вмісту складових лейкограми ми отримуємо відповідь на питання взаємозв'язку кількісних зсувів субпопуляцій лейкоцитів, загальний вміст яких дорівнюється 100%, як що відсоток однієї субпопуляції збільшується, то кількість іншої зменшується, тому вони негативні. При кореляційному аналізі абсолютного вмісту імуніцитів, що входять до складу лейкограми, ми встановлюємо наявність або відсутність функціональної кооперації клітин в умовах норми та патології, яка визначається балансом прозапальні / антизапальні цитокіни [19], тому вони завжди позитивні. Про доцільність виконання кореляційної адаптометрії у досліджуваних групах хворих свідчать дані про здатність клітин білої крові до експресії генів при дії лігандів до їхніх рецепторів [23]. В умовах наявності спектру QSMs біоплівки, яки поряд з цитокінами мають рецептори на імуніцитах, порівнянна кореляційна адаптометрия представляється дуже цікавою. Результати кореляційної адаптометрії показників лейкограми груп хворих та контролю відображено у таблиці.

Таблиця – Показники кореляційної адаптометрії відносного та абсолютного вмісту імунокомпетентних клітин периферичної крові у досліджуваних групах.

ХСО		ХРС			ВДТБ			РТБ			Контроль			
Відносний вміст														
sy	-lph	-,58	lph	sy	-,82	sy	lph	-,61	sy	py	,72	sy	lph	-,86
	-py	-,42		py	-,44	py	eos	,54	-	-	-	-	-	-
<b>ВРК*</b>	-	<b>1,0</b>	-	-	<b>1,26</b>	-	-	<b>1,15</b>	-	-	<b>,72</b>	-	-	<b>,86</b>
Абсолютний вміст														
ХСО		ХРС			ВДТБ			РТБ			Контроль			
asy	apy	,40	-	-	-	asy	apy	,69	asy	apy	,87	asy	apy	,57
	alph	,38	-	-	-		aeos	,63		aeos	,61		aeos	,61
apy	alph	,38	-	-	-	apy	aeos	,62	apy	alph	,53	amon	apy	,51
							alph	,68		aeos	,77		aeos	,49
<b>ВРК</b>		<b>1,16</b>			<b>0</b>			<b>3,39</b>			<b>3,55</b>			<b>1,57</b>
<b>Ціна адаптації</b>		<b>2,16</b>			<b>1,26</b>			<b>4,54</b>			<b>4,27</b>			<b>2,43</b>

Аналіз даних табл. свідчить про те, що на тлі незначних кількісних змін лейкоцитів крові хворих (рис. 1, 2), популяції лейкоцитів формують кооперативні об'єднання, склад яких, певно, відображує баланс цитокінів хворих та QSMs біоплівок.

Відповідно до складу корелограми при ХСО вміст сегментоядерних нейтрофілів залежить від вмісту паличкоядерних та лімфоцитів. Вага ребра корелограми – ціна адаптивної кооперації дорівнюється – 1,0. В корелограми абсолютного вмісту груп лейкоцитів є дві групи, що кооперують: сегментоядерні + паличко ядерні + лімфоцити та паличко ядерні + моноцити + лімфоцити. Складовими обох груп є пара – паличко ядерні + лімфоцити, а третім компонентом є або сегментоядерні, або моноцити, тобто фагоцитуючи лейкоцити. Так як структура корелограми визначає її корисний результат в імунному захисті, то складається враження, що при ХСО

слабка ланка в ланцюгу імунного захисту – фагоцитоз. Ця думка відповідає результатам модельних експериментів *in vitro*: під дією хематрактантів біоплівки фагоцитуючі клітини мігрують до місця її локалізації, QSMs активують їх, ініціюють викид гранул та формування екстрацелюлярних пасток (NETs). Вміст гранул вражає тканини хазяїна, їхнє пошкодження, продукти, що звільняються при цьому, спільнота використовує для свого життязабезпечення, така ж доля й NETs [1, 2].

При ХРС виявляється тільки одна кооперативна група: лімфоцити кооперують з сегментоядерними та паличкоядерними. Ціна кооперації – 1,26; між абсолютним вмістом клітин білої крові кооперація відсутня. За даними літератури у біоптатах слизової пацієнтів з ХРС спостерігається локальне підвищення як гуморальної, так і клітинної імунної відповіді [21].

У хворих на ВДТБ між відносним вмістом субпопуляцій лейкоцитів виявляється дві кооперативні групи, що містять по дві складових: сегментоядерні нейтрофіли + лімфоцити та паличкоядерні нейтрофіли + еозинофіли; вага ребра корелограми – 1,15. Між абсолютним вмістом імуноцитів при ВДТБ так же формуються дві кооперативні групи, одна включає сегментоядерні нейтрофіли + паличкоядерні нейтрофіли + еозинофіли + лімфоцитами, другу складають паличкоядерні нейтрофіли + еозинофіли + лімфоцити. Вага ребра корелограми – 3,39. Особливість складу груп кооперації при ВДТБ – включення пари лімфоцити-еозинофіли. Відомо, що активація еозинофілів здійснюється алергоасоційованими цитокінами інтерлейкіном 5 (ИЛ-5) та колоніє стимулюючим фактором гранулоцитів та макрофагів (МГ-КСФ); їх продуцентами є Т хелпери 2 [16], склад кооперативних груп у хворих на ВДТБ, на нашу думку, є відображенням наявності у циркуляції цих цитокінів.

У групі хворих на РТБ відносний вміст субпопуляцій лейкоцитів формують одну корелограми, яка включає сегментоядерні + паличкоядерні нейтрофіли, вага її ребра складає 0,72. Кількість та склад кооперативних груп між абсолютним вмістом імуноцитів у хворих на РТБ відповідає таким при ВДТБ, як і вага ребер корелограми, то б то можливо думати про однаковий цитокінетичний профіль крові у хворих на ВДТБ та РТБ.

У практично здорових осіб в системі відносного вмісту клітин лейкограми є одна кооперативна група, яку утворюють сегментоядерні нейтрофіли + лімфоцити, що є загально визнаним; в системі абсолютного вмісту субпопуляцій лейкоцитів у контролі ми бачимо дві кооперації: сегментоядерні + паличкоядерні нейтрофіли та моноцити + паличкоядерні нейтрофіли + еозинофіли, такий склад кооперації свідчить про наявність у осіб контролю хронічних запалювань, які визначають циркуляцію алергоасоційованих цитокінів.

За значенням ваг ребер корелограми клітин периферичної ланки імунного захисту при досліджуваних хронічних захворюваннях, асоційованих з біоплівками, найбільш адаптаційна напруга виявляється у хворих на ВДТБ, практична така ж вона у хворих на РТБ, у хворих на ХСО вона більш ніж 1,5 рази, а при ХРС – в 3,6 рази менше ніж у хворих на туберкульоз.

## ВИСНОВКИ

1. Порівняно з контролем захворювання на ВДТБ та РТБ перебігають на тлі лейкоцитозу, ступень якого не перевищує 30 %, в інших групах достовірні зміни відносного вмісту складових лейкограми відсутні.
2. Ступень змін відносного вмісту показників лейкограми між групами хворих визначається захворюванням. У хворих на ВДТБ та РТБ порівняно с хворими на ХСО підвищено відносний вміст паличкоядерних нейтрофілів та моноцитів, але знижено вміст еозинофілів та лімфоцитів.
3. Порівняно з контролем у хворих ВДТБ та РТБ підвищено абсолютний вміст паличкоядерних та сегментоядерних нейтрофілів, еозинофілів та моноцитів, у хворих на ВДТБ підвищено ще вміст лімфоцитів. Порівняно з контролем у ХСО підвищено абсолютний вміст еозинофілів та лімфоцитів. У хворих на ХРС порівняно з контролем зміни абсолютного вмісту складових лейкограми відсутні.

4. В системі відносного вмісту клітин лейкограми при ХСО утворюються дві кооперативні групи: сегментоядерні + паличкоядерні нейтрофіли + лімфоцити; вага ребра корелограми – 1,0. В системі абсолютного вмісту субпопуляцій лейкоцитів також є дві кооперативні групи: сегментоядерні + паличко ядерні + лімфоцити та паличко ядерні + моноцити + лімфоцити, вага ребра корелограми -4,54. При ХРС в системі відносного вмісту груп лейкоцитів виявляється тільки одна кооперативна група: лімфоцити + сегментоядерні + паличкоядерні, вага ребра корелограми – 1,26; між абсолютним вмістом клітин білої крові кооперація відсутня.
5. У хворих на ВДТБ між відносним вмістом субпопуляцій лейкоцитів виявляється дві кооперативні групи, які містять по дві складових: сегментоядерні нейтрофіли + лімфоцити + паличкоядерні нейтрофіли + еозинофіли; вага ребра корелограми – 1,15. Між абсолютним вмістом імуноцитів при ВДТБ також утворюються дві кооперативні групи: сегментоядерні + паличкоядерні нейтрофіли + еозинофіли + лімфоцити та паличко ядерні нейтрофіли + еозинофіли + лімфоцити, вага ребра корелограми – 3,39. Особливість складу груп кооперації при ВДТБ – включення пари лімфоцити + еозинофіли.
6. У групі хворих на РТБ серед відносного вмісту клітин лейкограми є одна корелограма, яка включає сегментоядерні + паличко ядерні нейтрофіли, вага її ребра складає 0,72. Кількість та склад кооперативних груп між абсолютним вмістом імуноцитів у хворих на РТБ відповідає таким при ВДТБ, як і вага ребер корелограми.
7. У практично здорових осіб серед відносного вмісту клітин лейкограми є одна кооперативна група, яку утворюють сегментоядерні нейтрофіли + лімфоцити, серед абсолютного вмісту субпопуляцій лейкоцитів утворюються є дві кооперації: сегментоядерні + паличкоядерні нейтрофіли + моноцити + паличкоядерні нейтрофіли + еозинофіли.
8. За значенням ваг ребер корелограми клітин периферичної ланки імунного захисту при досліджуваних хронічних захворюваннях, асоційованих з біоплівками, найбільш адаптаційна напруга виявляється у хворих на ВДТБ, практична така ж вона у хворих на РТБ, у хворих на ХСО вона більш ніж 1,5 рази, а при ХРС – в 3,6 рази менше ніж у хворих на туберкульоз.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Hansch G.M. Host defence against bacterial biofilms: “Mission Impossible”? / G. M. Hansch // International Scholarly Research Network ISRN Immunology. – V. 2012, Article ID 853123, 17 pages.
2. Fux Ch.A. Bacterial biofilms: a diagnostic and therapeutic challenge / [Ch.A. Fux, P. Stoodly, L. Hall-Stoodly, J.W. Costerton] // *Expert.Rev.Anti-infect.Ther.* – 2003. – V. 1, №4. – P. 667-683.
3. A quorum sensing regulated small volatile molecule reduces acute virulence and promotes chronic infection phenotypes / [M. Kesarwani, R. Hazan, J. He et al.] // *PLoS Pathog.* Електронний ресурс. Режим доступу: <http://www.plospathogens.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.ppat.1002192>
4. Williams P. Quorum sensing, communication and cross-kingdom signalling in the bacterial world / P. Williams // *Microbiology.* –2007. – V.153, № 12. – P. 3923-3938.
5. Induction of Neutrophil Chemotaxis by the Quorum-Sensing Molecule N-(3-Oxododecanoyl)-l-Homoserine Lactone / [S. Zimmermann, C. Wagner, W. W. Müller et al.] // *Infect Immun.* – 2006. – V.74, №10. – P. 5687–5692.
6. The quorum-sensing molecule N-3-oxododecanoyl homoserine lactone (3OC12-HSL) enhances the host defence by activating human polymorphonuclear neutrophils (PMN). / [ C. Wagner, S. Zimmermann, G. Brenner-Weiss et al] // *Anal Bioanal Chem.* –2007. – V.387, №2. – P.481-487.



7. The *Pseudomonas aeruginosa* quorum-sensing signal molecule N-(3-oxododecanoyl)-L-homoserine lactone has immunomodulatory activity / [G. Telford, D. Wheeler, P. Williams et al.] // *Infect Immun.* – 1998. – V.66, №1. – P.36-42.
8. Influence of *Pseudomonas aeruginosa* quorum sensing signal molecule N-(3-oxododecanoyl) homoserine lactone on mast cells / [H. Li, L. Wang, Lu Ye et al.] // *Medical Microbiology and Immunology.* – 2009. – V.198, №2. – P.113-112.
9. Sifri C.D. Quorum Sensing: Bacteria Talk Sense /C. D. Sifri // *Clin Infect Dis .* – 2008. – V.47, №8. – P.1070-1076.
10. Multi-species bacterial biofilm and intracellular infection in otitis media / [ R. B Thornton, P. J. Rigby, S. P. Wiertsema et al.] // *BMC Pediatrics.* – 2011. – V.11. – P. 94-104.
11. Multi-species bacterial biofilm and intracellular infection in otitis media / [R. B. Thornton, P. J. Rigby, S. P. Wiertsema et al.] // *BMC Pediatrics.* – 2011. – V.11. – P.94-103.
12. Biofilm from patients with chronic rhinosinusitis. Morphological SEM studies/[ R. Głowacki, P. Streck, K. Zagórska-Swiezy et al.] // *Otolaryngol Pol.* – 2008. – V.62, №3. – P.305-310.
13. Biofilm in chronic sinusitis with nasal polyps: pilot study / [T.F. Bezerra, F.G. Pádua, A.I. Ogawa et al.] // *Braz J Otorhinolaryngol.* – 2009. – V.75, №6 – P.788-793.
14. Kulka K. Growth of *Mycobacterium tuberculosis* biofilms / K. Kulka, G. Hatfull , A.K. Ojha // *Vis Exp.* – 2012. – V.15, №60. – e3820.
15. Islam M.S. Targeting drug tolerance in mycobacteria: a perspective from mycobacterial biofilms / M.S. Islam, J.P. Richards, A.K. Ojha // *Expert Rev Anti Infect Ther.* – 2012. – V.10, №9. – P.1055-1066
16. Smirnova M. G. The immunoregulatory and allergy-associated cytokines in the aetiology of the otitis media with effusion / M. G. Smirnova, J. P. Birchall, J. P. Pearson // *Mediators of Inflammation.* – 2004. – V.13, №2. – P.75-88.
17. Напряг змін та структура взаємодій імункомпетентних клітин крові у хворих з різним типом туберкульозного процесу та позалікарняною пневмонією (Запорізький промисловий регіон) / [Н.В. Колісник, Л.В. Харчевська, В.П. Мороз, Н.В. Фурманець] // *Вісник Запорізького національного університету.* – 2011. – №2. – P.132-141.
18. Разжевайкин В.Н. Корреляционная адаптометрия. Модели и приложения к биомедицинским системам / В.Н. Разжевайкин, М.И. Шпитонков // *Матем. Моделирование.* – 2008. – Т. 20, № 8. – С.13-27.
19. Fumio Ishikawa New biodefense strategies by neutrophils / Fumio Ishikawa and Shuichi Miyazaki // *Arch Immunol Ther Exp.* – 2005. – V. 53. – P. 226-233
20. Derivation of functional mature neutrophils from human embryonic stem / [Yasuhisa Yokoyama, Takahiro Suzuki, Mamiko Sakata-Yanagimoto, Keiki Kumano, Katsumi Higashi et al.] // *BLOOD.* – 2009. – V.113, N 26 – P.6584-6592
21. Nasal biomarker profiles in acute and chronic rhinosinusitis / [H. Riechelmann, T. Deutschle, A. Rozsasi et al.] // *Clin Exp Allergy.* – 2005. – V.35, N9. – P.1186-1191.
22. Cytokine profile during latent and slowly progressive primary tuberculosis: a possible role for interleukin-15 in mediating clinical disease / [F. Abebe, T. Mustafa, A.H. Nerland, G.A. Bjune] // *Clin Exp Immunol.* – 2006. – *Clin Exp Immunol.* – 2006. – V.143, N1. – P.180-192.
23. Gene-expression patterns in whole blood identify subjects at risk for recurrent tuberculosis / [R. Mistry, J.M. Cliff, C.L. Clayton et al.] // *J Infect Dis.* – 2007. – V.195, N3. – Vol.357-365.