



**ПАТОЛОГИЯ ЖИВОТНЫХ, МОРФОЛОГИЯ,
ФИЗИОЛОГИЯ, ФАРМАКОЛОГИЯ
И ТОКСИКОЛОГИЯ**

**ANIMAL PATHOLOGY, MORPHOLOGY,
PHYSIOLOGY, PHARMACOLOGY
AND TOXICOLOGY**

УДК 579.852.13:631.523.11

DOI:10.31677/2311-0651-2023-41-3-39-51

**ПАТОГЕННЫЕ ВИДЫ КЛОСТРИДИЙ И ИХ УСТОЙЧИВОСТЬ К
АНТИБИОТИКАМ, ФАКТОРЫ ВИРУЛЕНТНОСТИ И ГЕНОМНЫЕ ОСОБЕННОСТИ**

Н.А. Безбородова, кандидат ветеринарных наук

О.В. Соколова, доктор ветеринарных наук

В.В. Кожуховская, младший научный сотрудник

О.Г. Томских, кандидат ветеринарных наук

Е.В. Печура, доктор ветеринарных наук

М.А. Суздальцева, кандидат ветеринарных наук

Уральский федеральный аграрный научно-исследовательский центр Уральского отделения

Российской академии наук

E-mail: n-bezborodova@mail.ru

Ключевые слова: клостридии, гены резистентности, гены мутации, биопленки, геномные особенности, патогенность, вирулентность, антимикробные препараты, инфекционные заболевания, анаэробные бактерии.

Реферат. *Приведены научные данные о разнообразии видов опасных клостридий вызывающих инфекционные заболевания у сельскохозяйственных животных. Современные знания о факторах патогенности и вирулентности клостридий, их вредном воздействии на организм высокопродуктивных животных. Представлена информация о анаэробных бактериях, обладающих свойствами образовывать капсулы и биопленочные структуры, которые являются важными детерминантами вирулентности, блокирующими действие иммунных систем макроорганизма, антибактериальных препаратов и различных дезинфицирующих веществ. Данные о фенотипической и молекулярно-генетической устойчивости таких значимых клостридий, как *S. perfringens*, *S. difficile*, встречающиеся в опубликованных результатах исследований, представлены в таблицах, а актуальная информация о детерминантах вирулентности выявленных у *S. septicum*, *S. sordellii*, *S. sporogenes*, *S. tetani* из разных биологических материалов, от разных животных, представлена в тексте статьи. Описаны механизмы устойчивости к антибиотикам, измененная экспрессия окислительно-восстановительных белков, ДНК-восстановление, гены мутации, отвечающие за резистентность к антибиотикам, образование биопленок и наличие матрикса, затрудняющего проникновение антимикробных агентов в бактерии, и их распространенность среди патогенных клостридий во всем мире. Отображены современные доступные методы терапии и противомикробные препараты как альтернатива терапевтическим средствам, применяемым для лечения заболеваний у человека, животных и птиц, вызванных клостридиями.*

**PATHOGENIC SPECIES OF CLOSTRIDIA AND THEIR ANTIBIOTIC RESISTANCE,
VIRULENCE FACTORS, AND GENOMIC FEATURES**

N.A. Bezborodova, PhD in Veterinary Sciences

O.V. Sokolova, Doctor of Veterinary Sciences

V.V. Kozhukhovskaya, Junior Researcher
O.G. Tomskikh, PhD in Veterinary Sciences
E.V. Pechura, Doctor of Veterinary Sciences
M.A. Suzdal'tseva, PhD in Veterinary Sciences

Ural Federal Agricultural Research Center of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences

Keywords: clostridia, resistance genes, mutation genes, biofilms, genomic features, pathogenicity, virulence, antimicrobial agents, infectious diseases, anaerobic bacteria.

Abstract. *Scientific data on the diversity of dangerous clostridia species causing infectious diseases in farm animals are presented. Current knowledge about the pathogenicity and virulence factors of clostridia and their harmful effects on the organisms of highly productive animals. Information is provided on anaerobic bacteria that can form capsules and biofilm structures, which are important determinants of virulence that block the action of the immune systems of macroorganisms, antibacterial agents, and various disinfectants. Data on the phenotypic and molecular-genetic stability of such significant clostridia as C. perfringens and C. difficile, found in published research results, are presented in tables. Current information on the determinants of virulence identified in C. septicum, C. sordellii, C. sporogenes, and C. tetani from various biological materials from different animals is presented in the article. Mechanisms of resistance to antibiotics, altered expression of redox proteins, DNA repair, mutation genes responsible for antibiotic resistance, formation of biofilms, and the presence of a matrix that hinders the penetration of antimicrobial agents into bacteria are described, as well as their prevalence among pathogenic clostridia worldwide. Modern available therapy methods and antimicrobial agents are outlined as an alternative to therapeutic agents used to treat diseases in humans, animals, and poultry caused by clostridia.*

Род *Clostridium* включает группу микроорганизмов, многие из которых являются опасными для животных и человека. Большинство из них являются нормальными обитателями почвы, фекалий и желудочно-кишечного тракта.

В настоящее время известно более 204 видов клостридий и лишь некоторые из них обладают токсигенностью и патогенностью для человека и животных. Отдельные виды самостоятельно не могут вызывать заболевания, но в ассоциации с другими анаэробными и аэробными бактериями осложняют инфекцию. К патогенным видам относятся *C. botulinum*, *C. perfringens*, *C. chauvoei*, *C. septicum*, *C. haemolyticum*, *C. sordelli*, *C. sporogenes*, *C. tetani*, *C. histolyticum*, *C. novyi*. Возникающие клостридиальные инфекции приводят к экономическим потерям на сельскохозяйственных предприятиях, которые складываются из падежа, вынужденного убоя молодняка и взрослого поголовья, а также затрат на лечение и ликвидацию последствий вспышки заболевания [1, 2].

Основными факторами патогенности клостридий являются выделяемые ими экзотоксины и ферменты агрессии. Разные виды клостридий синтезируют разные экзотоксины, обладающие гемолитическим, некротизирующим и летальным действием [3, 4].

Патогенность является важным видовым признаком, влияет на специфику инфекционного процесса и всегда закреплена генетически. Вирулентность – степень патогенности (иногда используют как синоним патогенности), является индивидуальным фенотипическим признаком каждого отдельного клона микроорганизма. Высоковирулентные микроорганизмы в малых дозах могут вызывать заболевания даже у здоровых животных, а условно-патогенные приводят к развитию инфекционного процесса только при наличии ряда условий (низкий иммунный статус, большая инфицирующая доза агента, нарушение целостности кожных покровов, слизистой и т.п.). Вирулентность патогенных бактерий определяется адгезией, колонизацией, способностью формировать биопленки, пенетрацией, инвазией, агрессией и метаболической активностью [5].

Капсулы и биопленочные структуры бактерий являются важными детерминантами вирулентности, блокирующими действие иммунных систем инфицируемого организма, антибио-

тиков, различных дезинфектантов [6]. Микробы, образующие биопленки, вызывают 65 – 80% инфекций в связи с устойчивостью к внешним и физическим условиям окружающей среды, иммунным системам макроорганизма, бактериофагам и резистентностью к противомикробным препаратам [7].

В последние годы в связи с широким применением антибиотиков у жвачных животных резистентность клостридий к антибактериальным препаратам увеличивается с каждым днем, появляются полирезистентные штаммы, что приводит к постепенному росту заболеваемости клостридиозами жвачных. Это не только создает большие трудности в ветеринарной клинике, но и представляет серьезную угрозу безопасности продуктов питания для человека. В ноябре 2017 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) выпустила «Руководство по применению важных с медицинской точки зрения антибактериальных препаратов у сельскохозяйственных животных», в котором рекомендовалось свести к минимуму использование всех важных антибиотиков у жвачных животных и запретить антибактериальные препараты к применению для стимуляции роста сельскохозяйственных животных [4, 8-11]. В РФ был издан приказ Минсельхоза России от 18.11.2021 № 771 «Об утверждении перечня лекарственных препаратов, предназначенных для лечения инфекционных и паразитарных болезней животных, вызываемых патогенными микроорганизмами и условно-патогенными микроорганизмами, в отношении которых вводится ограничение на применение в лечебных целях, в том числе для лечения сельскохозяйственных животных».

Клостридии, как и все бактерии, имеют механизмы устойчивости к антибиотикам – приобретение генов устойчивости к антибиотикам путем переноса мобильных генетических элементов, селективное давление *in vivo*, приводящее к генным мутациям, измененная экспрессия окислительно-восстановительных белков, ДНК-восстановление, а также образование биопленки и наличие матрикса, затрудняющего проникновение антимикробных агентов в бактерии [6].

Известно, что бактерия *C. perfringens* продуцирует белковые токсины и способна превращаться в устойчивые к окружающей среде эндоспоры. Многие из токсинов кодируются конъюгативными плазмидами. Некоторые плазмиды кодируют детерминанты устойчивости к тетрациклину Tet(P) по локусу *tcp*. Также конъюгативные плазмиды способствуют распространению других мобильных резистентных интегративных мобилизуемых элементов устойчивости к хлорамфениколу (типизированные Tn4451), к бацитрацину, (типизированный ICESCp1), а также переносу последовательности вставки устойчивости к линкомицину (типизированную tISCpe8). Каждый из этих элементов обнаружен на конъюгативных плазмидах, которые тесно связаны с pCW3, что свидетельствует о том, что это большое семейство плазмид играет ключевую роль в распространении генов устойчивости к антибиотикам у *C. perfringens* [12].

Данные о фенотипической и молекулярно-генетической устойчивости *C. perfringens*, встречающиеся в опубликованных результатах исследований, представлены в табл. 1.

Таблица 1

Данные о фенотипической и молекулярно-генетической устойчивости *C. perfringens*
 Data on phenotypic and molecular-genetic stability *C. perfringens*

№ п/п	Биологический материал	Резистентность к антимикробным препаратам	Виды генетических детерминант устойчивости <i>Cl. perfringens</i>	Авторы
1	2	3	4	5
1	Образцы фекалий от крупного рогатого скота и овец с симптомами диареи	Ванкомицин, цефамезин, метронидазол, бацитрацин	Гены устойчивости к хинолонам (<i>qnrD</i>), аминогликозидам (<i>aph</i>), сульфаниламидам (<i>sul1</i>), левомецетину (<i>floR</i>), бацитрацину (<i>bcrR</i>) и тетрациклинам (<i>tetM</i>)	Xiaoting W. et al., 2021 [8]

1	2	3	4	5
2	Образцы фекалий от цыплят и собак	Гентамицин, эритромицин, бацитрацин, тетрациклин	Гены устойчивости к эритромицину [erm (B), erm (Q), mef (A)], бацитрацину [bcrA, bcrB, bcrD, bcrR], тетрациклину [tetA (P), tetB (P), tet (M), tet (L), tet (K)], линкомицину [lnu (A), lnu (B)] и гентамицину [aac (3)-II, aac (6')-Ib, aac (6')-II, ant (3'')-I, aph (3')-VI, rmt B]	Anju K. et al., 2021 [13]
3	Сырая вода	-	Гены устойчивости к ванкомицину (vanRG, vanRI), пенициллинам (bla2), эритромицину (ermQ), тетрациклину tetB(P), триметоприму (dfrK), бацитрацину (bacA). Гены, кодирующие полипептиды и эффлюкс множественной лекарственной устойчивости (arIR, vgaB, merA)	Fourie J.C. et al., 2020 [14]
4	Образцы фекалий от овец и коз	Неомицин, тетрациклин, эритромицин	-	Mohiuddin M. et al., 2020 [15]
5	Смывы с клоаки уток и окружающей среды	Гентамицин, бацитрацин, линкомицин, тетрациклин	-	Xiu L. et al., 2020 [16]
6	Биоматериал от кур, свиней и коров	-	Гены устойчивости к тетрациклину tetA(P), tetB(P) и tetM	Park M. et al., 2019 [17]
7	Образцы животного происхождения (говядина, куриное мясо и сырое молоко)	Тетрациклин, линкомицин, энрофлоксацин, цефокситин, ампициллин, эритромицин	tet, lnu, qnr, bla и erm (B)	Bendary M.M. et al., 2022 [18]
8	Содержимое кишечника кур, голубей, верблюдов	Пенициллин, цефотаксим, цефокситин, цефтриаксон, клиндамицин, хлорамфеникол	Обнаружили ген AgNP, отвечающий за защитные системы типа quorum sensing (QS) и способность изолятов к образованию биопленок	Ahmed H.A. et al., 2022 [7]
9	Мазки из ран у пациентов	-	nim, tet W и Q, tet B, erm (A), erm (B)	Al-Shukri M.S. et al., 2021 [19]
10	Биоматериал от жеребят или собак с некротизирующим энтеритом	Бета-лактамы, пенициллины, ампициллины, клиндамицины, хлорамфениколы, метронидазол, тетрациклины	-	Mehdizadeh G.I., 2019 [20]
11	Биоматериал от крупного рогатого скота, пораженного злокачественным отеком	Метронидазол, ванкомицин, тетрациклины	[tetA (P), tetA408 (P), tetB (P) и tet M]	Holt H.M. et al., 2015 [21]
12	Источник не определен	-	Наличие генов устойчивости к тетрациклину tet и ген mprF, который кодирует бифункциональный мембранный белок	Raymond K. et al., 2017 [22]

Сравнительный анализ литературных данных о фенотипической устойчивости изолятов *S. perfringens*, выделенных из различного биологического материала, показал высокую их резистентность к бацитрацину, тетрациклину и эритромицину, что дополнительно подтверждалось наличием у них генетических детерминант устойчивости к антибиотикам (*bcr*, *tet*, *erm*). При этом исследователями были выявлены гены, кодирующие полипептиды и эффлюкс множественной лекарственной устойчивости (*arIR*, *vgaB*, *merA*), ген *AgNP*, отвечающий за защитные системы типа *quorum sensing* (QS) и способность изолятов к образованию биопленок.

Быстрая эволюция устойчивости еще одного патогена – *S. difficile* к антибиотикам и последующее влияние на профилактику и лечение инфекций вызывают озабоченность общественного здравоохранения. Антибиотикорезистентность *S. difficile* имеет многофакторную природу. Приобретение генетических элементов и изменение сайтов-мишеней антибиотиков, а также другие факторы, такие как вариации метаболических путей и образование биопленки, способствуют выживанию этого патогена в присутствии антибиотиков [23].

Бактерии при наличии биопленки обладают высокой вирулентностью и устойчивостью к множеству антибиотиков, что значительно сокращает возможность применения противомикробных препаратов. Таким образом, появившаяся у бактерий устойчивость к антибиотикам позволяет им лучше колонизировать макроорганизм, персистировать и рецидивировать, задействовав все аспекты инфекционного процесса [6, 24].

Механизмы устойчивости *S. difficile* к антибиотикам (ванкомицин, фидаксомицин и метронидазол) регулируются плазмидами *pCD-METRO*. Устойчивость к метронидазолу возникает за счет мутации *FeoB1*, которая снижает метаболизм флаводоксина и активацию метронидазола. Ген резистентности *IscR* влияет на активацию метронидазола и фидаксомицина, а ген *RpoB* снижает чувствительность к фидаксомицину и ванкомицину. Мутации двухкомпонентной системы *vanSR* обеспечивают конститутивную экспрессию *vanG*-подобного оперона, который способствует росту устойчивости к ванкомицину. Гены мутации *gugA* отвечают за устойчивость к фторхинолонам [24, 25].

Известно, что применение антибиотиков в профилактических целях или при возникновении инфекции вызывает серьезные и непредсказуемые нарушения резидентного микробиома. Изменения в разнообразии и относительной численности видов в микробиоме снижают возможность колонизации в толстой кишке, позволяя *S. difficile* развиваться [24]. Кроме того, недавние исследования показали, что вероятность заражения макроорганизма *S. difficile* увеличилась на 12,8 % с момента применения антибиотиков, а также зависела от вида используемого препарата и от пути введения. При этом риск в наибольшей степени был связан с применением антибиотиков широкого спектра действия (цефалоспорины, карбапенемы, фторхинолоны и клиндамицин) [26].

Успех *S. difficile* как патогена неразрывно связан с его способностью противостоять антибиотикам. Геном *S. difficile* длиной 4,29 млн п.н. (пар нуклеотидов) продемонстрировал необычайную способность приобретать устойчивость к множеству антибиотиков, включая аминогликозиды, тетрациклины, эритромицин, клиндамицин, бета-лактамы и цефалоспорины. [27]. Эта множественная лекарственная устойчивость являлась основой для развития желудочно-кишечных заболеваний среди людей в начале тысячелетия, в дополнение к появлению новых штаммов, подчеркивающих важность таких факторов в патогенезе. Устойчивость к семейству антибиотиков макролид-линкозамид-стрептограмин В (MLSB), включающему эритромицин и клиндамицин, достигается за счет рибосомного метилирования и приобретения транспозонов, таких как *Tn5398*, содержащих гены *erm* [28]. *Erm* кодирует 23S рРНК-метилазу, которая модифицирует 23S рРНК 50S субъединицы рибосомы, снижая аффинность связывания лекарств [29, 30]. Резистентность к тетрациклину менее распространена у *S. difficile*, од-

нако конъюгативные транспозоны позволили передать tet M некоторым штаммам, обеспечивая механизм защиты рибосом от тетрациклина [31].

Всемирный эпидемиологический надзор в последнее десятилетие сообщает о появлении штаммов *C. difficile*, устойчивых ко многим антибиотикам, например, о появлении и глобальном распространении гипервирулентных штаммов *C. difficile* 027/BI/NAP1, которые устойчивы к фторхинолонам [32, 33].

Данные о фенотипической и молекулярно-генетической устойчивости *Clostridium difficile* представлены в табл. 2.

Таблица 2

Данные о фенотипической и молекулярно-генетической устойчивости *C. difficile*
 Data on phenotypic and molecular-genetic stability *C. difficile*

№ п/п	Биологический материал	Резистентность к анти-микробным препаратам	Виды генетических детерминант устойчивости <i>Cl. perfringens</i>	Авторы
1	Фекалии от пациентов с симптомами диареи	Эритромицин, клиндамицин, моксифлоксацин, рифампицин	erm (B), tet (M), tet (W). Устойчивые к моксифлоксацину имели аминокислотную замену Thr-82 → Ile в GyrA. Устойчивые к рифампицину имели одну или две замены в RpoB: His-502 → Asn и Arg-505 → Lys	Spigaglia P. et al., 2011 [30]
2	Кишечные изоляты от пациентов	Ванкомицин, метронидазол, моксифлоксацин, клиндамицин, эритромицин	Мутации в генах gyrA and/ gyrB. erm (B)	Mackin K.E. et al., 2015 [34]
3	Фекалии от пациентов с симптомами диареи	Ванкомицин, метронидазол	-	Kunishima H. et al., 2013 [35]
4	Биоматериал (внутренние органы) от крупного рогатого скота, пораженного злокачественным отеком	Метронидазол, ванкомицин, тетрациклины	<i>C. difficile</i> [tetA (P), tetA408 (P), tetB (P) и tet M]	Holt H.M. et al., 2015 [21]

Анализ литературных данных о генах резистентности и фенотипической устойчивости изолятов *C. perfringens*, полученных из различного биологического материала, показал высокую их устойчивость к ванкомицину, метронидазолу, тетрациклинам с наличием генов резистентности erm, tet и аминокислотных замен, отвечающих за устойчивость к антимикробным препаратам.

Н.М. Holt с соавторами исследовали уровни чувствительности к антибиотикам у изолятов *C. perfringens*, *C. septicum*, *C. sordellii*, *C. difficile*, полученных от крупного рогатого скота, со злокачественным отеком. Для этого использовали методы минимальной ингибирующей концентрации (МИК), ПЦР - диагностику и секвенирование продуктов ПЦР. Было установлено, что данные штаммы имели устойчивость к окситетрациклину и несли гены устойчивости к тетрациклину [tetA (P), tetA408 (P), tetB (P) и tet M] [21].

Проведенное 10-летнее ретроспективное исследование в клиническом центре на юго-востоке Венгрии экспресс-методами ID 32A (bioMérieux, Франция), MALDI-TOF MS (Bruker Daltonics, Германия) с определением чувствительности к антибиотикам с помощью E-тестов у 313 изолятов *C. perfringens*, 20 изолятов *C. septicum*, 10 изолятов *C. sordellii* и *C. sporogenes*

показало, что устойчивость к пенициллину обнаружена у 6,8 % анаэробов, а резистентность к клиндамицину – у 8,5 % перечисленных патогенов [36].

Несмотря на современные подходы к лечению инфекции, вызванной *C. septicum*, заболеваемость и смертность среди сельскохозяйственных животных остаются высокими (более 60 %). У трех штаммов *C. septicum* выявлена высокая чувствительность к пенициллину, клиндамицину и тетрациклину, но значительно более низкая к ванкомицину [37].

Исследователями были выделены изоляты *C. tetani* из ран 84 больных столбняком. ПЦР-исследования подтвердили наличие у них гена, кодирующего выработку столбнячного нейротоксина. Все изоляты *C. tetani* были чувствительны к пенициллину и метронидазолу, но устойчивы к ко-тримоксазолу [38].

Изоляты *C. tetani*, выделенные с поверхности ран рук и ног 80 пациентов, были чувствительными к цефоперазону, хлорамфениколу, метронидазолу, пенициллину G и тетрациклину, но устойчивыми к эритромицину и офлоксацину [39].

Проведенные многочисленные исследования зарубежных и отечественных ученых дают представление о геномном потенциале патогенности клостридий и подчеркивают необходимость продолжения исследований в данном направлении [14, 40].

Растущая угроза устойчивости у *C. difficile* к группе бета-лактамов, тетрацикламам, аминогликозидам и макролидам в сочетании с уменьшением числа доступных методов лечения вызвали интерес к поиску новых противомикробных препаратов и альтернативных терапевтических средств, необходимых для лечения клостридиозов. Одним из новых подходов является фаговая терапия и создание противомикробных препаратов узкого спектра действия [6, 41].

Ветеринарные специалисты для лечения клостридиозов выделяют более эффективные препараты пенициллиновой группы: амоксилав, бициллин и амоксициллин [42]. В некоторых источниках отмечена эффективность антибиотиков тетрациклиновой группы: биомицина, тетрамицина [43]. Разные авторы в терапевтических мероприятиях предлагают также использовать кобактан – антибиотик, входящий в состав группы 4-го поколения цефалоспоринов [44]; энроксил 5 %-й, относящийся к группе фторхинолонов [45]; левомецетин, который входит в состав группы амфениколов. Тем не менее большинство ученых отмечают низкую терапевтическую эффективность при клинических случаях анаэробной энтеротоксемии молодняка крупного рогатого скота, высокую летальность и необходимость специфической профилактики [46].

Существует мнение о том, что антибиотики практически неэффективны в борьбе с микробами, обладающими свойствами образовывать биопленки. Поэтому поиск альтернативных средств борьбы с возбудителями, способными к образованию биопленок, является ещё одной актуальной проблемой [6]. В современной литературе появляются данные о новых препаратах, направленных на борьбу с клостридиями. Ридинилазол – новый низкомолекулярный противомикробный препарат с высокоспецифичной активностью против *C. difficile* [47, 48]. Установлено, что противоревматический препарат ауранофин [41] и антибиотики, такие как фузидовая кислота, рифампин и тигециклин [49], а также – OPS-2071 – новый хинолоновый антибактериальный препарат активны в отношении *C. difficile in vitro u in vivo* [50]. Проведенные исследования продемонстрировали хорошую активность эравациклина (синтетический антибиотик из группы тетрациклинов) *in vitro* в отношении большой коллекции клинических штаммов *C. difficile*, на которые не влияло наличие генов устойчивости к тетрациклину [40]. В 2018 г. в Японии было установлено, что новый препарат фидаксомицин ингибирует синтез РНК бактериальной ДНК-зависимой РНК-полимеразы, проявляет антибактериальную активность и обладает бактерицидным действием в отношении *C. difficile* [51].

В последнее время наблюдается интерес к фаговой терапии. Исследования в этой области ведутся многими исследователями с привлечением современных молекулярно-генетических

методов. Фаговая терапия осуществляется с использованием известных в природе фагов для инфицирования и лизиса бактерий. Разработка биотехнологических методов в настоящее время дает возможность увеличить потенциал фаговой терапии за счет создания биоинженерных бактериофагов и применения очищенных литических белков фагов. Проведенные исследования по использованию фагов и их литических белков при лечении инфекций, вызванных вирулентными бактериями, показали, что фаговая терапия может быть актуальной как альтернатива или дополнение к антибактериальной терапии. Капсулы и биопленочные структуры клостридий являются важными детерминантами вирулентности, блокирующими действие иммунных систем макроорганизма, антибиотиков и различных дезинфицирующих средств. Использование фаговых деполимераз для удаления этих структур представляет собой один из возможных подходов к лечению.

Широкое применение в медицине для борьбы с инфекционными заболеваниями находит антибактериальная фотодинамическая терапия (АФДТ), основой которой является воздействие на бактерии видимого или инфракрасного света с разной длиной волны, соответствующей спектру их поглощения, действующих повреждающе на их структуры [6].

Дальнейшее понимание факторов вирулентности, механизмов резистентности и взаимодействия с макроорганизмом, несомненно, поможет в разработке новых терапевтических средств, и изучении альтернативных терапевтических возможностей.

Работа проводилась в рамках Государственного задания Минобрнауки России 0532-2021-0007 «Изучить структуру антигенного пейзажа возбудителей эмерджентных инфекций сельскохозяйственных животных, биологические особенности механизмов их взаимодействия с макроорганизмом».

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Обнаружение и идентификация лабораторными методами бактериальных патогенов рода Clostridium, выявленных у крупного рогатого скота на территории Уральского региона* / Н.А. Безбородова, Е.Н. Шилова, О.В. Соколова [и др.] // Российский журнал Проблемы ветеринарной санитарии, гигиены и экологии. – 2022. – № 1 (41). – С. 83–92.
2. *Видовой спектр бактерий рода Clostridium, выделенных от крупного рогатого скота на молочных комплексах* / Т.Е. Терентьева, Т.И. Глотова, А.Г. Глотов [и др.] // Российский ветеринарный журнал. Сельскохозяйственные животные. – 2016. – № 1. – С. 5–8.
3. *Белый Ю.Ф., Фиалкиа С.В., Троцкий В.И.* Роль токсинов в патогенности Clostridium difficile // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2018. – № 12 (160). – С. 4–10.
4. *Механизмы антибактериальной резистентности Clostridium (clostridioides) difficile* / М.А. Сухина, А.Б. Макешова, Ю.А. Шельгина [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2018. – № 12 (160). – С. 70–79.
5. *Окулич В.К., Кабанова А.А., Плотников Ф.В.* Микробные биопленки в клинической микробиологии и антибактериальной терапии: монография. – Витебс. гос. мед. ун-т, 2018. – 301 с.
6. *Ильина Т.С., Романова Ю.М.* Бактериальные биопленки: роль в хронических инфекционных процессах и поиск средств борьбы с ними // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. – 2021. – № 39 (2). – С. 14–24.
7. *Genetic Relatedness, Antibiotic Resistance, and Effect of Silver Nanoparticle on Biofilm Formation by Clostridium perfringens Isolated from Chickens, Pigeons, Camels, and Human Consumers* / Н.А. Ahmed, E.I. Bayomi, R.I. Hamed [et al.] // Vet Sci. – 2022. – N 2. – P. 9–10.
8. *Antimicrobial resistance profiling and molecular typing of ruminant-borne isolates of Clostridium perfringens from Xinjiang, China* / W. Xiaoting, N. Chengcheng, J. Chunhui [et al.] // J Glob Antimicrob Resist. – 2021. – N 27. – P. 41–45.
9. *Молекулярные механизмы и генетические детерминанты устойчивости к антибактериальным препаратам у микроорганизмов (обзор)* / В.Д. Зубарева, О.В. Соколова, Н.А. Безбородова [и др.] // Сельскохозяйственная биология. – 2022. – Т. 57, № 2. – С. 237–256.

10. *Analysis* of the condition of microbiocenoses and antibiotic resistance on a dairy farm in three-year dynamics / A. Isaeva, A. Krivonogova, A. Chentsova [et al.] // Bio web of conferences: International Scientific and Practical Conference, Tyumen, 19–20 июля 2021 г. – Tyumen: EDP Sciences, 2021. – P. 06017.
11. *Methodology* for compiling a microbial resistance passport for dairy farms / A.S. Krivonogova, I.M. Donnik, A.G. Isaeva, K.V. Moiseeva // Agrarian Bulletin of the Urals. – 2020. – N 9 (200). – P. 42–47.
12. *Antibiotic* resistance plasmids and mobile genetic elements of *Clostridium perfringens* / V. Adams, X. Han, D. Lyras [et al.] // Plasmid. – 2018. – N 99. – P. 32–39.
13. *Toxinotyping* and molecular characterization of antimicrobial resistance in *Clostridium perfringens* isolated from different sources of livestock and poultry / K. Anju, K. Divya, P. Mala [et al.] // Anaerobe. – 2021. – N 67. – P. 102–298.
14. *Inside* environmental *Clostridium perfringens* genomes: antibiotic resistance genes, virulence factors and genomic features / J.C. Fourie, C.C. Bezuidenhout, T.J. Sanko [et al.] // J Water Health. – 2020. – N 18 (4). – P. 477–493.
15. *Prevalence, Genotypic and Phenotypic Characterization and Antibiotic Resistance Profile of Clostridium perfringens* Type A and D Isolated from Feces of Sheep (*Ovis aries*) and Goats (*Capra hircus*) in Punjab, Pakistan / M. Mohiuddin, Z. Iqbal, A. Siddique [et al.] // Toxins (Basel). – 2020. – N 12(10). – P. 657.
16. *Prevalence* and multilocus sequence typing of *Clostridium perfringens* isolated from 4 duck farms in Shandong province, China / L. Xiu, Y. Liu, W. Wu [et al.] // Poult Sci. – 2020. – N 99 (10). – P. 5105–5117.
17. Park M., Rafii F. The prevalence of plasmid-coded cpe enterotoxin, β 2 toxin, tpeL toxin, and tetracycline resistance in *Clostridium perfringens* strains isolated from different sources // Anaerobe. – 2019. – N 56. – P. 124–129.
18. *Bendary M.M., Abd El-Hamid M.I., El-Tarabili R.M.* *Clostridium perfringens* Associated with Foodborne Infections of Animal Origins: Insights into Prevalence, Antimicrobial Resistance, Toxin Genes Profiles, and Toxinotypes // Biology (Basel). – 2022. – N 11 (4). – P. 551.
19. *Al-Shukri M.S., Hmood A.M., Al-Charrakh A.H.* Sequencing of *Clostridium perfringens* toxin genes (cpa, etx, iap) from Iraqi hospitals and detection by PCR of the genes encoding resistance to metronidazole, tetracycline, and clindamycin // Indian J Med Microbiol. – 2021. – N 39 (3). – P. 289–294.
20. *Mehdizadeh G.I., Boerlin P., Prescott J.F.* Antimicrobial Susceptibility and Clonal Relationship of Tetracycline Resistance Genes in netF-Positive *Clostridium perfringens* // Microb Drug Resist. – 2019. – N 25 (4). – P. 627–630.
21. *Holt H.M., Danielsen T.K., Justesen U.S.* Routine disc diffusion antimicrobial susceptibility testing of *Clostridium difficile* and association with PCR ribotype 027 // Eur J Clin Microbiol Infect Dis. – 2015. – N 34 (11). – P. 2243–2246.
22. *Probing* genomic aspects of the multi-host pathogen *clostridium perfringens* reveals significant pangenome diversity, and a diverse array of virulence factors / K. Raymond, C. Shabhonam, A. Sarah [et al.] // Microbiol. – 2017.
23. *Spigaglia P., Mastrantonio P., Barbanti F.* Resistances of *Clostridium difficile* // Adv Exp Med Biol. – 2018. – N 1050. – P. 137–159.
24. *Antibiotic* treatment of *Clostridium difficile* carrier mice triggers a supershedder state, spore-mediated transmission, and severe disease in immunocompromised hosts / T.D. Lawley, S. Clare, A.W. Walker [et al.] // Infect Immun. – 2009. – N 77 (9). – P. 3661–3669.
25. *gyrA* and *gyrB* mutations are implicated in cross-resistance to Ciprofloxacin and moxifloxacin in *Clostridium difficile* / L. Dridi, J. Tankovic, B. Burghoffer [et al.] // Antimicrob Agents Chemother. – 2002. – N 46 (11). – P. 3418–3421.
26. *Antibiotic* exposure and risk for hospital-associated *Clostridioides difficile* infection / B.J. Webb, A. Subramanian, B. Lopansri [et al.] // Antimicrob Agents Chemother. – 2020. – N 64 (4), DOI: 10.1128/AAC.02169-19.
27. *Update* on antimicrobial resistance in *Clostridium difficile*: resistance mechanisms and antimicrobial susceptibility testing / Z. Peng, D. Jin, H.B. Kim [et al.] // J Clin Microbiol. – 2017. – N 55 (7). – P. 1998–2008.

28. Farrow K.A., Lyras D., Rood J.L. The macrolide-lincosamide-streptogramin B resistance determinant from *Clostridium difficile* 630 contains two erm(b) genes // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2000. – N 44 (2). – P. 411–413.
29. Dzyubak E., Yap M.-N.F. The expression of antibiotic resistance methyltransferase correlates with mRNA stability independently of ribosome stalling // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2016. – N 60 (12). – P. 7178–7188.
30. *Multidrug* resistance in European *Clostridium difficile* clinical isolates / P. Spigaglia, F. Barbanti, P. Mastrantonio // *J Antimicrob Chemother.* – 2011. – N 66 (10). – P. 2227–2234.
31. Genetic analysis of Tn916-like elements conferring tetracycline resistance in clinical isolates of *Clostridium difficile* / D. Dong, X. Chen, C. Jiang [et al.] // *Int J Antimicrob Agents.* – 2014. – N 43 (1). – P. 73–77.
32. *Subinhibitory* concentrations of metronidazole increase biofilm formation in *Clostridium difficile* strains / C. Vuotto, I. Moura, F. Barbanti [et al.] // *Pathog Dis.* – 2016. – N 74. – P. 114.
33. *Antimicrobial* resistance in *Clostridium difficile* / H. Huang, A. Weintraub, H. Fang [et al.] // *Int J Antimicrob Agents.* – 2009. – N 34 (6). – P. 516–522.
34. *Molecular* characterization and antimicrobial susceptibilities of *Clostridium difficile* clinical isolates from Victoria, Australia / K.E. Mackin, B. Elliott, D. Kotsanas [et al.] // *Anaerobe.* – 2015. – N 34. – P. 80–83.
35. *Antimicrobial* susceptibilities of *Clostridium difficile* isolated in Japan / H. Kunishima, J. Chiba, M. Saito [et al.] // *J Infect Chemother.* – 2013. – N 19 (2). – P. 360–362.
36. Sárvári K.P., Schoblocher D. The antibiotic susceptibility pattern of gas gangrene-forming *Clostridium* spp. clinical isolates from South-Eastern Hungary // *Infect Dis (Lond).* – 2020. – N 52 (3). – P. 196–201.
37. *Comparative* efficacy of antibiotics in treating experimental *Clostridium septicum* infection / M.J. Aldape, C.R. Bayer, S.N. Rice [et al.] // *Int J Antimicrob Agents.* – 2018. – N 52 (4). – P. 469–473.
38. *Microbiologic* characterization and antimicrobial susceptibility of *Clostridium tetani* isolated from wounds of patients with clinically diagnosed tetanus / J.I. Campbell, T.M. Lam, T.L. Huynh [et al.] // *Am J Trop Med Hyg.* – 2009. – N 80 (5). – P. 827–831.
39. *Isolation* and Antibiogram of *Clostridium tetani* from Clinically Diagnosed Tetanus Patients / H. Hanif, A. Anjum, N. Ali [et al.] // *Am J Trop Med Hyg.* – 2015. – N 93 (4). – P. 752–756.
40. *In vitro* activity of eravacycline against common ribotypes of *Clostridioides difficile* / E. Bassères, K. Begum, C. Lancaster [et al.] // *J Antimicrob Chemother.* – 2020. – N 75 (10). – P. 2879–2884.
41. *Repurposing* auranofin as a *Clostridioides difficile* therapeutic / M.L. Hutton, H. Pehlivanoglu, C.J. Vidor [et al.] // *J Antimicrob Chemother.* – 2020. – N 75. – P. 409–417.
42. Золотухин С.Н., Пульчеровская Л.П., Каврук Л.С. Неспецифическая профилактика смешанной кишечной инфекции телят и поросят // *Практик.* – 2006. – № 6. – С. 72–76.
43. *Диагностика*, специфическая профилактика и лечение и бактериальных болезнях животных / М.К. Пирожков, С.В. Ленев, Е.В. Викторова [и др.] // *Ветеринария.* – 2011. – № 1. – С. 24–28.
44. Пименов Н.В., Колесникова Ю.Н. Этиология анаэробной энтеротоксемии у молодняка крупного рогатого скота // *Перспективные направления в развитии сельского хозяйства: тр. Всерос. совета молодых ученых и специалистов аграр. образ. и науч. учр.* – М.: ФГБНУ «Росинформагротех». – 2015. – С. 175–178.
45. Шахов А.Г. Этиология и профилактика желудочно-кишечных и респираторных болезней телят и поросят // *Ветеринарная патология.* – 2003. – № 2 (6). – С. 25–28.
46. *Результаты* испытания вакцины, ассоциированной против анаэробной энтеротоксемии и эшерихиозной диареи телят на лабораторных животных / А.А. Иванов, Г.Н. Спиридонов, Х.Н. Макаев [и др.] // *Ветеринарный врач.* – 2012. – № 2. – С. 10–12.
47. *Efficacy* and safety of ridinilazole compared with vancomycin for the treatment of *Clostridium difficile* infection: a phase 2, randomised, double-blind, active-controlled, non-inferiority study / R.J. Vickers, G.S. Tillotson, R. Nathan [et al.] // *Lancet Infect Dis.* – 2017. – N 17 (7). – P. 735–744.
48. Wullt M., Odenholt I. A double-blind randomized controlled trial of fusidic acid and metronidazole for treatment of an initial episode of *Clostridium difficile*-associated diarrhea // *J Antimicrob Chemother.* – 2004. – N 54 (1). – P. 211–216.
49. Petrosillo N., Granata G., Cataldo M.A. Novel antimicrobials for the treatment of *Clostridium difficile* infection // *Front Med.* – 2018. – N 5. – DOI: 10.3389/fmed.2018.00096.

50. *In Vitro* and *In Vivo* Antibacterial Activities of a Novel Quinolone Compound, OPS-2071, against *Clostridioides difficile* / D. Oka, N. Yamaya, T. Kuno [et al.] // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2021. – N 65 (4). – P. 1170–1172.
51. *Takeda S., Miki T.* Antimicrobial profile and clinical evidence of fidaxomicin (Dafclir®), a therapeutic agent for *Clostridioides (Clostridium) difficile* infection // *Nihon Yakurigaku Zasshi.* – 2019. – N 154 (4). – P. 217–229.

REFERENCES

1. Bezborodova N.A., Shilova E.N., Sokolova O.V., Kozhuhovskaya V.V., Poryvaeva A.P., Rossijskij zhurnal Problemy veterinarnoj sanitarii, gigieny i ekologii, 2022, No. 1 (41), pp. 83–92. (In Russ.)
2. Terent'eva T.E., Glotova T.I., Glotov A.G., Koteneva S.V., Rossijskij veterinarnyj zhurnal. Sel'skohozyajstvennyye zhivotnye, 2016, No. 1, pp. 5–8. (In Russ.)
3. Belyj Yu.F., Fialkia S.V., Troickij V.I., Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya, 2018, No. 12 (160), pp. 4–10. (In Russ.)
4. Suhina M.A., Makeshova A.B., Shelygina Yu.A., Kashnikov V.N., Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya, 2018, No. 12 (160), pp. 70–79. (In Russ.)
5. Okulich V.K., Kabanova A.A., Plotnikov F.V. Mikrobnye bioplenki v klinicheskoy mikrobiologii i antibakterial'noj terapii (Microbial biofilms in clinical microbiology and antibacterial therapy), monograph, Vitebs. gos. med. un-t, 2018, 301 p.
6. Il'ina T.S., Romanova Yu.M., Molekulyarnaya genetika, mikrobiologiya i virusologiya, 2021, No. 39 (2), pp. 14–24. (In Russ.)
7. Ahmed H.A., Bayomi E.L., Hamed R.I., Mohsen R.A., El-Gohary F.A., Hefny A.A., Elkhawaga E., Tolba H. M-N., Genetic Relatedness, Antibiotic Resistance, and Effect of Silver Nanoparticle on Biofilm Formation by *Clostridium perfringens* Isolated from Chickens, Pigeons, Camels, and Human Consumers, *Vet Sci*, 2022, No. 2, pp. 9–10.
8. Xiaoting W., Chengcheng N., Chunhui J., Yan L., Jing L., Qingling M., Jun Q., Lixia W., Kuojun C., Jinsheng Z., Zaichao Z., Weiwei Yu., Yelong P., Xuepeng C., Antimicrobial resistance profiling and molecular typing of ruminant-borne isolates of *Clostridium perfringens* from Xinjiang, China, *J Glob Antimicrob Resist*, 2021, No. 27, pp. 41–45.
9. Zubareva V.D., Sokolova O.V., Bezborodova N.A., Shkuratova I.A., Krivonogova A.S., Bytov M.V., Sel'skohozyajstvennaya biologiya, 2022, Vol. 57, No. 2, pp. 237–256. (In Russ.)
10. Isaeva A., Krivonogova A., Chentsova A., Moiseeva K., Andruysheckina M., Analysis of the condition of microbiocenoses and antibiotic resistance on a dairy farm in three-year dynamics, *Bio web of conferences, International Scientific and Practical Conference, Tyumen, 19–20 iyulya 2021 g.*, Tyumen: EDP Sciences, 2021, P. 06017.
11. Krivonogova A.S., Donnik I.M., Isaeva A.G., Moiseeva K.V., Methodology for compiling a microbial resistance passport for dairy farms, *Agrarian Bulletin of the Urals*, 2020, No. 9 (200), P. 42–47.
12. Adams V., Han X., Lyras D., Rood J.I., Antibiotic resistance plasmids and mobile genetic elements of *Clostridium perfringens*, *Plasmid*, 2018, No. 99, P. 32–39.
13. Anju K., Karthik K., Divya V., Priyadharshini M.L.M., Sharma R.K., Manoharan S., Toxinotyping and molecular characterization of antimicrobial resistance in *Clostridium perfringens* isolated from different sources of livestock and poultry, *Anaerobe*, 2021, No. 67, pp. 102–298.
14. Fourie J.C., Bezuidenhout C.C., Sanko T.J., Mienie C., Adeleke R., Inside environmental *Clostridium perfringens* genomes: antibiotic resistance genes, virulence factors and genomic features, *J Water Health*, 2020, No. 18 (4), pp. 477–493.
15. Mohiuddin M., Iqbal Z., Siddique A., Liao Sh., Salamat M.K.F., Qi N., Din A.M., Sun M., Prevalence, Genotypic and Phenotypic Characterization and Antibiotic Resistance Profile of *Clostridium perfringens* Type A and D Isolated from Feces of Sheep (*Ovis aries*) and Goats (*Capra hircus*) in Punjab, Pakistan, *Toxins (Basel)*, 2020, No. 12 (10), P. 657.
16. Xiu L., Liu Y., Wu W., Chen S., Zhong Zh., Wang H., Prevalence and multilocus sequence typing of *Clostridium perfringens* isolated from 4 duck farms in Shandong province, China, *Poult Sci*, 2020, No. 99 (10), pp. 5105–5117.

17. Park M., Ruffi F., The prevalence of plasmid-coded cpe enterotoxin, β 2 toxin, tpeL toxin, and tetracycline resistance in *Clostridium perfringens* strains isolated from different sources, *Anaerobe*, 2019, No. 56, pp. 124–129.
18. Bendary M.M., Abd El-Hamid M.I., El-Tarabili R.M., *Clostridium perfringens* Associated with Foodborne Infections of Animal Origins: Insights into Prevalence, Antimicrobial Resistance, Toxin Genes Profiles, and Toxinotypes, *Biology (Basel)*, 2022, No. 11 (4), P. 551.
19. Al-Shukri M.S., Hmood A.M., Al-Charrakh A.H., Sequencing of *Clostridium perfringens* toxin genes (cpa, etx, iap) from Iraqi hospitals and detection by PCR of the genes encoding resistance to metronidazole, tetracycline, and clindamycin, *Indian J Med Microbiol*, 2021, No. 39 (3), pp. 289–294.
20. Mehdizadeh G.I., Boerlin P., Prescott J.F., Antimicrobial Susceptibility and Clonal Relationship of Tetracycline Resistance Genes in netF-Positive *Clostridium perfringens*, *Microb Drug Resist*, 2019, No/ 25 (4), pp. 627–630.
21. Holt H.M., Danielsen T.K., Justesen U.S., Routine disc diffusion antimicrobial susceptibility testing of *Clostridium difficile* and association with PCR ribotype 027, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2015, No. 34 (11), pp. 2243–2246.
22. Raymond K., Shabhonam C., Sarah A., Sarah A., Purnima P., Lindsay H., Probing genomic aspects of the multi-host pathogen *clostridium perfringens* reveals significant pangenome diversity, and a diverse array of virulence factors, *Microbiol*, 2017.
23. Spigaglia P., Mastrantonio P., Barbanti F., Resistances of *Clostridium difficile*, *Adv Exp Med Biol*, 2018, No.1050, pp. 137–159.
24. Lawley T.D., Clare S., Walker A.W., Goulding D., Stabler R.A., Croucher N., Mastroeni P., Scott P., Raisen C., Mottram L., Fairweather N.F., Wren B.W., Parkhill J., Dougan G., Antibiotic treatment of *Clostridium difficile* carrier mice triggers a supershedder state, spore-mediated transmission, and severe disease in immunocompromised hosts, *Infect Immun*, 2009, No. 77 (9), pp. 3661–3669.
25. Dridi L., Tankovic J., Burghoffer B., Barbut F., Petit J.-C., *gyrA* and *gyrB* mutations are implicated in cross-resistance to Ciprofloxacin and moxifloxacin in *Clostridium difficile*, *Antimicrob Agents Chemother*, 2002, No. 46 (11), pp. 3418–3421.
26. Webb B.J., Subramanian A., Lopansri B., Goodman B., Jones P.B., Ferraro J., Stenehjem E., Brown S.M., Antibiotic exposure and risk for hospital-associated *Clostridioides difficile* infection, *Antimicrob Agents Chemother*, 2020, No. 64 (4), DOI: 10.1128/AAC.02169-19.
27. Peng Z., Jin D., Kim H.B., Stratton Ch.W., Wu B., Tang Y.-W., Sun X., Update on antimicrobial resistance in *Clostridium difficile*: resistance mechanisms and antimicrobial susceptibility testing, *J Clin Microbiol*, 2017, No. 55 (7), pp. 1998–2008.
28. Farrow K.A., Lyras D., Rood J.L., The macrolide-lincosamide-streptogramin B resistance determinant from *Clostridium difficile* 630 contains two *erm(b)* genes, *Antimicrob Agents Chemother*, 2000, No. 44 (2), pp. 411–413.
29. Dzyubak E., Yap M.-N.F., The expression of antibiotic resistance methyltransferase correlates with mRNA stability independently of ribosome stalling, *Antimicrob Agents Chemother*, 2016, No. 60 (12), pp. 7178–7188.
30. Spigaglia P., Barbanti F., Mastrantonio P., Multidrug resistance in European *Clostridium difficile* clinical isolates, *J Antimicrob Chemother*, 2011, No. 66 (10), pp. 2227–2234.
31. Dong D., Chen X., Jiang C., Zhang L., Cai G., Han L., Wang X., Mao E., Peng Y., Genetic analysis of Tn916-like elements conferring tetracycline resistance in clinical isolates of *Clostridium difficile*, *Int J Antimicrob Agents*, 2014, No. 43 (1), pp. 73–77.
32. Vuotto C., Moura I., Barbanti F., Donelli G., Spigaglia P., Subinhibitory concentrations of metronidazole increase biofilm formation in *Clostridium difficile* strains, *Pathog Dis*, 2016, No. 74, P. 114.
33. Huang H., Weintraub A., Fang H., Nord C.E., Antimicrobial resistance in *Clostridium difficile*, *Int J Antimicrob Agents*, 2009, No. 34 (6), pp. 516–522.
34. Mackin K.E., Elliott B., Kotsanas D., Howden B.P., Carter G.P., Korman T.M., Riley Th.V., Rood Ju.I., Jenkin G.A., Lyras D., Molecular characterization and antimicrobial susceptibilities of *Clostridium difficile* clinical isolates from Victoria, Australia, *Anaerobe*, 2015, No. 34, pp. 80–83.
35. Kunishima H., Chiba J., Saito M., Honda Y., Kaku M., Antimicrobial susceptibilities of *Clostridium difficile* isolated in Japan, *J Infect Chemother*, 2013, No. 19 (2), pp. 360–362.

36. Sárvári K.P., Schoblocher D., The antibiotic susceptibility pattern of gas gangrene-forming *Clostridium* spp. clinical isolates from South-Eastern Hungary, *Infect Dis (Lond)*, 2020, No. 52 (3), pp. 196–201.
37. Aldape M.J., Bayer C.R., Rice S.N., Bryant A.E., Stevens D.L., Comparative efficacy of antibiotics in treating experimental *Clostridium septicum* infection, *Int J Antimicrob Agents*, 2018, No. 52 (4), pp. 469–473.
38. Campbell J.I., Lam T.M., Huynh T.L., To S.D., Tran Th.Th.N., Nguyen V.M.H., Le Th.S., Nguyen V.V.Ch., Parry Ch., Farrar J.J., Tran T.H., Baker S., Microbiologic characterization and antimicrobial susceptibility of *Clostridium tetani* isolated from wounds of patients with clinically diagnosed tetanus, *Am J Trop Med Hyg*, 2009, No. 80 (5), pp. 827–831.
39. Hanif H., Anjum A., Ali N., Jamal A., Imran M., Ahmad B., Ali M.I., Isolation and Antibiogram of *Clostridium tetani* from Clinically Diagnosed Tetanus Patients, *Am J Trop Med Hyg*, 2015, No. 93 (4), pp. 752–756.
40. Bassères E., Begum K., Lancaster C., Gonzales-Luna A.J., Carlson T.J., Miranda Ju., Rashid T., Alam M.Ja., Eyre D.W., Wilcox M.H., Garey K.W., In vitro activity of eravacycline against common ribotypes of *Clostridioides difficile*, *J Antimicrob Chemother*, 2020, No. 75 (10), pp. 2879–2884.
41. Hutton M.L., Pehlivanoglu H., Vidor C.J., James M.L., Thomson M.J., Lyras D., Repurposing auranofin as a *Clostridioides difficile* therapeutic, *J Antimicrob Chemother*, 2020, N 75, pp. 409–417.
42. Zolotuhin S.N., Pul'cherovskaya L.P., Kavruk L.S., *Praktik*, 2006, No. 6, pp. 72–76. (In Russ.)
43. Pirozhkov M.K., Lenev C.B., Viktorova E.V., Strel'chenko S.A., Tihonov L.I., Sklyarov O.D., *Veterinariya*, 2011, No. 1, pp. 24–28. (In Russ.)
44. Pimenov N.V., Kolesnikova Yu.N., Perspektivnye napravleniya v razvitii sel'skogo hozyajstva (Promising directions in the development of agriculture), Proceedings of the All-Russian Council of Young Scientists and Specialists of Agricultural educational and Scientific institutions, Moscow: FGBNU "Rosinformagrotekh", 2015, pp.175–178. (In Russ.)
45. Shahov A.G. *Veterinarnaya patologiya*, 2003, No. 2 (6), pp. 25–28. (In Russ.)
46. Ivanov A.A., Spiridonov G.N., Makaev H.N. i dr., *Veterinarnyj vrach*, 2012, No. 2, pp. 10–12. (In Russ.)
47. Vickers R.J., Tillotson G.S., Nathan R., Hazan S., Pullman J., Lucasti Ch., Deck K., Yacyshyn B., Maliakkal B., Pesant Y., Tejura B., Roblin D., Gerding D.N., Wilcox M.H., Efficacy and safety of ridinilazole compared with vancomycin for the treatment of *Clostridium difficile* infection: a phase 2, randomised, double-blind, active-controlled, non-inferiority study, *Lancet Infect Dis*, 2017, No. 17 (7), pp. 735–744.
48. Wullt M., Odenholt I., A double-blind randomized controlled trial of fusidic acid and metronidazole for treatment of an initial episode of *Clostridium difficile*-associated diarrhea, *J Antimicrob Chemother*, 2004, No. 54 (1), pp. 211–216.
49. Petrosillo N., Granata G., Cataldo M.A., Novel antimicrobials for the treatment of *Clostridium difficile* infection, *Front Med*, 2018, No. 5, DOI: 10.3389/fmed.2018.00096.
50. Oka D., Yamaya N., Kuno T., Asakawa Yu., Shiragiku T., Chen L., Xue J., Mamuti A., Ye F., Sun J., Ohguro K., Miyamoto H., Uematsu Yu., Inagaki K., Cheng J.-F., Matsumoto M., In Vitro and In Vivo Antibacterial Activities of a Novel Quinolone Compound, OPS-2071, against *Clostridioides difficile*, *Antimicrob Agents Chemother*, 2021, No. 65 (4), pp. 1170–1172.
51. Takeda S., Miki T., Antimicrobial profile and clinical evidence of fidaxomicin (Dafclir®), a therapeutic agent for *Clostridioides (Clostridium) difficile* infection, *Nihon Yakurigaku Zasshi*, 2019, No. 154 (4), pp. 217–229.