

АКТУАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ ПАТОГЕННОСТИ ВИРУСНЫХ И БАКТЕРИАЛЬНЫХ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ БОЛЕЗНЕЙ МОЛОДНЯКА КРУПНОГО РОГАТОГО СКОТА

¹В.С. Бряднов, ^{1,2}Н.Н. Шкиль

¹ФГБОУ ВО Новосибирский государственный аграрный университет, Новосибирск, Россия

²Сибирский федеральный научный центр агробиотехнологий РАН, Новосибирская обл., п. Краснообск, Россия

E-mail: nicola07@mail.ru

Для цитирования: Бряднов В.С., Шкиль Н.Н. Актуальные факторы патогенности вирусных и бактериальных возбудителей болезней молодняка крупного рогатого скота // Вестник НГАУ (Новосибирский государственный аграрный университет). – 2024. – № 4(73). – С. 158–167. – DOI: 10.31677/2072-6724-2024-73-4-158-167.

Ключевые слова: патогенность микроорганизма, коронавирус, ротавирус, калицивирус, торовирус, норовирус крупного рогатого скота.

Реферат. Инфекционные патологии животных остаются основной проблемой на пути высокой продуктивности, сохранности и, как следствие, продуктивного долголетия животных, что определяет в конечном итоге рентабельность сельскохозяйственного промышленного производства продуктов животного происхождения. Возможность развития патологий обуславливают специфические вещества преимущественно органического происхождения (белки, ферменты, токсины, гликопептиды и др.), которые определяют набор узкоспецифических патогенных свойств микроорганизмов. В связи с этим растет интерес и необходимость в изучении патогенных свойств вирусов и бактерий, обуславливающих ряд механизмов, обеспечивающих нейтрализацию защитных иммунных механизмов животных (адгезивная, антикомплемментарная, антилактоферриновая, антигемоглобиновая, антилизозимная активность, биопленкообразование, антибиотикорезистентность и др.). Изучение и разработка эффективных методов противодействия этим факторам патогенности возможна только с учетом изучения и поиска практического применения специфических веществ в виде вакцин и препаратов. Многочисленными исследованиями в качестве инфекционных агентов, вызывающих патологию желудочно-кишечного тракта с синдромом диареи у телят, наиболее часто выделяют ротавирус крупного рогатого скота, коронавирус крупного рогатого скота, вирус вирусной диареи крупного рогатого скота, бычий калицивирус и торовирус крупного рогатого скота, а также бактерии *Salmonella* spp., *E. coli*, *C. perfringens* и *C. parvum*. Проведенные данные обзора факторов патогенности бактерий и вирусов показывают их многообразие, которое обуславливает различные формы течения и проявления инфекционных патологий. Мониторинг и дальнейшие изучения антигенного профиля инфекционных возбудителей позволяют своевременно разрабатывать актуальные диагностические тесты их идентификации. Изучение белковых антигенных белков позволяет разрабатывать средства лечения и профилактики инфекционных болезней животных.

CURRENT PATHOGENICITY FACTORS OF VIRAL AND BACTERIAL PATHOGENS OF YOUNG CATTLE

¹V.S. Bryadnov, ^{1,2}N.N. SHkil

¹Novosibirsk State Agrarian University, Novosibirsk, Russia

²Siberian Federal Scientific Center for Agrobiotechnology of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk Region, Krasnoobsk village, Russia

E-mail: nicola07@mail.ru

Keywords: pathogenicity of the microorganism, coronavirus, rotavirus, calicivirus, norovirus, bovine norovirus.

Abstract. Infectious pathologies of animals remain the main problem on the path of high productivity, preservation and, as a result, productive longevity of animals and ultimately determines the profitability of agricultural industrial production of animal products. The possibility of developing pathologies is caused by specific substances of predominantly organic origin (proteins, enzymes, toxins, glycopeptides, etc.), which cause a set of highly specific pathogenic properties of microorganisms. In this connection, there is a growing interest and need to study the pathogenic properties of viruses and bacteria, which cause a number of mechanisms that ensure

the neutralization of protective immune mechanisms of animals (adhesive, anti-complementary, anti-lactoferrin, antihemoglobin, anti-lysozyme activity, biofilm formation, antibiotic resistance, etc.). The study and development of effective methods to counteract these pathogenicity factors is possible only taking into account the study and search for the practical application of specific substances in the form of vaccines and drugs. Numerous studies of infectious agents causing pathology of the gastrointestinal tract with diarrhea syndrome in calves, according to statistics, distinguish the most common - bovine rotavirus, bovine coronavirus, bovine viral diarrhea virus, bovine calicivirus and bovine torovirus, as well as bacteria - Salmonella spp., E. coli, C. perfringens and C. parvum. The data from the review of the pathogenicity factors of bacteria and viruses show their diversity, which causes various forms of the course and manifestations of infectious pathologies. Monitoring and further study of the antigenic profile of infectious pathogens allows timely development of relevant diagnostic methods for their identification. The study of protein antigenic proteins makes it possible to develop means for the treatment and prevention of infectious animal diseases.

Инфекционные патологии различных органов и систем организма животных остаются основным препятствием для их продуктивности и сохранности. В связи с этим растет интерес и необходимость в изучении патогенных свойств вирусов и бактерий, которые включают различные токсины, белки и другие биологически активные вещества, обуславливающие ряд механизмов, обеспечивающих нейтрализацию защитных иммунных механизмов животных (адгезивная, антикомплементарная, антилактоферриновая, антигемоглобиновая, антилизоцимная активность, биопленкообразование, антибиотикорезистентность и др.). Изучение и разработка эффективных методов противодействия этим факторам патогенности возможны только с учетом изучения и поиска практического применения специфических веществ в виде вакцин и препаратов.

По многочисленным исследованиям в качестве инфекционных агентов, вызывающих патологию желудочно-кишечного тракта с синдромом диареи у телят, наиболее часто выделяют ротавирус крупного рогатого скота (BRV), коронавирусы крупного рогатого скота (BCoV), вирус вирусной диареи крупного рогатого скота (BVDV), бычий калицивирус и торовирус крупного рогатого скота (BToV), а также бактерии *Salmonella* spp, *E. coli*, *C. perfringens* и *C. parvum* [1].

Ротавирус крупного рогатого скота (BRV) является основным этиологическим агентом диареи телят, принадлежащим к роду *Rotavirus* семейства *Reoviridae*, представляет собой безоболочечный вирион, содержащий 11 двухцепочечных сегментов РНК, термостабилен и очень стабильный в широком диапазоне pH [2]. Существует семь серогрупп (от А до G) ротавирусов, основанных на антигенном и генетическом сходстве промежуточного капсидного белка (VP6). Ротавирусы группы А являются основной причиной ротавирусной инфекции у домашних животных [3]. Большинство BRV (95 %) относятся к группе А, хотя ротавирусы групп В и С также были

идентифицированы в полевых случаях [4]. Ротавирусы группы А могут быть дополнительно классифицированы на типы Р или G на основе генетического и антигенного сходства VP4 (чувствительный к протеазе белок) и VP7 (гликопротеин), которые составляют внешний капсид вириона и индуцируют выработку противовирусных нейтрализующих антител. Известно о шестнадцати G- и двадцати семи Р типах вируса у домашних животных. Ротавирусы крупного рогатого скота относятся к типам G1, G6, G8 или G10, при этом G6 и G10 наиболее распространен [5, 6]. Белки VP4, VP6 и VP7 играют важную роль в поддержании структуры вируса, прикреплении вируса и антигенности, неструктурный гликопротеин 4 (NSP4) играет особую роль в качестве вирусного энтеротоксина. Этот белок также влияет на клеточный гомеостаз, увеличивая приток ионов кальция в цитоплазму [7]. Эти изменения объясняют резкие изменения в движении питательных веществ и воды через кишечный эпителий и более важны для вирусного патогенеза, чем гистопатологические поражения.

Чтобы охарактеризовать клеточные рецепторы к ротавирусу, мы использовали детергент октил-бета-D-глюкопиранозид (octyl-glucoside/OG) для выделения рецепторов к ротавирусам крупного рогатого скота, обезьян, свиней и человека из клеток MA104 и HT29. Концентрация октилглюкозида в 0,2 % значительно снижала восприимчивость обработанных клеток к инфекции, сохраняя при этом их метаболическую активность, в результате истощенные рецепторы были способны к регенерации. Периодическая обработка октилглюкозидных экстрактов MA104 и HT29 значительно снизила способность этих экстрактов нейтрализовать ротавирусную инфекцию, выявив углеводы в качестве компонентов выделенных рецепторов для Wa и NCDV. Обработка клеток MA104 метаболическими ингибиторами туникамицином, дезоксиманноиримицином и бензилгалнаком показала, что при инфицировании

некоторыми штаммами ротавируса N-связанный углевод может быть более важным, чем O-связанный. Кроме того, включив циклогексимид в процесс регенерации истощенных рецепторов, мы обнаружили доказательства того, что ротавирус свиньи CRW8 может использовать рецептор на основе гликолипидов, в то время как NCDV и Wa используют гликопротеин. Регенерирующие свойства ротавирусных рецепторов позволили повторно собирать молекулы клеточной поверхности с помощью октилглюкозида в течение нескольких дней подряд, и эти экстракты были использованы для визуализации связывания вируса с помощью блот-анализа с наложением белка на вирус (VOPBA). Используя VOPBAs, мы обнаружили, что как Wa, так и NCDV, по-видимому, распознают белки примерно одинаковой молекулярной массы, присутствующие в клетках MA104 и HT29 [8].

Коронавирус крупного рогатого скота (BCoV) представляет собой оболочечный вирус с геномом из одноцепочечной РНК. Этот патоген является представителем (Betacoronavirus 1) рода Betacoronavirus, который ранее был классифицирован как коронавирусы группы 2a [9]. Вирусная инфекция может проявляться тремя различными клиническими синдромами у крупного рогатого скота: а) диарея у телят в возрасте от одной до двух недель; б) зимняя дизентерия с геморрагическим поносом у взрослых животных; в) респираторные заболевания, включая комплекс респираторных заболеваний крупного рогатого скота как у молодняка, так и у взрослого крупного рогатого скота. Белок шипа (S) вируса играет важную роль в проникновении вируса и патогенезе, помимо способности нейтрализовать антитела. Белок S состоит из двух субъединиц (S1 и S2) и имеет решающее значение для взаимодействия «вирус–хозяин». Субъединица S1 способствует связыванию вируса с рецепторами клеток-хозяев, а субъединица S2 функционирует при слиянии вирусной оболочки с клеточными мембранами хозяина [10]. Вирусная инфекция начинается в тонком кишечнике и обычно распространяется по всему тонкому и толстому кишечнику. Микроскопически ворсинки пораженной тонкой кишки и крипты толстой кишки атрофируются, а собственная пластинка некротизируется. Первоначально белок S и белок гемагглютинин-эстераза (HE) вируса прикрепляются и сливаются с эпителиальными клетками кишечника [11]. Вирус реплицируется в энтероцитах, и вирусы-потомки высвобождаются посредством нормального се-

креторного механизма и лизиса клеток. Зрелые ворсинчатые эпителиальные клетки являются основной мишенью вируса, хотя энтероциты крипт также поражаются. Клинические признаки у пораженных животных часто имеют более длительную продолжительность из-за повреждения вирусом энтероцитов.

Вирус вирусной диареи крупного рогатого скота (BVDV) представляет собой оболочечный одноцепочечный РНК-вирус рода Pestivirus, семейства Flaviviridae [12] и делится на два типа (BVDV1 и BVDV2) на основе сходства последовательностей 5'-нетранслируемой области (UTR) в вирусном геноме. В дополнение к этим двум типам BVDV3 недавно был предложен в качестве экспериментального вида вместе с другими видами Pestivirus (вирусом пограничной болезни типа 2, Pronghorn и Bungowannah) [4]. Каждый тип можно далее разделить на два биотипа (цитопатический и нецитопатический) в зависимости от их способности вызывать литические цитопатические эффекты в клеточной культуре. Нечитопатические штаммы BVDV ответственны за стойкую инфекцию вируса у крупного рогатого скота. На сегодняшний день известно о 15 (от BVDV1a до BVDV1o) субгенотипов BVDV1 и два (BVDV2a и BVDV2b) субгенотипа BVDV2 [12, 13]. BVDV1a, BVDV1b и BVDV2a являются наиболее распространенными субгенотипами в популяциях крупного рогатого скота в США [14]. BVDV1c является наиболее распространенным субгенотипом в Австралии [15].

Торовирус крупного рогатого скота (BToV) представляет собой оболочечный РНК-вирус, принадлежащий к роду Torovirus семейства Coronaviridae, порядка Nidovirales, наряду с торовирусом лошадей, торовирусом свиньи и торовирусом человека. Торовирусы являются инфекционными агентами желудочно-кишечного тракта крупного рогатого скота и преобладающей причиной острой кишечной инфекции у поросят и детей [16]. Выделение BToV с фекалиями телят, страдающих диареей, было зарегистрировано во всем мире, включая США, Канаду, Коста-Рику, Южную Корею, Нидерланды, Германию, Венгрию, Австрию, Японию и Южную Африку в 1982–2008 гг. [17–19]. Морфологическое сходство и антигенная перекрестная реактивность между торовирусами человека и крупного рогатого скота вызвали обеспокоенность по поводу потенциальной зоонозной природы BToV. Торовирусы крупного рогатого скота могут вызывать диарею от легкой до умеренной степени тяжести у моло-

дых телят в возрасте до трех недель [20]. После пероральной или назальной инокуляции вирусом эпителиальные клетки в средней и нижней частях кишечных ворсинок, распространяющиеся в эпителий крипт, инфицируются, что приводит к гибели клеток и десквамации эпителия в тонкой кишке вместе с некрозом в толстой кишке [21]. Повреждение ворсинчатых и скрытых энтероцитов вызывает мальабсорбтивную/ мальдигестивную диарею. От 30 до 50 % поражений, вызванных вирусом, присутствует в верхних отделах тонкой кишки, что может быть причиной легкой или умеренной диареи у пораженных животных [22]. Подобно BCoV антиген BToV и вирусная РНК были обнаружены в выделениях из носа, но роль этих факторов в респираторных заболеваниях еще предстоит выяснить [23].

Изучение особенностей патогенного проявления действий вируса на тест-объекты (гемагглютинирующая и др.) определяет развитие и тяжесть течения болезни, что обосновывает глубокое и всестороннее изучение их биологических свойств. При сравнительном исследовании Aichi/2004 и четырех цитопатогенных штаммов торовируса крупного рогатого скота (BToV), которые были выделены из фекалий крупного рогатого скота, страдающего диареей, с использованием клеточной линии HRT-18 было проведено сравнение их генетических и антигенных свойств. Цитопатогенные свойства изолятов BToV в клетках HRT-18 были аналогичны таковым у штамма Aichi/2004, однако ни один из изолятов не продемонстрировал цитопатогенного действия на клетки HRT-18 различного происхождения, что позволяет предположить, что один из существенных факторов, способствующих цитопатогенности BToV, зависит от свойств самих клеток HRT-18. Все выделенные BToV были способны агглютинировать мышинные эритроциты, но не куриные, при этом у них отсутствовала активность фермента, разрушающего рецепторы. Анализ N-конца гена spike показал, что три изолята, но не штамм Gifu-2007TI/E, филогенетически относятся к кластеру 1 и его аналогам и проявляют высокую перекрестную реактивность друг с другом, что подтверждается анализами нейтрализации (NT) и ингибирования гемагглютинации (HI). Штамм Gifu-2007TI/E был отнесен к группе 2 и проявлял относительно низкую перекрестную реактивность с этими вирусами; однако этого различия было недостаточно для классификации BToV на серотипы, что позволяет предположить, что по меньшей мере два подтипа различимы по структуре N-конца

гена spike и что могут существовать тесты как на NT, так и на HI [24].

Прикрепление вируса к клеткам-хозяевам осуществляется специальными белками вириона, которые специфически распознают одну или, самое большее, ограниченное количество молекул на поверхности клетки. Связывание с рецепторами часто включает в себя межбелковые взаимодействия, но углеводы также могут служить детерминантами рецепторов. На самом деле, многие вирусы используют представителей семейства сialовых кислот либо в качестве основного рецептора, либо в качестве исходного фактора прикрепления. Сialовые кислоты (Sia) – это отрицательно заряженные 9-углеродные моносахариды, обычно встречающиеся в виде концевых остатков гликоконъюгатов. Они представлены в большом разнообразии и по-разному экспрессируются в клетках и тканях. Воздействуя на определенные подтипы Sia, вирусы добиваются избирательности к клеткам-хозяевам, но только до определенной степени. Выбранный Sia все еще может в изобилии присутствовать на неклеточных молекулах, не связанных с клетками, на клетках-мишенях (включая клетки, которые уже инфицированы) и даже на самих вирусных частицах. Это представляет опасность, поскольку связывание высокоаффинного вириона с любым из таких «ложных» рецепторов может привести к потере инфекционности. Некоторые оболочечные РНК-вирусы решают эту проблему, кодируя ферменты, разрушающие рецепторы, ассоциированные с вирионами (RDE). Эти ферменты делают прикрепление к Sia обратимым, тем самым обеспечивая вирусу возможность избежать заражения. RDE бывают двух типов: нейраминидазы и сialат-О-ацетилэстеразы. Последние, первоначально обнаруженные у вируса гриппа С, также обнаруживаются у некоторых нидовирусов, а именно у коронавирусов группы 2 и торовирусов [25].

Одним из важных факторов, обеспечивающих патогенный потенциал вирионов, являются гемагглютининэстеразы (ГЭК), близкородственные гликопротеины оболочки вируса гриппа С, корона- и торовирусов, опосредуют обратимое присоединение к О-ацетилированным сialовым кислотам (Sias). Они делают это, действуя как лектины, так и ферменты, разрушающие рецепторы, – функции, выполняемые отдельными белковыми доменами. Дивергенция сопровождалась изменениями в четвертичной структуре и специфичности рецепторов и субстратов. Селек-

тивные силы, лежащие в основе разнообразия HE, и молекулярная основа специфичности Sia изучены недостаточно. Здесь мы представляем кристаллические структуры торовирусов свиней и крупного рогатого скота HEs в комплексе с аналогами рецепторов. Торовирусные ГЭК образуют гомодимеры с сиалят-О-ацетилэстеразными доменами, почти идентичными соответствующим доменам в ортомиксо- и коронавирусных ГЭК, но с уникальными лектиновыми участками. Структурный биохимический анализ эстеразных доменов показал, что функционально, но не структурно консервативное взаимодействие аргинин-карбоксилат Sia имеет решающее значение для связывания и позиционирования гликозидно связанных с Sia. Это взаимодействие необходимо для эффективного де-О-ацетилирования Sia, которое не требуется для катализа и не влияет на специфичность субстрата. Изучение HE дает фундаментальное представление о механизмах связывания с субстратом, распознавания субстрата и отбора рецепторов в этом важном классе вирионных белков [26].

Норовирус крупного рогатого скота (BNoV) представляет собой одноцепочечный РНК-вирус без оболочки, принадлежащий к роду *Norovirus* семейства *Caliciviridae*. Пять геногрупп (от GI до GV) были идентифицированы на основе сходства последовательностей открытых рамок считывания (ORF) 2 (VP1: основной капсидный белок) и 3 (VP2: минорный капсидный белок) из-за высокого генетического разнообразия среди норовирусов (NoV) BNoV принадлежат к GIII, который включает два штамма-прототипа, вирусы Jena (генотип 1; GIII-1) и Newbury 2 (генотип 2; GIII-2), и филогенетически отличаются от вирусов человека (GI, GII и GIV), свиней (GII-11, GII-18 и GII-19) и мышиных (GV) NoVs [27–30]. Возможность межвидовой передачи NoV была продемонстрирована в исследовании, в котором гнотобиотические свиньи были инфицированы человеческим штаммом NoV, что вызвало беспокойство по поводу зоонозного потенциала этого вируса во всем мире [31]. Частота обнаружения BNoV с использованием молекулярных методов сильно различалась в разных странах и колебалась от 7,5 до 49,6 %. Все идентифицированные BNoVs филогенетически отличаются от NoV человека, что позволяет предположить, что зоонозный потенциал BNoVs очень низок. Норовирусы являются основной причиной острых и спорадических небактериальных гастроэнтеритов у людей (как взрослых, так и детей), а также

вызывают желудочно-кишечные заболевания у животных (крупный рогатый скот, свиньи, собаки и норки) [30]. Экспериментальное исследование заражения штаммом Jena BNoV на новорожденных телятах, инфицированных оральным путем, продемонстрировало, что вирус инфицировал эпителиальные клетки тонкой кишки и вызывал атрофию ворсинок (в тощей и подвздошной кишке), приводящую к диарее с выделением вируса, но не сероконверсии. Также сообщалось об обнаружении BNoV в фекалиях клинически здорового крупного рогатого скота [32–35], поднимались вопросы о клиническом значении BNoV.

Норовирусы крупного рогатого скота, вызывающие кишечные инфекции, образуют III геногруппу, отличную от двух геногрупп норовирусов человека, I и II. В результате частичного геномного анализа выделены два генотипа III геногруппы. При исследовании полноразмерной последовательности генома Bo/Newbury2/76/UK и более современного вируса, подобного Newbury2, Bo/Dumfries/1994/UK, установлено, что оба вируса имеют длину 7311 нуклеотидов и имеют три открытые рамки считывания (ORF), характерные для аминокислотных оснований норовирусов и 95,0 % или более аминокислотной идентичности друг другу во всех областях их генома. Помимо области ARF1 Gtpase, их области ORF1 имели идентичность менее чем на 90,0 % с генотипом 1 вируса Bo/Jena/80/DE геногруппы III, что подтверждало два генотипа III геногруппы. С помощью ИФА было продемонстрировано тесное антигенное родство между вирусами генотипа 2, что позволит провести их серологическую диагностику [36].

Помимо норовирусов, семейство *Caliciviridae* включает в себя четыре других общепринятых рода: саповирус, лаговирус, везивирус и небовирус. Предложено шесть новых родов: рековирус, валовирус, бавовирус, нацовирус, миновирус и саловирус. Все *Caliciviridae* имеют тесно связанные структуры генома, но генетически и антигенно сильно различаются и заражают широкий спектр видов млекопитающих-хозяев, включая человека. Рекомбинация генома в природе нередко для большинства *Caliciviridae*, что способствует их разнообразию. Саповирусные инфекции вызывают диарею у свиней, людей и других млекопитающих-хозяев. Лаговирусные инфекции вызывают системные геморрагические заболевания у кроликов и зайцев, а везивирусные инфекции приводят к заболеваниям легких у кошек, везикулярной болезни у свиней, экзантеме

и заболеваниям репродуктивной системы у крупных морских млекопитающих. Небовирусы – это кишечные возбудители крупного рогатого скота, отличающиеся от норовируса крупного рогатого скота. В настоящее время только несколько отобранных калицивирусов могут быть размножены в культуре клеток, и для большинства культивируемых калицивирусов были созданы системы обратной генетики, не содержащие вирусов-хелперов, основанные только на плазидах. Циклы репликации калицивирусов схожи в том, что касается их изучения: вирусы взаимодействуют с множеством факторов прикрепления к клеточной поверхности (гликанами) и корецепторами (белками) для адсорбции и проникновения, используют клеточные мембраны для образования репликационных комплексов и разработали механизмы обхода врожденных иммунных реакций [37].

Небовирусы принадлежат к роду *Nebovirus* семейства *Caliciviridae*. Вирусный геном содержит две рамки считывания: ORF1 – кодирует неструктурные белки и капсидный белок и ORF2 – кодирует малые основные белки с неизвестными функциями. Штаммы Ньюбери-1 и Небраска образуют два различных генотипа, которые были связаны со случаями диареи телят в Великобритании (1978 г.) и Небраске, США (1980 г.). Выявление небовируса регистрировали во Франции (2011 г.), Италии (2011 г.) и Южной Корее (2008 г.). Зарегистрированная распространенность небовирусов у телят с диареей колеблется от 7 до 28,0 % в зависимости от географического положения. Установлено генетическое разнообразие среди небовирусов наряду с идентификацией нового генотипа. Подобно BNoVs, поражения, вызванные небовирусом, наблюдаются в основном в тощей и подвздошной кишках с атрофией ворсинок, потерей энтероцитов ворсинок и гиперплазией крипт при заражении вирусом телят гнотобионтов [29, 38, 39].

Clostridium perfringens – грамположительная спорообразующая анаэробная бактерия, вызывающая широкий спектр заболеваний у млекопитающих и птиц, включающая пять типов токсинов (A, B, C, D и E) на основе продукции четырех основных токсинов: альфа (α), бета (β), эпсилон (ϵ) и йота (ι). Штаммы типа A продуцируют только α -токсин, штаммы типа B продуцируют α -, β - и ϵ -токсины; штаммы типа C производят α - и β -токсины; штаммы типа D секретируют α - и ϵ -токсины; штаммы типа E продуцируют α - и ι -токсины. β -токсин очень чувствителен к трипсину и вызывает некроз слизистой оболочки,

ϵ -токсин вызывает летальную энтеротоксемию у домашних животных, а ι -токсин отвечает за дермонекроз. Энтеротоксин вызывает диарею и спазмы кишечника из-за его воздействия на эпителиальный белок плотных контактов. Установлено, что β -2-токсин, продуцируемый всеми типами *C. perfringens*, действует синергетически с энтеротоксином. Большинство домашних животных восприимчивы ко всем типам *C. perfringens* из-за повсеместного распространения бактерии в окружающей среде. Новорожденные телята, которые продуцируют низкий уровень протеолитических ферментов (например, трипсин) в желудочно-кишечном тракте, могут легко инфицироваться *C. perfringens* типа C, поскольку токсин β признан основным фактором вирулентности, ответственным за клинические признаки, наблюдаемые у животных, пораженных этой бактерией. Поражения кишечника у этих инфицированных животных характеризуются диффузным или многоочаговым геморрагическим некротизирующим энтеритом и вздутием кровянистой жидкости [40].

Escherichia coli подразделяется на шесть патогрупп на основе схемы вирулентности: энтеротоксигенная *E. coli* (ETEC), шигатоксин-продуцирующая *E. coli*, энтеропатогенная *E. coli*, энтероинвазивная *E. coli*, энтероагрессивная *E. coli* и энтерогеморрагическая *E. coli*. Среди этих бактерий наиболее распространенной причиной неонатальной диареи являются ETEC, которые продуцируют антиген адгезии K99 (F5), обычно называемый *E. coli* K99+ и термостабильный энтеротоксин. Следует отметить, что другие патогруппы *E. coli*, которые обычно выявляются с помощью гистопатологии, могут быть пропущены, если диагноз фокусируется только на *E. coli* K99+. Новорожденные телята наиболее восприимчивы к инфекции ETEC в течение первых четырех дней после рождения, и при заражении у них развивается водянистая диарея. После приема внутрь ETEC инфицирует эпителий кишечника и размножается в энтероцитах кишечных ворсинок. Дистальный отдел тонкой кишки обеспечивает наиболее благоприятную среду для колонизации ETEC (pH менее 6,5). В пораженной тонкой кишке обычно наблюдается атрофия ворсинок из-за потери инфицированных клеток и повреждения собственной пластинки. Бактерии экспрессируют антиген K99 для прикрепления. После колонизации кишечного эпителия продукция термостабильных токсинов, индуцированная ETEC, приводит к усилению секреции хлоридов в кишечнике. Это осмотически втягивает воду в

просвет кишечника и приводит к развитию секреторной диареи у телят [41].

Salmonella enterica колонизирует желудочно-кишечный тракт широкого круга хозяев. *S. enterica* серовар Typhimurium (*S. typhimurium*) и серовар Dublin (*S. dublin*) являются наиболее частыми этиологическими агентами, вызывающими сальмонеллез крупного рогатого скота, при этом *S. typhimurium* – наиболее распространенный серотип, поражающий телят. Сальмонеллез имеет широкий спектр клинических симптомов, начиная от бессимптомного течения и заканчивая его клиническими проявлениями. Острое течение заболевания с синдромом диареи чаще всего встречается у *S. typhimurium*, а системное заболевание связано с *S. dublin*. Телята в возрасте до трех недель обычно заражаются сальмонеллой. Наиболее часто наблюдают поражения слизистой оболочки тонкой кишки, а также увеличение брыжеечных лимфатических узлов. Основным механизмом, лежащим в основе вирулентности сальмонелл, включает способность проникать в слизистую оболочку кишечника, размножаться в лимфоидных тканях и уклоняться от систем защиты хозяина, что приводит к системному заболеванию. Для патогенеза *Salmonella* организм должен быть способен вторгаться в эпителиальные клетки кишечника, выживать в макрофагах и вызывать энтеропатогенность, колонизируя М-клетки, энтероциты и ткани миндалин. После инфекции лимфоидной ткани сальмонелла легко распространяется по всему телу, вторгаясь

в моноклеарные клетки и фагоциты. Остров патогенности сальмонеллы SPI-1 и SPI-5 влияют на систему секреции III типа и в основном ответственны за сальмонеллезную диарею у телят. Фактор патогенности SPI-2 участвует в системе секреции второго типа III и отвечает за внутриклеточное выживание организма. Клиническая картина сальмонеллеза характеризуется водянистой и слизистой диареей с наличием фибрина и крови. Несмотря на то, что сальмонелла может вызывать диарею как у взрослого крупного рогатого скота, так и у телят, инфекция встречается гораздо чаще и часто вызывает тяжелые симптомы у телят в возрасте от десяти дней до трех месяцев. Телята могут выделять микроорганизмы периодически в зависимости от проявления клинического или субклинического течения инфекционного процесса [42].

ВЫВОДЫ

1. Проведенные данные обзора факторов патогенности бактерий и вирусов показывают их многообразие, которое обуславливает различные формы течения и проявления инфекционных патологий.
2. Мониторинг и дальнейшее изучение антигенного профиля инфекционных возбудителей позволяет своевременно разрабатывать актуальные диагностические тесты для их идентификации.
3. Изучение белковых антигенных белков позволяет разрабатывать средства лечения и профилактики инфекционных болезней животных.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Case-control study of microbiological etiology associated with calf diarrhea* / Y.I. Cho, J.I. Han, C. Wang [et al.] // *Vet Microbiol.* – 2013. – Vol. 166. – P. 375–385.
2. *Fenner F., MacLachlan N.J., Dubovi E.J. Fenner's Veterinary Virology.* 4th ed. Burlington: Academic Press, 2011. – P. 288–290.
3. *Steele A.D., Geyer A., Gerdes G.H. Rotavirus infections* // Coetzer JAW, Tustin RC, editors. *Infectious Diseases of Livestock.* 2nd ed. – Cape Town: Oxford University Press Southern Africa, 2004. – P. 1256–1264.
4. *Evidence for interstate transmission and increase in prevalence of bovine group B rotavirus strains with a novel VP7 genotype among diarrhoeic calves in Eastern and Northern states of India* / S. Ghosh, V. Varghese, M. Sinha [et al.] // *Epidemiol Infect.* – 2007. – Vol. 135. – P. 1324–1330.
5. *Diversity in Indian equine rotaviruses: identification of genotype G10,P6[1] and G1 strains and a new VP7 genotype (G16) strain in specimens from diarrheic foals in India* / B.R. Gulati, R. Deepa, B.K. Singh, C.D. Rao // *J. Clin Microbiol.* – 2007. – Vol. 45. – P. 972–978.
6. *Identification of group A porcine rotavirus strains bearing a novel VP4 (P) Genotype in Italian swine herds* / V. Martella, M. Ciarlet, K. Bánai [et al.] // *J. Clin Microbiol.* – 2007. – Vol. 45. – P. 577–580.
7. *Rotavirus NSP4: a multifunctional viral enterotoxin* / J.M. Ball, D.M. Mitchell, T.F. Gibbons, R.D. Parr // *Viral Immunol.* – 2005. – Vol. 18. – P. 27–40.
8. *Non-lytic extraction and characterisation of receptors for multiple strains of rotavirus* / C.L. Jolly, B.M. Beisner, E. Ozser, I.H. Holmes // *Arch Virol.* – 2001. – Vol. 146 (7). – P. 1307–1323. – DOI: 10.1007/s007050170093. PMID: 11556708.
9. *Fecal shedding of Salmonella spp among cattle admitted to a veterinary medical teaching hospital* / K.J. Cummings, T.J. Divers, P.L. McDonough, L.D. Warnick // *J. Am Vet Med Assoc.* – 2009. – Vol. 234. – P. 1578–1585.

10. *First report on the phylogeny of bovine norovirus in Turkey* / H. Yilmaz, N. Turan, E. Altan [et al.] // Arch Virol. – 2011. – Vol. 156. – P. 143–147.
11. *Thermal stability of hepatitis E virus assessed by a molecular biological approach* / A. Schielke, M. Filter, B. Appel, R. Johne // Virol J. – 2011. – Vol. 8. – P. 487.
12. *Ferrarezi M.C., Cardoso T.C., Dutra I.S. Genotyping of Clostridium perfringens isolated from calves with neonatal diarrhea* // Anaerobe. – 2008. – Vol. 14. – P. 328–331.
13. *Prevalence of major enteric pathogens in Australian dairy calves with diarrhea* / M.M. Izzo, P.D. Kirkland, V.L. Mohler [et al.] // Aust Vet J. – 2011. – Vol. 89. – P. 167–173.
14. *Francis D.H., Allen S.D., White R.D. Influence of bovine intestinal fluid on the expression of K99 pili by Escherichia coli* // Am J Vet Res. – 1989. – Vol. 50. – P. 822–826.
15. *Ribes J.A., Seabolt J.P., Overman S.B. Performance characteristics of VIDAS and directigen respiratory syncytial virus (RSV) antigen detection assays and culture for the identification of RSV in respiratory specimens* // J Clin Microbiol. – 2002. – Vol. 40. – P. 1818–1820.
16. *Human torovirus: a new virus associated with neonatal necrotizing enterocolitis* / A. Lodha, N. de Silva, M. Petric, A.M. Moore // Acta Paediatr. – 2005. – Vol. 94. – P. 1085–1088.
17. *Detection of bovine torovirus in neonatal calf diarrhoea in Lower Austria and Styria (Austria)* / B. Haschek, D. Klein, V. Benetka [et al.] // J. Vet Med B Infect Dis Vet Public Health. – 2006. – Vol. 53. – P. 160–165.
18. *Detection of bovine torovirus in fecal specimens of calves with diarrhea in Japan* / R. Kirisawa, A. Takeyama, M. Koiwa, H. Iwai // J Vet Med Sci. – 2007. – Vol. 69. – P. 471–476.
19. *Molecular epidemiology of bovine toroviruses circulating in South Korea* / S.J. Park, E.H. Oh, S.I. Park [et al.] // Vet Microbiol. – 2008. – Vol. 126. – P. 364–371.
20. *Hoet A.E., Saif L.J. Bovine torovirus (Breda virus) revisited* // Anim Health Res Rev. – 2004. – Vol. 5(2). – P. 157–171. – DOI: 10.1079/ahr200498.
21. *Fagerland J.A., Pohlenz J.F., Woode G.N. A morphological study of the replication of Breda virus (proposed family Toroviridae) in bovine intestinal cells* // J Gen Virol. – 1986. – Vol. 67. – P. 1293–1304.
22. *Comparative studies on three isolates of Breda virus of calves* / G.N. Woode, L.J. Saif, M. Quesada [et al.] // Am J Vet Res. – 1985. – Vol. 46. – P. 1003–1010.
23. *Enteric and nasal shedding of bovine torovirus (Breda virus) in feedlot cattle* / A.E. Hoet, K.O. Cho, K.O. Chang [et al.] // Am J Vet Res. – 2002. – Vol. 63. – P. 342–348.
24. *Genetic and antigenic characterization of newly isolated bovine toroviruses from Japanese cattle* / T. Ito, S. Katayama, N. Okada [et al.] // J Clin Microbiol. – 2010. – Vol. 48(5). – P. 1795–800. – DOI: 10.1128/JCM.02339-09.
25. *R.J. de Groot Structure, function and evolution of the hemagglutinin-esterase proteins of corona- and toroviruses* // Glycoconj J. – 2006. – Vol. 23(1–2). – P. 59–72. – DOI: 10.1007/s10719-006-5438-8.
26. *Structural basis for ligand and substrate recognition by torovirus hemagglutinin esterases* / M.A. Langereis, Q. Zeng, G.J. Gerwig [et al.] // Proc Natl Acad Sci U S A. – 2009, Sep 15. – Vol. 106(37). – P. 15897–15902. – DOI: 10.1073/pnas.0904266106.
27. *Norovirus classification and proposed strain nomenclature* / D.P. Zheng, T. Ando, R.L. Fankhauser [et al.] // Virology. – 2006. – Vol. 346. – P. 312–323.
28. *Human noroviruses in swine and cattle* / K. Mattison, A. Shukla, A. Cook [et al.] // Emerg Infect Dis. – 2007. – Vol. 13. – P. 1184–1188.
29. *Genotype 1 and genotype 2 bovine noroviruses are antigenically distinct but share a cross-reactive epitope with human noroviruses* / S.L. Oliver, C.A. Batten, Y. Deng [et al.] // J Clin Microbiol. – 2006. – Vol. 44. – P. 992–998.
30. *Animal noroviruses* / A. Scipioni, A. Mauroy, J. Vinjé, E. Thiry // Vet J. – 2008. – Vol. 178. – P. 32–45.
31. *Pathogenesis of a genogroup II human norovirus in gnotobiotic pigs* / S. Cheetham, M. Souza, T. Meulia [et al.] // J Virol. – 2006. – Vol. 80. – P. 10372–10381.
32. *Jor E., Myrmel M., Jonassen C.M. SYBR Green based real-time RT-PCR assay for detection and genotype prediction of bovine noroviruses and assessment of clinical significance in Norway* // J Virol Methods. – 2010. – Vol. 169. – P. 1–7.
33. *Detection and molecular characterisation of noroviruses and sapoviruses in asymptomatic swine and cattle in Slovenian farms* / J.Z. Mijovski, M. Poljsak-Prijatelj, A. Steyer [et al.] // Infect Genet Evol. – 2010. – Vol. 10. – P. 413–420.
34. *Infection of calves with bovine norovirus GIII.1 strain Jena virus: an experimental model to study the pathogenesis of norovirus infection* / P.H. Otto, I.N. Clarke, P.R. Lambden [et al.] // J Virol. – 2011. – Vol. 85. – P. 12013–12021.
35. *Reuter G., Pankovics P., Egyed L. Detection of genotype 1 and 2 bovine noroviruses in Hungary* // Vet Rec. – 2009. – Vol. 165. – P. 537–538.
36. *Genomic characterization of the unclassified bovine enteric virus Newbury agent-1 (Newbury1) endorses a new genus in the family Caliciviridae* / S.L. Oliver, E. Asobayire, A.M. Dastjerdi, J.C. Bridger // Virology. – 2006. – Vol. 350. – P. 240–250.
37. *Desselberger U. Caliciviridae Other Than Noroviruses* // Viruses. – 2019, Mar. 21. – Vol. 11(3). – P. 286. – DOI: 10.3390/v11030286. PMID: 30901945.

38. Carstens E.B. Ratification vote on taxonomic proposals to the International Committee on Taxonomy of Viruses (2009) // *Arch Virol.* – 2010. Vol. 155. – P. 133–146.
39. Evidence for recombination in neboviruses / B. Di Martino, F. Di Profio, V. Martella [et al.] // *Vet Microbiol.* – 2011. – Vol. 153. – P. 367–372.
40. Real-time multiplex PCR assay for rapid detection and toxintyping of *Clostridium perfringens* toxin producing strains in feces of dairy cattle / A.A. Gurjar, N.V. Hegde, B.C. Love, B.M. Jayarao // *Mol Cell Probes.* – 2008. – Vol. 22. – P. 90–95.
41. Foster D.M., Smith G.W. Pathophysiology of diarrhea in calves / *Vet Clin North Am Food Anim Pract.* – 2009. – Vol. 25. – P. 13–36.
42. Holt P.S. Host susceptibility, resistance and immunity to *Salmonella* in animals // Wray C, Wary W, editors. *Salmonella in domestic animals.* – New York: CABI Publishing, 2000. – P. 73–88.

REFERENCES

1. Cho Y.I., Han J.I., Wang C. [et al.], Case-control study of microbiological etiology associated with calf diarrhea, *Vet Microbiol*, 2013, Vol. 166, pp. 375–385.
2. Fenner F., MacLachlan N.J., Dubovi E.J., Fenner's Veterinary Virology, 4th ed. Burlington: Academic Press, 2011, pp. 288–290.
3. Steele A.D., Geyer A., Gerdes G.H., Rotavirus infections, Coetzer JAW, Tustin RC, editors. *Infectious Diseases of Livestock. 2nd ed.* Cape Town: Oxford University Press Southern Africa, 2004, pp. 1256–1264.
4. Ghosh S., Varghese V., Sinha M. [et al.], Evidence for interstate transmission and increase in prevalence of bovine group B rotavirus strains with a novel VP7 genotype among diarrhoeic calves in Eastern and Northern states of India, *Epidemiol Infect*, 2007, Vol. 135, pp. 1324–1330.
5. Gulati B.R., Deepa R., Singh B.K., Rao C.D., Diversity in Indian equine rotaviruses: identification of genotype G10, P6[1] and G1 strains and a new VP7 genotype (G16) strain in specimens from diarrheic foals in India, *J Clin Microbiol.*, 2007, Vol. 45, pp. 972–978.
6. Martella V., Ciarlet M., Banyai K. [et al.], Identification of group A porcine rotavirus strains bearing a novel VP4 (P) Genotype in Italian swine herds, *J Clin Microbiol.*, 2007, Vol. 45, pp. 577–580.
7. Ball J.M., Mitchell D.M., Gibbons T.F., Parr R.D., Rotavirus NSP4: a multifunctional viral enterotoxin, *Viral Immunol*, 2005, Vol. 18, pp. 27–40.
8. Jolly C.L., Beisner B.M., Ozser E., Holmes I.H., Non-lytic extraction and characterisation of receptors for multiple strains of rotavirus, *Arch Virol.*, 2001, Vol. 146(7), pp. 1307–1323, DOI: 10.1007/s007050170093.
9. Cummings K.J., Divers T.J., McDonough P.L., Warnick L.D., Fecal shedding of *Salmonella* spp among cattle admitted to a veterinary medical teaching hospital, *J Am Vet Med Assoc*, 2009, Vol. 234, pp. 1578–1585.
10. Yilmaz H., Turan N., Altan E. [et al.], First report on the phylogeny of bovine norovirus in Turkey, *Arch Virol*, 2011, Vol. 156, pp. 143–147.
11. Schielke A., Filter M., Appel B., John R., Thermal stability of hepatitis E virus assessed by a molecular biological approach, *Virol J.*, 2011, Vol. 8, pp. 487.
12. Ferrarezzi M.C., Cardoso T.C., Dutra I.S., Genotyping of *Clostridium perfringens* isolated from calves with neonatal diarrhea, *Anaerobe*, 2008, Vol. 14, pp. 328–331.
13. Izzo M.M., Kirkland P.D., Mohler V.L. [et al.], Prevalence of major enteric pathogens in Australian dairy calves with diarrhea, *Aust Vet J.*, 2011, Vol. 89, pp. 167–173.
14. Francis D.H., Allen S.D., White R.D., Influence of bovine intestinal fluid on the expression of K99 pili by *Escherichia coli*, *Am J Vet Res*, 1989, Vol. 50, pp. 822–826.
15. Ribes J.A., Seabolt J.P., Overman S.B., Performance characteristics of VIDAS and directigen respiratory syncytial virus (RSV) antigen detection assays and culture for the identification of RSV in respiratory specimens, *J Clin Microbiol.*, 2002, Vol. 40, pp. 1818–1820.
16. Lodha A., de Silva N., Petric M., Moore A.M., Human torovirus: a new virus associated with neonatal necrotizing enterocolitis, *Acta Paediatr*, 2005, Vol. 94, pp. 1085–1088.
17. Haschek B., Klein D., Benetka V. [et al.], Baumgartner W. Detection of bovine torovirus in neonatal calf diarrhoea in Lower Austria and Styria (Austria), *J Vet Med B Infect Dis Vet Public Health*, 2006, Vol. 53, pp. 160–165.
18. Kirisawa R., Takeyama A., Koiwa M., Iwai H., Detection of bovine torovirus in fecal specimens of calves with diarrhea in Japan, *J Vet Med Sci*, 2007, Vol. 69, pp. 471–476.
19. Park S.J., Oh E.H., Park S.I. [et al.], Molecular epidemiology of bovine toroviruses circulating in South Korea, *Vet Microbiol*, 2008, Vol. 126, pp. 364–371.
20. Hoet A.E., Saif L.J., Bovine torovirus (Breda virus) revisited, *Anim Health Res Rev*, 2004, Dec, Vol. 5(2), pp. 157–171, DOI: 10.1079/ahr200498.
21. Fagerland J.A., Pohlenz J.F., Woode G.N., A morphological study of the replication of Breda virus (proposed family Toroviridae) in bovine intestinal cells, *J Gen Virol*, 1986, Vol. 67, pp. 1293–1304.
22. Woode G.N., Saif L.J., Quesada M. [et al.], Comparative studies on three isolates of Breda virus of calves, *Am J Vet Res*, 1985, Vol. 46, pp. 1003–1010.

23. Hoet A.E., Cho K.O., Chang K.O. [et al.], Enteric and nasal shedding of bovine torovirus (Breda virus) in feedlot cattle, *Am J Vet Res*, 2002, Vol. 63, pp. 342–348.
24. Ito T., Katayama S., Okada N. [et al.], Genetic and antigenic characterization of newly isolated bovine toroviruses from Japanese cattle, *J Clin Microbiol*, 2010, Vol. 48(5), pp. 1795–800, DOI: 10.1128/JCM.02339-09.
25. R.J. de Groot, Structure, function and evolution of the hemagglutinin-esterase proteins of corona- and toroviruses, *Glycoconj J.*, 2006, Vol. 23(1–2), pp. 59–72, DOI: 10.1007/s10719-006-5438-8.
26. Langereis M.A., Zeng Q., Gerwig G.J. [et al.], Huizinga E.G. Structural basis for ligand and substrate recognition by torovirus hemagglutinin esterases, *Proc Natl Acad Sci U S A.*, 2009, Sep 15, Vol. 106(37), pp. 15897–15902, DOI: 10.1073/pnas.0904266106.
27. Zheng D.P., Ando T., Fankhauser R.L. [et al.], Norovirus classification and proposed strain nomenclature, *Virology*, 2006, Vol. 346, pp. 312–323.
28. Mattison K., Shukla A., Cook A. [et al.], Human noroviruses in swine and cattle, *Emerg Infect Dis*, 2007, Vol. 13, pp. 1184–1188.
29. Oliver S.L., Batten C.A., Deng Y. [et al.], Genotype 1 and genotype 2 bovine noroviruses are antigenically distinct but share a cross-reactive epitope with human noroviruses, *J Clin Microbiol*, 2006, Vol. 44, pp. 992–998.
30. Scipioni A., Mauroy A., Vinjé J., Thiry E., Animal noroviruses, *Vet J.*, 2008, Vol. 178, pp. 32–45.
31. Cheetham S., Souza M., Meulia T. [et al.], Pathogenesis of a genogroup II human norovirus in gnotobiotic pigs, *J Virol*, 2006, Vol. 80, pp. 10372–10381.
32. Jor E., Myrmet M., Jonassen C.M., SYBR Green based real-time RT-PCR assay for detection and genotype prediction of bovine noroviruses and assessment of clinical significance in Norway, *J Virol Methods*, 2010, Vol. 169, pp. 1–7.
33. Mijovski J.Z., Poljsak-Prijatelj M., Steyer A. [et al.], Detection and molecular characterisation of noroviruses and sapoviruses in asymptomatic swine and cattle in Slovenian farms, *Infect Genet Evol*, 2010, Vol. 10, pp. 413–420.
34. Otto P.H., Clarke I.N., Lambden P.R. [et al.], Infection of calves with bovine norovirus GIIL.1 strain Jena virus: an experimental model to study the pathogenesis of norovirus infection, *J Virol*, 2011, Vol. 85, pp. 2013–2021.
35. Reuter G., Pankovics P., Egyed L., Detection of genotype 1 and 2 bovine noroviruses in Hungary, *Vet Rec*, 2009, Vol. 165, pp. 537–538.
36. Oliver S.L., Asobayire E., Dastjerdi A.M., Bridger J.C., Genomic characterization of the unclassified bovine enteric virus Newbury agent-1 (Newbury1) endorses a new genus in the family Caliciviridae, *Virology*, 2006, Vol. 350, pp. 240–250.
37. Desselberger U., Caliciviridae Other Than Noroviruses, *Viruses*, 2019, Mar 21, Vol. 11(3), pp. 286, DOI: 10.3390/v11030286.
38. Carstens E.B., Ratification vote on taxonomic proposals to the International Committee on Taxonomy of Viruses (2009), *Arch Virol*, 2010, Vol. 155, pp. 133–146.
39. Di Martino B., Di Profio F., Martella V. [et al.], Evidence for recombination in neboviruses, *Vet Microbiol*, 2011, Vol. 153, pp. 367–372.
40. Gurjar A.A., Hegde N.V., Love B.C., Jayarao B.M., Real-time multiplex PCR assay for rapid detection and toxintyping of *Clostridium perfringens* toxin producing strains in feces of dairy cattle, *Mol Cell Probes*, 2008, Vol. 22, pp. 90–95.
41. Foster D.M., Smith G.W., Pathophysiology of diarrhea in calves, *Vet Clin North Am Food Anim Pract*, 2009, Vol. 25, pp. 13–36.
42. Holt P.S., Host susceptibility, resistance and immunity to *Salmonella* in animals, Wray C, Wary W, editors. *Salmonella in domestic animals*, New York: CABI Publishing, 2000, pp. 73–88.

Информация об авторах:

В.С. Бряднов, аспирант

Н.Н. Шкиль, доктор ветеринарных наук, профессор

Contribution of the authors:

V.S. Bryadnov postgraduate student

N.N. SHkil, Doctor of Veterinary Sciences, Professor

Вклад авторов:

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.