

© Коллектив авторов, 2008

Ф.С. Флуер, А.В. Кудрявцева, В.Я. Прохоров,
Л.К. Котосова, А.В. Лазарева, Е.Ю. Вертиева

ВЛИЯНИЕ ЭНТЕРОТОКСИНОВ *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* И *EPIDERMIDIS* НА ТЕЧЕНИЕ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ДЕТЕЙ

ГУ НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи РАМН, НЦЗД, Москва

Проведено исследование 29 штаммов *Staphylococcus aureus* и 18 штаммов *Staphylococcus epidermidis*, выделенных с кожных покровов детей с атопическим дерматитом (АД), на способность продуцировать стафилококковые энтеротоксины типов А и В и токсина токсического шока. Установлено, что продуцентами СЭА *S. aureus* были 48,2%, SEB — 58,6% и токсина токсического шока — 55,1%, а продуцентами SEА *S. epidermidis* были 16,6% штаммов, а SEB — 5,8% исследованных штаммов. Установлено отрицательное действие энтеротоксинпродуцирующих штаммов стафилококков на тяжесть течения АД у детей. Показана необходимость выявления энтеротоксинпродуцирующих штаммов *S. aureus* у детей с АД, усугубляющих течение заболевания, и проведения профилактических мероприятий для предотвращения колонизации поверхности кожи и кишечника энтеротоксинпродуцирующими штаммами *S. aureus*.

Authors studied capacity of 29 *Staphylococcus aureus* strains and of 18 *Staphylococcus epidermidis* strains from skin culture of patients with atopic dermatitis (AD) to produce Staphylococcal enterotoxins (SE) types A and B and toxic shock toxin. The study showed that 48,2% of *S. aureus* strains produced SEA; 58,6 — SEB and 5,8% produced toxic shock toxin. As for *S. epidermidis* strains, 16,6% of them produced SEA and 5,8% — SEB. Authors showed negative influence of SE-producing strains upon AD severity in children. They proved necessity of SE-producing *S. aureus* strains detection in children with AD, because they could deteriorate AD presentations, and necessity of prophylactic measures for prevention of skin contamination by enterotoxin-producing *S. aureus* strains.

Атопический дерматит (АД) является одной из важнейших проблем как педиатрии, так и дерматологии, поражает не только детей, но и молодых людей. АД имеет большое медико-социальное значение в связи со значительной распространенностью и тенденцией к затяжному течению, приводит к развитию у больных психосоциальных проблем, снижению качества жизни. В настоящее время установлено, что частота АД среди детей достигает 15–20%, в ряду аллергической патологии диагностируется у 240–250 человек на 100 000 обследованных [1].

АД в настоящее время рассматривается как иммуноопосредованный дерматоз с генетической предрасположенностью, а именно предполагается, что патогенетическую основу АД составляют наследственно-обусловленные IgE-опосредуемые аллергические реакции, являющиеся следствием сенсибилизации организма к различным экзоаллергенам и избыточной выработки IgE (в ответ на воздействие бытовых, пыльцевых, грибковых, пищевых, эпидермальных аллергенов) [1]. По наследству передается совокупность факторов риска, способствующих формированию аллергической патологии, наследственная предрасположенность к Th2-клеточным иммунным реакциям, последующему развитию аллергического воспаления и неспецифической гиперреактивности тканей, вовлекаемых в аллергический процесс [2].

Современные работы по исследованию наследственных и генетических детерминант АД показали, что заболевание значительно чаще развивается и более тяжело протекает при наличии АД у родителей, особенно у матерей, и демонстрируют, что в патогенез заболевания вовлечены гены, кодирующие регуляцию иммунных реакций, факторов воспаления и других молекул, участвующих в развитии аллергической реакции, гены цитокинов и их рецепторов, что подтверждает значительную роль иммунных факторов в развитии заболевания [3]. Необходимо, однако, отметить, что АД развивается также часто и как спорадическое заболевание, что диктует необходимость дальнейшего изучения патогенетических основ и предрасполагающих к нему факторов.

Для аллергических реакций при АД показано существование дисбаланса иммунного ответа — преобладание активности лимфоцитов Th2-типа и снижение активности Th1-лимфоцитов, что приводит к дефициту интерферона (ИФН) γ , увеличению содержания общего количества В-лимфоцитов и всех форм дифференцировки этих клеток, нарушению их дифференцировки в плазматические клетки и изменению выработки антител. В период обострения у больных АД наблюдается достоверное снижение относительного количества Т-лимфоцитов (CD3+) за счет уменьшения цитотоксических лимфоцитов (CD8+). Также отмечается изменение цитокиновой секреции (увеличение уровня ИЛ1 β ,

ИЛ2 и ИЛ4) активированными клетками иммунной системы, что способствует поддержанию хронической воспалительной реакции.

При изучении иммунных реакций при АД было показано, что при развитии аллергического воспаления взаимодействие клеточных компонентов иммунитета опосредуется высвобождением цитокинов ИЛ3, ИЛ4, ИЛ5, ИЛ13, GM-KSF, которые координируют активацию тучных клеток, базофилов, эозинофилов и индуцируют продукцию IgE В-лимфоцитами, происходит дисбаланс работы лимфоцитов Th1/Th2-типа и снижение выработки эндогенного ИФН, что может увеличивать синтез IgE, а также опосредованно приводит к значительному снижению общего иммунитета, что проявляется значительно большей частотой сопутствующих вирусных и бактериальных заболеваний, более длительному их течению, колонизации патогенными микроорганизмами. Однако вторичное инфицирование при АД может быть связано и с приобретенной иммунной недостаточностью, при которой определяется снижение защитных механизмов, фагоцитарной способности нейтрофилов, функциональной активности NK-клеток, секреторная недостаточность ИФН γ [4].

Изменения иммунитета не только способствуют большей частоте инфекционных заболеваний, но также проявляются колонизацией поверхности кожи и слизистых оболочек условно-патогенными и патогенными микроорганизмами, что в значительной мере обуславливает поддержание местной воспалительной реакции, аллергической настроенности организма. Так, по разным данным, более чем у 25–35% больных течение АД осложняется стафило- и стрептостафилодермией, не менее часто выявляются вирусные поражения кожи (до 25%), кандидоз слизистых оболочек и складок кожи обнаруживается в 7–15% случаев [3].

В настоящее время показано, что *S. aureus* и продуцируемые ими энтеротоксины являются одними из важных факторов риска, которые участвуют в развитии и поддержании АД. Известно, что у 90% больных преобладающим микроорганизмом на пораженных участках поверхности кожи является именно *S. aureus*, обнаруживаясь до 10^7 КОЕ на 1 см^2 [5], как уже упоминалось выше, вызывая более чем у 25% больных стафилодермию. В многочисленных исследованиях была показана не только этиологическая, но и патогенетическая роль *S. aureus* в развитии аллергических заболеваний, таких как аллергический ринит, крапивница, бронхиальная астма, поллиноз. Важное патогенетическое значение *S. aureus* в развитии АД у детей связано с имеющимся нарушением микробиоценоза кишечника, обусловленным дефицитом бифидобактерий, увеличением проницаемости кишечника, воздействием на иммунитет энтеротоксинов, продуцируемых стафилококками, колонизировавшими слизистую оболочку кишечника.

Механизмы, ведущие к повышению колонизации стафилококками кожи у больных АД, обусловлены несколькими причинами: во-первых, снижением барьерной функции кожи, связанным с нарушением сальной и потовой секреции [6], а, во-вторых, описываемым выше нарушением местного иммунитета (снижением уровня sIgA на поверхности кожи) [7], и также связаны с влиянием провоспалительных цитокинов, которые действуют как адгезины для стафилококков [8]. Установлена важная роль ИЛ4 в повышении связывания стафилококков с кожей [8], большое значение для колонизации кожи стафилококками имеет снижение pH кожи в сторону защелачивания [8].

Отмечено, что стафилококковые энтеротоксины (СЭ) сами по себе могут играть роль в поддержании АД, так как, обладая суперантигенными свойствами, могут вызывать дисбаланс Th1/Th2-клеток.

Стафилококки продуцируют 18 иммунологически различных типов энтеротоксинов от А до V [9]. Энтеротоксины А (SEA), В (SEB), TSST-1, продуцируемые стафилококками, способны индуцировать продукцию специфических к ним IgE-антител, которые имеют большое значение при АД. Известно, что у 57% больных детей и подростков с АД имеются IgE к SEA, SEB, SEC, TSST-1, что косвенно указывает на этиологическую роль СЭ в возникновении АД [10].

Способностью вырабатывать СЭ обладают также некоторые коагулазоотрицательные штаммы стафилококков [11, 12], поэтому нельзя не учитывать и их роли в возникновении АД. Известно также, что тяжесть течения АД зависит от присутствия в коже СЭ [10], однако до сих пор не установлена частота распространения энтеротоксигенных штаммов *S. aureus* у больных АД и недостаточно изучен вклад представителей энтеротоксигенных стафилококков в развитие и особенности течения АД, в связи с чем целью нашей работы было определить частоту встречаемости штаммов *S. aureus* и *S. epidermidis*, продуцирующих СЭ, при АД у детей.

Материалы и методы исследования

В исследовании, проводимом с 2006 по 2007 гг., приняли участие 47 детей в возрасте от 4 мес до 16 лет с АД, из них мальчиков 52% и девочек 48%. Длительность заболевания составила в среднем 8–9 лет (от 4 мес до 13 лет). Критерием отбора в данное исследование было выявление носительства *S. aureus* на поверхности кожных покровов, либо сочетание носительства *S. aureus* на поверхности кожи и колонизации *S. aureus* кишечного эпителия.

Обследование детей состояло из осмотра и сбора данных анамнеза, клинических исследований, в том числе лабораторных (иммунологические: проточная цитофлуорометрия и иммуноферментный анализ; мик-

робиологические: бактериологическое исследование мазков и соскобов с поверхности кожи и кала), функциональных методов (УЗИ, ЭКГ).

Для оценки степени тяжести АД использовали рекомендации Европейской оперативной группы по разработке метода оценки АД по шкале SCORAD (эритема, отек/папула, корки/мокнутие, эскориации, лихенификация, сухость кожи). При величине индекса SCORAD от 0 до 20 баллов течение АД расценивали как легкое, от 20 до 40 баллов — как среднетяжелое, более 60 баллов — как тяжелое.

Определение общих IgE проводили иммуноферментным методом с использованием стандартных наборов для определения фирмы Beringer, Германия.

Также было проведено исследование носительства штаммов *S. aureus* на поверхности кожи и в составе кишечного микробиоценоза и определение энтеротоксигенности данных штаммов, для чего были исследованы 29 штаммов *S. aureus*, выделенных с кожных покровов у больных АД, а также 6 штаммов *S. aureus*, выделенных из кала больных АД, 18 штаммов *S. epidermidis*, выделенных с поверхности кожи, и 10 штаммов — из кала детей с АД. Проводили исследование энтеротоксигенности штаммов *S. aureus*, выделенных из кала при исследовании кишечного микробиоценоза. Видовую идентификацию штаммов проводили по общепринятой методике. Все исследованные штаммы *S. aureus* образовывали лецитиназу и коагулазу, а также ферментировали лактозу. Выращивание штаммов стафилококков проводили на жидкой питательной среде Casman E.P. (1958) в нашей модификации при встряхивании на шуттель-аппарате со скоростью 210 об/мин в течение 24–30 ч при 37°C. Микробные клетки удаляли центрифугированием при 10 тыс об/мин в течение 15 мин. В работе использовали надосадочную жидкость. Выявление СЭ типов А и В (SEA и SEB) производили методом реакции непрямой гемагглютинации (РНГА) с использованием лиофилизированных эритроцитарных диагностикумов. Чувствительность эритроцитарных диагностикумов — 125 нг/мл [13]. Для постановки РНГА использовали аппарат Такачи (Венгрия). Результаты учитывали по общепринятой методике. Определение TSST-1 у штаммов стафилококков проводили иммуноферментным методом (ИФА) с использованием иммуноферментных тест-систем [14].

Данные исследования обрабатывали с применением программы статистического анализа Biostat в среде Windows XP и стандартного приложения Excel для Microsoft Office 2005. Использовали метод χ^2 Пирсона с

поправкой Йетса, корреляционный анализ (оценивали коэффициент Пирсона), критерий статистической значимости считали достоверным при $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение

При анализе анамнестических данных отмечено, что для большинства детей, вошедших в исследование, было характерно наличие сочетанной аллергической патологии: бронхиальная астма была у 11 детей (23,4%), поллиноз у 7 детей (14,8%).

При исследовании носительства энтеротоксигенных штаммов *S. aureus* и *S. epidermidis* у детей с АД было установлено, что из 29 исследованных штаммов *S. aureus* 14 штаммов продуцировали SEA (48,2%), 17 штаммов продуцировали SEB (58,6%), 16 штаммов продуцировали TSST-1 (55,1%) (табл. 1), при этом было выявлено, что единичные штаммы *S. aureus* могут продуцировать SEC или SEE. Основная часть штаммов стафилококков продуцировала от одного до трех типов (А, В, TSST-1), то есть более чем для 60% штаммов *S. aureus*, выделенных при АД, было характерно образование СЭ, тогда как большинство штаммов *S. epidermidis*, наоборот, не были способны продуцировать СЭ, и лишь 3 штамма выделяли SEA, а один штамм продуцировал энтеротоксин типа В.

При статистическом сравнении было отмечено, что штаммы *S. aureus* достоверно чаще продуцировали СЭ, чем штаммы *S. epidermidis* ($\chi^2=6,2$ при $p < 0,01$), при этом, как продемонстрировано выше, для штаммов *S. epidermidis* была более характерна продукция SEA, тогда как штаммы *S. aureus* продуцировали и SEA, и SEB приблизительно с равной частотой.

При сравнении полученных нами результатов о встречаемости штаммов, продуцирующих СЭ типов SEA и SEB при АД, с данными литературы, было отмечено, что данная частота аналогична частоте встречаемости энтеротоксигенных штаммов стафилококков, продуцирующих SEA и SEB, выделенных при аллергических заболеваниях ЛОР-органов [15].

Нами также было проведено сравнение частоты продукции СЭ типов SEA и SEB у больных детей с АД в зависимости от возраста (табл. 2).

Как видно из табл. 2, частота продукции СЭ типов SEA и SEB у больных АД незначительно

Таблица 1

Частота продукции СЭ штаммами *S. aureus* и *S. epidermidis*, выделенных с поверхности кожи у детей с атопическим дерматитом

Вид стафилококка	Кол-во штаммов	Кол-во штаммов, не продуцирующих токсины	Кол-во штаммов, продуцирующих токсины		
			SEA	SEB	TSST-1
<i>S. aureus</i>	29	11 (36,7%)	14 (48,2%)	17 (58,6%)	16 (55,1%)
<i>S. epidermidis</i>	18	16 (77,6%)	3 (16,6%)	1 (5,8%)	–

уменьшается с возрастом, как это происходит и при дисбактериозе кишечника.

Также было проведено сравнительное исследование содержания IgE, баллов SCORAD и тяжести течения АД в зависимости от наличия у штаммов стафилококков способности продуцировать стафилококковые токсины вообще и, в частности, типов SEA, SEB и TSST-1 и продолжительности течения заболевания (табл. 3). Как видно из табл. 3, для больных с выделенными с поверхности кожных покровов штаммами *S. aureus*, которые не обладали способностью продуцировать токсины, были характерны меньшие значения IgE и суммы баллов по шкале SCORAD, указывающие на менее выраженную тяжесть течения АД, несмотря на то, что заболевание имело наибольшую длительность. Дети, у которых были выделены штаммы, продуцирующие токсины, отличались более тяжелым течением АД, высокими показателями IgE, большей выраженностью клинических проявлений (сумма баллов по шкале SCORAD), несмотря на меньшую длительность заболевания.

При сравнительном анализе клинико-лабораторных показателей при выделении штаммов *S. aureus*, продуцирующих различные токсины, было отмечено, что наиболее отрицательное влияние оказывали штаммы, способные продуцировать SEB и особенно TSST-1. Так, показатели корреляционного анализа свидетельствуют, что при наличии продукции данных токсинов у больных увеличиваются значения шкалы SCORAD и IgE (коэффициент r Пирсона в диапазоне от 0,3 до 0,69 свидетельствует о средней степени связи). Таким образом, нами установлено отрицательное влияние энтеротоксинообразования штаммов *S. aureus* на течение АД.

Также было отмечено, что тяжесть течения АД зависит от количества продуцируемого СЭ и количества продуцируемых типов СЭ, более тя-

Таблица 2

Частота продукции СЭ типов SEA и SEB *S. aureus* у детей с АД в зависимости от возраста

Возраст детей	Кол-во исследованных штаммов	SEA	SEB
4 мес – 5 лет	6	4 (66,6%)	5 (83,3%)
Старше 10 лет	16	8 (50%)	10 (62,5%)

желое течение АД наблюдалось у детей, у которых были выделены штаммы *S. aureus*, продуцирующие более 3 типов токсинов. Штаммы *S. aureus*, выделенные от больных АД с длительным сроком заболевания, как правило, имеющих высокие значения суммы баллов по шкале SCORAD (85–97 баллов), продуцировали 3 типа СЭ: SEA, SEB и TSST-1.

При исследовании распространенности энтеротоксинообразующих штаммов и их роли при АД у детей нами был исследован микробиоценоз кишечника у детей. Было выявлено, что у 33,3% детей имеется также колонизация кишечника *S. aureus*, при этом в большинстве случаев выделяемые штаммы с поверхности кожи и из кала характеризовались продукцией СЭ.

Известно, что вегетирующие на поверхности кожных покровов штаммы *S. epidermidis* обладают способностью продуцировать СЭ. В связи с этим нами было проведено исследование выделяемых штаммов на способность к продукции энтеротоксинов и их влияние на особенности течения АД у детей (табл. 4).

Надо отметить, что лишь незначительное количество штаммов *S. epidermidis*, выделенных с поверхности кожи больных детей, обладали способностью продуцировать СЭ типов SEA и SEB ($p > 0,05$).

Таблица 3

Средние показатели IgE, шкалы SCORAD и тяжести течения АД у детей в зависимости от обнаружения у них штаммов *S. aureus*, продуцирующих различные токсины

Штамм <i>S. aureus</i>	IgE, МЕ/мл	r (p)	Шкала SCORAD, баллы	r (p)	Длительность АД, годы	r (p)	Тяжесть течения	r (p)
Штамм не выделяет СЭ	360,8±320	н/п	62,5±6,4	н/п	12,7±3,0	н/п	Средне-тяжелое	0,02 0,03
SEA	509±350	0,12 ($p=0,03$)	80,2±11,3	-0,27 ($p>0,05$)	7,8±5,3	-0,3 ($p=0,04$)	Средне-тяжелое	0,02 0,03
SEB	550±365	0,28 ($p=0,01$)	90,2±12,0	0,64 ($p=0,01$)	8,0±5,4	-0,28 ($p=0,02$)	Тяжелое	0,13 0,03
TSST-1	693,3±400	0,5 ($p=0,001$)	91,2±7,0	0,48 ($p=0,001$)	10,0±5,0	0,12 ($p=0,02$)	Тяжелое	0,13 ($p>0,05$)
СЭ 3-го типа	686,8±450	н/п	89,5±8,0	н/п	11,4±3,0	н/п	Тяжелое	н/п

Здесь и в табл. 4: н/п — не проводили.

Таблица 4

**Средние показатели IgE, шкалы SCORAD у детей с АД
в зависимости от обнаружения у них штаммов *S. epidermidis*
с различной способностью к токсинообразованию**

Штамм <i>S. epidermidis</i>	IgE, МЕ/мл	r (p)	Шкала SCORAD, баллы	r (p)	Длительность АД, годы	r (p)
Штамм не выделяет СЭ	396,0±320	н/п	53,1±24,4	н/п	7,9±4,3	н/п
SEA	250±55	0,96 (p>0,08)	42,2±13,8	-0,28 (p>0,08)	6,9±3,2	н/п
SEB	260±86,6	-0,2 (p>0,05)	52,2±12,0	0,33 (p>0,05)	8,0±2,4	н/п

Заключение

Таким образом, при проведении исследования было обнаружено, что штаммы *S. aureus*, вегетирующие на коже больных АД детей, более чем в 60% случаев способны продуцировать СЭ, при этом не было выявлено доминирующего СЭ, так как количество *S. aureus*, продуцирующих SEA и SEB, значимо не отличалось. Также было отмечено, что значительное количество штаммов (55,1%) обладали способностью продуцировать TSST-1. Было отмечено, что с возрастом детей незначительно уменьшается частота выявления штаммов, обладающих способностью к продукции СЭ.

При проведении сопоставлений клинических данных с носительством энтеротоксигенных штаммов *S. aureus* было выявлено, что способность к токсинообразованию оказывает отрицательное влияние на течение АД, что проявляется увеличением суммы баллов по шкале SCORAD, указывающим на тяжесть течения АД, а также высокой продукцией IgE у больных. При этом было отмечено наиболее значимое отрицательное влияние СЭ типа В и TSST-1, в особенности последнего на указанные показатели. Также было выявлено, что штаммы *S. epidermidis* в значительно меньшей степени характеризовались способностью продуцировать энтеротоксины, степень влияния которых на патологический процесс в связи с малочисленностью наблюдений проследить оказалось невозможным.

Выявленное значительное отрицательное влияние СЭ на течение АД обусловлено, вероятно, их

значимым патологическим воздействием на иммунную систему человека, а именно СЭ считаются факторами, которые приводят к значительной стимуляции выработки цитокинов и факторов воспаления: ИЛ1, ИЛ2, ИЛ4, ИЛ6, ИЛ10, ИЛ12, TNF α , TNF γ и недифференцированных форм Т-лимфоцитов, не обладающих способностью к распознаванию чужих пептидов, при этом известно, что ИЛ1 и ИЛ12 и фактор некроза опухоли поддерживают кожный зуд и воспаление, а ИЛ12 вызывает активацию В-клеток и синтез ими специфических IgE, которые при фиксации на тучных клетках при повторном контакте с антигенами вызывают выброс гистамина, серотонина и медиаторов воспаления. Также считается, что СЭ в качестве суперантигенов могут воздействовать на интерференообразующую функцию лейкоцитов, приводя к угнетению синтеза ИФН γ , который играет существенную роль в подавлении синтеза IgE, таким образом способствуя гиперпродукции IgE у больных АД и, следовательно, к более тяжелому течению АД [12], что подтверждают полученные нами данные об отрицательном воздействии SEB и TSST-1 на течение АД у детей. Таким образом, выявление энтеротоксинпродуцирующих штаммов *S. aureus* у детей с АД может расцениваться как фактор, усугубляющий течение заболевания, что требует своевременной медикаментозной коррекции и проведения профилактических мероприятий для предотвращения колонизации поверхности кожи и кишечника энтеротоксинпродуцирующими штаммами *S. aureus*.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин И.И., Гребенюк В.Н. Атопический дерматит у детей. М.: Медицина, 1999.
2. Смирнова Г.И. Аллергодерматозы у детей. М.: БУК лтд, 1998.
3. Сидороенко О.А. Патогенетическое обоснование комплексной терапии атопического дерматита у детей. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2007.
4. Долгина Е.Н., Беляев Д.Л. Оценка терапевтической эффективности человеческого лейкоцитарного интерферона альфа для инъекций и комплексного препарата цитокинов лейкоцитарного интерферона в лечении детей, больных бронхиальной астмой. Пульмонология. 2006; 6: 92–98.
5. Hauser C, Wuetrich B, Matter L et al. *Staphylococcus aureus* skin colonization in atopic dermatitis patients. *Dermatologica*. 1985; 170: 35–39.
6. Mempel M, Schmidt T, Weidinger S et al. Role of *Staphylococcus aureus* surface-associated proteins in the attachment to cultured HaCaT keratinocytes in a new adhesion assay. *J. Invest. Dermatol.* 1998; 111: 452–456.
7. Imayama S, Shimozono Y, Hoashi M et al. Produced secretion of IgA to skin surface of patients with atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1994; 94: 195–200.
8. Cho SH, Strickland I, Tomkinson A et al. Preferential binding of *Staphylococcus aureus* to skin sites of Th2 mediated inflammation in a murine model. *J. Invest Dermatol.* 2001; 116: 658–663.

9. Dinges MM, Orwin PM, Schlievert PM. Exotoxins of *Staphylococcus aureus*. Clin. Microbiol Rev. 2000; 13 (1): 16–34.

10. Akijama H, Toi Y, Kanzaki H et al. Prevalence of Producers of Enterotoxins and Toxic Shock Syndrome Toxin-1 Among *Staphylococcus aureus* Strains isolated from Atopic Dermatitis Lesions. Arch. Dermat. Research. 1996; 288 (7): 418–420.

11. Bautista L, Gaya H, Medina M, Nunez MA. Quantative study of enterotoxin production by sheep milk *staphylococci*. Appl. Environ. Microbiol. 1988; 54: 566–569.

12. Leung DYM, Travers JB, Noris DA. The Role of Superantigens in Skin Disease J. Invest Dermatology. 1995; 105 (1): 37–42.

13. Флуер Ф.С., Мухеева Г.В., Акатов А.К. Создание эрит-

роцитарных диагностикумов для определения стафилококковых энтеротоксинов. В сб. МНИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи. М.: 1990: 89–99.

14. Флуер Ф.С., Мухеева Г.В., Пожар П.Ф., Акатов А.К. Тест-система иммуноферментная для определения стафилококкового экзотоксина токсического шока. Ж. микробиол., эпидемиол., и иммунобиол. 1990: 70–73.

15. Флуер Ф.С., Батура А.П., Прохоров В.Я. и др. Энтеротоксигенность *Staphylococcus aureus*, выделенных у ЛОР-больных, как фактор развития и поддержания аллергической патологии. Рос. научно-практ. конф. «Инфекции, вызываемые условно-патогенными микроорганизмами». М., 2007: 104–105.