



## Современные представления об этиопатогенетических и генетических особенностях токсинов *Clostridium perfringens*

Лобзин Ю.В., Кветная А.С.<sup>✉</sup>, Скрипченко Н.В., Железова Л.И.

Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург, Россия

### Аннотация

В обзоре представлены современные сведения о генетике и этиопатогенетических особенностях токсинов и ферментов *Clostridium perfringens*, в том числе о роли энтеротоксина *Clostridium perfringens* в развитии пищевого отравления и ряда кишечных заболеваний людей, животных и птиц.

**Ключевые слова:** *Clostridium perfringens*, энтеротоксин, порообразующие токсины, плотные контакты, клаудины, геном, хромосомы, плазмиды, обзор

**Для цитирования:** Лобзин Ю.В., Кветная А.С., Скрипченко Н.В., Железова Л.И. Современные представления об этиопатогенетических и генетических особенностях токсинов *Clostridium perfringens*. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2021;98(1): 91–103.  
DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-37>

## Current notions about etiopathogenic and genetics specific features of *Clostridium perfringens* toxins

Yury V. Lobzin, Asya S. Kvetnaya<sup>✉</sup>, Natalya V. Skripchenko, Lyudmila I. Zhelezova

Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint Petersburg, Russia

### Abstract

The review presents modern data on the genetics and etiopathogenic features of *Clostridium perfringens* toxins, including the role of *Clostridium perfringens* enterotoxin, in the development of food poisoning and a number of intestinal diseases in humans, animals and birds.

**Keywords:** review, *Clostridium perfringens*, enterotoxin, pore-forming toxins, close contacts, claudin, genome, chromosomes, plasmids, review

**For citation:** Lobzin Yu.V., Kvetnaya A.S., Skripchenko N.V., Zhelezova L.I. Current notions about etiopathogenic and genetics specific features of *Clostridium perfringens* toxins. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology = Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2021;98(1):91–103.  
DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-37>

### Введение

*Clostridium perfringens* (CP), ранее известный как *Bacillus aerogenes capsulatus*, *Bacillus perfringens*, *Bacillus welchii* или *Clostridium welchii*, является грамположительной, спорообразующей, анаэробной палочковидной бактерией [1]. Впервые CP был выделен и идентифицирован как новый микроорганизм в 1891 г. Уильямом Уэлчем по результатам исследования проб секционного материала после вскрытия 38-летнего мужчины, погибшего от болезни, как было позже установлено, клинически схожей с «газовой гангреной». Использование

технологии молекулярного секвенирования для идентификации штамма CP, выделенного из проб мумифицированного желудка человека, жившего еще в V в. до н.э., свидетельствовало об его этиологической значимости [1]. Первое сообщение о связи заболеваний, ассоциированных с CP и пищевыми продуктами, появилось в начале XX в. Более убедительные доказательства этиологической роли CP в развитии заболеваний пищевого происхождения появились в 1940-х гг. в Англии и США. Классические исследования, проведенные Хоббсом и его коллегами в 1950-х гг., подтвердили этиологическую роль

*CP* в развитии пищевого отравления [2]. К 1969 г. была окончательно доказана этиологическая роль энтеротоксина *CP* в развитии пищевого отравления [3, 4]. Позже было установлено, что штаммы *CP*, продуцирующие токсины, встречаются повсеместно в окружающей среде: в почве, продуктах питания, сточных водах и кишечнике условно здоровых людей, птиц и животных. Они относятся к числу микроорганизмов, наиболее распространенных в мире, а также к числу актуальных патогенов человека, птиц и животных, являясь причиной развития гистотоксических инфекций, включая газовую гангрену (клостридиальный мионекроз) и заболеваний, возникающие в кишечнике (пищевая токсикоинфекция, диарея, ассоциированная с антибиотиками, спорадическая диарея, энтерит, некротический энтерит и энтеротоксемия) [1–10]. Открыты новые факторы патогенности, расширены представления об эпидемиологии, биологии *CP*, токсинах и других факторах патогенности и их клинической значимости. Создана соответствующая техника культивирования токсинпродуцирующих штаммов *CP*, сформулированы современные представления об их этиопатогенетических и генетических особенностях [4].

В обзоре представлены этиопатогенетические и геномные особенности актуального патогена — *CP*, опубликованные за последние годы, в том числе современные характеристики факторов патогенности *CP* — токсинов, ферментов и др., а также их роль в развитии заболеваний. Особое внимание уделено обсуждению современного понимания особенностей биологии, генетики и механизмов действия токсинов *CP* и актуальных проблем, связанных с энтеротоксином *CP* [1, 3, 4].

### Характеристика токсинов *C. perfringens*

*CP* относится к анаэробам рода *Clostridium*. Это грамположительные, крупные (0,8–1,5 × 4–8 мкм), полиморфные, неподвижные палочки, способные к токсино- и спорообразованию. Вирулентность *CP* в значительной степени опосредуется большим арсеналом факторов патогенности: токсинами, ферментами и другими факторами (таблица). *CP* использует более 20 белковых токсинов в развитии гистотоксических, неврологических, кишечных и энтеротоксемий у людей, животных и птиц [1, 8]. В соответствии с современной классификацией штаммы *CP* делятся на типы и токсины в зависимости от их способности продуцировать токсины: альфа- (*CPA*), бета- (*CPB*), эпсилон- (*ETX*), йота- (*ITX*), энтеротоксин (*CPE*) и некротические токсины, подобные типу В (*NetB* и *NetF*) [1, 8].

**Хромосомно-кодированные токсины *CP* типа А (*CPA*) и перфринголизин О (*PFO*)** — возбудители гистотоксической инфекции людей и животных, ведущие патогенетические факторы в развитии

газовой гангрены. Структурные гены, кодирующие эти токсины, — *cpa* (или *plc*) и *pfoA* — расположены на хромосоме. Продукция обоих токсинов регулируется системой *Agr*-подобного кворум-сенсинга, а также двухкомпонентной регуляторной системой *VirS/VirR* [11–13].

*CPA* — это металлофосфолипаза С цинка, обладающая фосфолипазной С и сфингомиелиназной активностью [11, 12, 14, 15]. *CPA* отщепляет фосфорилхолиновые головные группы от внешней поверхности бислойных фосфолипидных клеток хозяина, нарушая функцию мембран клеток хозяина, что приводит к лизису клеток и некрозу тканей. Анализ структуры *CPA* показывает, что он имеет два биологически активных домена: N-концевой α-спиральный домен, который включает один активный сайт фермента, и С-концевой β-сэндвич-домен, осуществляющий токсическое действие на мембрану клеток хозяина [14, 15], структурное сходство которого с С2-липидсвязывающими доменами эукариотических белков — синаптоагмином и панкреатической липазой — определяет его токсические и иммунопротективные действия [11, 12, 14, 15]. Вместе с тем прямое разрушение мембраны клетки хозяина не является единственным механизмом, посредством которого *CPA* вызывает лизис клеток. Установлено, что *CPA* активирует путь внеклеточной сигнально-регулируемой киназы и тем самым индуцирует окислительный стресс в поражённых клетках и выработку интерлейкина-8, стимулируя действие киназы и митоген-активируемой протеинкиназы [15].

*PFO* может продуцироваться всеми типами *CP*, однако ген *pfoA* отсутствует у многих, если не у всех штаммов пищевого отравления *CPA*, несущих ген хромосомного энтеротоксина, и у штаммов *CP* типа С, ассоциированных с Darmbrand [13]. *PFO* является членом семейства порообразующих токсинов холестеринзависимого цитолизина, который также включает в себя листериолизин О и стрептолизин О. Холестеринзависимый цитолизин проду-

Классификация основных токсинов *CP*  
Classification of the main *Clostridium perfringens* toxins

Тип Type	Токсины / Toxins					
	α ( <i>CPA</i> )	β ( <i>CPB</i> )	ε ( <i>ETX</i> )	ι ( <i>ITX</i> )	<i>CPE</i>	<i>NetB</i>
A	+	–	–	–	–	–
B	+	+	+	–	–	–
C	+	+	–	–	+/-	–
D	+	–	+	–	+/-	–
E	+	–	–	+	+/-	–
F	+	–	–	–	+	–
I	+	–	–	–	–	+

цируется в виде растворимых мономеров, которые олигомеризуются на поверхности клетки-мишени с образованием порового комплекса, который затем претерпевает конформационные изменения и встраивается в мембрану, образуя большие поры [13].

**Бета-токсин CP (CPB)** — порообразующий токсин, имеет сходство с аминокислотной последовательностью порообразующих токсинов *Staphylococcus aureus* у 20–28% штаммов [16]. Этот токсин исключительно чувствителен к трипсину [17]. *In vivo* CPB вызывает некротический энтерит у овец, крупного рогатого скота и лошадей [18, 19]. Длительное воздействие бета-токсина на слизистую кишечника у этих животных приводит к абсорбции токсина в кровяное русло и развитию летальной энтеротоксемии.

**Бета2-токсин CP (CPB2)**, несмотря на свое название, имеет в 15% случаев идентичную аминокислотную последовательность с CPB. CPB2 вызывает некротический энтерит у цыплят, энтерит у свиней, энтероколит у лошадей. Интерес представляют опубликованные результаты экспериментов на морских свинках, свидетельствующие о проявлении цитотоксичности только при высоких уровнях токсина (20 мкг/мл), при которых CPB2 вызывает геморрагический некроз в кишечнике морской свинки. Эта низкая активность CPB2 может отражать его нестабильность, возможно, из-за чувствительности к протеазам [20].

**Эпсилон-токсин CP (ETX)** считается наиболее мощным клостридиальным порообразующим токсином после ботулинического и столбнячного токсинов [21, 22] и является причиной развития некротического энтерита и энтеротоксемии у овец, крупного рогатого скота и лошадей [23–25]. Токсин секретируется в виде протоксина из 296 аминокислот, который затем протеолитически активируется пищеварительными протеазами, такими как химотрипсин и трипсин, или *in vitro* с помощью лямбда-токсина CP [23, 24].

Оптимальная активация протоксина достигается с помощью комбинации трипсина и химотрипсина, которая удаляет 13 аминокислот с N-конца и 29 аминокислот с C-конца. Удаление C-концевых аминокислот является критическим для продуцирования активного ETX из-за блокирования олигомеризации токсина оставшимися остатками аминокислот.

В связи с тем, что ETX, как и CPE, принадлежит к семейству аэролизинных порообразующих токсинов, структура белка ETX состоит из трех структурных доменов [25]:

- N-концевого домена, который, как полагают, важен для связывания рецептора;
- среднего домена, содержащего петлю β-шпильки; он обеспечивает токсину формирование пор;

- C-концевого домена, который предположительно участвует в процессе олигомеризации токсина.

Олигомеризация ETX первоначально происходит на поверхности мембраны. Получившаяся препора ETX затем быстро внедряется в мембрану с образованием активной поры с диаметром 0,4–1,0 нм и небольшой селективностью по анионам. Формирование пор в обработанных ETX клетках хозяина приводит к быстрой потере внутриклеточного K<sup>+</sup> и повышению цитоплазматических уровней Ca<sup>2+</sup> и Na<sup>+</sup>. ETX-индуцированная потеря цитоплазматического K<sup>+</sup> запускает быструю гибель клеток из-за процесса некроза, включающего истощение АТФ.

**Йота-токсин CP (ITX)** является членом семейства клостридиальных бинарных токсинов и состоит из отдельных белков IA и IB, которые продуцируются в виде пропротеинов и затем протеолитически активируются после удаления N-концевых последовательностей от IA- и IB-белков под действием химотрипсина хозяина [26–28]. Вызывает энтеротоксемию у овец, коз и крупного рогатого скота, энтерит у кроликов, ягнят и крупного рогатого скота. Действие ITX начинается с связывания IB-белка токсина с его рецептором — липопротеином мембраны клеток хозяина, который служит рецептором также для некоторых других клостридиальных бинарных токсинов, включая *C. difficile*. Многофункциональный поверхностный белок CD44 клеток слизистой кишечника млекопитающих может также функционировать в качестве рецептора ITX [28].

Идентифицирован β-порообразующий токсин **NetB CP**, контролируемый геном *netb*, который вызывает некротический энтерит у кур [29–33]. NetB тесно связан с типом CPB и альфа-гемолизинном *St. aureus* [29]. Как и большинство этих токсинов, он продуцируется в виде мономера и, по-видимому, олигомеризуется на поверхности восприимчивых клеток кишечника кур, образуя поры размером 1,6–1,8 нм. Процесс порообразования активируется в результате взаимодействия молекулы токсина NetB с холестеринном, усиливая образование пор [33].

**Токсин TpeL CP**, кодируемый геном *tpeL*, продуцируется некоторыми штаммами CP типов A, B и C [34–37]. Ген *tpeL* токсина CP экспрессируется во время споруляции под контролем сигма-факторов — Sro0A и SigE. Токсин TpeL CP является самым крупным известным CP-токсином, хотя некоторые штаммы продуцируют усеченный (~15 кД), менее активный вариант TpeL. TpeL принадлежит к семейству клостридиальных гликозилирующих токсинов (CGT), который идентичен токсинам типов A и B *C. difficile*, а также смертельным и геморрагическим токсинам *C. sordellii* и *C. novyi* альфа-токсинам. Как и другие CGT, TpeL обладает N-концевым доменом, опосредующим гликозилтрансферазную

активность, доменом с автокаталитической активностью и предполагаемым трансмембранным доменом, который, вероятно, доставляет ферментативный домен в цитоплазму клеток хозяина. Тем не менее TreL отличается от других токсинов своим сильно укороченным С-терминальным доменом, что позволяет ему связываться с дополнительными рецепторами клеток хозяина, обеспечивая для него расширение зоны действия. Таким образом, TreL связывается с неидентифицированными рецепторами и затем подвергается эндоцитозу [36, 37]. После расщепления инозит-гексакисфосфатзависимой цистеинпротеазы и транспорта через мембрану эндодитарного пузырька домен поступает в цитоплазму клеток хозяина. Благодаря своей уникальной способности связываться с сахарами, TreL является единственным токсином, который может использовать как UDP-глюкозу, так и преимущественно UDP-N-ацетилглюкозамин в качестве донорского субстрата, при этом экспрессируя вирулентность штаммов птичьего некротического энтерита.

CP производит плазмидно-кодируемый дельта-токсин и несколько хромосомно-кодируемых токсинов и ферментов — лямбда-, каппа-, мю-токсины, коллагеназу, гиалуронидазу, кластрипайн, цистеиновую протеазу, сиалидазу [1, 29, 38, 39]. Лямбда-токсин и термолитинподобная протеаза (36 кДа) могут активировать ETX и компонент IA или IB ITX *in vitro* [23, 24]. CP продуцирует несколько типов хромосомно-кодируемых ферментов сиалидаз, из них сиалидаза NanI весьма значима [1, 23, 24] в адгезии молекулы токсина с клеткой хозяина на начальном этапе развития гангрены, а также при заболеваниях, ассоциированных с токсинпродуцирующими штаммами CP типов В или D, опосредуя адгезию к энтероцитоподобным клеткам Saco-2 [1].

Энтеротоксин CP типа А (СРЕ) — самый распространенный токсин среди токсинотипов CP. СРЕ — порообразующий токсин, контролируемый хромосомным и плазмидным генами (*spe*), ответственный за развитие различных желудочно-кишечных заболеваний, связанных с пищевыми и непещевыми факторами. Ген *spe* находится в хромосоме у большинства штаммов СРА, вызывающих пищевые отравления. Следовательно, продукция и действия СРЕ контролируются в основном геном *spe*, расположенным в хромосоме [1, 3, 4].

Структура СРЕ расшифрована. Установлено, что его первичная аминокислотная последовательность является высококонсервативной, за исключением некоторых штаммов CP типа Е, которые продуцируют переменный и уникальный СРЕ [1, 3, 4, 8]. С помощью рентгеновской кристаллографии CP отнесен к семейству аэролизиннов — малых (35 кДа) порообразующих токсинов. СРЕ содержит 2 домена: С-концевой домен, который связывается с рецепторами клаудина — мембранного белка клеток

хозяина, и N-концевой домен — основной домен, предназначенный для образования пор.

Патогенетическое действие СРЕ начинается со связывания токсина с его рецепторами — белками семейства клаудиновых белков цитоплазматической мембраны клеток слизистой оболочки тонкого кишечника. Связывание молекул токсина СРЕ с клаудинами приводит к образованию «малых комплексов» (около 90 кДа), содержащих СРЕ, рецепторные и нереперторные клаудины. «Малый комплекс» сам по себе не оказывает цитотоксического действия на клетку хозяина, его роль значима в активации олигомеризации СРЕ в процессе создания на поверхности цитоплазматической мембраны клеток слизистой тонкого кишечника «большого комплекса» — СН-1. Это так называемая «пре-пора» энтеротоксина, или бета-шпилька (450 кДа), содержащая энтеротоксин и рецепторные и нереперторные клаудины, оказывающие цитотоксическое действие на цитоплазматическую мембрану. Цитотоксическое действие бета-шпильки на цитоплазматическую мембрану приводит к образованию катионно-селективной поры на цитоплазматической мембране, которая изначально проницаема для молекул менее 200 кДа. Образование пор СРЕ способствует массивному поступлению  $Ca^{2+}$  через цитоплазматическую мембрану в клетки слизистой кишечника, вызывая тем самым их гибель, зависящую от кальмодулина и кальпаина, посредством апоптоза, опосредованного каспазой 3 (при низких дозах СРЕ), или онкоза (при высоких дозах СРЕ). Поступление  $Ca^{2+}$  в клетку вызывает морфологическое повреждение, при котором обнажается поверхность базолатеральных клеток, позволяя, в свою очередь, СРЕ взаимодействовать с белками клаудинами и белком плотных соединений, называемым «окклюдином». Этот процесс приводит к образованию второго крупного (~550 кДа) комплекса СН-2, содержащего 6 копий СРЕ), окклюдин рецепторные и нереперторные клаудины. Таким образом, в тонком кишечнике, преимущественно в подвздошной кишке, энтеротоксин индуцирует деструктивный процесс на слизистой, характеризующийся десквамацией эпителия, атрофией и некрозом ворсинок [1, 3, 4]. СРЕ продуцируют штаммы типа А, С, D, Е и NetF [1, 3, 4].

### **Роль токсинов *C. perfringens* в развитии заболеваний человека, птиц и животных**

Пищевое отравление, вызванное CP типа А, считается вторым по уровню регистрации (до 1 млн случаев в год) бактериальным пищевым заболеванием в США [40–42]. Развитие пищевого отравления связывают с употреблением продуктов из мяса или птицы, контаминированных штаммами CP типа А, несущими, как правило, хромосомный ген *spe* (СРЕ) [1, 3, 4, 38, 43, 44]. Специфическая связь

хромосомных изолятов, продуцирующих СРЕ, с пищевым отравлением обусловлена исключительным свойством хромосомных штаммов *CP* формировать резистентные фенотипы микроорганизма, обеспечивающие устойчивость их спор за счет способности хромосомных штаммов СРЕ продуцировать уникальный вариант небольшого кислоторастворимого белка 4 (*Ssp-4*). При попадании в желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) пищи, контаминированной хромосомными штаммами *CP*, продуцирующими энтеротоксин, вегетативные формы, благодаря способности белка *Ssp-4* растворять кислоту, выживают, размножаются и затем быстро спорулируют, продуцируя энтеротоксин. К другим факторам, способствующим формированию резистентного фенотипа с устойчивостью спор, создаваемых большинством энтеротоксинпродуцирующих штаммов *CP* типа А, контролируемых плазмидным геном *spe*, относятся уменьшенный размер ядра споры, свидетельствующий о высокой степени обезвоживания молекулы энтеротоксина. Фактор *Spo0A* и альтернативные сигма-факторы *SigF*, *SigG*, *SigK* и *SigL* контролируют как споруляцию *in vivo*, так и продукцию энтеротоксина [44]. Энтеротоксин накапливается в «материнской» клетке до завершения споруляции, после чего материнская клетка лизируется, и свободный токсин проявляет свою основную функцию — развитие пищевого отравления.

В течение многих лет считалось, что СРЕ не воздействует на толстую кишку, несмотря на возможность этого органа связывать большое количество энтеротоксина из-за присутствия клаудинов рецепторов [1, 45–47]. Однако недавно доказано, что СРЕ вызывает повреждение тканей и потерю электролитов жидкости в толстом кишечнике кролика [46]. Эти результаты явились основой расследования причин развития некротизирующего колита у пациентов психиатрической клиники, наблюдаемого при вспышках тяжелых пищевых отравлений, вызванных *CP* типа А [47], и изучения условий и факторов, которые, скорее всего, отсрочили диарею и пролонгировали взаимодействие СРЕ с кишечником, способствуя абсорбции токсина и его циркуляции в организме [4, 47].

Многочисленными исследованиями установлено, что мясо и мясные продукты, контаминированные штаммами СРЕ, являются основными факторами передачи пищевого отравления [1, 3, 4]. Однако последние достижения в изучении генетики СРЕ и эпидемиологии пищевых отравлений представили новую информацию о дополнительных факторах передачи энтеротоксинпродуцирующих штаммов в развитии пищевых отравлений [1]. Обнаружение СРЕ в продуктах розничной торговли, фекалиях здорового человека и сточных водах определяет «новый» взгляд на эпидемиологию заболеваний, связанных с энтеротоксинпродуцирующими

*CP* типа А. Японские исследователи привели убедительные доказательства, что человек может играть роль переносчика и резервуара штаммов *CP* типа А, продуцирующих энтеротоксин [1, 48, 49].

Энтеротоксигенные штаммы могут стать причиной заболеваний, ассоциированных с *CP* типа А и не связанных с пищевым фактором передачи, — это антибиотикоассоциированная (ААД) и спорадическая диареи [50–52]. ААД обычно развивается у 5–10% пациентов после приема антибиотиков широкого спектра действия [50]. Спорадическая диарея чаще поражает пожилых людей старше 60 лет и редко лиц молодого возраста [51]. Клинически ААД и спорадическая диареи характеризуются болями в животе, большой продолжительностью (от 3 дней до нескольких недель) и гемоколитом. У пациентов, страдающих выраженной и длительной диареей, особенно у больных ААД, нередко развиваются обезвоживание и колит. Вместе с тем прогноз осложненного течения ААД и спорадической диареи благоприятный. Штаммы типа F также ответственны за развитие спорадической диареи, хотя в меньшей степени. ААД-ассоциированные штаммы *CP* более адгезивны по отношению к клеткам кишечного эпителия *Caco-2* по сравнению со штаммами, вызывающими пищевые отравления, что связано с продукцией сиалидазы *NanI* [1].

После Второй мировой войны штаммы *CP* вызвали вспышки некротического энтерита (называемые *Darmbrand*) у истощенных людей в Северной Германии [1, 3, 4, 53]. Установлено, что штаммы *Darmbrand* контролируются как плазмидными генами *spb*, так и хромосомными генами *spe*. Штаммы *Darmbrand* в основном генетически были связаны со штаммами пищевого отравления, вызванного СРЕ. Особо следует отметить, что штаммы *Darmbrand* продуцируют тот же вариант небольшого кислоторастворимого белка *Ssp-4*, но отличающийся более выраженной резистентностью по отношению к кислоте [43, 44]. Выявленный феномен, как предполагают, связан с клональной изменчивостью хромосомного гена *spe*.

В 1960–1970-х гг. в Папуа — Новой Гвинее был очень распространен пищевой некротический энтерит, обусловленный *CP* типа С (известный как *PigBel*), что привело к более чем 50% смертей среди детей в возрасте 5–10 лет [54]. Заболевание клинически характеризуется болью в животе, которая развивается через 1–5 дней после приема пищи с высоким содержанием белка.

Патогенез заболевания связан с низкобелковой диетой, которая приводит к ограниченному производству протеаз поджелудочной железы. Кроме того, основным продуктом питания в высокогорьях Папуа — Новой Гвинее является сладкий картофель, который содержит ингибитор трипсина. Поэтому, когда ребенок ест еду, содержащую сладкий

картофель и мясо, загрязненное *CP* типа С, в сочетании с диетическим фоном белкового недоедания, в кишечнике наблюдается небольшая активность трипсина, что приводит к деградации токсина. Изоляты РФО попадают в ЖКТ при употреблении загрязненного мяса (обычно свинины).

Актуален некротический энтерит, обусловленный *CP* типа А. Развитие этого заболевания связано с переключением птиц на высокобелковую диету, которая способствует быстрому росту *CP* в ЖКТ, или инфицированием *Eimeria* spp., которое, предположительно, облегчает инвазию токсина энтероцитов.

У штаммов *CP* при физическом контакте может происходить конъюгативный обмен токсинными плазмидами, что иногда может сопровождаться потерей одной токсинной плазмиды в реципиентном штамме из-за несовместимости плазмид. Однако в определенных ситуациях может наблюдаться феномен совместимости плазмид [47, 55–57]. Например, штаммы СРЕ, несущие гены *sre* и *spb2* на отдельной плазмиде штамма *CP* типа В, оказываются вполне совместимыми и способными экспрессироваться, повышая при этом вирулентность возбудителя. Как правило, у пожилых людей со сниженной перистальтикой кишечника и образованием «каловой» пробки или у пациентов в результате побочного действия лекарств в кишечнике создаются условия для длительного контакта СРЕ со слизистой кишечника. Моделирование описанной ситуации на животных позволило утверждать, что длительное присутствие энтеротоксина на слизистой кишечника способствует всасыванию токсина в кровоток и развитию энтеротоксемии с последующим поражением легких, почек и печени, развитием гиперкалиемии, обусловленной массовым выделением калия и развитием сердечной недостаточности с летальным исходом [46].

Штаммы *CP* типа С, продуцирующие энтеротоксин, способны вызвать развитие некротического энтерита у людей [4, 47], что подтверждается описанием двух тяжелых пищевых отравлений, вызванных энтеротоксигенным штаммом *CP* типа А, которые привели к гибели нескольких относительно молодых и здоровых людей. Эти вспышки произошли в психиатрических диспансерах Оклахомы и регистрировались у пациентов, принимающих психотропные препараты, способствующие образованию «каловой пробки» и, следовательно, снижению степени выраженности диарейного синдрома [4]. Сложившаяся ситуация в кишечнике способствовала длительному контакту между слизистой кишечника и токсинами, что, в конечном итоге, привело к процессу абсорбции СРЕ и микроциркуляции с последующим поражением других органов (печени, почек). Анализ результатов опытов на мышах и крысах с использованием очищенного энтеротокси-

на позволил выдвинуть научную гипотезу о синергидном характере действия СРЕ с бета-токсином при совместном их нахождении в просвете толстой кишки [4, 56], что вполне логично объясняет тяжесть течения и неблагоприятный исход заболевания у пациентов психиатрической клиники. Конечным следствием является то, что некоторые клетки *CP* в настоящее время несут несколько (по меньшей мере до 3) различных токсинных плазмид. При этом установленный сравнительно недавно феномен несовместимости плазмид [56], по-видимому, определяет некоторые ограничения общего репертуара токсинных плазмид, которые могут поддерживаться одной бактерией *CP*. Возможно, лучшим доказательством проблем несовместимости токсинной плазмиды является отсутствие её определенных комбинаций. Например, штаммы *CP*, несущие как йота-токсинные, так и сrb-токсинные плазмиды, никогда не идентифицируются [56]. СРЕ может способствовать в некоторых случаях некротическому энтериту, вызванному штаммами типа С. Некротический энтерит относится к пищевым заболеваниям, которые связаны с низким уровнем трипсина в кишечнике из-за заболевания и/или болезни [1, 4]. В то же время бета-токсин явно необходим для патогенеза некротического энтерита, и штаммы типа С, вызывающие это заболевание, также выделяют СРЕ [1, 3, 4]. Некоторые опыты над животными, использующие мутированный и очищенный токсин, продемонстрировали синергидное действие для СРЕ и бета-токсина [56]. Это позволяет предположить, что, присутствуя вместе с бета-токсином в кишечнике, СРЕ может влиять на течение некротического энтерита.

*CP* поддерживает большое количество генов токсина в различных конъюгативных плазмидах. Эта стратегия обеспечивает огромную пластичность и адаптивность вирулентности микроорганизма. Один из примеров, иллюстрирующих этот феномен, — наличие генов *spb* и *etx* на двух разных плазмидах. Штаммы *CP* типа С, несущие только плазмиду СРВ, вызывают заболевание у хозяев с более низким уровнем трипсина в кишечнике из-за возраста, диеты или заболевания, что позволяет СРВ сохраняться и действовать в кишечнике в течение более длительного периода времени. Напротив, штаммы *CP* типа D, несущие плазмиду ЕТХ, вызывают болезнь у животных с нормальным уровнем протеазы, которая протеолитически активизирует ЕТХ. Штаммы типа В, которые приобрели плазмиды как СРВ, так и ЕТХ, характеризуются универсальностью, способны вызвать заболевание при низких или нормальных уровнях кишечной протеазы [4, 56]. *CP* — не единственный патогенный клостридиальный вид, который использует плазмиды токсинов для вирулентности. Нейротоксины *C. botulinum* и *C. tetani* также могут кодироваться

плазмидой. Недавно было показано, что некоторые плазмиды, кодирующие ботулинический токсин, являются конъюгативными, возможно, с участием усеченного *tcp*-подобного локуса [8]. Поскольку *CP* относится к представителям нормальной флоры и, по-видимому, находится под селективным давлением остальной микробиоты кишечника, этот предполагаемый конъюгативный перенос токсинных плазмид в штаммы *CP*, не продуцирующие токсины, — путь к раскрытию патогенетических механизмов развития *CP*-инфекции ЖКТ.

Заболевания, обусловленные энтеропродуцирующими штаммами *CP* и связанные с непищевым путем передачи, характеризуются более тяжелым и длительным характером течения [1].

Некоторые переносимые плазмидой гены, контролирующие токсины, могут конъюгативно переноситься в другие виды клостридий. И поэтому не исключено, что этот межвидовой перенос плазмиды, несущей, например, ген ITX-подобного бинарного токсина, может повысить степень вирулентности реципиентов, таких как *C. difficile* и *C. spiroforme*. В этой связи логично признать возможное повышение вирулентности и у нетоксигенных штаммов *CP* в процессе межвидовой передачи генов, контролирующих тот или иной токсин (в том числе энтеротоксин) *CP*.

Клональность штаммов *CP* также является важным фактором, влияющим на вирулентность *CP*. Так, способность штаммов Darmbrand образовывать исключительно устойчивые споры, контролируемые хромосомным геном, связана с клональным процессом, произошедшим в хромосоме штаммов *CP*, вызывающих пищевые отравления у населения Германии во время Второй мировой войны [13, 53]. Штаммы птичьего некротического энтерита типа А также относятся к клональной линии *CP*, поскольку клетка патогена содержит, кроме плазмиды, несущей ген *netB*, дополнительный уникальный локус хромосомной патогенности NeLoc2 [1, 57].

К факторам, влияющим на вирулентность энтеротоксинпродуцирующих штаммов *CP*, относят способность гена *sre* индуцировать процесс перестройки плотного соединения клеток хозяина, процессы порообразования патогена и генерирования гидролитических ферментов и выживать в аэробных условиях [1, 58].

Рост *CP* стимулируют сахара, нуклеозиды, аминокислоты, соли и пурины [1]. Наряду с перечисленными веществами, первичные желчные кислоты, включая гликохолат, холат и таурохолат, регистрируемые, как известно, в ЖКТ человека, также действуют как стимуляторы роста на все виды рода *Clostridium*, тогда как вторичные желчные кислоты, такие как дезоксихолат натрия, оказывают ингибирующий эффект на рост микроорганизмов других родов, создавая селективные преимуще-

ства для клостридий, в том числе для *CP*. Наряду с этим короткое время генерации, характерное для клостридий (культивирование 8–12 мин при 43°C и в оптимальной для его роста среде — 12–17 мин при 37°C), на фоне развития глубоких декомпенсированных нарушений микробиоты кишечника определяет процессы активной колонизации возбудителя, формирования спор, их накопления и процессы споруляции с продукцией токсина. Присутствие солей желчных кислот ведет к активации главного регулятора споруляции *Spo0A* [1, 59].

Три сиалидазы, кодируемые генами *nanH*, *nanI* и *nanJ* в *CP*, усиливают действие токсина *CP*, подобно действиям, оказываемым ферментами нейраминидазой или экзосиалидазой (*nanI* и *nanJ*). Эта группа ферментов представляет важные факторы вирулентности во время тканевой инфекции, вызванной *CP*; они катализируют гидролиз концевых сиаловых кислот из гликопротеинов, гликолипидов и полисахаридов клеточных мембран, что способствует прикреплению бактерий к клеткам хозяина. Этот муколитический потенциал позволяет предположить, что *CP* использует кишечную слизь в качестве источника питательных веществ и тем самым усиливает колонизацию кишечной флоры. Исследования *in vitro* также показали, что  $\alpha$ -токсин, связанный с NanI (экзо-альфа-сиалидаза), повышает вирулентность *CP*. Кроме того, было показано, что NanI повышает вирулентность  $\epsilon$ -токсина,  $\beta$ -токсина и CPE [1, 60, 61].

Крупномасштабное геномное исследование 56 штаммов *CP*, выделенных из разных источников (от людей и проб внешней среды), выявило разнообразный пангеном (комплект генов в определенных геномах), включающий только 12,6% основных генов: гены, контролирующие действие  $\alpha$ -токсина,  $\alpha$ -клострипана, коллагеназы, гены, контролирующие порообразование, действие токсина PFO и энтеротоксина. Важно отметить, что преобладание гена *mprF*, устойчивого к аминогликозиду/антидефензину (100% детекции), и генов эффлюксного белка, устойчивого к тетрациклину, *tetA* (обнаружение более 75%), регистрируемые в геномах, подчеркивают потенциальную устойчивость к противомикробным препаратам, связанную с *CP*. Это исследование также показало, что разнообразные генетические вариации могут быть вызваны вставкой профагов в геномах, свободных от CRISPR (единой системы защиты профагов) [62].

Филогенетический анализ 109 изолятов *CP*, выделенных от людей и проб пищевых продуктов, полученных при пищевых отравлениях в Англии и Уэльсе в 2011–2017 гг., свидетельствовал, что все 9 вспышек пищевого отравления были обусловлены определенной группой типов *CP*, продуцирующих энтеротоксин (в 96,3% случаев), кодируемым плазмидным геном *sre*, и около 3% штаммов *CP*,

продуцирующих бета-2-токсин, и токсины F, контролируемых плазмидными генами *pcb2* и *pcf*. Это масштабное геномное исследование вспышек пищевого отравления позволило заключить, что в их основе лежали три основных типа токсинпродуцирующих штаммов *CP*, что подчеркивает уровень их распространенности и этиологической значимости [63]. Полученные результаты важно учитывать при прогнозировании характера течения пищевых отравлений, выборе тактики лечебных и профилактических мероприятий на определенных территориях.

### Заключение

Многие годы проблемы здравоохранения и ветеринарной службы всего мира связаны с чрезвычайно распространённым и патогенным микроорганизмом — *CP*. Благодаря использованию молекулярно-генетических методов и адекватных моделей на животных расширены представления о биологии, генетике и эпидемиологии токсинпродуцирующих *CP* и сформулированы современные представления об их этиопатогенетических и генетических особенностях.

*CP* — анаэробная грамположительная, спорообразующая и токсинпродуцирующая палочка — распространена повсеместно в окружающей среде (в почве, продуктах питания, сточных водах), кишечнике людей, птиц и животных. Она относится к числу актуальных патогенов, является причиной развития гистотоксических инфекций, включая газовую гангрену (клостридиальный мионекроз), и заболеваний, возникающих в кишечнике, не связанных с пищевым фактором передачи (пищевые токсикоинфекции, энтерит, некротический энтерит, энтеротоксемия, спорадическая и антибиотикоассоциированная диарея).

Открытие новых факторов патогенности — токсинов и ферментов — определило разработку новой классификации токсинов и токсинотипов *CP*. Локусы гена *sre* энтеротоксина, кодирующие энтеротоксин штаммов *CP*, выделенных из объектов окружающей среды, как правило, несут ген *sre* на плаزمиде. Локусы *sre* штаммов *CP* типов С, D, E и NetF значительно отличаются от локусов гена *sre* штаммов *CP* типа А, продуцирующих энтеротоксин. Вспышки пищевого отравления *CP* могут быть вызваны не только энтеротоксином, контролируемым хромосомным геном *sre*, но и энтеротоксином, контролируемым плазмидным геном *sre*, ответственным за формирование чрезвычайно термостойких спор, что определяет развитие пищевого отравления с более тяжелым и длительным течением.

Обнаружение в продуктах розничной торговли, сточных водах, фекалиях человека, птиц и животных штаммов *CP*, кодируемых как хромосомными, так и плазмидными генами *sre*, определяет новый взгляд на эпидемиологию заболеваний,

связанных с энтеротоксинпродуцирующими *CP*. В частности, человек может играть роль переносчика и резервуара штаммов *CP*.

Установленная генетическая дивергенция в пангеноме конъюгативных плазмидных генов, связанных с вирулентностью *CP*, предполагает наличие дополнительных, новых генов, в первую очередь ответственных за развитие патологического процесса в кишечнике.

Локусы генов *sre* штаммов *CP* типов С, D, E и F отличаются друг от друга и характеризуются выраженным разнообразием. Так, штаммы *CP* типа С, несущие плазмиду *spb*, вызывают энтерит при низком уровне трипсина в кишечнике, что позволяет возбудителю сохраняться и действовать в кишечнике в течение более длительного периода времени. Напротив, штаммы *CP* типа D, несущие плазмиду *etx*, вызывают болезни у животных с нормальным уровнем протеазы. Штаммы *CP* типа В, которые приобрели плазмиды с генами *spb* и *etx*, обладают универсальностью, вызывая заболевание при низких и нормальных уровнях кишечной протеазы.

Энтеротоксинпродуцирующие штаммы *CP* способны содержать большой пул тесно связанных плазмид. Некоторые клетки *CP* могут вмещать до 3 плазмид, несущих различные гены вирулентности, которые определяют синергидный характер отношений между токсинами. И как альтернатива феномену синергидного характера действия определена проблема несовместимости плазмид, которые могут поддерживаться одной клеткой *CP*.

Конъюгативные плазмиды, несущие ген *sre*, способны переносить свой ген *sre* резидентным штаммам *CP*, тем самым влияя на вирулентные свойства штамма-реципиента.

Диета, различные заболевания, изменения микробиоты кишечника могут снижать активность трипсина в кишечнике — это условия для того, чтобы штамм *CP* с плазмидой, несущей ген *sre*, активно размножился, спорулировал и продуцировал энтеротоксин до уровня, способного вызвать патологический процесс в кишечнике или получить доступ к слизистой оболочке кишечника для проникновения в кровяное русло.

Наличие многих генов токсина *CP* на конъюгативных плаزمиде следует рассматривать как фактор, повышающий вирулентность штаммов за счет переноса плазмидой генов токсина в другие виды клостридий. Например, этот процесс может объяснить присутствие ИТХ-подобных бинарных токсинов в некоторых других патогенных клостридиальных видах, например *C. difficile* и *C. spiroforme*. Присутствие генов *tpel* на конъюгативных плазмиде у *CP* и широкое распространение среди патогенных клостридиальных видов генов, кодирующих большие гликозилирующие токсины, — путь к созданию дополнительных штаммов с уникаль-



ными характеристиками вирулентности. Клональность штаммов *CP* также является важным фактором, способствующим вирулентности возбудителя. Общий геномный фон между хромосомными штаммами типа А и Darmbrand позволяет продуцировать исключительно устойчивые споры, что, в свою очередь, увеличивает вирулентность. К другим факторам, оказывающим влияние на вирулентность энтеротоксинпродуцирующих штаммов *CP* (всех токсинотипов, продуцирующих энтеротоксин) как результат экспрессии гена *spe*, относятся изменения структуры плотного соединения, повышения активности процесса порообразования и устойчивости к кислоте, а также особенность выживать в аэробных условиях и активно колонизировать слизистую кишечника.

Несмотря на достигнутые успехи в решении актуальных проблем *CP*, многие важные вопросы в отношении биологии и генетики, а также патогенеза развития *CP*-ассоциированных заболеваний остаются открытыми. Полагаем, что ответы будут найдены при проведении крупномасштабных геномных исследований с использованием секвенирования изучаемых штаммов.

#### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Kiu R., Hall L.J. An update on the human and animal enteric pathogen *Clostridium perfringens*. *Emerg. Microb. Infect.* 2018; 7(1): 141. <https://doi.org/10.1038/s41426-018-0144-8>
2. Hobbs V.C., Smith M.T., Oakley C.L., Warrack G.H., Cruickshank J.C. *Clostridium welchii* food poisoning. *J. Hyg.* 1953; 51: 75–101. doi: 10.1017/S0022172400015515
3. McClane B.A., Uzal F.A., Miyakawa M.F., Lysterly D., Wilkins T.D. The enterotoxic clostridia. In: Dworkin M., Falkow S., Rosenberg E., Schleifer H., Stackebrandt E., eds. *The Prokaryotes*. New York: Springer NY Press; 2006: 688–752.
4. Freedman J.C., Shrestha A. *Clostridium perfringens* enterotoxin: action, genetics, and translational application. *Toxins (Basel)*. 2016; 8(3): 73. <https://doi.org/10.3390/toxins8030073>
5. Глотова Т.И., Терентьева Т.Е., Глотов А.Г. Возбудители и возрастная восприимчивость крупного рогатого скота к клостридиозам. *Сибирский вестник сельскохозяйственной науки*. 2017; 47(1): 90–6.
6. Терентьева Т.Е., Глотов А.Г., Глотова Т.И., Котенева С.В. Видовой спектр бактерий рода *Clostridium*, выделенных от крупного рогатого скота на молочных комплексах. *Российский ветеринарный журнал. Сельскохозяйственные животные*. 2016; (1): 5–9.
7. Мардер В., Капустин А.В., Щербаков П., Шилова Е. Проблема клостридиозов в молочном животноводстве. *БИО*. 2016; (5): 34–8.
8. Rood J.I., Adams V., Lacey J., Lyras D., McClane B.A., Melville S.B., et al. Expansion of the *Clostridium perfringens* toxin-based typing scheme. *Anaerobe*. 2018; 53: 5–10. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2018.04.011>
9. Yonogi S., Matsuda S., Kawai T., Yoda T., Harada T., Kumeda Y., et al. BEC, a novel enterotoxin of *Clostridium perfringens* found in human clinical isolates from acute gastroenteritis outbreaks. *Infect. Immun.* 2014; 82(6): 2390–9. <https://doi.org/10.1128/iai.01759-14>
10. Titball R.W., Naylor C.E., Basak A.K. The *Clostridium perfringens* alpha-toxin. *Anaerobe*. 1999; 5(2): 51–64. <https://doi.org/10.1006/anae.1999.0191>
11. Sakurai J., Nagahama M., Oda M. *Clostridium perfringens* alpha-toxin: characterization and mode of action. *J. Biochem. (Tokyo)*. 2004; 136(5): 569–74. <https://doi.org/10.1093/jb/mvh161>
12. Rossjohn J., Polekhina G., Feil S.C., Morton C.J., Tweten R.K., Parker M.W. Structures of perfringolysin O suggest a pathway for activation of cholesterol-dependent cytolysins. *J. Mol. Biol.* 2007; 367(5): 1227–36. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2007.01.042>
13. Ma M., Li J., McClane B.A. Genotypic and phenotypic characterization of *Clostridium perfringens* isolates from Darmbrand cases in post-World War II Germany. *Infect. Immun.* 2012; 80(12): 4354–63. <https://doi.org/10.1128/iai.00818-12>
14. Bryant A.E., Chen R.Y., Nagata Y., Wang Y., Lee C.H., Finegold S., et al. Clostridial gas gangrene. I. Cellular and molecular mechanisms of microvascular dysfunction induced by exotoxins of *Clostridium perfringens*. *J. Infect. Dis.* 2000; 182(3): 799–807. <https://doi.org/10.1086/315756>
15. Hunter S.E.C., Brown J.E., Oynston P.C.F., Sakurai J., Titball R.W. Molecular genetic analysis of beta-toxin of *Clostridium perfringens* reveals sequence homology with alpha-toxin, gamma-toxin, and leukocidin of *Staphylococcus aureus*. *Infect. Immun.* 1993; 61: 3958–65. <https://doi.org/10.1128/iai.61.9.3958-3965.1993>
16. Macias Rioseco M., Beingsesser J., Uzal F.A. Freezing or adding trypsin inhibitor to equine intestinal contents extends the lifespan of *Clostridium perfringens* beta-toxin for diagnostic purposes. *Anaerobe*. 2012; 18(3): 357–60. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2012.03.003>
17. Sakurai J., Duncan C.L. Some properties of the beta-toxin produced by *Clostridium perfringens* type C. *Infect. Immun.* 1978; 21(2): 678–80. <https://doi.org/10.1128/iai.21.2.678-680.1978>
18. Shatursky O., Bayles R., Rogers M., Jost B.H., Songer J.G., Tweten R.K. *Clostridium perfringens* beta-toxin forms potential-dependent, cation-selective channels in lipid bilayers. *Infect. Immun.* 2000; 68(10): 5546–51. <https://doi.org/10.1128/iai.68.10.5546-5551.2000>
19. Gibert M., Jolivet-Reynaud C., Popoff M.R. Beta2 toxin, a novel toxin produced by *Clostridium perfringens*. *Gene*. 1997; 203(1): 65–73. [https://doi.org/10.1016/s0378-1119\(97\)00493-9](https://doi.org/10.1016/s0378-1119(97)00493-9)
20. Popoff M.R. Epsilon toxin: a fascinating pore-forming toxin. *FEBS J.* 2011; 278(23): 4602–15. <https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2011.08145.x>
21. Bokori-Brown M., Savva C.G., Fernandes da Costa S.P., Naylor C.E., Basak A.K., Titball R.W. Molecular basis of toxicity of *Clostridium perfringens* epsilon toxin. *FEBS J.* 2011; 278(23): 4589–601. <https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2011.08140.x>
22. Minami J., Katayama S., Matsushita O., Matsushita C., Okabe A. Lambda-toxin of *Clostridium perfringens* activates the precursor of epsilon-toxin by releasing its N- and C-terminal peptides. *Microbiol. Immunol.* 1997; 41(7): 527–35. <https://doi.org/10.1111/j.1348-0421.1997.tb01888.x>
23. Miyata S., Matsushita O., Minami J., Katayama S., Shimamoto S., Okabe A. Cleavage of a C-terminal peptide is essential for heptamerization of *Clostridium perfringens* epsilon-toxin in the synaptosomal membrane. *J. Biol. Chem.* 2001; 276(17): 13778–83. <https://doi.org/10.1074/jbc.m011527200>
24. Robertson S.L., Li J., Uzal F.A., McClane B.A. Evidence for a prepore stage in the action of *Clostridium perfringens* epsilon toxin. *PLoS One*. 2011; 6(7): e22053. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0022053>
25. Nestorovich E.M., Karginov V.A., Bezrukov S.M. Polymer partitioning and ion selectivity suggest asymmetrical shape for the membrane pore formed by epsilon toxin. *Biophys. J.* 2010; 99(3): 782–9. <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2010.05.014>
26. Sakurai J., Nagahama M., Oda M., Tsuge H., Kobayashi K. *Clostridium perfringens* iota-toxin: structure and function. *Toxins (Basel)*. 2009; 1(2): 208–28. <https://doi.org/10.3390/toxins1020208>

27. Stiles B.G., Wigelsworth D.J., Popoff M.R., Barth H. Clostridial binary toxins: iota and C2 family portraits. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2011; 1: 11. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2011.00011>
28. Barth H., Stiles B.G. Binary actin-ADP-ribosylating toxins and their use as molecular Trojan horses for drug delivery into eukaryotic cells. *Curr. Med. Chem.* 2008; 15(5): 459–69. <https://doi.org/10.2174/092986708783503195>
29. Manich M., Knapp O., Gibert M., Maier E., Jolivet-Reynaud C., Geny B. Clostridium perfringens delta toxin is sequence related to beta toxin, NetB, and Staphylococcus pore-forming toxins, but shows functional differences. *PLoS One.* 2008; 3(11): e3764. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0003764>
30. Abildgaard L., Sondergaard T.E., Engberg R.M., Schramm A., Hojberg O. In vitro production of necrotic enteritis toxin B, NetB, by netB-positive and netB-negative Clostridium perfringens originating from healthy and diseased broiler chickens. *Vet. Microbiol.* 2010; 144(1-2): 231–5. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2009.12.036>
31. Yan X., Porter C.J., Hardy S.P., Steer D., Smith A.I., Quinsey N.S., et al. Structural and functional analysis of the pore-forming toxin NetB from Clostridium perfringens. *mBio.* 2013; 4(1): e00019–13. <https://doi.org/10.1128/mbio.00019-13>
32. Keyburn A.L., Bannam T.L., Moore R.J., Rood J.I. NetB, a pore-forming toxin from necrotic enteritis strains of Clostridium perfringens. *Toxins (Basel).* 2010; 2(7): 1913–27. <https://doi.org/10.3390/toxins2071913>
33. Engstrom B.E., Johansson A., Aspan A., Kaldhusdal M. Genetic relatedness and netB prevalence among environmental Clostridium perfringens strains associated with a broiler flock affected by mild necrotic enteritis. *Vet. Microbiol.* 2012; 159(1-2): 260–4. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2012.03.024>
34. Paredes-Sabja D., Sarker N., Sarker M.R. Clostridium perfringens tpeL is expressed during sporulation. *Microb. Pathog.* 2011; 51(5): 384–8. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2011.05.006>
35. Guttenberg G., Hornei S., Jank T., Schwan C., Lu W., Einsle O., et al. Molecular characteristics of Clostridium perfringens TpeL toxin and consequences of mono-O-GlcNAcylation of Ras in living cells. *J. Biol. Chem.* 2012; 287(30): 24929–40. <https://doi.org/10.1074/jbc.m112.347773>
36. Nagahama M., Ohkubo A., Oda M., Kobayashi K., Amimoto K., Miyamoto K., et al. Clostridium perfringens TpeL glycosylates the Rac and Ras subfamily proteins. *Infect. Immun.* 2011; 79(2): 905–10. <https://doi.org/10.1128/iai.01019-10>
37. Coursodon C.F., Glock R.D., Moore K.L., Cooper K.K., Songer J.G. TpeL-producing strains of Clostridium perfringens type A are highly virulent for broiler chicks. *Anaerobe.* 2012; 18(1): 117–21. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2011.10.001>
38. Li J., Sayeed S., Robertson S., Chen J., McClane B.A. Sialidases affect the host cell adherence and epsilon toxin-induced cytotoxicity of Clostridium perfringens type D strain CN3718. *PLoS Pathog.* 2011; 7(12): e1002429i. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1002429>
39. Chakrabarti G., McClane B.A. The importance of calcium influx, calpain, and calmodulin for the activation of Caco-2 cell death pathways by Clostridium perfringens enterotoxin. *Cell. Microbiol.* 2005; 7(1): 129–46. <https://doi.org/10.1111/j.1462-5822.2004.00442.x>
40. McClane B.A., Robertson S.L., Li J. Clostridium perfringens. In: Doyle M.P., Buchanan R.L., eds. *Food Microbiology: Fundamentals and Frontiers*. Washington: ASM Press; 2013: 465–89.
41. Scallan E., Hoekstra R.M., Angulo F.J., Tauxe R.V., Widdowson M., Roy S., et al. Foodborne illness acquired in the United States — major pathogens. *Emerg. Infect. Dis.* 2011; 17(1): 7–15. <https://doi.org/10.3201/eid1701.p11101>
42. Hoffmann S., Batz M.B., Morris J.G. Annual cost of illness and quality-adjusted life year losses in the United States due to 14 foodborne pathogens. *J. Food Prot.* 2012; 75(7): 1292–302. <https://doi.org/10.4315/0362-028x.jfp-11-417>
43. Li J., Paredes-Sabja D., Sarker M.R., McClane B.A. Further characterization of Clostridium perfringens small acid soluble protein-4 (Ssp4) properties and expression. *PLoS One.* 2009; 4(7): e6249. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0006249>
44. Li J., McClane B.A. Evaluating the involvement of alternative sigma factors SigF and SigG in Clostridium perfringens sporulation and enterotoxin synthesis. *Infect. Immun.* 2010; 78(10): 4286–93. <https://doi.org/10.1128/iai.00528-10>
45. Smithee L., McClane B., Distefano R.F., Uzal F., Songer J.G., Mallonee S., et al. Fatal necrotizing colitis following a foodborne outbreak of enterotoxigenic Clostridium perfringens type A infection. *Clin. Infect. Dis.* 2005; 40(10): E78–83. <https://doi.org/10.1086/429829>
46. Garcia J.P., Li J., Shrestha A., Freedman J.C., Beingesser J., McClane B.A., et al. Clostridium perfringens type A enterotoxin damages the rabbit colon. *Infect. Immun.* 2014; 82(6): 2211–8.
47. Centers for Disease Control and prevention. Fatal foodborne Clostridium perfringens illness at a state psychiatric hospital—Louisiana, 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2012; 61(32): 605–8.
48. Lindstrom M., Heikinheimo A., Korkeala H. Novel insights into the epidemiology of Clostridium perfringens type A food poisoning. *Food Microbiol.* 2011; 28(2): 192–8. <https://doi.org/10.1016/j.fm.2010.03.020>
49. Heikinheimo A., Lindstrom M., Granum P.E., Korkeala H. Humans as reservoir for enterotoxin gene-carrying Clostridium perfringens type A. *Emerg. Infect. Dis.* 2006; 12(11): 1724–9. <https://doi.org/10.3201/eid1211.060478>
50. Modi N., Wilcox M.H. Evidence for antibiotic induced Clostridium perfringens diarrhoea. *J. Clin. Pathol.* 2001; 54(10): 748–51. <https://doi.org/10.1136/jcp.54.10.748>
51. Carman R.J. Clostridium perfringens in spontaneous and antibiotic-associated diarrhoea of man and other animals. *Rev. Med. Microbiol.* 1997; 8(Suppl. 1): S43–5.
52. Machida Y. An outbreak of enterocolitis due to Clostridium perfringens in a hospital for the severely disabled. *Kansenshogaku Zasshi.* 1989; 63(4): 4106–6. <https://doi.org/10.11150/kansenshogakuzasshi1970.63.410> (in Japanese)
53. Hansen K. *Darmbrand — Enteritis Necroticans*. Stuttgart: George Thieme; 1949.
54. Murrell T.G., Roth L., Egerton J., Samels J., Walker P.D. Pig-Bel: enteritis necroticans. A study in diagnosis and management. *Lancet.* 1966; 1(7431): 217–22. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(66\)90048-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(66)90048-1)
55. Wisniewski J.A., Rood J.I. The Tcp conjugation system of Clostridium perfringens. *Plasmid.* 2017; 91: 28–36. <https://doi.org/10.1016/j.plasmid.2017.03.001>
56. Li J., Adams B., Bannam T., Mijimoto K., et al. Toxin plasmids of Clostridium perfringens. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2013; 77(2): 208–233. <https://doi.org/10.1128/MMBR.00062-12>
57. Kiu R., Brown J., Bedwell H., Leclairel C., et al. Genomic analysis on broiler-associated Clostridium perfringens strains and exploratory caecal microbiome investigation reveals key factors linked to poultry necrotic enteritis. *Animal Microbiome.* 2019;(1):12. <https://doi.org/10.1186/s42523-019-0015-1>
58. Li J., Freedman J.C., Evans D.R., McClane B.A. CodY promotes sporulation and enterotoxin production by Clostridium perfringens type A strain SM101. *Infect. Immun.* 2017; 85(3): e00855-16. <https://doi.org/10.1128/iai.00855-16>
59. Gilbert R.J. Cholesterol-dependent cytolysins. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2010; 677: 56–66. [https://doi.org/10.1007/978-1-4419-6327-7\\_5](https://doi.org/10.1007/978-1-4419-6327-7_5)

ОБЗОРЫ

60. Llanco L.A., Nakano V., Avila-Campos M.J. Sialidase production and genetic diversity in *Clostridium perfringens* type A isolated from chicken with necrotic enteritis in Brazil. *Curr. Microbiol.* 2015; 70(3): 330–7. <https://doi.org/10.1007/s00284-014-0722-5>
61. Li J., McClane B.A. NanI sialidase can support the growth and survival of *Clostridium perfringens* strain F4969 using sialylated host macromolecules (Mucin) or Caco-2 cells. *Infect. Immun.* 2018; 86(2): e00547-17. <https://doi.org/10.1128/iai.00547-17>
62. Kiu R., Caim S., Alexander S., Pachori P., Hall L.J. Probing genomic aspects of the multi-host pathogen *Clostridium perfringens* reveals significant pangenome diversity, and a diverse array of virulence factors. *Front. Microbiol.* 2017; 8: 2485. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.02485>
63. Kiu R., Caim S., Painset A., Pickard D., Swift C., Dougan G., et al. Phylogenomic analysis of gastroenteritis-associated *Clostridium perfringens* in England and Wales over a 7-year period indicates distribution of clonal toxigenic strains in multiple outbreaks and extensive involvement of enterotoxin-encoding (CPE) plasmids. *Microb. Genom.* 2019; 5(10): e000297. <https://doi.org/10.1099/mgen.0.000297>
- REFERENCES
1. Kiu R., Hall L.J. An update on the human and animal enteric pathogen *Clostridium perfringens*. *Emerg. Microb. Infect.* 2018; 7(1): 141. <https://doi.org/10.1038/s41426-018-0144-8>
2. Hobbs B.C., Smith M.T., Oakley C.L., Warrack G.H., Cruickshank J.C. Clostridium welchii food poisoning. *J. Hyg.* 1953; 51: 75–101. doi: 10.1017/S0022172400015515
3. McClane B.A., Uzal F.A., Miyakawa M.F., Lyerly D., Wilkins T.D. The enterotoxic clostridia. In: Dworkin M., Falkow S., Rosenberg E., Schleifer H., Stackebrandt E., eds. *The Prokaryotes*. New York: Springer NY Press; 2006: 688–752.
4. Freedman J.C., Shrestha A. *Clostridium perfringens* enterotoxin: action, genetics, and translational application. *Toxins (Basel)*. 2016; 8(3): 73. <https://doi.org/10.3390/toxins8030073>
5. Glotova T.I., Terent'eva T.E., Glotov A.G. Pathogens and age susceptibility of cattle to clostridiosis. *Sibirskiy vestnik sel'skokhozyaystvennoy nauki*. 2017; 47(1): 90–6. (in Russian)
6. Terent'eva T.E., Glotov A.G., Glotova T.I., Koteneva S.V. Species spectrum of bacteria of genus clostridium isolated from cattle on dig dairy farms. *Rossiyskiy veterinarnyy zhurnal. Sel'skokhozyaystvennye zhivotnye*. 2016; (1): 5–9. (in Russian)
7. Marder V., Kapustin A.V., Shcherbakov P., Shilova E. The problem of clostridiosis in dairy farming. *BIO*. 2016; (5): 34–8. (in Russian)
8. Rood J.I., Adams V., Lacey J., Lyras D., McClane B.A., Melville S.B., et al. Expansion of the *Clostridium perfringens* toxin-based typing scheme. *Anaerobe*. 2018; 53: 5–10. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2018.04.011>
9. Yonogi S., Matsuda S., Kawai T., Yoda T., Harada T., Kumeda Y., et al. BEC, a novel enterotoxin of *Clostridium perfringens* found in human clinical isolates from acute gastroenteritis outbreaks. *Infect. Immun.* 2014; 82(6): 2390–9. <https://doi.org/10.1128/iai.01759-14>
10. Titball R.W., Naylor C.E., Basak A.K. The *Clostridium perfringens* alpha-toxin. *Anaerobe*. 1999; 5(2): 51–64. <https://doi.org/10.1006/anae.1999.0191>
11. Sakurai J., Nagahama M., Oda M. *Clostridium perfringens* alpha-toxin: characterization and mode of action. *J. Biochem. (Tokyo)*. 2004; 136(5): 569–74. <https://doi.org/10.1093/jb/mvh161>
12. Rossjohn J., Polekhina G., Feil S.C., Morton C.J., Tweten R.K., Parker M.W. Structures of perfringolysin O suggest a pathway for activation of cholesterol-dependent cytolysins. *J. Mol. Biol.* 2007; 367(5): 1227–36. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2007.01.042>
13. Ma M., Li J., McClane B.A. Genotypic and phenotypic characterization of *Clostridium perfringens* isolates from Darmbrand cases in post-World War II Germany. *Infect. Immun.* 2012; 80(12): 4354–63. <https://doi.org/10.1128/iai.00818-12>
14. Bryant A.E., Chen R.Y., Nagata Y., Wang Y., Lee C.H., Finegold S., et al. Clostridial gas gangrene. I. Cellular and molecular mechanisms of microvascular dysfunction induced by exotoxins of *Clostridium perfringens*. *J. Infect. Dis.* 2000; 182(3): 799–807. <https://doi.org/10.1086/315756>
15. Hunter S.E.C., Brown J.E., Oynston P.C.F., Sakurai J., Titball R.W. Molecular genetic analysis of beta-toxin of *Clostridium perfringens* reveals sequence homology with alpha-toxin, gamma-toxin, and leukocidin of Staphylococcus aureus. *Infect. Immun.* 1993; 61: 3958–65. <https://doi.org/10.1128/iai.61.9.3958-3965.1993>
16. Macias Rioseco M., Beingesser J., Uzal F.A. Freezing or adding trypsin inhibitor to equine intestinal contents extends the lifespan of *Clostridium perfringens* beta-toxin for diagnostic purposes. *Anaerobe*. 2012; 18(3): 357–60. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2012.03.003>
17. Sakurai J., Duncan C.L. Some properties of the beta-toxin produced by *Clostridium perfringens* type C. *Infect. Immun.* 1978; 21(2): 678–80. <https://doi.org/10.1128/iai.21.2.678-680.1978>
18. Shatursky O., Bayles R., Rogers M., Jost B.H., Songer J.G., Tweten R.K. *Clostridium perfringens* beta-toxin forms potential-dependent, cation-selective channels in lipid bilayers. *Infect. Immun.* 2000; 68(10): 5546–51. <https://doi.org/10.1128/iai.68.10.5546-5551.2000>
19. Gibert M., Jolivet-Reynaud C., Popoff M.R. Beta2 toxin, a novel toxin produced by *Clostridium perfringens*. *Gene*. 1997; 203(1): 65–73. [https://doi.org/10.1016/s0378-1119\(97\)00493-9](https://doi.org/10.1016/s0378-1119(97)00493-9)
20. Popoff M.R. Epsilon toxin: a fascinating pore-forming toxin. *FEBS J.* 2011; 278(23): 4602–15. <https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2011.08145.x>
21. Bokori-Brown M., Savva C.G., Fernandes da Costa S.P., Naylor C.E., Basak A.K., Titball R.W. Molecular basis of toxicity of *Clostridium perfringens* epsilon toxin. *FEBS J.* 2011; 278(23): 4589–601. <https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2011.08140.x>
22. Minami J., Katayama S., Matsushita O., Matsushita C., Okabe A. Lambda-toxin of *Clostridium perfringens* activates the precursor of epsilon-toxin by releasing its N- and C-terminal peptides. *Microbiol. Immunol.* 1997; 41(7): 527–35. <https://doi.org/10.1111/j.1348-0421.1997.tb01888.x>
23. Miyata S., Matsushita O., Minami J., Katayama S., Shimamoto S., Okabe A. Cleavage of a C-terminal peptide is essential for heptamerization of *Clostridium perfringens* epsilon-toxin in the synaptosomal membrane. *J. Biol. Chem.* 2001; 276(17): 13778–83. <https://doi.org/10.1074/jbc.m011527200>
24. Robertson S.L., Li J., Uzal F.A., McClane B.A. Evidence for a prepore stage in the action of *Clostridium perfringens* epsilon toxin. *PLoS One*. 2011; 6(7): e22053. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0022053>
25. Nestorovich E.M., Karginov V.A., Bezrukov S.M. Polymer partitioning and ion selectivity suggest asymmetrical shape for the membrane pore formed by epsilon toxin. *Biophys. J.* 2010; 99(3): 782–9. <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2010.05.014>
26. Sakurai J., Nagahama M., Oda M., Tsuge H., Kobayashi K. *Clostridium perfringens* iota-toxin: structure and function. *Toxins (Basel)*. 2009; 1(2): 208–28. <https://doi.org/10.3390/toxins1020208>
27. Stiles B.G., Wigelsworth D.J., Popoff M.R., Barth H. Clostridial binary toxins: iota and C2 family portraits. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2011; 1: 11. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2011.00011>
28. Barth H., Stiles B.G. Binary actin-ADP-ribosylating toxins and their use as molecular Trojan horses for drug delivery into eukaryotic cells. *Curr. Med. Chem.* 2008; 15(5): 459–69. <https://doi.org/10.2174/092986708783503195>
29. Manich M., Knapp O., Gibert M., Maier E., Jolivet-Reynaud C., Geny B. *Clostridium perfringens* delta toxin is sequence related to beta toxin, NetB, and Staphylococcus pore-forming to-

- xins, but shows functional differences. *PLoS One*. 2008; 3(11): e3764. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0003764>
30. Abildgaard L., Sondergaard T.E., Engberg R.M., Schramm A., Hojberg O. In vitro production of necrotic enteritis toxin B, NetB, by netB-positive and netB-negative *Clostridium perfringens* originating from healthy and diseased broiler chickens. *Vet. Microbiol.* 2010; 144(1-2): 231–5. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2009.12.036>
  31. Yan X., Porter C.J., Hardy S.P., Steer D., Smith A.I., Quinsey N.S., et al. Structural and functional analysis of the pore-forming toxin NetB from *Clostridium perfringens*. *mBio*. 2013; 4(1): e00019–13. <https://doi.org/10.1128/mbio.00019-13>
  32. Keyburn A.L., Bannam T.L., Moore R.J., Rood J.I. NetB, a pore-forming toxin from necrotic enteritis strains of *Clostridium perfringens*. *Toxins (Basel)*. 2010; 2(7): 1913–27. <https://doi.org/10.3390/toxins2071913>
  33. Engstrom B.E., Johansson A., Aspan A., Kaldhusdal M. Genetic relatedness and netB prevalence among environmental *Clostridium perfringens* strains associated with a broiler flock affected by mild necrotic enteritis. *Vet. Microbiol.* 2012; 159(1-2): 260–4. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2012.03.024>
  34. Paredes-Sabja D., Sarker N., Sarker M.R. *Clostridium perfringens* tpeL is expressed during sporulation. *Microb. Pathog.* 2011; 51(5): 384–8. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2011.05.006>
  35. Guttenberg G., Hornei S., Jank T., Schwan C., Lu W., Einsle O., et al. Molecular characteristics of *Clostridium perfringens* TpeL toxin and consequences of mono-O-GlcNAcylation of Ras in living cells. *J. Biol. Chem.* 2012; 287(30): 24929–40. <https://doi.org/10.1074/jbc.m112.347773>
  36. Nagahama M., Ohkubo A., Oda M., Kobayashi K., Amimoto K., Miyamoto K., et al. *Clostridium perfringens* TpeL glycosylates the Rac and Ras subfamily proteins. *Infect. Immun.* 2011; 79(2): 905–10. <https://doi.org/10.1128/iai.01019-10>
  37. Coursodon C.F., Glock R.D., Moore K.L., Cooper K.K., Songer J.G. TpeL-producing strains of *Clostridium perfringens* type A are highly virulent for broiler chicks. *Anaerobe*. 2012; 18(1): 117–21. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2011.10.001>
  38. Li J., Sayeed S., Robertson S., Chen J., McClane B.A. Sialidases affect the host cell adherence and epsilon toxin-induced cytotoxicity of *Clostridium perfringens* type D train CN3718. *PLoS Pathog.* 2011; 7(12): e1002429. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1002429>
  39. Chakrabarti G., McClane B.A. The importance of calcium influx, calpain, and calmodulin for the activation of Caco-2 cell death pathways by *Clostridium perfringens* enterotoxin. *Cell. Microbiol.* 2005; 7(1): 129–46. <https://doi.org/10.1111/j.1462-5822.2004.00442.x>
  40. McClane B.A., Robertson S.L., Li J. *Clostridium perfringens*. In: Doyle M.P., Buchanan R.L., eds. *Food Microbiology: Fundamentals and Frontiers*. Washington: ASM Press; 2013: 465–89.
  41. Scallan E., Hoekstra R.M., Angulo F.J., Tauxe R.V., Widdowson M., Roy S., et al. Foodborne illness acquired in the United States – major pathogens. *Emerg. Infect. Dis.* 2011; 17(1): 7–15. <https://doi.org/10.3201/eid1701.p11101>
  42. Hoffmann S., Batz M.B., Morris J.G. Annual cost of illness and quality-adjusted life year losses in the United States due to 14 foodborne pathogens. *J. Food Prot.* 2012; 75(7): 1292–302. <https://doi.org/10.4315/0362-028x.jfp-11-417>
  43. Li J., Paredes-Sabja D., Sarker M.R., McClane B.A. Further characterization of *Clostridium perfringens* small acid soluble protein-4 (Ssp4) properties and expression. *PLoS One*. 2009; 4(7): e6249. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0006249>
  44. Li J., McClane B.A. Evaluating the involvement of alternative sigma factors SigF and SigG in *Clostridium perfringens* sporulation and enterotoxin synthesis. *Infect. Immun.* 2010; 78(10): 4286–93. <https://doi.org/10.1128/iai.00528-10>
  45. Smithee L., McClane B., Distefano R.F., Uzal F., Songer J.G., Mallonee S., et al. Fatal necrotizing colitis following a foodborne outbreak of enterotoxigenic *Clostridium perfringens* type A infection. *Clin. Infect. Dis.* 2005; 40(10): E78–83. <https://doi.org/10.1086/429829>
  46. Garcia J.P., Li J., Shrestha A., Freedman J.C., Beingesser J., McClane B.A., et al. *Clostridium perfringens* type A enterotoxin damages the rabbit colon. *Infect. Immun.* 2014; 82(6): 2211–8.
  47. Centers for Disease Control and Prevention. Fatal foodborne *Clostridium perfringens* illness at a state psychiatric hospital—Louisiana, 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2012; 61(32): 605–8.
  48. Lindstrom M., Heikinheimo A., Korkeala H. Novel insights into the epidemiology of *Clostridium perfringens* type A food poisoning. *Food Microbiol.* 2011; 28(2): 192–8. <https://doi.org/10.1016/j.fm.2010.03.020>
  49. Heikinheimo A., Lindstrom M., Granum P.E., Korkeala H. Humans as reservoir for enterotoxin gene-carrying *Clostridium perfringens* type A. *Emerg. Infect. Dis.* 2006; 12(11): 1724–9. <https://doi.org/10.3201/eid1211.060478>
  50. Modi N., Wilcox M.H. Evidence for antibiotic induced *Clostridium perfringens* diarrhoea. *J. Clin. Pathol.* 2001; 54(10): 748–51. <https://doi.org/10.1136/jcp.54.10.748>
  51. Carman R.J. *Clostridium perfringens* in spontaneous and antibiotic-associated diarrhoea of man and other animals. *Rev. Med. Microbiol.* 1997; 8(Suppl. 1): S43–5.
  52. Machida Y. An outbreak of enterocolitis due to *Clostridium perfringens* in a hospital for the severely disabled. *Kansenshogaku Zasshi*. 1989; 63(4): 4106–6. (in Japanese) <https://doi.org/10.11150/kansenshogakuzasshi1970.63.410>
  53. Hansen K. *Darmbrand – Enteritis Necroticans*. Stuttgart: Georg Thieme; 1949.
  54. Murrell T.G., Roth L., Egerton J., Samels J., Walker P.D. Pig-Bel: enteritis necroticans. A study in diagnosis and management. *Lancet*. 1966; 1(7431): 217–22. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(66\)90048-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(66)90048-1)
  55. Wisniewski J.A., Rood J.I. The Tcp conjugation system of *Clostridium perfringens*. *Plasmid*. 2017; 91: 28–36. <https://doi.org/10.1016/j.plasmid.2017.03.001>
  56. Li J., Adams B., Bannam T., Miyamoto K., et al. Toxin plasmids of *Clostridium perfringens*. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2013; 77(2): 208–233. <https://doi.org/10.1128/MMBR.00062-12>
  57. Kiu R., Brown J., Bedwell H., Leclairel C., et al. Genomic analysis on broiler-associated *Clostridium perfringens* strains and exploratory caecal microbiome investigation reveals key factors linked to poultry necrotic enteritis. *Animal Microbiome*. 2019;(1):12. <https://doi.org/10.1186/s42523-019-0015-1>
  58. Li J., Freedman J.C., Evans D.R., McClane B.A. CodY promotes sporulation and enterotoxin production by *Clostridium perfringens* type A strain SM101. *Infect. Immun.* 2017; 85(3): e00855-16. <https://doi.org/10.1128/iai.00855-16>
  59. Gilbert R.J. Cholesterol-dependent cytolysins. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2010; 677: 56–66. [https://doi.org/10.1007/978-1-4419-6327-7\\_5](https://doi.org/10.1007/978-1-4419-6327-7_5)
  60. Llanco LA., Nakano V., Avila-Campos M.J. Sialidase production and genetic diversity in *Clostridium perfringens* type A isolated from chicken with necrotic enteritis in Brazil. *Curr. Microbiol.* 2015; 70(3): 330–7. <https://doi.org/10.1007/s00284-014-0722-5>
  61. Li J., McClane B.A. NanI sialidase can support the growth and survival of *Clostridium perfringens* strain F4969 using sialylated host macromolecules (Mucin) or Caco-2 cells. *Infect. Immun.* 2018; 86(2):e00547-17. <https://doi.org/10.1128/iai.00547-17>
  62. Kiu R., Caim S., Alexander S., Pachori P., Hall L.J. Probing genomic aspects of the multi-host pathogen *Clostridium perfringens* reveals significant pangenome diversity, and a diverse array of virulence factors. *Front. Microbiol.* 2017; 8: 2485. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.02485>

63. Kiu R., Caim S., Painset A., Pickard D., Swift C., Dougan G., et al. Phylogenomic analysis of gastroenteritis-associated *Clostridium perfringens* in England and Wales over a 7-year period indicates distribution of clonal toxigenic strains in multiple

outbreaks and extensive involvement of enterotoxin-encoding (CPE) plasmids. *Microb. Genom.* 2019; 5(10): e000297. <https://doi.org/10.1099/mgen.0.000297>

#### Информация об авторах

**Лобзин Юрий Владимирович** — д.м.н., проф., акад. РАН, директор ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-6934-2223>.

**Кветная Ася Степановна**<sup>✉</sup> — д.м.н., проф., в.н.с. отдела медицинской микробиологии и молекулярной микробиологии ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия, [asya41@mail.ru](mailto:asya41@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-8939-2973>.

**Скрипченко Наталья Викторовна** — д.м.н., проф., зам. директора по научной работе ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия, <http://orcid.org/0000-0001-8927-3176>.

**Железова Людмила Ильинична** — к.м.н., с.н.с. отдела медицинской микробиологии и молекулярной микробиологии ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-8071-3243>.

**Участие авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Статья поступила в редакцию 29.04.2020;  
принята к публикации 10.12.2020; опубликована 25.02.2021.

#### Information about the authors

**Yuri V. Lobzin** — D. Sci. (Med.), Prof., Full Member of RAS, director, Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-6934-2223>.

**Asya S. Kvetnaya**<sup>✉</sup> — D. Sci. (Med.), Prof., leading researcher, Department of medical microbiology and molecular microbiology, Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint Petersburg, Russia, [asya41@mail.ru](mailto:asya41@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-8939-2973>.

**Natalya V. Skripchenko** — D. Sci. (Med.), Prof., deputy director for science, Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint Petersburg, Russia, <http://orcid.org/0000-0001-8927-3176>.

**Lyudmila I. Zhelezova** — PhD (Med.), senior researcher, Department of medical microbiology and molecular microbiology, Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-8071-3243>.

**Author contribution.** All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published.

**Conflict of interest.** The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

The article was submitted 29.04.2020;  
accepted for publication 10.12.2020; published 25.02.2021.