

Выявление Шига-токсина у больных острыми кишечными инфекциями в присутствии моно- и микст-О-антигенов возбудителей

О.Ф. БЕЛАЯ¹, Ю.В. ЮДИНА¹, Е.В. ВОЛЧКОВА¹, О.А. ПАЕВСКАЯ¹, Ю.А. БЕЛАЯ², Н.М. ГЮЛАЗЯН³, С.Н. ЗУЕВСКАЯ¹

¹ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия; ²ФГБУ «НИЦ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва, Россия; ³Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци, Ереван, Республика Армения

Резюме

Цель исследования. Изучить динамику частоты выявления и уровней антигена Шига-токсина (АгШТ) в кале и составе средномолекулярных циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), содержащих IgG (IgG-ЦИК), у больных острыми кишечными инфекциями (ОКИ) на фоне циркуляции в организме моно- и микст-ЛПС/О-антигенов возбудителей кишечных инфекций.

Материалы и методы. Обследовали 147 госпитализированных больных ОКИ в возрасте от 15 до 55 лет. Бактериологическое подтверждение диагноза получено у 19% больных, у остальных диагноз подтвержден выявлением ЛПС/О-антигенов шигелл, сальмонелл, йерсиний, кампилобактерий в кале в реакции коаггутинации (РКА) на стекле. АгШТ выявляли в РКА на планшетах в пробах кала и в составе IgG-ЦИК.

Результаты. Моноинфекция выявлена у 32%, микст-инфекция — у 68%. Всего АгШТ в РКА на планшетах выявлен в 25,2% проб кала и в 90,5% проб IgG-ЦИК у больных ОКИ, у доноров не выявлен. При моноинфекции частота выявления и уровни АгШТ в кале снижались в динамике заболевания, в IgG-ЦИК — не изменялись, а при микст-инфекции уровни в кале также снижались, но увеличивались в IgG-ЦИК.

Заключение. При ОКИ у 25,2% больных в ранние сроки заболевания в кале определяется свободный АгШТ, частота его выявления и уровни достоверно выше при микст-инфекции, чем при моноинфекции. При микст-инфекции выявлено достоверное увеличение уровня АгШТ в IgG-ЦИК сыворотки крови, что свидетельствует об активном иммунном ответе организма на возбудитель. Учитывая присутствие штаммов, продуцирующих Шига-токсин у больных ОКИ, следует осторожно подходить к выбору антибактериального препарата с целью предотвращения горизонтального переноса генов, усиления продукции токсина и интоксикации организма. Одно из достоинств РКА — возможность быстрого изменения спектра тест-систем в зависимости от региона их использования и эпидемиологической обстановки.

Ключевые слова: кишечная инфекция, Шига-токсин, антиген, липополисахарид, иммунный комплекс, реакция коаггутинации.

Identification of Shiga toxin in patients with acute intestinal infections in the presence of mono- and mixed-O-antigens of pathogens

O.F. BELAIA¹, Yu.V. YUDINA¹, E.V. VOLCHKOVA¹, O.A. PAYEVSKAYA¹, Yu.A. BELAYA¹, N.M. GYULAZYAN¹, S.N. ZUYEVSKAYA¹

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ²N.F. Gamaleya Research Institute for Epidemiology and Microbiology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ³M. Heratsi Yerevan State Medical University, Yerevan, Republic of Armenia

Aim. To investigate the time course of changes in the detection rates and levels of Shiga toxin antigen (STA) in their stool and middle-molecule circulating immune complexes (CICs) containing IgG (IgG CIC) in patients with acute intestinal infections (AII) in the presence of the body's circulation of mono- and mixed-LPS/O-antigens of intestinal pathogens.

Subjects and methods. A total of 147 patients aged 15 to 55 years who had been hospitalized with AII were examined. The diagnosis was bacteriologically verified in 19% of the patients; in the others, it was confirmed by the detection of LPS/O-antigens of Shigella, Salmonella, Yersinia, and Campylobacter in their stool by means of the reaction of coagglutination (RCA) on glass slides. Plates for RCA displayed STA in the fecal and IgG CIC samples.

Results. Mono- and mixed infections were detected in 32 and 68%, respectively. The RCA plates exhibited STA in 25.2% of the fecal samples and in 90.5% of the IgG CIC ones from patients with AII and did not in those from donors. In mono-infection, the detection rates and levels of STA in the feces became lower in the course of the disease and remained unchanged in IgG CIC and the levels of STA also decreased in the feces, but increased in IgG CIC in mixed infection.

Conclusion. In 25.2% of the patients with early AII, their stools show free STA; its detection rate and levels are significantly higher in mixed infections than those in mono-infection. The level of STA in serum IgG CIC was significantly higher in mixed infection, suggesting an active immune response to the pathogen. Given that the Shiga toxin-producing strains are present in patients with AII, caution should be exercised in the choice of an antibacterial drug to prevent horizontal gene transfer and to enhance toxin production and the body's intoxication. One of the advantages of RCA is the possibility of rapidly changing the spectrum of test systems, depending on the region of their application and the epidemiological situation.

Keywords: intestinal infection, Shiga toxin, antigen, lipopolysaccharide, immune complex, reaction of coagglutination.

Аг — антигены
 АгШТ — антиген Шига-токсина
 КФ — копрофильтрат
 ОКИ — острые кишечные инфекции

РКА — реакция коаггутинации
 ШТ — Шига-токсина
 ШПТ — шигаподобные токсины

Кишечные инфекционные заболевания занимают одно из ведущих мест в структуре инфекционной патологии и являются актуальной проблемой здравоохранения; для них характерны полиэтиологичность, трудности диагностики и лечения, возможность неблагоприятных исходов и последствий [1]. Диарейные заболевания остаются ведущей причиной заболеваемости и смертности детей в мире [2, 3]. Вследствие полиэтиологичности и разнообразия клинической картины верификация диагноза острых кишечных инфекций (ОКИ) трудна, далеко не полная и не всегда убедительна, в результате чего в 65% случаев ОКИ не удается установить возбудитель.

Бактериальные токсины являются ведущими факторами патогенности при кишечных инфекционных заболеваниях, они на молекулярном уровне изменяют внутриклеточные процессы — дифференцировку, пролиферацию, рост, метаболизм чувствительных клеток, нарушают их эффекторные функции, вплоть до гибели клеток. Активное участие в развитии инфекционного процесса на клеточном уровне оказывает и системное действие бактериальных токсинов на организм. В настоящее время установлены химическая структура, генетический контроль, основные механизмы действия многих токсинов возбудителей [4, 5].

У энтеробактерий наиболее мощным и часто встречающимся является семейство Шига-токсинов (ШТ) [5–10]. ШТ и шигаподобные токсины (ШПТ) продуцируются *Shigella dysenteriae* (серотип 1), энтерогеморрагическими *Escherichia coli* и рядом других энтеропатогенных бактерий [5, 9, 11–14]. Так, из окружающей среды и кала больных ОКИ изолированы штаммы *Acinetobacter haemolyticus* [12], штаммы *Vibrio cholerae*, *Vibrio parahaemolyticus* [14], *Citrobacter freundii*, *Enterobacter*, продуцирующие ШПТ, что подтверждает потенциальную возможность его выработки более широким спектром микробов вследствие горизонтального переноса генов [13].

Среди штаммов, принадлежащих к различным видам и родам семейства *Enterobacteriaceae*, антигена ШТ (АгШТ) обнаруживался у всех штаммов *S. dysenteriae*-1 и их O⁽⁻⁾-мутантов, различных *Escherichia coli*, *Shigella flexneri* различных сероваров, кроме VI, сальмонелл и йерсений псевдотуберкулеза и не выявлялся у S-форм *S. flexneri* VI (Ньюкасл), *Shigella boydii*, *Shigella sonnei*, *S. dysenteriae* 2 и *Salmonella typhi*. При этом установлено отсутствие про-

дукции ШПТ при наличии у штаммов энтеробактерий способности синтезировать кислые полисахаридные K-(B-) антигены (Аг), независимо от принадлежности их к тому или другому роду или виду бактерий. При этом неважно, находится ли он в S- или в R-форме, так как O-мутанты (R-форма) этих бактерий также синтезируют АгШТ. При утрате штаммами способности синтезировать K-Аг в процессе мутации в сторону K⁽⁻⁾ O⁽⁺⁾ или K⁽⁻⁾ O⁽⁻⁾ у этих мутантов появляются способность синтезировать ШТ [11].

Как правило, для диагностики бактериальных кишечных инфекций используют бактериологический метод, реакцию непрямой гемагглютинации, реже — иммуноферментный анализ и полимеразную цепную реакцию, в то время как другие методы диагностики, не связанные с культивированием микробов, в том числе быстрые методы прямого выявления факторов патогенности возбудителей в биосредах, в первую очередь токсинов патогенов, в практике лабораторной диагностики используются редко [13–16]. Это приводит к относительно запоздалой диагностике. Между тем разработка простых тестов поставлена ВОЗ в качестве важной научной задачи, решение которой способствует улучшению диагностики и лечения многих инфекционных заболеваний [15, 16].

Выявлению ШПТ посвящены в основном работы, связанные с эпидемиологией, патогенезом, клиническими проявлениями и осложнениями эшерихиозов, в то время как ШТ и ШПТ при таких распространенных заболеваниях, как шигеллезы и сальмонеллезы и других кишечных инфекциях, изучены недостаточно в связи с отсутствием экономичных простых быстрых тест-систем. Недостаточно данных о выявлении специфических токсинов возбудителей непосредственно в биосредах организма больных ОКИ — липополисахаридов (ЛПС) различной специфичности и истинных токсинов, динамики продукции антишигатовых антител, скорости и интенсивности формирования специфических антитоксических комплексов антиген—антитело (ЦИК), которые могли бы послужить основой разработки новых диагностических и прогностических критериев.

Информация о возможной продукции возбудителем ШПТ или непосредственном наличии ШПТ в организме чрезвычайно важна при назначении антибактериальных препаратов больным ОКИ: возникает гибель бактерий, но под действием некоторых антибиотиков литический цикл бактерий запускает стимуляцию продукции ШТ, усиливающего тяжесть заболевания и увеличивает распространение генов, кодирующих продукцию ШПТ [5, 9, 13].

Сведения об авторах:

Юдина Юлия Владимировна — с.н.с. лаб. по изучению токсических и септических состояний

Волчкова Елена Васильевна — зав. каф. инфекционных болезней

Паевская Ольга Александровна — с.н.с. лаб. по изучению токсических и септических состояний

Белая Юлия Александровна — в.н.с. лаб. иммунологии энтеральных инфекций

Гюлазян Наира Мартуновна — проф. каф. инфекционных болезней

Зуевская Светлана Николаевна — с.н.с. лаб. по изучению токсических и септических состояний

Контактная информация:

Белая Ольга Федоровна — зав. лаб. по изучению токсических и септических состояний НИЦ, проф. каф. инфекционных болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»; e-mail: of-belaya@mail.ru

Идентификация TLR4 в качестве рецептора ШТ на нейтрофилах человека [10] открывает новые звенья патогенеза заболеваний, вызываемых штаммами, продуцирующими ШТ, и обуславливает необходимость изучения патогенеза моноинфекций в сравнении с микст-инфекциями ввиду возможных различий в динамике показателей ШТ и интоксикационного синдрома в целом у больных с различной ЛПС/О-антигенной «нагрузкой» на организм и опосредованным цитокинами синергизмом воздействия ШТ и ЛПС/О-антигенов кишечных патогенов на организм.

Цель работы: изучить динамику частоты выявления и уровни маркера ШТ в кале и составе специфических антишигигатоксических ЦИК у больных ОКИ на фоне циркуляции в организме моно- и микст-ЛПС/О-антигенов различных возбудителей кишечных инфекций.

Материалы и методы

Обследовали 147 больных, госпитализированных с предварительным диагнозом бактериальное пищевое отравление неутонченной этиологии; 90% больных в возрасте от 15 до 55 лет.

Бактериологическое подтверждение диагноза получено у 19% больных, в том числе *Salmonella enteritidis* и *Salmonella typhimurium* в 15% случаев, шигеллы *S. sonnei* и *S. flexneri* 2a в 4%. Заболевания имели среднетяжелое течение. Для уточнения этиологии заболеваний дополнительно к бактериологическому исследованию проведено иммунологическое исследование (реакция коагуляции — РКА) с целью выявления в кале больных ЛПС/О-антигенов. Исследования проводили в остром периоде и в период ранней реконвалесценции с набором антителных диагностикумов на основе натуральных антител к *S. sonnei*, *S. flexneri* 1—6, *S. dysenteriae* 1, *Salmonella* B, C₁, C₂, D, E серогрупп, *Yersinia pseudotuberculosis* I и III, *Yersinia enterocolitica* O₃, O_{7,8}, O₉, O_{4,33}, O_{6,30}, *Campylobacter* (на основе смеси сывороток к *C. jejuni*, *C. coli*, *C. lari*).

Определение ЛПС/О-антигенов в кале проводили в РКА на стекле в прогретых (100 °С, 30 мин) и осветленных центрифугированием (2000 об/мин, 30 мин) копрофильтратах (КФ). АгШТ в КФ и IgG ЦИК определяли с помощью РКА на планшетах полуколичественным методом. Тест-системы для РКА на стекле и планшетах изготовлены в ФГБУ НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи МЗ РФ. Подробно методики получения ЛПС/О-антигенов и ШТ, изготовления коагулирующих тест-систем и постановки РКА описаны ранее [11, 17—19]. В качестве контрольной группы исследованы кал и сыворотка крови (IgG ЦИК) от 40 доноров крови.

Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием параметрических (критерий *t* Стьюдента) и непараметрических методов (χ^2) анализа по программам Excel и Biostatistica for Windows.

Результаты

В результате бактериологического и иммунологического (РКА) исследований моноинфекция бактериальными возбудителями ОКИ (из числа перечисленных) выявлена в 32% случаев, микст-инфекция — в 68%, при этом в пробе материала определялись 2 ЛПС/О-антигенов и более разной специфичности.

В соответствии с целью и задачами нашей работы изучены частота выявления и уровни маркера ШТ в пробах КФ и в составе IgG ЦИК сыворотки крови в РКА на планшетах с соответствующими тест-системами у больных ОКИ в динамике заболевания. В отдельных пробах материалов титры АгШТ колебались от 1:2 до 1:4096. В контрольной группе лиц АгШТ выявлен в диапазоне титров

Таблица 1. Частота выявления (в%) и уровни (lg₁₀ обратного титра) АгШТ в кале и IgG ЦИК у 147 больных ОКИ в динамике заболевания

Группа больных	Анализ	ШТ в кале (в титре $\geq 1:8$)	ШТ в IgG ЦИК (в титре $\geq 1:4$)
Общая	Первый	38 из 147 (25,9%)* 0,577 \pm 0,060*	100 из 114 (87,7%)* 0,735 \pm 0,026*
	Второй	34 из 139 (24,5%)* 0,290 \pm 0,043***	109 из 117 (93,2%)* 1,054 \pm 0,040***
Итого	Первый + второй	72 из 286 (25,2%)* 0,437 \pm 0,038*	209 из 231 (90,5%)* 0,898 \pm 0,026*
Контроль (доноры)		0 из 40 (0) 0,038 \pm 0,022	0 из 23 (0) 0,075 \pm 0,021

Примечание. Различия достоверны ($p \leq 0,01$) по сравнению * — с донорами, ** — с первым анализом.

от 1:2 до 1:4. Учитывая результаты исследования в контрольной группе и частоту выявления АгШТ в определенном титре, мы условно приняли в качестве диагностического титра, равный 1:8, для АгШТ в кале и титр 1:4 — для АгШТ в IgG ЦИК.

В общей группе АгШТ в кале в титре $\geq 1:8$ найден у 25,2% больных, в IgG-ЦИК в титре $\geq 1:4$ — у 90,5% (табл. 1), что достоверно превышало показатели у доноров ($p \leq 0,01$) и свидетельствовало об определенном уровне иммунитета к ШТ у больных ОКИ. Частота выявления АгШТ в парных анализах кала и парных анализах IgG-ЦИК была практически одинаковой.

В динамике заболевания в кале происходило достоверное снижение уровня АгШТ, а в составе IgG-ЦИК — его увеличение ($p \leq 0,01$), что вполне закономерно: на фоне снижения интоксикации и токсической нагрузки увеличивался уровень среднемолекулярных антител и связывание ШТ в иммунные комплексы.

У больных моноинфекцией частота выявления АгШТ в первом и втором анализах кала также превышала показатели у доноров (табл. 2) и в динамике заболевания достоверно снижалась, в IgG-ЦИК — была выше, чем у доноров, в динамике заболевания не изменялась. При микст-инфекции частота выявления АгШТ в кале также достоверно превышала таковую у доноров, в динамике заболевания не изменялась и в результате этого становилась выше, чем во втором анализе кала при моноинфекции. В IgG-ЦИК частота выявления АгШТ была выше, чем у доноров, в динамике заболевания превышала показатели при моноинфекции в те же сроки.

Уровни АгШТ при микст-инфекции в кале и в IgG-ЦИК превышали уровни у доноров, в первом и втором анализах кала они несколько выше, чем при моноинфекции, и также достоверно снижались в динамике заболевания. В IgG-ЦИК уровни АгШТ в динамике заболевания увеличивались в отличие от монотонных уровней при моноинфекции и в результате во втором анализе превышали показатели при моноинфекции в те же сроки ($p \leq 0,05$).

Таким образом, при микст-инфекции в кале и IgG-ЦИК отмечены более высокая частота и уровни АгШТ, чем при моноинфекции, при этом в обеих группах боль-

Таблица 2. Частота выявления (в %) и уровни (Ig₁₀ обратного титра) выявления маркера ШТ в кале и ЦИК у больных моно- и микст-ОКИ в динамике заболевания

Подгруппа больных	Номер анализа	АгШТ в кале (в титре ≥1:8)	АгШТ в IgG ЦИК (в титре ≥1:4)
Моноинфекция ОКИ	Первый	7 из 47 (14,9%)* 0,416±0,084*	22 из 28 (78,6%)* 0,710±0,058*
	Второй	3 из 41 (7,3%)* 0,198±0,060***	24 из 29*** (82,8%) 0,820±0,072*
Микст-инфекция ОКИ	Первый	31 из 100 (31%)* 0,653±0,078*	78 из 86 (90,7%)* 0,749±0,029*
	Второй	31 из 98 (31,6%)***** 0,326±0,055***	85 из 88 (96,6%)***** 1,133±0,045*****
Контроль (доноры)		0 из 40 (0) 0,038±0,022	0 из 23 (0) 0,075±0,021

Примечание. Различия достоверны по сравнению * — с донорами ($p \leq 0,01$), ** — с первым анализом ($p \leq 0,05$), *** — с моноинфекцией ($p \leq 0,05$).

ных сохранялась динамика к снижению показателей в кале и рост в IgG-ЦИК.

При выписке больных из стационара АгШТ в кале сохранялся в титре 1:8 и выше у 4% больных, что свидетельствовало об отсутствии полной санации организма от возбудителя.

Обсуждение

АгШТ и ШПТ являются достоверными маркерами наличия в организме штаммов патогенных возбудителей, способных продуцировать эти важные факторы патогенности. Учитывая возможность продукции ШПТ широким спектром кишечных бактериальных патогенов и их отдельных штаммов, выявление его можно расценивать как диагностический поливалентный маркер присутствия патогенных возбудителей в организме. При анализе и интерпретации данных о выявлении АгШТ следует учитывать, какой биоматериал исследован. Так, выявление АгШТ в кале в свободном виде свидетельствует об активной продукции токсина в организме, в то время как его выявление в составе ЦИК — об иммунном ответе на АгШТ, а именно, о продукции антишигаспецифических антител, которые связываются с ШТ в иммунные комплексы, циркулирующие в сыворотке крови. В связи с этим мы изучили присутствие антигена ШТ в этих биоматериалах — кале и сыворотке крови.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Онищенко Г.Г. Заболеваемость острыми кишечными инфекциями в Российской Федерации. *Иммунология*. 2008;1:18-23. [Onischenko GG. Morbidity of acute intestinal infections in Russian Federation. *Immunology (Moscow)*. 2008;1:18-23 (In Russ.).]
2. Venkatesan MM, Van de Verg LL. Combination vaccines against diarrheal diseases. *Hum Vaccin Immunother*. 2015;11(6):1434-1448. <https://doi.org/10.4161/21645515.2014.986984>

Впервые проведено исследование по оценке динамики частоты выявления АгШТ в кале и в составе среднемолекулярных IgG-ЦИК, осажденных из сыворотки крови, при острых моно- и микст-кишечных инфекциях различной этиологии. В общей группе больных в динамике заболевания отмечено достоверное снижение уровней АгШТ в кале и их рост в IgG-ЦИК при неизменной частоте его выявления.

У больных моно- и микст-инфекциями динамика этих показателей значительно различалась. Больные микст-инфекцией имели изначально более высокие уровни АгШТ в кале с последующим достоверным снижением в динамике заболевания, однако частота выявления АгШТ в кале не снижалась и превышала частоту при моноинфекции. Это приводило к тому, что при микст-инфекции в составе IgG-ЦИК отмечались достоверно более высокая частота выявления и уровни АгШТ в сравнении с моноинфекцией, характеризовавшейся отсутствием увеличения частоты и уровней АгШТ в динамике заболевания. Это могло быть обусловлено более сильной и длительной стимуляцией иммунитета при микст-инфекции.

Таким образом, при ОКИ у 25,2% больных в ранние сроки заболевания в кале определяется свободный АгШТ, частота его выявления и уровни при микст-инфекции достоверно выше, чем при моноинфекции. При микст-инфекции, когда в организме больного выявлено наличие нескольких возбудителей (по их ЛПС/О-антигенам), мы определяем также достоверное увеличение уровня АгШТ в составе среднемолекулярных IgG-ЦИК в сыворотке крови, что свидетельствует об активном иммунном ответе организма на возбудитель.

Заключение

Учитывая наличие штаммов, продуцирующих АгШТ у больных бактериальными ОКИ, следует осторожно подходить к выбору антибактериального препарата с целью предотвращения горизонтального переноса генов, усиления продукции токсина и интоксикации организма.

Метод коагуляции на стекле и планшетах характеризуется простотой выявления основных факторов патогенности широкого спектра основных возбудителей кишечных инфекций (ЛПС/О-антигенов и ТШ) и быстротой при высокой чувствительности и специфичности. Достоинством метода является возможность быстрого изменения спектра тест-систем в зависимости от региона их использования и эпидемиологической обстановки.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

3. Kirk MD, Pires SM, Black RE, Caipo M, Crump JA, Devleeschauwer B et al. World Health Organization Estimates of the Global and Regional Disease Burden of 22 Foodborne Bacterial, Protozoal, and Viral Diseases, 2010: A Data Synthesis. *PLoS Med*. 2015;12(12):e1001921. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001921>. eCollection 2015

4. Finlay B.B., Falkow S. Common Themes in Microbial Pathogenicity Revisited. *Microbiology and Mol Biol Rev.* 1997;61:136-169.
5. Chan YS, Ng TB. Shiga toxins: from structure and mechanism to applications. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2016;100(4):1597-1610. <https://doi.org/10.1007/s00253-015-7236-3>
6. Cherla RP, Lee SY, Tesh VL. Shiga toxins and apoptosis. *FEMS Microbiol Lett.* 2003;21:59-66. [https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/S0378-1097\(03\)00761-4](https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/S0378-1097(03)00761-4)
7. Meyers K., Kaplan B.S. Many cells types are Shiga toxin targets. *Kidney International.* 2000;57:2650-2651. <https://doi.org/10.1046/j.1523-755.2000.00126.x>
8. Tesh VL. Activation of cell stress response pathways by Shiga toxins. *Cell Microbiol.* 2012;14(1):1-9. <https://doi.org/10.1111/j.1462-5822.2011.01684.x>
9. Lee MS, Koo S, Jeong DG, Tesh VL. Shiga Toxins as Multi-Functional Proteins: Induction of Host Cellular Stress Responses, Role in Pathogenesis and Therapeutic Applications. *Toxins (Basel).* 2016;17;8(3):pii:E77. <https://doi.org/10.3390/toxins8030077>
10. Brigotti M, Carnicelli D, Arfilli V, Tamassia N, Borsetti F, Fabbri E et al. Identification of TLR4 as the receptor that recognizes Shiga toxins in human neutrophils. *J Immunol.* 2013;191(9):4748-4758. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1300122>
11. Белая Ю.А., Белая О.Ф., Кудрявцева Л.Ю., Петрухин В.Г. Выявление антигена Шига-токсина в связи с другими факторами вирулентности — О- и К-антигенами энтеробактерий. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* 1993;4:13-20. [Belaia IuA, Belaia OF, Kudriavtseva LIu, Petrukhin VG. The detection of the Shiga toxin antigen in connection with other virulence factors--the O and K antigens of enterobacteria. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol.* 1993;(4):13-20. (In Russ.)].
12. Grotiuz G, Sirok A, Gadea P et al. Shiga Toxin 2-Producing *Acinetobacter haemolyticus* Associated with a Case of Bloody Diarrhea J. *Clin Microbiol.* 2006;44:3838-3841. <https://doi.org/10.1128/JCM.00407-06>
13. Khalil RK, Skinner C, Patfield S, He X. Phage-mediated Shiga toxin (Stx) horizontal gene transfer and expression in non-Shiga toxigenic Enterobacter and Escherichia coli strains. *Pathog Dis.* 2016;74(5):ftw037. <https://doi.org/10.1093/femspd/ftw037>
14. O'Brien AD, Chen ME, Holmes RK et al. Environmental and human isolates of *Vibrio cholerae* and *Vibrio parahaemolyticus* produce a *Shigella dysenteriae* 1 (Shiga)-like cytotoxin. *Lancet.* 1984;1:77-78.
15. Iwamoto M, Huang JY, Cronquist AB, Medus C, Hurd S, Zansky S, Dunn J, Amy M. CDC. Bacterial Enteric Infections Detected by Culture-Independent Diagnostic Tests FoodNet, United States, 2012—2014. *MMWR /March 13, 2015;64(9):252-257.*
16. Лаборатория в современной клинике. Взгляд ведущих клиницистов России. Научное издание. Москва, Лабора, 2010. [Laboratoriya v sovremennoi klinike. Vzgliad veduschich clinicistov Rossii. Nauchnoe izdanie. Moscow, Labora, 2010, 179 с. (In Russ.)]
17. Белая О.Ф., Пак С.Г. Пути совершенствования лабораторной диагностики инфекционных заболеваний. *Вестник ПAMH.* 2010;11:50-53. [Belaia OF, Pak SG. Approaches to improvement of laboratory diagnosis of infectious diseases. *Vestn Ross Akad Med Nauk.* 2010;(11):50-53. (In Russ.)].
18. Реакция коагулирования при кишечных инфекционных заболеваниях. Методические рекомендации МЗ СССР. Москва. 1990: 12 с. [Reakciya koagglutinatsii pri kischechnykh infektsiyach. Metodicheskie rekomendacii MZ SSSR. Moscow. 1990:1-12. (In Russ.)].
19. Белая Ю.А., Прозоровский С.В., Быстрова С.М. и соавт. Способ постановки реакции коагулирования. Авторское свидетельство №1182400 (RU). Заяв. в Госреестре изобретений СССР 01.06.1985. [Belaya YuA, Prozorovskiy SV, Bystrova SM et al. Sposob postanovki reaktsii koagglutinatsii. Avtorskoe svidetel'stvo SU 1182400. 01.06.1985. (In Russ.)].

Поступила 07.10.16