

ных, г. Витебск, 27-28 апреля 2023 г. / Витебская государственная академия ветеринарной медицины [и др.]. – Витебск : ВГАВМ, 2023. – С. 424–426.

34. Домацкий, В. Н. К вопросу распространенности и уровня заболеваемости животных криптоспориديозом в Российской Федерации / В. Н. Домацкий // Ветеринария Кубани. – 2023. – № 4. – С. 25–27. doi:10.33861/2071-8020-2023-4-25-27.

35. Бородин, Ю. А. К проблеме криптоспоридиоза телят в хозяйствах Витебской области / Ю. А. Бородин // Молодые ученые – науке и практике АПК : материалы Междунар. науч.-практ. конф. аспирантов и молодых ученых, г. Витебск, 25-26 апреля 2024 г. / Витебская государственная академия ветеринарной медицины : редкол.: Н. И. Гавриченко (отв. ред.) [и др.]. – Витебск : ВГАВМ, 2024. – С. 66–68.

УДК 619:616.98:579.852.13:636.22/.28

Белькевич И.А., кандидат ветеринарных наук
Макаенко В.А., руководитель группы

РУП «Институт экспериментальной ветеринарии им. С.Н. Вышелесского», г. Минск, Республика Беларусь

CLOSTRIDIUM PERFRINGENS КРУПНОГО РОГАТОГО СКОТА – ПАРАДИГМА XXI ВЕКА (ОБЗОР)

Резюме

В статье рассмотрены данные о *Clostridium perfringens* на основе современной русско- и англоязычной литературы. Проанализированы вопросы этиологии, патогенеза и распространения клостридиозов, а также их клиническое проявление у крупного рогатого скота. Проведено структурирование токсинотипирования *Clostridium perfringens* крупного рогатого скота с учётом последних достижений науки.

Показано, что вакцинопрофилактика на фоне соблюдения зоотехнических, технологических и ветеринарно-санитарных мероприятий является ключевым фактором в решении проблемы клостридиозов. Создание «адресных вакцин» – приоритетное направление, включающее конструирование рекомбинантных и нановакцин.

Ключевые слова: *Clostridium perfringens*, клостридиозы, крупный рогатый скот, этиология, патогенез, симптомы, токсинотипирование, вакцинопрофилактика, ПЦР.

Summary

The article considers data on *Clostridium perfringens* based on modern Russian and English literature. The issues of etiology, pathogenesis and spread of clostridiosis, as well as their clinical manifestation in cattle, are analyzed. The structuring of toxinotyping of *Clostridium erythringens* in cattle has been carried out taking into account the latest scientific achievements.

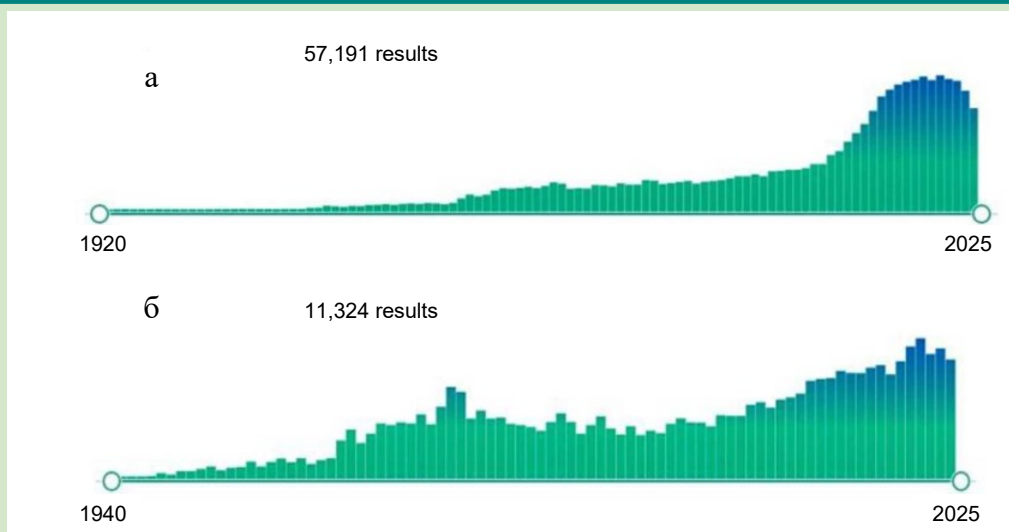
It is shown that vaccination against the background of compliance with zootechnical, technological and veterinary-sanitary measures is a key factor in solving the problem of clostridiosis. The creation of «targeted vaccines» is a priority area, which includes the design of recombinant and nanovaccines.

Keywords: *Clostridium perfringens*, clostridiosis, cattle, etiology, pathogenesis, symptoms, toxinotyping, vaccination, PCR.

Поступила в редакцию 12.11.2024 г.

Актуальность клостридиозной инфекции обусловлена прежде всего повсеместностью ареала ее распространения, многообразием видового разнообразия и возможностью поражать широкий спектр хозяев.

Анализ самой современной и авторитетной базы данных Pubmed сайта National Library of Medicine (National Centre for Biotechnology Information) показывает огромный и постоянно растущий интерес к проблеме клостридиозной патологии (рисунок 1).



а – по запросу *Clostridium*; б – по запросу *Clostridium perfringens*

Рисунок 1 – Динамика изучения клостридиозов в мире по базе данных Pubmed сайта National Library of Medicine (National Centre for Biotechnology Information)

Как следует из рисунка 1, за последние 120 лет тенденция к фундаментальному изучению клостридиозов в мире год от года неуклонно растет и база данных имеет в своем наличии более 57000 источников.

Клостридиозы – болезни гомойотермных животных, вызываемые анаэробными спорообразующими микроорганизмами рода *Clostridium*. На сегодняшний день из-

вестно более 250 видов клостридий, которые выделяют экзотоксины, поражающие пищеварительный тракт, мягкие ткани и нервную систему в разной степени тяжести [1].

Филогенетическое расположение штаммов *C. perfringens* отображено на рисунке 2 и показывает эволюцию, а также нынешних представителей рода в целом.

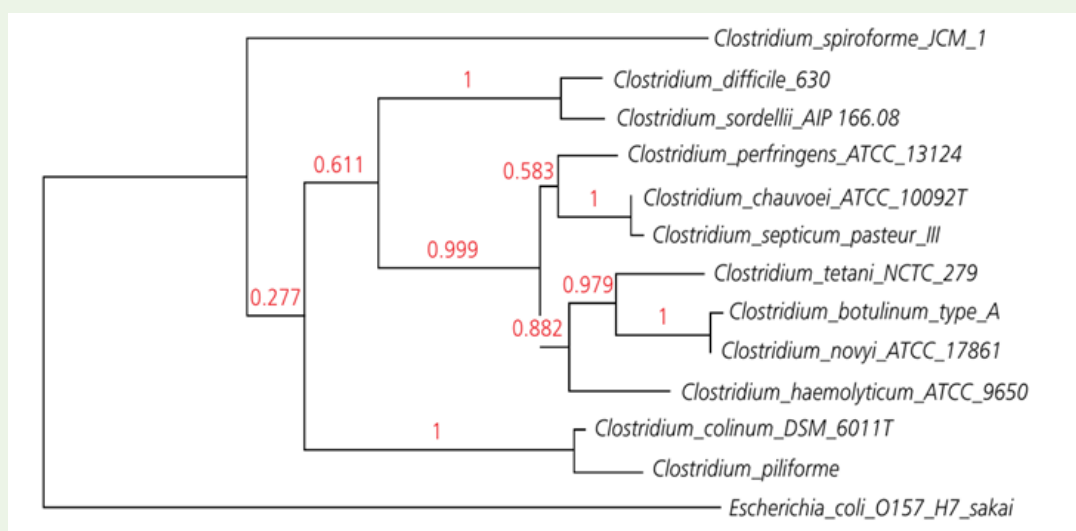


Рисунок 2 – Филогенетическое дерево штаммов *Clostridium perfringens* [2]

По мнению Revitt-Mills S.A. с соавторами, вирулентность *C. perfringens* опосредована широким арсеналом токсинов и ферментов, разрушающих муциновый слой кишечника. Как вид *C. perfringens* продуцирует не менее 20 токсинов и внеклеточных ферментов [3]. Тем не менее, ни один

токсинотип не производит весь этот набор токсинов, что приводит к значительной вариативности последних, как и ферментов, вырабатываемых различными токсинотипами данной бактерии. Эти различия в синтезе токсинов между токсинотипами позволяют классифицировать семь групп

C. perfringens – А, В, С, D, Е, F и G (в некоторых русскоязычных источниках именуется как I) на основе наличия генов, кодирующих следующие токсины: α-токсин (CPA), β-токсин (CPB), β₂-токсин (CPB₂), энтеротоксин (CPE), ε-токсин (ETX), ι-токсин (ITX), токсин, связанный с птичьим некротическим энтеритом (NetB) [4].

Диапазон токсичности токсинотипов *C. perfringens* сформирован на генетическом уровне. Так, ген α-токсина *plc* присутствует в хромосоме всех токсинотипов *C. perfringens*. В работе Simpson К.М. и других авторов показано, что все токсинотипы продуцируют α-токсин, хотя они значительно различаются по производству его количества. Другие летальные токсины *C. perfringens* β-токсин (ген *cpb*), *C. perfringens* ε-токсин (ген *etx*) и *C. perfringens* ι-ток-

син (гены *iap/ibp*) содержатся в переносимых плазидах [5].

Токсинотипирование *C. perfringens* является важнейшим моментом, позволяющим дифференцировать по основным токсинотипам различные виды заболеваний, и фундаментом создания вакцин, применяемых для разных физиологических групп крупного рогатого скота (КРС).

Как утверждает E. Goossens с соавторами, из-за близкого родства всех токсинотипов относительно α-токсина и имеющихся пробелов в изучении ряда вопросов *C. perfringens* сегодня, как и раньше, проблема точной диагностики клостридиозов остается актуальной [6].

Структурное токситипирование в англоязычной (таблица) и русскоязычной и литературе имеет ряд особенностей.

Таблица – Токсинотипирование *C. perfringens* КРС в англоязычной литературе

Токсинотипы <i>C. perfringens</i>	Основные токсины	Заболевания животных	Восприимчивые животные
A	CPA, (CPA+CPB ₂)	газовая гангрена [7, 9, 10], абомазит [9]	коровы [7, 9, 10], телята [9]
B	CPA, CPB, ETX	некротический энтерит [7, 8, 10], геморрагическая энтеротоксемия [9, 11]	только коровы [7], только телята [8, 11], в целом КРС [9, 11]
C	CPA, CPB, CPE	некротический энтерит и энтеротоксемия [7, 9, 11], геморрагический и некротический энтерит [9]	телята в постнатальный период [9], телята в неонатальный период [10, 11], в целом КРС [9, 11]
D	CPA, CPE, ETX	энтеротоксемия [7, 8, 9, 10]	коровы [7], в целом КРС [9, 11], по мнению авторов [10], редко встречается у КРС
E	CPA, CPE, ITX	энтериты [7, 8, 9], геморрагический гастроэнтерит [10]	только коровы [7], только телята [9, 11], по мнению авторов [10], редко встречается у КРС
F	CPA, CPE	неактуальны для КРС [11]	
G/I	CPA, NetB		

Структурное восприятие токситипирования *C. perfringens* КРС в русскоязычной литературе выглядит следующим образом. Анаэробную энтеротоксемию КРС обычно вызывают *C. perfringens* токсинотипов А, С и D [12, 13].

Установлено, что *C. perfringens* типа С вызывает некротический энтерит, типа D – энтеротоксемию [14]. Как утверждает Глотова Т.И. с соавторами, энтеротоксемию у КРС связывают с типами А, С и D. У новорожденных телят чаще всего ее вызывает *C. perfringens* типа А, и протекает она в тяжелой, острой форме, характеризующейся токсемией и кишечными расстрой-

ствами. Телята старшего возраста чаще подвержены воздействию *C. perfringens* типа С, а взрослый КРС – типа D [15].

В работе Безбородовой Н.А. указано, что *C. perfringens* подразделяют по антигенной структуре на шесть сероваров – А, В, С, D, Е, F. Серовар А вызывает злокачественный отек у животных при травмах, серовар В – дизентерию и некротический энтерит у молодняка. Серовары С и Е являются источником энтеротоксемии у молодняка [16].

Сегодня принято считать, что в этиологии анаэробной энтеротоксемии телят основную роль играют *C. perfringens* типов

Е, D и В, геморрагической энтеротоксемии телят – *C. perfringens* типа С, а тип А может вызывать злокачественный отек, газовую гангрену, некротизирующие энтериты, метриты, мастит КРС [17, 18].

При этом за последние десятилетия отчетливо выделяется ряд причин, по которым клостридиозы наносят большой экономический ущерб. Считается, что во времена Советского Союза в том понимании, в котором сейчас воспринимается клостридиоз, его максимум ассоциировали с эмфизематозным карбункулом (эмкар) и анаэробной энтеротоксемией овец. Клостридиозы ассоциировались преимущественно с раневыми инфекциями, и в хозяйствах регистрировали лишь единичные случаи. Ситуация изменилась коренным образом в конце 90-х, с началом массовой голштинизации и приходом новых технологий, а также завозом племенного скота из-за рубежа. Как показало время, именно голштинцы как порода наиболее восприимчивы к клостридиозам [19, 20].

Одной из важнейших причин возникновения клостридиозов является нарушение технологии заготовки и хранения кормов, в частности силоса и сенажа, а в последующем – их скармливание животным, а также бесконтрольный вывоз органических удобрений на поля без предварительного обеззараживания и внесение его под выращивание кормовых культур, идущих в рацион продуктивных животных [21, 22]. Кроме этого, доказано, что концентратный тип кормления приводит к изменению кислотно-щелочного равновесия у животных, в дальнейшем – к ацидозу и быстрому развитию разных микроорганизмов, включая клостридий [23–26].

Обитая в пищеварительном тракте в качестве комменсалов, клостридии приобретают вирулентность под воздействием таких факторов, как кормовой стресс, травмы, применение химиотерапевтических препаратов, изменение условий содержания и состояния организма животного (это часто встречаемые на практике нарушения обмена веществ, дисбиозы, кетозы, алкалозы, ацидозы рубца), на фоне которых нарушаются симбиотические принципы между микро- и макроорганизмом и создаются оптимальные условия для активного роста *C. perfringens* с последующей выработкой токсинов [27, 28].

Анализ отечественной литературы в открытом доступе указывает на дефицит данных в отношении не только *C. perfringens*, но и других представителей этого рода. На территории Беларуси за последние 30 лет не проводили массовых исследований в отношении видовой идентификации *C. perfringens* КРС.

Согласно ряду исследований, в нашей стране в период с 1989 по 1998 гг. наиболее распространенным типом *C. Perfringens* являлся токсикотип А – 40,5 %, далее шел токсикотип D – 35,1 % случаев, на долю токсикотипа С приходилось 24,3 % от числа полученных культур [29]. Новикова О.Н. с соавторами также считают, что в своем большинстве в животноводческих хозяйствах Республики Беларусь на сегодняшний день доминирующее место занимает токсикотип А [30, 31].

Известно, что к клостридиозу восприимчивы телята до 6 месяцев и высокопродуктивные животные после первого и второго отелов. Переболевшие или инфицированные являются субклиническими носителями и выделяют большое количество спор *C. perfringens* в окружающую среду с навозом, играя важную роль в поддержании стационарного неблагополучия стада. Клостридиоз чаще встречается в крупных молочных стадах, чем в мясных или смешанных. При круглогодичном стойловом содержании вспышки болезни регистрируют в период массовых отелов и в летние месяцы. В виде диареи, маститов и вульвовагинитов у коров инфекцию наблюдают и на мелких молочных фермах [32].

Клостридиозы часто протекают по смешанному типу, с присутствием двух и более видов бактерий данного рода и/или в ассоциации с вирусной диареей, инфекционным ринотрахеитом (взрослые животные) либо рота- и коронавирусами инфекциями (новорожденные телята), а также с бактериями других видов. При этом возбудители проявляют синергизм, способствуя усилению клинических симптомов, повышению заболеваемости и летальности [33, 34].

Установлено, что основным путем заражения фекально-оральный. Источником инфекции для телят являются фекалии, молоко, а также молозиво от коров с клиническими проявлениями клостридиоза

или с субклиническими и бессимптомными формами заболевания [35, 36].

Резервуарами *C. perfringens* являются навоз, корма и вода. Существенное значение имеют контаминированные соски, ведра для поения, носовые щипцы, перчатки, дренажи, спецодежда и обувь персонала, погрузчики, кормораздатчики и др.

При существующем большом объеме данных по клостридиозной патологии патогенез КРС изучен недостаточно хорошо, однако доказано, что род *Clostridium spp.* не способен колонизировать кишечник с нормальной биотой. Они хорошо размножаются на слизистых оболочках при кетозах, ацидозах, неконтролируемом применении антибиотиков, а также на фоне других инфекционных и инвазионных заболеваний, при которых нарушается целостность слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, особенно когда его рН становится кислым [37].

По мнению Zaragoza N.E., Khiav L.A. и других авторов, *C. perfringens* является повсеместно распространенным возбудителем, его ликвидация нереальна и нецелесообразна, а лечение больных животных обычно неосуществимо, в то время как профилактика и борьба с этим заболеванием основывается исключительно на систематической вакцинации стада [38, 39].

Капустин А.В. и ряд авторов считают, что для увеличения эффективности вакцинации нужно, чтобы спектр возбудителей, циркулирующих в конкретном хозяйстве, полностью соответствовал набору антигенов, входящих в состав используемой вакцины. Тем не менее, учитывая условно-патогенную природу клостридий, эффективность специфической профилактики не всегда бывает полностью реализуема. Необходимо понимать, что вакцинация – мера вынужденная и зависит от точного знания эпизоотической ситуации в хозяйстве, поэтому только комплексный подход, включающий соблюдение зоотехнических, технологических и ветеринарно-санитарных требований к кормлению и содержанию животных, поможет в решении проблемы профилактики клостридиозов [40, 41].

Сегодня в мире известно более десятка вакцин для защиты от клостридиоза скота, 15 из которых зарегистрированы на тер-

ритории ЕАЭС: «Коглавакс» (Венгрия), «Антокс-9» (Россия), «Токсипра плюс» (Испания), «ВанШотУльтра 8» (США), «Ультрарачойс 8» (США), «Ваксулес клосфорте 12» (Венгрия), «Клостбовак-8» (Россия), «Куболак» (Испания), «Пастанарм 8» (Россия), «Клостарм-9» (Россия), «Миллениум» (Бразилия), «Бар Вак®10» (Мексика), «Альфа-7МВ-1» (США, Германия), «Скоутгард 4 КС» (США) и «Мультикрос» (ЮАР). Это своего рода вакцины первого поколения. В настоящее же время разрабатывают вакцины нового поколения, к которым относятся рекомбинантные и нановакцины, выступающие альтернативой традиционным [42, 43].

Идентификация токсинотипов выделенных *C. perfringens* имеет важное диагностическое значение и позволяет подобрать оптимальный спектр препаратов для специфической профилактики клостридиозов.

Следует отметить, что выделение анаэробных бактерий и их видовая идентификация – достаточно трудоемкие и затратные диагностические мероприятия, требующие соблюдения специальных правил отбора и доставки проб биоматериала, высокой квалификации исследователей. По этим причинам в диагностических ветеринарных лабораториях их осуществляют крайне редко [44]. В силу этих обстоятельств на смену классической микробиологии, а также иммуноферментному и иммунохроматографическому анализам пришел молекулярно-генетический анализ – полимеразная цепная реакция (ПЦР) различных модификаций. В настоящее время молекулярно-генетические методы предлагают большие возможности в изучении *C. perfringens* с применением разных методов секвенирования, маркерных генов 16S rRNA, полногеномного анализа гена бактерии для дальнейшего изучения специфических участков ДНК, наличия мутаций, связанных с антибиотикоустойчивостью, или для определения таксономического (филогенетического) положения микроорганизмов. Кроме этого, ПЦР позволяет определить наличие гена, ответственного за экспрессию того или иного токсина у конкретного изолята, и установить токсинотип [45–49].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современные литературные данные свидетельствуют о широком распространении представителей как рода *Clostridium*, так и самого вида *C. perfringens*.

Ведущую роль в распространении клостридиозов играет нарушение технологии заготовки, хранения кормов и в последующем – их скармливание, белковый перекорм, высокая предрасположенность голштинской породы коров к *C. perfringens*, несвоевременная вакцинация, применение вакцин без учета эпизоотической обстановки в хозяйстве. А бесконтрольный вывоз органических удобрений на поля без предварительного обеззараживания и внесение их под выращивание кормовых культур, идущих в рацион продуктивных животных, является причиной порочного круга циркуляции *C. perfringens* в сельскохозяйственном агробиоценозе.

Несмотря на то, что патогенез клостридиозов КРС изучен недостаточно, очевидными факторами, способствующими активному развитию данного заболевания, являются часто встречаемые ацидоз, кетоз, неконтролируемый прием антибактериальных препаратов, а также ряд совместно протекающих инфекционных и инвазионных заболеваний.

Вакцинопрофилактика на фоне соблюдения зоотехнических, технологических и ветеринарно-санитарных мероприятий является единственным правильным вариантом на пути решения проблемы клостридиозов КРС. При этом создание «адресных вакцин» для конкретного хозяйства с конкретным набором серотипов и токсоидов сегодня является приоритетным направлением в современной науке.

СПИСОК ЦИТИРОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Пудовкин, Д. Н. Профилактика клостридиозов крупного рогатого скота: комплексные и комплементарные решения / Д. Н. Пудовкин // *Молочное и мясное скотоводство*. – 2019. – № 5. – С. 38–39.
2. *Clostridial diseases of animals* / R. O. S. Silva, F. A. Uzal, C. A. Oliveira [et al.] // John Wiley & Sons, Ltd.; Hoboken, NJ, USA. – 2016. *Gas Gangrene Malignant Edema*. – P. 243–254.
3. Revitt-Mills, S. A. *Clostridium perfringens* extracellular toxins and enzymes: 20 and counting / S. A. Revitt-Mills, J. I. Rood, V. Adams // *Microbiology Australia*. – 2015. – Vol. 36, № 3. – P. 114–117. doi:10.1071/MA15039.
4. Лобзин, Ю. В. Современные представления об этиопатогенетических и генетических особенностях токсинов *Clostridium perfringens* / Ю. В. Лобзин, А. С. Кветная, Н. В. Скрипченко // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. – 2021. – № 98. – С. 91–103. <https://doi.org/10.36233/0372-9311-37>.
5. Simpson, K. M. *Clostridial abomasitis and enteritis in ruminants* / K. M. Simpson, R. J. Callan, D. C. Van Metre // *Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract.* – 2018. – Vol. 34, № 1. – P. 155–184. doi:10.1016/j.cvfa.2017.10.010.
6. Rethinking the role of alpha toxin in *Clostridium perfringens*-associated enteric diseases: a review on bovine necro-haemorrhagic enteritis / E. Goossens, B. R. Valgaeren, B. Pardon [et al.] // *Veterinary Research volume*. – 2017. – Vol. 48, № 9. – P. 1–17. doi: 10.1186/s13567-017-0413-x.
7. *Toxin Plasmids of Clostridium perfringens: Reviews* / J. Li, V. Adams, T. L. Bannam [et al.] // *Microbiology and Molecular Biology*. – 2013. – Vol. 77, № 2. – P. 208–233. doi: 10.1128/MMBR.00062-12.
8. *Clostridium perfringens* toxins involved in mammalian veterinary diseases / F. A. Uzal, J. E. Vidal, B. A. McClane [et al.] // *Open Toxinology J.* – 2014. – № 2. – P. 24–42.
9. Recombinant alpha, beta, and epsilon toxins of *clostridium perfringens*: production strategies and applications as veterinary vaccines. Review / M. R. A. Ferreira, G. M. S. G. Moreira, C. E. P. da Cunha [et al.] // *Toxins*. – 2016. – № 8. – 340 p. doi:10.3390/toxins8110340.
10. *Clostridial Diseases of Animals. First Edition* / F. A. Uzal, J. G. Songer, J. F. Prescott, M. R. Popoff. – John Wiley & Sons Limited, 2016. – P. 33–39.
11. Mechanisms of intestinal epithelial cell damage by *Clostridium perfringens* / Lanxin Ou, Bijin Ye, Mingfei Sun [et al.] // *Anaerobe*. – 2024. – 87. 102856. doi.org/10.1016/j.anaerobe.2024.102856.
12. Капустин, А. В. Видовой состав клостридий крупного рогатого скота / А. В. Капустин, А. В. Моторыгин, Н. К. Букова // *Вестник ветеринарии*. – 2013. – № 64. – С. 71–73.
13. Видовой состав клостридий, выделенных от сельскохозяйственных животных на территории отдельных регионов РФ / А. В. Сунова, А. В. Капустин, Н. В. Пименов [и др.] // *Актуальные проблемы ветеринарной медицины, зоотехнии, биотехнологии и экспертизы сырья и продуктов жи-*

вотного происхождения: сб. трудов науч.-практ. конф., 8 ноября 2022 г., г. Москва / ФГБОУ ВО МГАВМиБ – МВА имени К.И. Скрябина; редаккол.: С. В. Полябина, Л. А. Гнездиловой. – М., 2022. – С. 305–307.

14. Видовой спектр бактерий рода *Clostridium*, выделенных от крупного рогатого скота на молочных комплексах / Т. Е. Терентьева, Т. И. Глотова, С. В. Котенева [и др.] // Российский ветеринарный журнал. Сельскохозяйственные животные. – 2016. – № 1. – С. 5–8.

15. Глотова, Т. И. Возбудители и возрастная восприимчивость крупного рогатого скота к клостридиозам / Т. И. Глотова, Т. Е. Терентьева, А. Г. Глов / Сибирский вестник сельскохозяйственной науки. – 2017. – Т. 47, № 1. – С. 90–96.

16. Безбородова, Н. А. Современный подход к проблеме клостридиозов в животноводстве: отбор проб, лабораторная диагностика, профилактика / Н. А. Безбородова // Проблемы ветеринарной санитарии, гигиены и экологии. – 2020. – № 3 (35). – С. 392–402. doi: 10.36871/vet.san.hyg.ecol.202003016.

17. Клостридиозы крупного рогатого скота: характеристика основных возбудителей, меры профилактики и борьбы (обзор, ч. 1) / Т. Е. Судоргина, Т. И. Глотова, С. В. Котенева [и др.] // Ветеринария. – 2023. – № 5. – С. 3–9. doi: 10.30896/0042-4846.2023.26.5.03-09.

18. Клостридиозы крупного рогатого скота: характеристика основных возбудителей, меры профилактики и борьбы (обзор, ч. 2) / Т. Е. Судоргина, Т. И. Глотова, С. В. Котенева [и др.] // Ветеринария. – 2023. – № 5. – С. 3–8. doi: 10.30896/0042-4846.2023.26.6.03-08.

19. Казимир, А. Н. Эпизоотология, этиология, фаготерапия и специфическая профилактика анаэробной энтеротоксемии телят в хозяйствах Ульяновской области; автореф. дис. ... канд. ветеринар. наук : 16.00.03 / Казимир Александр Николаевич; Казанская гос. академия ветеринарной медицины имени Н. Э. Баумана. – Казань, 1997. – 22 с.

20. Оленчук, Е. Н. Клостридиоз КРС: что делать, если столкнулись с ним впервые / Е. Н. Оленчук, Б. Н. Оленчук // Комбикорма. – 2023. – № 4. – С. 48–50.

21. Potential determinants of clostridium spp. occurrence in polish silage / M. Goldsztejn, T. Grenda, N. Kozieł [et al.] // J. Vet. Res. – 2020. – Vol. 64, № 4. – P. 549–555. doi: 10.2478/jvetres-2020-0075.

22. Microbial community dynamics during alfalfa silage with or without clostridial fermentation / L. Rongrong, J. Di, Z. Mingli [et al.] // Sci Rep. – 2020. – Vol. 10, № 1. – P. 17782. doi: 10.1038/s41598-020-74958-1.

23. Безбородова, Н. А. Методы профилактики клостридиальной инфекции крупного рогатого скота на территории Российской Федерации / Н. А. Безбородова, О. Г. Томских, В. В. Кожуховская // Сибирский вестник сельскохозяйственной науки. – 2023. – Т. 53, № 8. – С. 92–100. <https://doi.org/10.26898/0370-8799-2023-8-11>.

24. Редкозубова, Л. И. Убереечь скот от клостридиоза / Л. И. Редкозубова // Животноводство России. – 2018. – № 5. – С. 55–57.

25. Simpso, K. M. Clostridial abomasitis and enteritis in ruminants / K. M. Simpson, R. J. Callan, D. C. Van Metre // Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract. – 2018. – Vol. 1, № 34. – P. 155–184. doi: 10.1016/j.cvfa.2017.10.010.

26. Можно ли победить клостридиоз? / М. И. Лозовану, Р. В. Некрасов, Г. Ю. Лантев [и др.] // Комбикорма. – 2022. – № 12. – С. 57–60. doi 10.25741/2413-287X-2022-12-4-192.

27. Barker, I. K. The alimentary system, disease associated with enteric clostridial infection / I. K. Barker, A. A. Van Dreumel, N. Palmer // Pathology of domestic animals. – 1993. – Vol. 2. – P. 213–221.

28. Berghaus, R. D. Risk factors associated with hemorrhagic bowel syndrome in dairy cattle / R. D. Berghaus, B. J. McCluskey, R. J. Callan // J. of the Amer. Vet. Med. Assoc. – 2005. – Vol. 226. – P. 1700–1706.

29. Москалева, Н. В. Диагностика и профилактика анаэробной энтеротоксемии телят, обусловленной энтеротоксином *Clostridium perfringens* типа А: автореф. дис. ... канд. ветеринар. наук : 16.00.03 / Москалева Наталья Васильевна; ААН РБ, РУП «Белорусский научно-исследовательский институт экспериментальной ветеринарии им. С. Н. Вышеселеского». – 2001. – 20 с.

30. Изучение биологических свойств эпизоотических изолятов *Clostridium perfringens*, выделенных от крупного рогатого скота в животноводческих хозяйствах Республики Беларусь / О. Н. Новикова, М. А. Ананчиков, М. М. Мистейко [и др.] // Экология и животный мир. – 2023. – № 1. – С. 59–63.

31. Клостридиозы крупного рогатого скота / О. Н. Новикова, М. А. Ананчиков, М. М. Мистейко [и др.] // Актуальные вопросы диагностики, профилактики и лечения заболеваний крупного рогатого скота и свиней : материалы Междунар. науч.-практ. конф., г. Минск, 27 октября 2023 г. / НАН

Беларуси, Институт экспериментальной ветеринарии им. С. Н. Вышелесского; сост. В. В. Жалдыбин; редкол.: В. В. Жалдыбин (гл. ред.) [и др.]. – Минск : Беларуская навука, 2023. – С. 32–37.

32. Chakravorty, A. The poreforming alpha-toxin from *Clostridium septicum* activates the MAPK pathway in a Ras-c – Raf-dependent and independent manner / A. Chakravorty // *Toxins (Basel)*. – 2015. – Vol. 7. – P. 516–534. doi:10.3390/toxins7020516.

33. Безбородова, Н. А. Значение молекулярно-биологических методов исследования для диагностики инфекционных болезней крупного рогатого скота / Н. А. Безбородова, В. В. Кожуховская // *Актуальные вопросы ветеринарной биологии*. – 2018. – № 4 (40). – С. 22–25.

34. Этиологические агенты, вызывающие патологию воспроизводства у коров на молочных комплексах / Т. И. Глотова, С. В. Котенева, А. В. Нефедченко [и др.] // *Ветеринария*. – 2023. – № 2. – С. 3–8. doi:10.30896/0042-4846.2023.26.2.03-08.

35. Couchman, E. C. *Clostridium sordelli* genome analysis reveals plasmid localized toxin genes encoded within pathogenicity loci / E. C. Couchman, H. P. Browne, M. Dunn // *BMC Genomics*. – 2015. – Vol. 16, № 1. – P. 392. doi:10.1186/s12864-015-1613-2.

36. Smits, W. K. *Clostridium perfringens* infection / W. K. Smits, D. Lyras, D. B. Lacy // *Nat. Rev. Dis. Primers*. – 2016. – Vol. 2. – P. 16020. doi: 10.1038/nrdp.2016.20.

37. Allaart, J. G. Predisposing factors and prevention of *Clostridium perfringens* associated enteritis / J. G. Allaart, A. J. van Asten, A. Grone // *Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis.* – 2013. – Vol. 36 (5). – P. 449–464. doi:10.1016/j.cimid.2013.05.001.

38. Zaragoza, N. E. Vaccine production to protect animals against pathogenic *Clostridia* / N. E. Zaragoza, C. A. Orellana, G. A. Moonen // *Toxins (Basel)*. – 2019. – Vol. 11, № 9. – P. 525. doi: 10.3390/toxins11090525.

39. Khiav, L. A. Vaccination against pathogenic clostridia in animals: a review / L. A. Khiav, A. Zahmatkesh // *Tropical Animal Health and Production*. – 2021. – Vol. 53. – P. 284. doi.org/10.1007/s11250-021-02728-w.

40. Капустин, А. В. Эффективность применения вакцины «Клостбовак-8» против клостридиозов крупного рогатого скота, вызванных различными видами *Clostridium spp.* / А. В. Капустин, О. Д. Скляр, А. И. Лаишевцев // *Ветеринария, зоотехния и биотехнология*. – 2016. – № 9. – С. 6–11.

41. Разработка метода контроля иммуногенной активности ассоциированной вакцины против клостридиозов крупного рогатого скота / А. В. Капустин, А. И. Лаишевцев, О. Д. Скляр [и др.] // *Russian Journal of Agricultural and Socio-Economic Sciences*. – 2017. – № 63. – С. 170–175. doi: 10.18551/rjoas.2017-03.21.

42. Immunogenicity of a trivalent recombinant vaccine against *Clostridium perfringens* alpha, beta, and epsilon toxins in farm ruminants / G. M. S. G. Moreira, F. M. Salvarani, C. E. P. da Cunha [et al.] // *Sci. Rep.* – 2016. – № 6. – P. 22816. doi: 10.1038/srep22816.

43. Measurement over 1 year of neutralizing antibodies in cattle immunized with trivalent vaccines recombinant alpha, beta and epsilon of *Clostridium perfringens* / C. C. Galvão, J. D. Barbosa, C. M. C. Oliveira [et al.] // *Toxins (Basel)*. – 2021. – Vol. 13, № 9. – P. 594. doi: 10.3390/toxins13090594.

44. Глотова, Т. И. Возбудители и возрастная восприимчивость крупного рогатого скота к клостридиозам / Т. И. Глотова, Т. Е. Терентьева, А. Г. Глов // *Сибирский вестник с.-х. наук*. – 2017. – Т. 47, № 1. – С. 90–96.

45. Bacteriological and molecular studies of *Clostridium perfringens* infections in newly born calves / A. M. Selim, M. M. Elhaig, I. Zakaria [et al.] // *Trop. Anim. Health. Prod.* – 2017. – Vol. 49, № 1. – P. 201–205. doi: 10.1007/s11250-016-1181-8.

46. A sandwich duplex immuno PCR for rapid and sensitive identification of *Clostridium perfringens* alpha and enterotoxin / S. Das, S. Majumder, M. Nag [et al.] // *Anaerobe*. – 2019. – № 57. – P. 63–74. doi: 10.1016/j.anaerobe.2019.03.015.

47. Development and application of a multiplex PCR assay for detection of the *Clostridium perfringens* enterotoxin-encoding genes *cpe* and *becAB* / S. Yonogi, M. Kanki, T. Ohnishi [et al.] // *J. Microbiol. Methods*. – 2016. – Vol. 127. – P. 172–175. doi: 10.1016/j.mimet.2016.06.007.

48. Aras, Z. Detection and molecular typing of *Clostridium perfringens* isolates from beef, chicken and turkey meats / Z. Aras, H. H. Hadimli // *Anaerobe*. – 2015. – Vol. 32. – P. 15–17. doi: 10.1016/j.anaerobe.2014.11.004.

49. A novel multiplex PCR-electronic microarray assay for rapid and simultaneous detection of bovine respiratory and enteric pathogens / N. Thanthrige-Don, O. Lung, T. Furukawa-Stoffer [et al.] // *J. Virol. Methods*. – 2018. – Vol. 261. – P. 51–62. doi: 10.1016/j.jviromet.2018.08.010.