

Флуер Ф.С., Панова Я.А., Азанова А.А., Мамычева Е.В.

ОБНАРУЖЕНИЕ ЭНТЕРОТОКСИГЕННЫХ ШТАММОВ *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*, ПРОДУЦИРУЮЩИХ SEC И SEI, ВЫДЕЛЕННЫХ У БОЛЬНЫХ С ПНЕВМОНИЕЙ, СЕПСИСОМ И ОЖОГАМИ

ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почётного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, 123098, г. Москва, Россия

Цель – выявить частоту встречаемости стафилококковых энтеротоксинов типа SEC и SEI, продуцируемых штаммами *Staphylococcus aureus*, выделенными от больных с различной нозологией. Как известно, инфекционный процесс у них протекает с выраженной интоксикацией без рвоты и кишечных расстройств.

Материалы и методы. Исследовано 79 штаммов (43 штамма выделенных при пневмонии, 13 – у ожоговых больных, 11 – при сепсисе) *S. aureus* на наличие SEC и SEI методом иммуноферментного анализа.

Результаты. Установлено, что 48,3% штаммов *S. aureus*, выделенных у больных пневмонией, продуцировали SEC и 72,1% – SEI. Частота встречаемости штаммов *S. aureus*, продуцирующих SEC и SEI, выделенных у больных при ожоговых инфекциях, составила 23,0 и 15,4% соответственно. 36,4% штаммов стафилококков, выделенных у больных с сепсисом, продуцировали SEC, 45,5% – SEI.

Обсуждение. Было выявлено, что доля культур *S. aureus*, продуцирующих энтеротоксины SEC, при сепсисе значительно выше, чем штаммов – продуцентов SEB (5,4%) и намного меньше, чем SEA (75,6%). Обнаружен высокий процент SEI-положительных штаммов по сравнению со штаммами, которые продуцируют классические энтеротоксины SEA, SEB и SEC, выделенными при пневмонии. При ожоговых инфекциях доли штаммов, продуцирующих SEC и SEI, составили 15,4 и 23,0% соответственно, что значительно ниже, чем SEA (92,9%).

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о необходимости выявления штаммов стафилококков, продуцирующих как классические, так и вновь открытые энтеротоксины, которые являются решающими факторами вирулентности, приводящими к летальному сепсису, инфекционному эндокардиту и синдрому токсического шока, с целью их элиминации.

Ключевые слова: стафилококк, энтеротоксины, пневмония, сепсис, ожоговая инфекция.

Для цитирования: Флуер Ф.С., Панова Я.А., Азанова А.А., Мамычева Е.В. Обнаружение энтеротоксигенных штаммов *Staphylococcus aureus*, продуцирующих SEC и SEI, выделенных у больных с пневмонией, сепсисом и ожогами. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии (ЖМЭИ)*. 2019; (6):72-78.

DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2019-6-72-78>

Fluer F.S., Panova Ya.A., Azanova A.A., Mamychева E.V.

DETECTION OF ENTEROTOXIGENIC STRAINS *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*, PRODUCING SEC AND SEI, ISOLATED IN PATIENTS WITH PNEUMONIA, SEPSIS AND BURNS

Federal State Budgetary Institution «National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after honorary academician N.F. Gamalei» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, 123098, Russia

Aim. To identify the frequency of occurrence of staphylococcal enterotoxins of the SEC and SEI type produced by *Staphylococcus aureus* strains isolated from patients with different nosology. As you know, the infection process in them proceeds with severe intoxication without vomiting and intestinal disorders.

Для корреспонденции: Флуер Федор Семенович, канд. биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярных основ патогенности, группы стафилококковых инфекций ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почётного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, 123098, г. Москва. E-mail: fluerfs@yandex.ru

Materials and methods. 79 strains were studied (43 were isolated in case of pneumonia, 13 - in burns, 11 - in sepsis) *S. aureus* in the presence of SEC and SEI using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).

Results. It was found that 48.3% of *S. aureus* strains isolated from patients with pneumonia produced SEC and 72.1% - SEI. The frequency of occurrence of *S. aureus* strains producing SEC and SEI isolated in patients with burn infections was 23.0 and 15.4%, respectively. 36.4% of staphylococcal strains isolated in patients with sepsis produced SEC, 45.5% - SEI.

Discussion. It was found that the proportion of *S. aureus* cultures producing SEC enterotoxins during sepsis is significantly higher than the strains producing SEB (5.4%) and much smaller than SEA (75.6%). A high percentage of SEI-positive strains was found compared to strains that produce the classic enterotoxins SEA, SEB and SEC isolated from pneumonia. In burn infections, the proportions of strains producing SEC and SEI were 15.4 and 23.0%, respectively, which is significantly lower than SEA (92.9%).

Conclusion. The data obtained indicate the need to identify staphylococcus strains that produce both classic and newly discovered enterotoxins, which are crucial virulence factors leading to lethal sepsis, infectious endocarditis and toxic shock syndrome to eliminate them.

Keywords: *staphylococcus; enterotoxins; pneumonia; sepsis; burn infection.*

For citation: Fluer F.S., Panova Ya.A., Azanova A.A., Mamycheva E.V. Detection of enterotoxigenic strains *Staphylococcus aureus*, producing SEC and SEI, isolated in patients with pneumonia, sepsis and burns. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii (Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology, Russian journal)*. 2019; (6): 72-78. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2019-6-72-78>

For correspondence: Fedor S. Fluer, Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher, Laboratory of Molecular Fundamentals of Pathogenicity, Staphylococcal Infections Group, Research Center for Epidemiology and Microbiology NF Gamalei Ministry of Health of Russia, Moscow, 123098, Russia. E-mail: fluerfs@yandex.ru

Information about authors:

Fluer F.S., <https://orcid.org/0000-0002-5111-7888>

Panova Ya.A., <https://orcid.org/0000-0002-2344-8532>

Azanova A.A., <https://orcid.org/0000-0002-5519-5285>

Mamycheva E.V., <https://orcid.org/0000-0002-0160-7547>

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 19 September 2019
Accepted 24 September 2019

Введение

Staphylococcus aureus – бактериальный патоген, вызывающий различные заболевания, от лёгких фурункулов и кожных инфекций до таких серьёзных заболеваний, как остеомиелит, эндокардит, пневмония, менингит и синдром токсического шока [1]. Кроме того *S. aureus* вызывает бактеримию, которая часто возникает в результате кожных инфекций при наличии хирургических ран, пневмонии, использования инфицированных катетеров, внутривенного употребления наркотиков и в 20–40% случаев становится причиной смертности [2]. Эти заболевания связаны с выработкой факторов патогенности, в частности со стафилококковыми энтеротоксинами (SE). Тем не менее недавние исследования показывают, что SE играют более значительную роль в проявлении ряда других заболеваний человека, в том числе связанных с дыхательными путями и развитием аутоиммунных заболеваний.

SE являются мощными неспецифическими стимуляторами Т-клеток (суперантигенами), которые вызывают нерегулируемую активацию иммунного ответа. Если эта стимуляция сохраняется, возникает массивная перегрузка цитокинами, включая клинические признаки синдрома токсического шока: быстрое начало лихорадки, полиорганная недостаточность и высокая смертность. В отличие от большинства секретируемых токсинов, продуцируемых *S. aureus*, SE токсичны для человека даже в незначительных количествах. Они способны вызывать рвоту и гастроэнтериты при однократном поступлении 100 нг – 1 мкг [3]. Кроме того, все SE играют значительную медиаторную роль: они являются суперантигенами и способны увеличивать ток-

сичность эндотоксинов более чем в 1000 раз, что может вызвать синдром токсического шока. Так, в случае попадания энтеротоксина в организм человека с тяжёлым инфекционным заболеванием (например, с сепсисом, пневмонией, ожогами) вместо пищевого отравления развивается иммунодефицитное состояние. Смертельная доза эндотоксина для людей составляет 1–2 мг, а при адекватном добавлении суперантигена, которым может выступать SE, минимальная смертельная доза эндотоксина может снижаться до пикограммов [4].

Известно, что стафилококки продуцируют не менее 26 различных суперантигенов (SAg), включая SE (SEA-E, SEG-J и SER-T); стафилококковые энтеротоксиноподобные токсины (SEI: SEIK-Q, -U, -V и -X Z); токсин токсического шока (TSST-1) [5]. SAg индуцируют V β -специфическую пролиферацию T-клеток наряду с высвобождением провоспалительных цитокинов, включая интерлейкины (IL) -1, -2, -6; фактор некроза опухоли (TNF- α), интерферон-гамма (IFN- γ) и хемокины CCL2 и CCL3 [6]. Кроме того, имеются данные, что SEC стимулирует секрецию IL-8 в эндотелиальных клетках аорты человека [7]. Неконтролируемое высвобождение провоспалительных медиаторов может привести к сыпи, лихорадке, коме и смерти от сильного шока. Наибольшее значение в практике имеют стафилококковые энтеротоксины типов: SEA, SEB, SEC, SED, SEE, а также TSST-1, которые являются причиной 95% пищевых отравлений стафилококковой этиологии. SE могут быть пусковым механизмом в развитии артритов и поражениях миокарда желудочков сердца, особенно у детей, а также причиной внезапной младенческой смертности [8]. Следует отметить, что *S. aureus*, продуцирует три подтипа SEC (SEC1, SEC2, SEC3), которые различаются по изоэлектрическим точкам (C1-pI8,6; C2-pI7,8; C3-pI8,0), но иммунологически идентичны между собой и обладают суперантигенной активностью [9, 10].

Особый интерес представляет выявление классического энтеротоксина типа С, продуцируемого штаммами *S. aureus*, который может существенно повлиять на нормальное функционирование иммунной системы больного. SEC – один из наиболее изученных энтеротоксинов, поскольку он был обнаружен третьим и обычно продуцируется устойчивыми к метициллину штаммами *S. aureus* (MRSA) в очень высоких концентрациях, что может вызвать тяжёлые патологии [11].

Классические SE являются критическими факторами вирулентности при смертельном сепсисе, инфекционном эндокардите и повреждении почек. Следует отметить, что классические энтеротоксины (SEA, SEB, SEC, SED, SEE) продуцируются в количестве от 80 до 100 мкг/мл в жидкой среде, тогда как вновь открытые SE – в количестве от 0,0001 до 0,03 мкг/мл [7]. Так, Н. Hogeveck и соавт. обнаружили у 15 из 22 пациентов с инфекционным эндокардитом поражение клапанного аппарата сердца, ассоциированное с персистенцией *S. aureus* [12]. Кроме того, исследование штаммов *S. aureus* от определённых пациентов с инфекционным эндокардитом продемонстрировало высокую распространённость генов SAg, кодирующих TSST-1, SEC, SEG и SEI, по сравнению с изолятами от инфекций мягких тканей [13].

Не менее важно определение одного из представителей вновь открытых токсинов, а именно энтеротоксина I, который образуется в значительно меньшем количестве, чем классические энтеротоксины, но также способен вызывать дисфункцию иммунной системы.

Целью данной работы было выявление частоты встречаемости стафилококковых энтеротоксинов (SE) типа SEC и SEI, продуцируемых штаммами *S. aureus*, выделенных от больных с различной нозологией, инфекционный процесс у которых протекает с выраженной интоксикацией без рвоты и кишечных расстройств.

Материалы и методы

В работе использовали культуры *S. aureus*, полученные из ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова, ГКБ им. С.П. Боткина и ожогового отделения НИИ СП им. Н.В. Склифосовского (Москва). Штаммы были любезно предоставлены профессором Д.Д. Меньшиковым.

Культивирование проводили на ферментативном казеиновом гидролизате с добав-

лением 1% сердечно-мозговой вытяжки (Difco). Выращивание штаммов *S. aureus* проводили в пробирках объемом 50 мл, в которые помещали 5 мл среды. Культивирование осуществляли на шуттель-аппарате при 210 об/мин в течение 24–30 ч при 37 °С. После культивирования микробные клетки удаляли центрифугированием в течение 15 мин при 10 000 об/мин. Наличие SEC и SEI в надосадочной жидкости определяли методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем с чувствительностью 1 нг/мл [14, 15].

Результаты

Частота встречаемости культур стафилококков, продуцирующих SE типов SEC и SEI, выделенных от больных разного профиля, представлена в табл. 1, 2. Как следует из данных табл. 1, среди 43 штаммов *S. aureus*, выделенных при пневмонии, частота обнаружения SEC составила 48,3%. Продуцентами SEI был 31 (72,1%) штамм стафилококков, и 20 штаммов продуцировали одновременно SEC и SEI (см. табл. 2). Из 13 изолятов, выделенных при ожоговых инфекциях, только 4 были энтеротоксигенными. При этом 3 (23,0%) изолята продуцировали SEC (см. табл. 1), 2 (15,4%) изолята – SEI и 1 (13,0%) изолят – одновременно SEC и SEI (см. табл. 2). Среди 11 культур *S. aureus*, выделенных при сепсисе, 4 (36,4%) штамма продуцировали SEC (см. табл. 1), 5 (45,5%) штаммов продуцировали SEI и 3 штамма (27,3%) – SEC и SEI (см. табл. 2). При исследовании нами обнаружено 4 штамма *S. aureus*, выделенных из катетеров, 2 из них продуцировали SEC и 3 штамма образовывали SEI. Кроме того, были выделены две культуры из зева и одна из плевральной жидкости. В двух штаммах из зева был обнаружен SEI и в одном – SEC и SEI. В одном штамме, выделенном из плевральной жидкости, были выявлены SEC и SEI.

Обсуждение

В данной работе было выявлено, что доля культур *S. aureus*, продуцирующих энтеротоксины SEC, при сепсисе значительно выше, чем штаммов – продуцентов SEB

Таблица 1

Частота встречаемости культур *S. aureus*, продуцирующих SEC, выделенных от больных с различными патологиями

Штаммы стафилококков, выделенные у больных	Количество исследуемых штаммов	Количество штаммов, продуцирующих SEC	
		абс.	%
При пневмонии	43	21	48,3
При ожоговых инфекциях	13	3	23,0
При сепсисе	11	4	36,4
Из катетеров	4	2	–
Из зева	2	1	–
Из плевральной жидкости	1	1	–

Таблица 2

Частота встречаемости культур *S. aureus*, продуцирующих SEI и одновременно SEC и SEI, выделенных от больных с различными патологиями

Штаммы стафилококков, выделенные у больных	Количество исследуемых штаммов	Количество штаммов, продуцирующих SEI		Количество штаммов, продуцирующих одновременно SEC и SEI	
		абс.	%	абс.	%
При пневмонии	43	31	72,1	20	46,5
При ожоговых инфекциях	13	2	15,4	1	13,0
При сепсисе	11	5	45,5	3	27,3
Из катетеров	4	3	–	2	–
Из зева	2	2	–	1	–
Из плевральной жидкости	1	1	–	1	–

(5,4%) и намного меньше, чем SEA (75,6%), что изучалось нами ранее и освещено в предыдущей публикации [16]. При пневмонии был обнаружен самый высокий процент SEI-положительных штаммов по сравнению со штаммами, которые продуцируют классические энтеротоксины SEA, SEB и SEC. При ожоговых инфекциях доля штаммов, продуцирующих SEC и SEI, составила 15,4 и 23,0% соответственно, что значительно ниже, чем SEA (92,9%).

Известно, что стафилококковые энтеротоксины образуются в условиях интенсивной аэрации. Лёгкие являются благоприятной средой для роста стафилококков и интенсивного токсинообразования. Так, в ранее опубликованной работе установлено, что среднее количество SEA (мкг/мл) было значительно больше у штаммов *S. aureus*, выделенных при пневмонии, чем при ожоговых ранах [16]. В связи с этим необходимо дальнейшее углублённое изучение роли токсинообразования SEA стафилококков при пневмонии, что может повлиять на тактику лечения для улучшения исходов пневмоний.

Стафилококки – самая распространённая причина сепсиса (бактериемии) [17]. Из всех бактериальных инфекций кровотока устойчивый к метициллину *S. aureus* ассоциировался с самым высоким показателем общей смертности (22,5%). *S. aureus* был наиболее часто встречающимся патогеном при всех типах бактериемии с ранним началом [18]. Бактериемия *S. aureus* часто возникает в результате кожных инфекций, инфицирования катетеров, обсеменения и загрязнения хирургических ран, вследствие пневмонии или внутривенного употребления наркотиков.

Имеются данные о том, что *S. aureus* способен адгезироваться на полимерных материалах и образовывать биоплёнки. Бактериальные клетки в биоплёнках чрезвычайно устойчивы к лекарственному лечению и атакам иммунной системы, что является распространённой причиной инфицирования катетеров, имплантатов, кардиостимуляторов [19, 20]. Для элиминации стафилококковых биоплёнок необходимо заменить или удалить полимерный материал из организма человека, что не всегда возможно из-за клинических обстоятельств, в результате чего значительно повышается заболеваемость и смертность пациентов [21]. До недавнего времени не было эффективного препарата против адгезии стафилококков на катетерах. Однако последние исследования показали, что катетеры, покрытые ауранофином, способны ингибировать рост MRSA, а также полностью ингибировать образование биоплёнки MRSA [22].

Следует отметить, что при антибиотикотерапии кроме колоний стафилококков нормального размера (1–3 мм) могут встречаться малые варианты колоний, размер которых примерно в 10 раз меньше. Они обладают меньшей вирулентностью, но большей способностью адгезироваться на полимерных материалах и часто не выявляются при посеве крови. Малые колонии стафилококков трудно обнаружить, их часто упускают из виду или неправильно идентифицируют из-за уменьшенного примерно в 6 раз времени регенерации [23]. Они, как правило, обладают высокой антибиотикорезистентностью к ванкомицину, рифампину, ампициллин-сульбактаму и гентамицину [24]. Малые варианты колоний *S. aureus* могут персистировать в клетках хозяина в течение нескольких лет и вызывать стойкие рецидивирующие инфекции, что способствует их внутриклеточной выживаемости и уклонению от иммунной системы [25]. Следовательно, существует острая потребность в новых и эффективных диагностических препаратах для определения продуктов жизнедеятельности стафилококков с целью проведения соответствующих терапевтических вмешательств.

Борьба со стафилококковыми инфекциями в последнее время значительно усложняется в связи с распространением MRSA. Резистентность золотистого стафилококка является причиной смерти около 19 000 госпитализированных пациентов в США, что аналогично количеству смертей от СПИДа, туберкулёза и вирусного гепатита, вместе взятых [26]. Несмотря на высокую частоту возникновения угрожающих жизни заболеваний и устойчивых к лекарствам инфекций, не существует успешной вакцины для предотвращения заболеваемости *S. aureus*.

Заключение

Полученные нами данные свидетельствуют о необходимости своевременного обнаружения штаммов *S. aureus*, продуцирующих SEC у больных с пневмонией, ожогами и сепсисом, поскольку он является решающим фактором вирулентности, приводящим к летальному сепсису, инфекционному эндокардиту и синдрому токсического шока, с целью его элиминации. Кроме того, нами показана необходимость дальнейшего изучения роли не только классических энтеротоксинов, но и вновь открытых, поскольку их продукция также демонстрируется теми штаммами *S. aureus*, что выделены у больных с тяжёлыми заболеваниями.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (п.п. 1, 2, 5-13, 17-26 см. REFERENCES)

- Тибекин А.Т., Салодовников Ю.П., Филатов Н.Н., Кобзеева О.Б., Ермоленко М.В., Артамонова Л.И. и др. Редкая эпидемиологическая вспышка острых кишечных инфекций среди взрослых. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 1998; (6): 116-8.
- Рябиченко Е.В., Щегловитова О.Н., Бондаренко В.М., Езепчук Ю.В. Продукция медиаторов воспаления перитонеальными клетками мышей в условиях сочетанного воздействия стафилококкового энтеротоксина и липополисахарида. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 1999; (6): 21-4.
- Флуер Ф.С., Вертиев Ю.В., Закатов В.Н. Разработка иммуноферментной тест-системы для определения стафилококкового энтеротоксина типа I. В кн.: Покровский В.И., ред. «Молекулярная диагностика 2010»: Сборник трудов VII всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Том 3. М.; 2010: 437-9.
- Флуер Ф.С., Прохоров В.Я., Веснина А.Ф., Акатов А.К. Иммуноферментная тест-система для определения стафилококковых энтеротоксинов типа C. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2002; (6): 65-8.
- Флуер Ф.С., Прохоров В.Я., Бондаренко В.М., Дмитренко О.А., Лашенкова Н.Н., Меньшикова Е.Д. и др. Частота выделения энтеротоксигенных стафилококков среди больных сепсисом, пневмонией и ожогами. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2005; (5): 3-6.

REFERENCES

- Reddy P.N., Srirama K., Dirisala V.R. An update on clinical burden, diagnostic tools, and therapeutic options of *Staphylococcus aureus*. *Infect. Dis. (Auckl)*. 2017; 10: 1179916117703999. Doi: <https://doi.org/10.1177/1179916117703999>
- Fowler V.G. Jr., Olsen M.K., Corey G.R., Woods C.W., Cabell C.H., Reller L.B., et al. Clinical identifiers of complicated *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Arch. Intern. Med.* 2003; 163(17): 2066-72. Doi: <https://doi.org/10.1001/archinte.163.17.2066>
- Tibekin A.T., Salodovnikov Yu.P., Filatov N.N., Kobzееva O.B., Ermolenko M.V., Artamonova L.I., et al. A rare epidemiological outbreak of acute intestinal infections in adults. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 1998; (6): 116-8. (in Russian)
- Ryabichenko E.V., Shcheglovitova O.N., Bondarenko V.M., Ezechuk Yu.V. Production of inflammatory mediators by mouse peritoneal cells under the combined effects of staphylococcal enterotoxin and lipopolysaccharide. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 1999; (6): 21-4. (in Russian)
- Tuffs S.W., Haeryfar S.M.M., McCormick J.K. Manipulation of Innate and Adaptive Immunity by Staphylococcal Superantigens. *Pathogens*. 2018; 7(2): 53. Doi: <https://doi.org/10.3390/pathogens7020053>
- Fraser J.D., Proft T. The bacterial superantigen and superantigen-like proteins. *Immunol. Rev.* 2008; 225(1): 226-43. Doi: <https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2008.00681.x>
- Salgado-Pabón W., Breshears L., Spaulding A.R., Merriman J.A., Stach C., Horswill A.R., et al. Superantigens Are Critical for *Staphylococcus aureus* Infective Endocarditis, Sepsis, and Acute Kidney Injury. *mBio*. 2013; 4(4): e00494-13. Doi: <https://doi.org/10.1128/mBio.00494-13>
- Newbould M.J., Malam J., McClurary J.M., Morris J.A., Telford D.R., Barson A.J. Immunohistological localisation of staphylococcal toxic shock syndrome toxin (TSST-1) antigen in sudden infant death syndrome. *J. Clin. Patol.* 1989; 42(9): 935-9. Doi: <https://doi.org/10.1136/jcp.42.9.935>
- Bohach G.A., Schlievert P.M. Conservation of the biological active portions of staphylococcal enterotoxin C1 and C2. *Infect. Immun.* 1989; 57(7): 2249-52.
- Reiser R.F., Robbins R.N., Noletto A.L., Khoe G.P., Bergdoll M.S. Identification Purification and Some Physicochemical Properties of Staphylococcal enterotoxin C₃. *Infect. Immun.* 1984; 45(3): 625-30.
- Schlievert P.M. Use of intravenous immunoglobulin in the treatment of staphylococcal and streptococcal toxic shock syndromes and related illnesses. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001; 108(4 Suppl.): 107-10. Doi: <https://doi.org/10.1067/mai.2001.117820>
- Hogevik H., Söderquist B., Tung H.S., Olaison L., Westberg A., Rydén C., et al. Virulence factors of *Staphylococcus aureus* strains causing infective endocarditis--a comparison with strains from skin infections. *APMIS*. 1998; 106(9): 901-8.

13. Nienaber J.J., Sharma Kuinkel B.K., Clarke-Pearson M., Lamletthton S., Park L., Rude T.H., et al. Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* endocarditis isolates are associated with clonal complex 30 genotype and a distinct repertoire of enterotoxins and adhesins. *J. Infect. Dis.* 2011; 204(5): 704-13. Doi: <https://doi.org/10.1093/infdis/jir389>
14. Fluor F.S., Vertiev Yu.V., Zakatov V.N. Development of an enzyme-linked immunosorbent assay system for determination of staphylococcal enterotoxin type I. In: Pokrovskiy V.I., ed. «*Molecular Diagnostics 2010*»: *Proceedings of the VII All-Russian Scientific-Practical Conference with International Participation. Volume 3 [«Molekulyarnaya diagnostika 2010»: Sbornik trudov VII vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem. Tom 3]*. Moscow; 2010: 437-9. (in Russian)
15. Fluor F.S., Prokhorov V.Ya., Vesnina A.F., Akatov A.K. Enzyme-linked immunosorbent assay system for the determination of staphylococcal enterotoxins type C. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii.* 2002; (6): 65-8. (in Russian)
16. Fluor F.S., Prokhorov V.Ya., Bondarenko V.M., Dmitrenko O.A., Lashenkova N.N., Men'shikova E.D., et al. The frequency of allocation of enterotoxigenic staphylococci among patients with sepsis, pneumonia and burns. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii.* 2005; (5): 3-6. (in Russian)
17. Wisplinghoff H., Bischoff T., Tallent S.M., Seifert H., Wenzel R.P., Edmond M.B. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin. Infect. Dis.* 2004; 39(3): 309-17. Doi: <https://doi.org/10.1086/421946>
18. Shorr A.F., Tabak Y.P., Killian A.D., Gupta V., Liu L.Z., Kollef M.H. Healthcare-associated bloodstream infection: a distinct entity? Insights from a large U.S. database. *Crit. Care Med.* 2006; 34(10): 2588-95. Doi: <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000239121.09533.09>
19. Hogan S., Zapotoczna M., Stevens N.T., Humphreys H., O'Gara J.P., O'Neill E. Eradication of *Staphylococcus aureus* catheter-related biofilm infections using ML:8 and Citrox. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2016; 60(10): 5968-75. Doi: <https://doi.org/10.1128/AAC.00910-16>
20. Hogan S., Zapotoczna M., Stevens N.T., Humphreys H., O'Gara J.P., O'Neill E. In vitro approach for identification of the most effective agents for antimicrobial lock therapy in the treatment of intravascular catheter-related infections caused by *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2016; 60(5): 2923-31. Doi: <https://doi.org/10.1128/AAC.02885-15>
21. Kim E.Y., Saunders P., Yousefzadeh N. Usefulness of anti-infective lock solutions for catheter-related bloodstream infections. *Mt. Sinai J. Med.* 2010; 77(5): 549-58. Doi: <https://doi.org/10.1002/msj.20213>
22. Liu H., Shukla Sh., Vera-González N., Tharmalingam N., Mylonakis El., Beth Burgwyn Fuchs, et al. Auranofin Releasing Antibacterial and Antibiofilm Polyurethane Intravascular Catheter Coatings. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2019; 9: 37. Doi: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00037>
23. Kah B.C., Becker K., Loffler B. Clinical significance and pathogenesis of staphylococcal small colony variants in persistent infections. *Clin. Microbiol. Rev.* 2016; 29(2): 401-27. Doi: <https://doi.org/10.1128/CMR.00069-15>
24. Seifert H., Wisplinghoff H., Schnabel P., von Eiff C. Small Colony Variants of *Staphylococcus aureus* and Pacemaker-related Infection. *Emerg. Infect. Dis.* 2003; 9(10): 1316-8. Doi: <https://doi.org/10.3201/eid0910.0302000>
25. Proctor R.A., von Eiff C., Kahl B.C., Becker K., McNamara P., Herrmann M., et al. Small colony variants: a pathogenic form of bacteria that facilitates persistent and recurrent infections. *Nat. Rev. Microbiol.* 2006; 4(4): 295-305. Doi: <https://doi.org/10.1038/nrmicro1384>
26. Boucher H.W., Corey G.R. Epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin. Infect. Dis.* 2008; 46(Suppl. 5): 344-9. Doi: <https://doi.org/10.1086/533590>

Поступила 19.09.19

Принята в печать 24.09.19