

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

ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ ЭНТЕРОТОКСИГЕННЫХ ШТАММОВ STAPHYLOCOCCUS AUREUS, ПРОДУЦИРУЮЩИХ ЭНТЕРОТОКСИНЫ ТИПОВ SEC И SEI, ВЫДЕЛЕННЫХ ПРИ НАРУШЕНИИ КИШЕЧНОЙ МИКРОФЛОРЫ У ДЕТЕЙ

ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почетного акад. Н.Ф. Гамалеи» МЗ РФ, г. Москва, РФ



Цель работы заключается в выявлении частоты встречаемости энтеротоксигенных штаммов *Staphylococcus aureus*, продуцирующих энтеротоксины типа C (SEC) и типа I (SEI), у детей с нарушением кишечной микрофлоры. Материалы и методы исследования: у 73 детей при нарушении кишечной микрофлоры (в возрасте до 1 года – 34, от 1 года до 7 лет – 45) определяли наличие SEC и SEI высокочувствительным методом иммуноферментного анализа (ИФА). Результаты: установлено, что у детей до 1 года 93,5% штаммов стафилококков продуцировали SEC, у детей от 1 до 7 лет процент энтеротоксигенных штаммов составлял 60%. При исследовании штаммов стафилококков, выделенных у детей до 1 года, наличие SEI составляло 45,2%, у детей от 1 года до 7 лет – 41%. Показано, что количество энтеротоксигенных штаммов стафилококков при нарушении микрофлоры кишечника зависит от возраста ребенка: чем меньше возраст, тем чаще встречаются энтеротоксигенные штаммы, продуцирующие SEC и SEI. Заключение: полученные данные указывают на целесообразность определения энтеротоксигенности *S. aureus*, выделенных при нарушении микрофлоры кишечника у детей, для оценки степени их опасности и принятия адекватных способов их элиминации.

Ключевые слова: стафилококки, стафилококковые энтеротоксины, кишечная микрофлора, дети.

Цит.: Ф.С. Флуер, О.Г. Логинова, Я.А. Панова, А.А. Азанова, Е.В. Мамычева. Частота встречаемости энтеротоксигенных штаммов *Staphylococcus aureus*, продуцирующих энтеротоксины типов SEC и SEI, выделенных при нарушении кишечной микрофлоры у детей. Педиатрия. 2019; 98 (6): 60–64.

F.S. Fluier, O.G. Loginova, Ya.A. Panova, A.A. Azanova, E.V. Mamycheva

THE FREQUENCY OF OCCURRENCE OF STAPHYLOCOCCUS AUREUS ENTEROTOXIGENIC STRAINS PRODUCING ENTEROTOXINS OF SEC AND SEI TYPES IN CHILDREN WITH INTESTINAL MICROFLORA DISORDERS

National Research Center of Epidemiology and Microbiology named after the honorary academician N.F. Gamaleya, Moscow, Russia

Objective of the research: to determine the frequency of occurrence of *Staphylococcus aureus* enterotoxigenic strains producing type C enterotoxins (SEC) and type I (SEI) in children with intestinal microflora disorders. Materials and methods: in 73 children with intestinal microflora disorders (age under 1 year – 34, from 1 year to 7 years – 45), the presence of SEC and SEI was determined by a highly sensitive enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Results: it was found that in children under 1 year of age 93,5% of staphylococcal strains produced SEC, in children from 1 to 7 years of age the percentage of enterotoxigenic strains was 60%. In the study of staphylococcus strains in children under 1 year of age, the presence of SEI was 45,2%,

Контактная информация:

Флуер Федор Семенович – к.б.н., старший научный сотрудник ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почетного акад. Н.Ф. Гамалеи» МЗ РФ
Адрес: Россия, 123098, г. Москва, ул. Гамалеи, 18
Тел.: (499) 190-74-64, E-mail: fluerfs@yandex.ru
Статья поступила 25.12.18,
принята к печати 20.11.19.

Contact Information:

Fluer Fedor Semenovich – Candidate of Biological Sciences., senior researcher of National Research Center of Epidemiology and Microbiology named after the honorary academician N.F. Gamaleya
Address: Russia, 123098, Moscow, Gamalei str., 18
Tel.: (499) 190-74-64, E-mail: fluerfs@yandex.ru
Received on Dec. 25, 2018,
submitted for publication on Nov. 20, 2019

in children from 1 year to 7 years old – 41%. It was shown that the number of enterotoxigenic strains of staphylococci in case of intestinal microflora disorders depends on the age of the child: the smaller the age, the more often enterotoxigenic strains producing SEC and SEI. Conclusion: the data obtained indicate the feasibility of determining *S. aureus* enterotoxigenicity in children with intestinal microflora disorders, to assess their degree of danger and take adequate methods for their elimination.

Keywords: staphylococci, staphylococcal enterotoxins, intestinal microflora, children.

Quote: F.S. Fluer, O.G. Loginova, Ya.A. Panova, A.A. Azanova, E.V. Mamychева. The frequency of occurrence of *Staphylococcus aureus* enterotoxigenic strains producing enterotoxins of SEC and SEI types in children with intestinal microflora disorders. *Pediatrics*. 2019; 98 (6): 60–64.

Нарушение микробиоты желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) отмечается более чем у 90% населения страны, в т.ч. у детей. Существенную роль в развитии нарушений биоценоза может играть колонизация ЖКТ новорожденных энтеротоксигенными штаммами условно патогенных микроорганизмов: стафилококками, энтеробактериями, – полученными как от матери, так и из других источников. Известно, что именно энтеротоксины играют важную роль патогенности микроорганизмов, обладают высокой токсичностью, вызывают колиты, энтериты и др. [1, 2]. Ряд авторов показал целесообразность исследования наличия продукции энтеротоксинов у штаммов стафилококков при нарушении микробиоты кишечника [3].

Роль представителей энтеротоксигенных микроорганизмов, например, стафилококков, при нарушении микробиоты кишечника изучена недостаточно. Известно, что стафилококки продуцируют 25 иммунологически различных типов энтеротоксинов от А до Х. Стафилококковые энтеротоксины (SE) SEA-SEE, SEG-SEL, SER-SET обладают рвотной активностью, кроме того, некоторые белки, подобные стафилококковым токсинам SE, не обладают рвотной активностью (SEL, SEO) или она еще не обнаружена (SEK, SEV-SEP, SEU2 и SEV) [4]. Наибольшее значение в практике имеют SE типов SEA, SEB, SEC, SED, SEE, а также токсин токсического шока (TSST-1), которые являются причиной 95% пищевых отравлений стафилококковой этиологии. SE могут быть пусковым механизмом в развитии артритов и поражениях миокарда, особенно у детей, а также могут быть причиной внезапной младенческой смертности [5].

SE и TSST-1 являются суперантигенами; в концентрации от 1 пкг/мл до 1 мкг/мл [6] обладают мощным действием на иммунную систему организма и способны взаимодействовать с Т-лимфоцитами Th2, вместо Th1. Токсичность SE определяется взаимодействием с главным комплексом гистосовместимости (МНС) класса II на целевых клетках, в результате чего происходят широкое распространение лейкоцитов и высвобождение цитокинов. При этом также происходят нарушение деятельности иммунной системы, увеличение количества Th2-цитокинов, снижение количества других цитокинов (например, фактора некроза опухоли α) и антистафилокок-

ковых пептидов в иммунной системе новорожденных, например, β -дефенсин-3 и кателицидинов [7]. Суперантигенное влияние SE, приводящее к дисфункции иммунной системы, может сохраняться длительное время, вследствие чего ребенок более подвержен инфицированию различными патогенными микроорганизмами.

В предыдущих исследованиях было показано, что при нарушении микробиоты кишечника у детей были обнаружены стафилококки, продуцирующие энтеротоксины типов SEA и SEB [8]. Однако до сих пор не было публикаций об исследовании *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) на наличие энтеротоксинов типов SEC и SEI, хотя известно, что они являются суперантигенами и также воздействуют на иммунную систему ребенка.

Цель данной работы — определение частоты встречаемости энтеротоксигенных штаммов стафилококков, продуцирующих токсины типов SEC и SEI, у детей с нарушением микробиоты кишечника.

Материалы и методы исследования

Проводили оценку энтеротоксигенности культур *S. aureus*, выделенных из фекалий у 73 детей (в возрасте до 1 года – 34, от 1 года до 7 лет – 45) при исследовании микробиоценоза кишечника.

Видовую идентификацию изолятов проводили по общепринятой методике. Все исследованные культуры стафилококков образовывали лецитиназу и коагулазу, а также ферментировали лактозу. Стафилококки выращивали на жидкой питательной среде Е.Р. Casman (1958) в нашей модификации при встряхивании на шуттель-аппарате со скоростью 210 об/мин в течение 35–36 ч при 37 °С. Микробные клетки удаляли центрифугированием при 10 000 об/мин в течение 15 мин, использовали надосадочную жидкость. Определяли содержание SE в 73 филтраты культуральной жидкости, полученных от детей при проведении анализов на дисбактериоз кишечника.

Известно, наличие 3 подтипов SEC (SEC1, SEC2, SEC3), отличающихся между собой по изоэлектрическим точкам (C1-pI8,6; C2-pI7,8; C3-pI8,0), но являющихся иммунологически идентичными между собой, поэтому для выявления SE возможно использование одинаковых иммунологических препаратов [9, 10]. Определение продукции SEC и SEI проводили методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-систем чувствительностью 1 нг/мл [11, 12].

Частота встречаемости штаммов *S. aureus*, образующих SEC, и содержание в микрофлоре лакто- и бифидобактерий у детей

Содержание <i>S. aureus</i> , КОЕ/г фекалий	Содержание лактобактерий	Содержание бифидобактерий	Количество штаммов	Количество штаммов, образующих SEC
<i>S. aureus</i> 10 ⁴	10 ⁶ –10 ⁸	10 ⁹ –10 ¹⁰	10	10
<i>S. aureus</i> 10 ⁵	10 ⁶ –10 ⁸	10 ¹⁰	11	10
<i>S. aureus</i> 10 ⁶	10 ⁶ –10 ⁸	10 ¹⁰	10	9
Всего штаммов			31	29 (93,5%)

Таблица 2

Частота встречаемости штаммов *S. aureus*, образующих SEI, и содержание в микрофлоре лакто- и бифидобактерий у детей

Содержание <i>S. aureus</i> , КОЕ/г фекалий	Содержание лактобактерий	Содержание бифидобактерий	Количество штаммов	Количество штаммов, образующих SEI
<i>S. aureus</i> 10 ⁴	10 ⁶ –10 ⁸	10 ⁹ –10 ¹⁰	9	4
<i>S. aureus</i> 10 ⁵	10 ⁶ –10 ⁸	10 ¹⁰	10	6
<i>S. aureus</i> 10 ⁶	10 ⁶ –10 ⁸	10 ¹⁰	12	4
Всего штаммов			31	14 (45,2%)

Таблица 3

Определение продукции SEC у штаммов *S. aureus*, выделенных при нарушении микрофлоры кишечника у детей, методом ИФА

Исследование штаммов, выделенных у детей различных возрастов	Количество исследованных штаммов	Количество штаммов, продуцирующих SEC	Процент штаммов, продуцирующих SEC
Штаммы <i>S. aureus</i> , выделенные у детей до 1 года	31	29	93,5
Штаммы <i>S. aureus</i> , выделенные у детей от 1 до 7 лет	45	27	60

Результаты и их обсуждение

Известно, что нормальная микробиота кишечника способствует созреванию иммунной системы и поддержанию ее в состоянии высокой функциональной активности, так как компоненты микробной клетки неспецифически стимулируют клетки иммунной системы. Формирование иммунитета ребенка характеризуется постепенным его совершенствованием и зависит от таких факторов, как микробиом матери, характер вскармливания, а также от санитарно-эпидемиологического состояния роддомов. Большое значение имеет качественный состав естественного микробиома тела: если у новорожденного быстро сформируется микробиота толстого кишечника (с преобладанием бифидобактерий в количестве 10¹⁰ КОЕ/г, лактобактерий – 10⁸ КОЕ/г и других анаэробов), то развитие иммунной системы пойдет быстрее.

При исследовании микрофлоры у 34 детей в возрасте до года нами было установлено, что у всех детей было нормальное содержание лактобактерий и бифидобактерий, тем не менее у них наблюдалось наличие *S. aureus*, продуцирующих

SEC и SEI, от 10⁴ до 10⁶ (табл. 1 и 2). Однако даже при незначительном содержании стафилококков наблюдалась дисфункция кишечника, что, возможно, говорит о том, что наличие в кишечнике энтеротоксигенных стафилококков негативно сказывается на здоровье ребенка. Отмечено, что зависимость между количеством стафилококков (КОЕ/г) в фекальных массах и способностью штаммов стафилококков продуцировать SE отсутствовала. Было выявлено, что частота встречаемости штаммов *S. aureus*, продуцирующих SEC и SEI, в фекальных массах имела обратную зависимость с возрастом детей, а именно частота обнаружения энтеротоксигенных штаммов стафилококков, продуцирующих SEC и SEI, уменьшалась с увеличением возраста детей. Больше всего энтеротоксигенных штаммов *S. aureus* нами обнаружено у детей в возрасте до 1 года. Проводилось исследование продукции SEC и SEI у штаммов стафилококков, выделенных у 73 детей (в возрасте до 1 года – 34, от 1 года до 7 лет – 45). Было выявлено, что при определении методом ИФА у детей до 1 года 93,5% штаммов продуцировали SEC, у детей от 1 до 7 лет

Определение продукции SEI у штаммов *S. aureus*, выделенных при нарушениях микрофлоры кишечника у детей, методом ИФА

Исследование штаммов, выделенных у детей различных возрастов	Количество исследованных штаммов	Количество штаммов, продуцирующих SEI	Процент штаммов, продуцирующих SEI
Штаммы <i>S. aureus</i> , выделенные у детей до 1 года	31	14	45,2
Штаммы <i>S. aureus</i> , выделенные у детей от 1 до 7 лет	39	16	41

процент SEC составил 60% (табл. 3). Показано, что при исследовании штаммов *S. aureus*, выделенных у детей в возрасте до 1 года, наличие SEI составляло 45,2%, а у детей от 1 года до 7 лет – 41% (табл. 4).

S. aureus является основным возбудителем гнойных маститов у женщин и частым возбудителем гнойно-воспалительных заболеваний и энтероколитов у детей грудного возраста [13]. В эпидемиологии стафилококковой инфекции у грудных детей большое значение отводится носительству *S. aureus* в различных экологических нишах матери [14]. В работе [15] при исследовании микробиома беременных со стафилококковой патологией, а затем микробиоты кишечника их детей показано, что происходит передача энтеротоксигенных штаммов стафилококков от матери ребенку. В различных исследованиях доказана возможность инфицирования ребенка стафилококками через инфицированное грудное молоко [16, 17]. Имеются немногочисленные сообщения о выделении из грудного молока штаммов *S. aureus*, продуцирующих энтеротоксины и TSST-1. Инфицирование матерей и детей может происходить в роддомах, так как часто в них циркулируют энтеротоксигенные штаммы стафилококков, причем возможность заражения увеличивается с продолжительностью нахождения в роддоме.

Известно, что грудное молоко имеет мощный антиинфекционный потенциал и обеспечивает младенца специфическими и неспецифическими факторами защиты. Иммуномодулирующий эффект грудного молока во многом обусловлен наличием антител, нейтрализующих токсины, продуцируемые условно-патогенной флорой. Женское молоко обеспечивает пассивную защиту для поверхности кишечника. Молозиво содержит секреторный иммуноглобулин (sIgA), который может предотвратить поглощение аллергена, ограничивая контакт между антигеном и слизистой оболочкой кишечника [18]. В случаях развития у ребенка стафилококковой инфекции оптимальным является грудное вскармливание и прием антагонистически активных форм бифидо- и лактобактерий, ингибирующих продукцию SE [19]. Вопрос отмены или продолжения грудного вскармливания при наличии стафилококков в молоке подлежит обсуждению,

так как грудное молоко обладает выраженным бифидогенным эффектом на состав микробиоты ЖКТ ребенка. Известно, что кишечник детей, вскармливаемых материнским молоком, чаще бывает колонизирован лактобациллами и бифидобактериями, в отличие от детей, находящихся на искусственном вскармливании [20].

Необходимо отметить, что во всех случаях присутствия *S. aureus* у детей выявляется снижение иммунитета. Патологические изменения в иммунной системе у детей во многом могут быть связаны с отрицательным влиянием SE, так как они обладают суперантигенными свойствами. Эти свойства играют важную роль в развитии и поддержании инфекционного процесса, аллергических реакций. SE являются мощными активаторами Т-клеток и способны стимулировать быстрое увеличение лимфоцитов и производство избыточных количеств цитокинов (IL1, IL2, IL4, IL6, IL10, IL12) и факторов некроза опухоли (TNF α , TNF γ). SE обладают различной суперантигенной активностью (100–1000 нг/мл). Классические энтеротоксины (SEA, SEB, SEC, SED, SEE) продуцируются *S. aureus* в значительно большем количестве (в 100–1000 раз), чем вновь открытые энтеротоксины от SEG до SEX [21]. В связи с этим мы считаем, что в первую очередь необходимо определять наличие классических SE, поскольку они обладают более губительным влиянием на иммунную систему. Однако следует подчеркнуть, что SEG обладает способностью стимулировать субпопуляцию мышинных Т-лимфоцитов в 40–100 раз выше, чем остальные члены подсемейства SEB (SEB, SEC, SEG, SER, SE/U, SE/U2). Штаммы *S. aureus*, продуцирующие SEG, обладают улучшенным механизмом связывания с естественными лигандами, что может давать возможное эволюционное преимущество бактериальным штаммам, продуцирующим SEG [22].

Известно, что передача энтеротоксигенных штаммов может происходить от матери к ребенку. В связи с этим целесообразно проводить в профилактических целях исследование микробиома беременных женщин на наличие очагов стафилококковой инфекции [3]. Для коррекции микробиоты кишечника детей применяют пробиотические препараты, а также использование аутоштаммов *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* в

связи с их большей эффективностью, по сравнению с коммерческими бактериальными препаратами, характеризующимися слабой приживаемостью. Для профилактики и коррекции нарушений биоценоза кишечника во взрослом возрасте используют пробиотические препараты или продукты с высоким содержанием кислотолюбивых микроорганизмов, которые ингибируют рост стафилококков и продукцию энтеротоксинов [19]. Для ингибирования роста стафилококков и их энтеротоксинов также применяется энтеросгель, который обладает способностью выводить энтеротоксины из биологических жидкостей [23].

Заключение

В настоящее время актуальным является изучение наличия SE при нарушении биоценоза кишечника у детей, которые являются мощ-

ными суперантигенами и существенно влияют на иммунную систему ребенка. В результате их воздействия нарушается адекватный ответ организма на присутствие чужеродных агентов. Вследствие этого имеется необходимость определять энтеротоксигенность штаммов *S. aureus* при диагностике нарушения микробиоты кишечника у детей для последующего восстановления нормального функционирования иммунной системы и профилактики возникновения различных заболеваний, таких как атопический дерматит, синдром токсического шока, эндокардитов и других заболеваний.

Финансирование и конфликт интересов: авторы сообщили об отсутствии конфликта интересов и дополнительных источников финансирования.

Fluer F.S.  0000-0002-5111-7888

Panova Ya.A.  0000-0002-2344-8532

Azanova A.A.  0000-0002-5519-5285

Литература

1. Воробьев А.А., Бондаренко В.М., Лыкова Е.А., Григорьев А.В., Мацулевич Т.М. Микроэкологические нарушения при клинической патологии и их коррекция бифидосодержащими пробиотиками. Вестник РАМН. 2004; 2: 13–17.
2. Флюер Ф.С. Стафилококковые энтеротоксины их свойства и роль как факторы патогенности. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2012; 2: 99.
3. Шевелева С.А., Куваева И.Б., Флюер Ф.С., Кузнецова Г.Г. Энтеротоксинообразование представителей условно-патогенной микрофлоры кишечника как диагностический тест при дисбактериозах кишечника. Вопросы питания. 2002; 3: 23–31.
4. Langley RJ, Tian Y, Clow F, Young PG, Radcliff FJ, Choi M, Sequeira RP, Holtfreter S, Baker H, Fraser JD. Staphylococcal enterotoxin-like X (SEIX) is a unique superantigen with functional features of two major families of staphylococcal virulence factors. PLoS Pathog. 2017; 13: e1006549.
5. Newbould MJ, Malam J, McLurary JM, Morris JA, Telford DR, Barson AJ. Immunological localization of staphylococcal toxic syndrome (TSST-1) antigen in sudden infant death syndrome. J. Clin. Patol. 1989; 42: 935–939.
6. Hashimoto K, Shigeta S, Baba M. Superantigen toxic shock syndrome toxin-1 (TSST-1) enhances the replication of HIV-1 in peripheral blood mononuclear cells through selective activation of CD4+T lymphocytes J. Acquir. Immune Defic. Syndr. Hum. Retroviro. 1995; 10 (4): 393–399.
7. Ong PY, Ohtake T, Brandt C, Strickland I, Boguniewicz M, Ganz T, Gallo RL, Leung DY. Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis. N. Engl. J. Med. 2002; 347: 1151–1160.
8. Флюер Ф.С., Бродина Н.С., Прохоров В.М., Логинова О.Г., Веснин А.В. Частота встречаемости энтеротоксигенных *Staphylococcus aureus* при дисбактериозе кишечника у детей. Журнал микробиологии. 2006; 6: 3–6.
9. Reiser RF, Robbins RN, Noleto AL, Khoe GP, Bergdoll MS. Identification Purification and Some Physicochemical Properties of Staphylococcal enterotoxin C3. Infect. and Immun. 1984; 45: 625–630.
10. Bohach GA, Schlievert PM. Conservation of the biological active portions of staphylococcal enterotoxin C1 and C2. Infect. Immun. 1989; 57: 2249–2252.
11. Флюер Ф.С., Прохоров В.Я., Веснина А.Ф., Акатов А.К. Иммуноферментная тест-система для определения стафилококковых энтеротоксинов типа С. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2002; 6: 65–68.
12. Флюер Ф.С., Вертисев Ю.В., Закатов В.Н. Разработка иммуноферментной тест-системы для определения стафилококкового энтеротоксина I. Молекулярная диагностика. 2010; 53.
13. Lawrence RM, Lawrence RA. Breast milk and infection. Clin. Perinatol. 2004; 31: 501–528.
14. Chatzakis E, Scoulica E, Papageorgiou N, Maraki S, Samonis G, Galanakis E. Infant colonization by *Staphylococcus aureus*: role of maternal carriage. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 2011 Sep; 30 (9): 1111–1117.
15. Флюер Ф.С., Шевелева А.Ф., Текутьев С.И. Распространение энтеротоксигенных штаммов *Staphylococcus aureus*, выделенных при патологии беременных женщин. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2000; 6: 13–15.
16. Kawada M, Okuzumi K, Hitomi S, Sugishita C. Transmission of *Staphylococcus aureus* between healthy, lactating mothers and their infants by breastfeeding. J. Hum. Lact. 2003 Nov; 19 (4): 411–417.
17. Linda M. Harrison, James A. Morris, Robert M. Lauder, David R. Telford The effect of *Staphylococcus aureus* carriage in late pregnancy on antibody levels to staphylococcal toxins in cord blood and breast milk. FEMS Immunol. Med. Microbiol. 2008; 54 (1): 137–143.
18. Casas R, Bottcher MF, Duchon K, Bjorksten B. Detection of IgA antibodies to cat, β -lactoglobulin, and ovalbumin allergens in human milk. J. Allergy Clin. Immunol. 2000; 105: 1236–1240.
19. Флюер Ф.С., Горин К.В., Борисенко Е.Г., Батушцева С.Ю. Влияние молочнокислых микроорганизмов и дрожжей на продукцию стафилококковых энтеротоксинов. Вопросы питания. 2011; 80 (5): 55–59.
20. Harmsen HJ, Wildeboer-Veloo AC, Raangs GC, Wagendorp AA, Klijn N, Bindels JG, Welling GW. Analysis of intestinal flora development in breast-fed and formula fed infants by using molecular identification and detection methods. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2000; 30: 61–67.
21. Holtfreter S, Bauer K, Thomas D, Feig C, Lorenz V, Roschack K, Friebe E, Selleng K, Lovenich S, Greve T, Greinacher A, Panzig B, Engelmann S, Lina G, Broker BM. egc-encoded superantigens from *Staphylococcus aureus* are neutralized by human sera much less efficiently than are classical staphylococcal enterotoxins or toxic shock syndrome toxin. Infect. Immun. 2004; 72: 4061–4071.
22. Fernández MM, Cho S, De Marzi MC, Kerzic MC, Robinson H, Mariuzza RA, Malchiodi EL. Crystal Structure of Staphylococcal Enterotoxin G (SEG) in Complex with a Mouse T-cell Receptor β Chain. J. Biol. Chem. 2011 Jan 14; 286 (2): 1189–1195.
23. Флюер Ф.С., Кудрявцева А.В., Тутарев С.И., Быкова И.Б. Средство для ингибирования продукции стафилококковых энтеротоксинов и удаления их из биологических субстратов. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2017; 3: 71–77.