

<https://doi.org/10.30766/2072-9081.2022.23.2.145-158>  
УДК 616.98:579.869.1:619:636.22/.28.32/.38



## Распространение и генотипическое разнообразие штаммов *Listeria monocytogenes*, выделенных от людей и жвачных животных с общими клинико-патологическими фенотипами (нейролистериозы и аборт) (обзор)

© 2022. Т. Ю. Беспалова✉

ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр вирусологии и микробиологии» (ФГБНУ ФИЦ ВиМ), Самарский научно-исследовательский ветеринарный институт – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр вирусологии и микробиологии», г. Самара, Российская Федерация

*Listeria (L.) monocytogenes* – внутриклеточный пищевой патоген, вызывающий листериоз у млекопитающих в виде спорадических случаев или крупных вспышек с высоким уровнем летальности среди людей и домашних жвачных животных. Определение сиквенстина (ST) и клонального комплекса (CC) с помощью мультилокусного сиквенстирования (MLST) и другими методами у штаммов *L. monocytogenes* из разных источников позволило установить существование штаммов, обладающих органным тропизмом и вызывающих формы листериоза, общие для человека и жвачных животных. Целью обзора явилось обобщение доступных данных о распространении и генотипическом разнообразии штаммов *L. monocytogenes*, выделенных при нейролистериозе и аборт, их адаптации в окружающей среде для определения возможной связи между листериозом жвачных животных и людей. В целом, анализ дифференциального распределения STs/CCs *L. monocytogenes*, ассоциированных с человеком и жвачными животными, показал значительное их варьирование, а также преобладание CCs (CC1, CC2, CC4, CC6, CC7, CC8, CC14, CC29, CC37 и др.), общих для исследуемых групп хозяев. Нейролистериозы у человека связаны преимущественно с гипервирулентными CC1, CC6, CC4, CC2, у жвачных – CC1 и CC4, а также CC8-16 и CC412. Определена особенная связь ST1 (CC1) с нейролистериозом человека и крупного рогатого скота, указывающая на повышенный нейротропизм ST1. У овец и коз нейролистериозы связаны с различными STs из филогенетических линий I и II. Большинство штаммов *L. monocytogenes*, выделенных из клинических изолятов при аборт, принадлежали CC1, CC2, CC4, CC6, CC7, CC14 у человека и CC1, CC6, CC4-217, CC37 у жвачных животных. Выявление у жвачных животных в их естественной среде обитания изолятов CC1, CC4-CC217, CC6, CC18, CC37 свидетельствует о том, что окружающая среда является резервуаром для *L. monocytogenes*. В Российской Федерации отмечено преобладание изолятов CC7 среди всех видов источников, полученных на территории страны. Будущие исследования должны быть направлены на изучение патогенности штаммов *L. monocytogenes* с повышенной склонностью вызывать заболевания у людей и жвачных животных для лучшего понимания механизмов инфекции и усиления контроля над распространением патогена в различных экологических нишах.

**Ключевые слова:** листериоз, ромбэнцефалит, менингит, человек, крупный рогатый скот, овцы, козы, окружающая среда, мультилокусное сиквенстирование (MLST), сиквенстин (ST), клональный комплекс (CC)

**Благодарности:** работа выполнена при поддержке Минобрнауки РФ в рамках Государственного задания ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр вирусологии и микробиологии» (тема №0451-2021-0003).

Автор благодарит рецензентов за их вклад в экспертную оценку этой работы.

**Конфликт интересов:** автор заявил об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Беспалова Т. Ю. Распространение и генотипическое разнообразие штаммов *Listeria monocytogenes*, выделенных от людей и жвачных животных с общими клинико-патологическими фенотипами (нейролистериозы и аборт) (обзор). *Аграрная наука Евро-Северо-Востока*. 2022;23(2):145-158.

DOI: <https://doi.org/10.30766/2072-9081.2022.23.2.145-158>

Поступила: 28.12.2021

Принята к публикации: 11.03.2022

Опубликована онлайн: 20.04.2022

## Distribution and genotypic diversity of *Listeria monocytogenes* strains isolated from humans and ruminants with common clinical and pathological phenotypes (neurolisterioses and abortions) (review)

© 2022. Tatiana Yu. Beshpalova ✉

Federal Research Center for Virology and Microbiology, Samara Research Veterinary Institute – Branch of Federal Research Center for Virology and Microbiology, Samara, Russian Federation

*Listeria (L.) monocytogenes* is an intracellular food pathogen that causes listeriosis in mammals in the form of sporadic cases or large outbreaks with a high mortality rate among humans and domestic ruminants. The determination of the sequence type (ST) and the clonal complex (CC) by multilocus sequencing (MLST) and other methods in *L. monocytogenes* strains from different sources allowed us to establish the existence of strains with organ tropism and causing forms of listeriosis common to humans and ruminants. The purpose of the review was to generalize the available data on the distribution and genotypic diversity of *L. monocytogenes* strains isolated during neurolisteriosis and abortions, their adaptation in the environment to determine a possible link between listeriosis of ruminants and humans. In general, the analysis of the differential distribution of STs/CCs of *L. monocytogenes* associated with humans and ruminants showed their significant variation, as well as the predominance of CCs (CC1, CC2, CC4, CC6, CC7, CC8, CC14, CC29, CC37, etc.) common to the studied host groups. Neurolisterioses in humans are mainly associated with hypervirulent CC1, CC6, CC4, CC2, in ruminants - CC1 and CC4, as well as CC8-16 and CC412. A special association of ST1 (CC1) with human and bovine neurolisteriosis has been determined, indicating increased neurotropism of ST1. In small ruminants (goats, sheep), neurolisterioses are associated with various STs from phylogenetic lineages I and II. Most of *L. monocytogenes* strains isolated from abortions belonged to CC1, CC2, CC4, CC6, CC7, CC14 in humans and CC1, CC6, CC4-217, CC37 in ruminants. The detection of common isolates CC1, CC4-CC217, CC6, CC18, CC37 in ruminants and in their natural environment indicates that the farm environment is a reservoir for *L. monocytogenes* strains. In the Russian Federation, the prevalence of ST7 isolates among all types of sources obtained on the territory of the country was noted. Future research should be aimed at studying the pathogenicity of *L. monocytogenes* strains with an increased tendency to cause diseases in humans and ruminants for better understanding the mechanisms of infection and strengthening the control over the spread of the pathogen in various ecological niches.

**Keywords:** listeriosis, rhombencephalitis, meningitis, human, cattle, small ruminants, farm environment, multilocus sequencing (MLST), sequence type (ST), clonal complex (CC)

**Acknowledgements:** the research was carried out under the support of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation within the state assignment of the Federal Research Center for Virology and Microbiology (theme No. 0451-2021-0003).

The author thanks the reviewers for their contribution to the peer review of this work.

**Conflict of interest:** the authors stated that there was no conflict of interest.

**For citations:** Beshpalova T. Yu. Distribution and genotypic diversity of *Listeria monocytogenes* strains isolated from humans and ruminants with common clinical and pathological phenotypes (neurolisterioses and abortions) (review). *Agrarnaya nauka Evro-Severo-Vostoka* = Agricultural Science Euro-North-East. 2022;23(2):145-158. (In Russ.). <https://doi.org/10.30766/2072-9081.2022.23.2.145-158>

Received: 28.12.2021

Accepted for publication: 11.03.2022

Published online: 20.04.2022

Грамположительная бактерия *Listeria (L.) monocytogenes* – факультативный внутриклеточный патоген, вызывающий листериоз – заболевание человека и животных преимущественно пищевого происхождения с частотой госпитализаций среди людей до 97 % [1] и высоким уровнем летальности (15,6-52 %) при генерализованных формах инфекции [1, 2]. Во всем мире регистрируют как спорадические случаи, так и крупные вспышки листериоза человека [2, 3]. *L. monocytogenes* поражает широкий спектр видов млекопитающих, а среди домашних животных чаще всего крупный рогатый скот и мелкий рогатый скот (далее КРС и МРС) [2, 4, 5, 6, 7].

За последнее десятилетие с помощью современных молекулярно-генетических исследований накоплены данные о существовании

штаммов *L. monocytogenes*, обладающих органным тропизмом и вызывающих клинико-патологические фенотипы листериоза, общие для человека и жвачных животных. У КРС и МРС наиболее частыми фенотипами листериоза являются аборт и нейролистериоз [2, 5, 8, 9]. Последний обычно характеризуется энцефалитом ствола мозга (ромбэнцефалитом) [5, 10]. В отличие от жвачных животных, у людей диагностируют различные формы нейролистериоза, включая менингит, менингоэнцефалит, ромбэнцефалит и абсцессы головного мозга, из которых явно преобладают менингит и менингоэнцефалит [6, 9, 11, 12]. А. Oevermann с соавт. [2] более десяти лет назад предположили, что идентичная нейропатология листериального ромбэнцефалита у людей и жвачных животных указывает на то, что существу-

ют нейротропные штаммы *L. monocytogenes*, общие для обоих хозяев. Позднее исследования P. Dell'Armellina Rocha с соавт. [13] подтвердили гипотезу о том, что жвачные животные представляют собой возможные естественные резервуары штаммов *L. monocytogenes*, способных вызывать эпидемии листериоза у людей. Чтобы ответить на вопрос, как *L. monocytogenes* циркулирует между животными, людьми и различными объектами производства и окружающей среды, и существует ли риск передачи инфекции от животных к людям, исследования ученых направлены на изучение генотипического разнообразия патогена в различных источниках и адаптации его к определенным экологическим нишам. Полученные знания существенно помогают в эпидемиологических расследованиях случаев листериоза как среди людей, так и среди сельскохозяйственных животных.

**Цель обзора** – обобщение современных знаний о распространении и генотипическом разнообразии штаммов *L. monocytogenes*, выделенных от людей и жвачных животных с общими клинико-патологическими фенотипами (нейролистериозы и аборт), их адаптации в окружающей среде для определения возможной связи между листериозом жвачных животных и людей.

**Материал и методы.** В соответствии с целью систематического обзора изучены данные 62 источников по молекулярно-генетическим исследованиям случаев листериоза у человека и жвачных животных, полученных путем запроса библиографических баз данных, научных электронных библиотек с поисковыми системами: Web of Science (<http://www.webof-science.com>); Scopus (<https://www.scopus.com>); eLIBRARY.RU (<https://www.elibrary.ru>); Springer (<https://www.springer.com>); Crossref (<https://search.crossref.org>); Pubmed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>). Критерием отбора были: филогенетическая характеристика (CC, ST) изолятов, выделенных из окружающей среды, от жвачных животных и человека при нейролистериозах, фетоплацентарных инфекциях (в частности, абортах); методы MLST (Multi Locus Sequence Typing – мультилокусное секвенирование), MvLST (Multi-virulent-locus sequence typing – метод типирования последовательностей с несколькими вирулентными локусами), WGS (whole genome sequencing – полногеномное секвенирование) и cgMLST (анализ корового генома – core genome MLST). В качестве источ-

ников литературы были приняты научные статьи на английском и русском языках. Глубина поиска – с 2000 по 2021 гг. Доля материалов в списке использованной литературы за последние пять лет составила 55 %. Проведен анализ общедоступной базы данных изолятов MLST Института Пастера (<https://bigsdbs.pasteur.fr/listeria>).

**Основная часть.** Общие данные о распространении и особенностях проявления листериоза у человека и жвачных животных. Несмотря на повсеместное распространение *L. monocytogenes* в окружающей среде [5], листериоз не является часто регистрируемой инфекцией среди людей. По данным Европейского агентства по пищевой безопасности в странах Европы с высоким уровнем лабораторной диагностики заболеваемость листериозом в период с 2006 по 2010 гг. составляла в целом 0,35 случая на 100 тыс. жителей [14]. В ряде стран отмечался рост заболеваемости: в Швейцарии с 1991 по 2006 гг. – с 0,14 до 0,9 случ./100 тыс. жителей, в Германии с 2002 по 2006 гг. – с 0,26 до 0,62; в Дании – с 0,5 в 2002-2003 гг. до пика в 1,8 случая в 2009 г. и 0,9 случая в 2012 г., в Польше – с 0,01 в 1997 г. до 0,12 случ./100 тыс. жителей в 2013 году [14, 15, 16] (рис.).

Следует отметить, что тенденция увеличения регистрации случаев листериоза в развитых странах в последние годы сохраняется. Так, в Европейском Союзе в 2016 и 2018 гг. было сообщено о более чем 2,5 тыс. подтвержденных случаев заболевания людей, что соответствует 0,47 случ./100 тыс. жителей [1, 17]. Самые высокие показатели были отмечены в Финляндии, Бельгии, Германии, Словении и Дании: 1,22, 0,92, 0,85, 0,73 и 0,70 случ./100 тыс. жителей соответственно [17, 18]. В Сербии в течение 2014-2018 гг. ежегодный показатель заболеваемости был от 0,04 до 0,19 случ./100 тыс. жителей, при этом уровень летальности в 2018 году составил 12,5 % [19]. В Германии с 2011 по 2018 год уровень заболеваемости составил от 0,4 до 0,8 случ./100 тыс. жителей [20]. Во Франции листериоз вызывает менее 0,1 % болезней пищевого происхождения, но имеет самый высокий уровень летальности (20-30 %) и госпитализаций (98,9 %) среди инфекций пищевого происхождения [21, 22]. В Российской Федерации (РФ) листериоз официально регистрируется с 1992 г. с ежегодным выявлением от 30 до 100 больных, что соответствует 0,02-0,06 случ./100 тыс. жителей [23].

Так, в период с 2007 по 2017 год уровень заболеваемости варьировал от 0,02 в 2012 году до 0,05 случ./100 тыс. жителей в 2006-2007 гг. [23]. Эти показатели существенно ниже, чем в сопредельных европейских странах, и, вероятно, не отражают реальную заболеваемость ли-

стериозом в нашей стране. Очевидно, что уровень диагностики отечественных лабораторий может влиять на точную оценку случаев листериоза. Так, в Москве, где диагностика более развита, ежегодно выявляли уже 0,2-0,5 случ./100 тыс. жителей<sup>1</sup>.

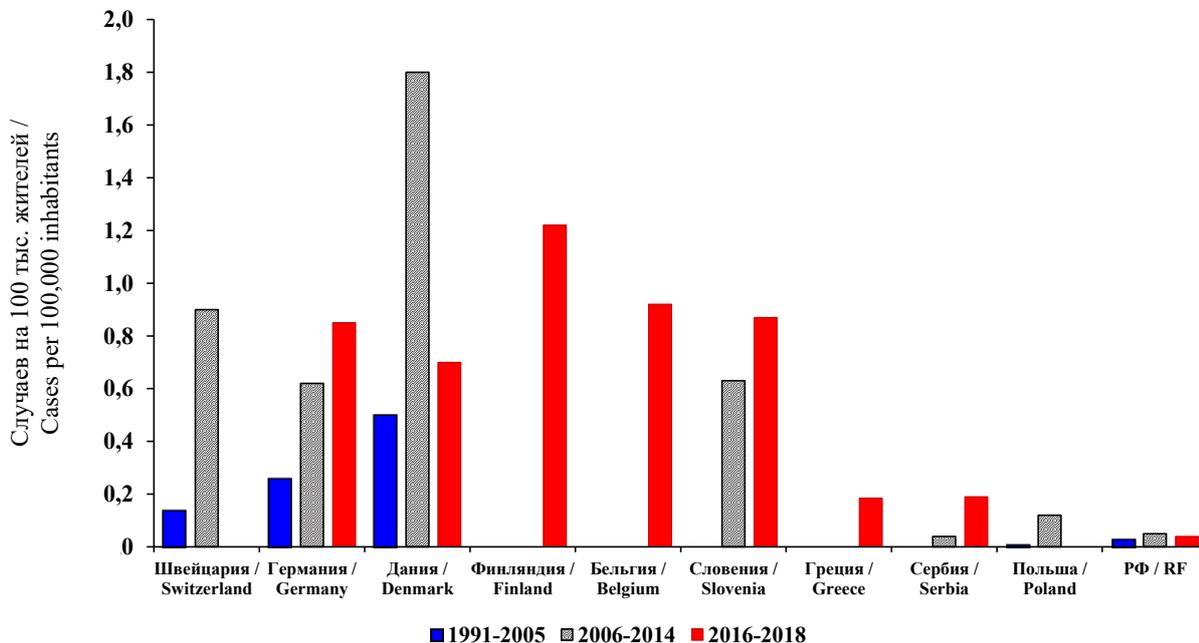


Рис. Заболеваемость населения листериозом в европейских странах / Fig. The incidence of listeriosis in the population of the European countries

Относительно редкая регистрация случаев листериоза не должна восприниматься специалистами спокойно, т. к. инфекция имеет свои характерные особенности. Обычно после короткого (около 24 час.) инкубационного периода при попадании бактерий *L. monocytogenes* с загрязненной пищей у иммунокомпетентных лиц возникают легкие желудочно-кишечные и/или гриппоподобные симптомы [21]. Но обеспокоенность вызывают случаи, когда после длительного инкубационного периода (от нескольких дней до двух недель) инфекция приводит к опасному для жизни заболеванию с тяжелым клиническим течением у отдельных категорий лиц [21]. В группу риска заражения листериозом входят лица пожилого и старческого возраста, лица с различными иммунодефицитами (ВИЧ-инфицированные, онкологические больные, пациенты с сахарным диабетом, почечной, сердечной недостаточностью), беременные, новорожденные. Хотя по сообщениям А. Oevermann и соавт. [2] листериальные ромбэнцефалиты регистрируют и у здоровых

людей. Особенно опасно, что внутриутробное инфицирование плода в период беременности приводит к абортam, мертворождениям и высокой летальности среди новорожденных<sup>2</sup>.

Вспышки листериоза с высокой летальностью среди людей регистрируют в мире по настоящее время: в ЮАР в 2017 г. при самой масштабной вспышке летальность достигла 20,4 % [24], в США в марте 2020 г. – 3,8 % [25], в Швейцарии в мае 2020 г. – 18,1 % [26]. Большинство вспышек были связаны с употреблением различных пищевых продуктов животного происхождения, контаминированных *L. monocytogenes*. Но, кроме алиментарного, заражение может произойти и другими путями: контактным – от инфицированных животных и грызунов, выделяющих возбудителя во внешнюю среду с мочой, калом, выделениями из носовой полости, глаз, половых органов, с околоплодной жидкостью и молоком; аэрогенным (в помещениях при обработке шкур, шерсти, а также в больницах); трансмиссивным (при укусах насекомыми) и половым<sup>3</sup>.

<sup>1</sup>Беляева Н. М., Цурикова Н. Н., Трякина И. П. Листериоз: этиология, эпидемиология, клиника, диагностика, лечение: учеб. пособие. М.: ГБОУ ДПО РМАПО, 2014. 56 с.

<sup>2</sup>Там же.

<sup>3</sup>Там же.

Особое значение имеют трансплацентарное заражение плода и интранатальное – при контакте новорожденного с родовыми путями матери<sup>4</sup>. Возможно профессиональное заражение акушеров – гинекологов, ветеринарных специалистов, работников животноводческих ферм, убойных цехов, мясокомбинатов. Вероятность заражения *L. monocytogenes* людей определенных профессий и побудила к написанию данного обзора.

Клинические проявления листериоза многообразны. Это могут быть самостоятельные заболевания (кератоконъюнктивит, ангина, лимфаденит, мастит и др.), либо системные нарушения (железистая, гастроэнтеритическая, септическая и нервная формы)<sup>5</sup>. Основные клинические проявления листериоза как у людей, так и животных (особенно у домашних жвачных) включают гастроэнтерит, септицемию новорожденных, но чаще всего это тяжелые инфекции матки, сопровождающиеся абортами в последней трети беременности и инфекции центральной нервной системы (ЦНС) [2, 5, 7, 13, 27].

Поражение ЦНС является характерной особенностью листериоза и объясняет высокую летальность от заболевания у жвачных животных, причем инкубационный период энцефалита более длительный по сравнению с другими состояниями (сепсис, аборт) и колеблется от 1 до 7 недель [2, 28]. Клинические признаки листериозного энцефалита различаются в зависимости от топографии поражений ЦНС, но схожи у КРС и МРС. Общие проявления включают проблемы с жеванием, неспособность закрыть челюсть, опущение ушей, верхних век и губ, проблемы с глотанием и паралич языка, кружение, наклон головы, нистагм и слюнотечение. Из неспецифических признаков отмечают лихорадку, вялость и анорексию. В терминальной стадии животные лежат, могут проявляться судороги или паралич конечностей. Возможно течение листериоза в форме энцефалита у беременных жвачных животных без возникновения аборта. Течение инфекции у овец и коз, как правило, острое, и животные погибают в течение 1-3 дней после появления клинических признаков; у КРС течение более продолжительное [5, 28].

Листериоз является наиболее частым среди заболеваний с неврологическими симптомами в популяции взрослого КРС и МРС

<sup>4</sup>Там же.

<sup>5</sup>Там же.

<sup>6</sup>Александрова Я. Р., Фурсова Н. К. Заболеваемость сельскохозяйственных животных листериозом и обсемененность пищевых продуктов листериями в Российской Федерации в 2016-2018 гг.: тезисы докл. Мат-лы V Национального конгресса бактериологов. М.: ООО "Издательство "Династия", 2019. С. 8.

во многих европейских странах и его распространенность сильно недооценивается [5]. Листериозный энцефалит жвачных животных имеет важное ветеринарное значение в связи с высокой заболеваемостью и летальностью [5].

В Европе листериоз регистрируют среди КРС и МРС чаще, чем среди людей. Показатели заболеваемости варьируют от 7,55 до 29,4 % [2]. Так, в Швейцарии распространенность энцефалита, вызванного *L. monocytogenes*, составляла 216 случ./млн гол. овец и 500 случ./млн гол. коз в год и, таким образом, значительно превышала число случаев заболевания людей (от 1,4 до 9 случ./млн жителей в год) [2]. В Греции в 2016 году в отличие от низкой распространенности листериоза человека – 1,85 случ./млн жителей, распространенность *L. monocytogenes* в стадах овец и коз с энцефалитом была высокой, на уровне 19,3 и 36,9 % соответственно [29]. В Словении инцидентность листериозного ромбэнцефалита среди МРС и КРС за период 2006-2016 гг. составляла 5,3 случ./100 тыс. гол. и 1 случ./100 тыс. гол. соответственно, что также было существенно выше, чем уровень заболеваемости людей, который за период 2013-2017 гг. составлял 0,63-0,87 случ./100 тыс. жителей [7, 30]. В РФ, согласно отчетам ветеринарных лабораторий, за 2016-2018 гг. возбудителя листериоза в патологическом материале от домашних жвачных животных выявляли достаточно редко (~0,08 % образцов)<sup>6</sup>. По данным ИАЦ Россельхознадзора, в 2020 году среди КРС и МРС было зафиксировано всего по три случая заболевания листериозом [31]. Низкие показатели заболеваемости возможно связаны с недостаточным охватом исследований больного или павшего поголовья жвачных животных (с клиническими инвазивными формами листериоза), уровнем лабораторной диагностики в регионах. J. Walland с соавт. [5] отмечают, что важно достоверно оценивать распространенность листериоза в популяции животных для оценки общего воздействия *L. monocytogenes* на ветеринарию и систему общественного здравоохранения, для этого необходимо углубленно изучать распространенность и экологию различных штаммов в окружающей среде молекулярно-генетическими методами.

Особое место в современной лабораторной диагностике листериоза занимает мультилокусное типирование последовательностей (MLST). Метод позволяет изучить генетическую структуру листерий, определить филогенетическое положение и наследственную и эволюционную связь между изолятами возбудителя. MLST является одним из распространенных методов, позволяющих сопоставлять исследуемые изоляты листерий с изолятами, представленными в открытой базе данных MLST Института Пастера (<https://bigsdw.web.pasteur.fr/listeria/listeria.html>) [32]. По результатам секвенирования ПЦР-продуктов и идентификации, проводится анализ аллелей выбранных мишеней, устанавливается аллельный профиль штаммов, тип последовательности – сиквенстип (Sequence Type (ST)), клональный комплекс (клон, Clonal complex (CC)) и принадлежность к филогенетической линии [33]. У *L. monocytogenes* различают четыре филогенетические линии: большинство изолятов группируются в 2 линии (I и II), III и IV линии в настоящее время выделяются редко и в основном у жвачных животных [27, 34]. Клональные комплексы (CCs) демонстрируют уникальные эпидемиологические, фенотипические и генотипические характеристики [27]. Определение ST и CC штаммов *L. monocytogenes* позволяет оценить их принадлежность к группе генетически сходных изолятов, имеющих общего предшественника [35]. Таким образом, систематические исследования характеристик генотипов *L. monocytogenes* во всех нишах (животноводство, люди, продукты питания и окружающая среда) проводят для улучшения понимания экологии патогена, что позволяет выявить возможные связи и пути передачи возбудителя между нишами.

Известно, что у штаммов, относящихся к разным CCs, существенно различаются частота встречаемости в определенных экологических нишах, циркуляция на разных географических территориях, вирулентность и тропизм [6, 7]. Результаты многочисленных молекулярных исследований в мире показывают неоднородное распределение как гипер-, так и гиповирулентных (с высокой или низкой клинической частотой) CCs *L. monocytogenes* по различным источникам выделения, клиническим формам листериоза, что свидетельствует о сильной взаимосвязи между патогенным потенциалом возбудителя и его адаптацией к экологической нише.

*Дифференциальное распределение STs/CCs L. monocytogenes, ассоциированных с листериозом жвачных животных и окружающей средой.* Ряд авторов показывает, что изоляты *L. monocytogenes*, выделенные от жвачных животных с ромбэнцефалитом, составляют генетически однородную группу, связанную с изолятами *L. monocytogenes*, полученными от человека, продуктов питания и окружающей среды [13, 36]. В исследовании M. Dreyer с соавт. [6] по выявлению клонов с более высокой вирулентностью или органным тропизмом были изучены изоляты *L. monocytogenes* от жвачных животных с различными клиническими формами и из окружающей среды (фермы). В исследования были включены пробы фекалий, так как клинически здоровые жвачные животные могут являться носителями *L. monocytogenes* и выделять их в окружающую среду [37]. По результатам MLST, распространенность STs *L. monocytogenes* сильно варьировала между клиническими и экологическими источниками и, в частности, между ромбэнцефалитными и неэнцефалитными исходами листериоза жвачных животных. Изоляты ромбэнцефалита были более представлены в линии I по сравнению с линией II. 53 % от всех ромбэнцефалитных изолятов принадлежали ST1 (CC1) линии I [6]. Особо было отмечено, что 91 % изолятов из разных источников, принадлежащих генотипу ST1, имели происхождение ромбэнцефалита, в то время как неэнцефалитные клинические изоляты ST1 составляли 1,3 %, экологические и фекальные – 6 и 1,3 % соответственно. Относительное распределение STs при ромбэнцефалите различалось и между хозяевами: у КРС 84 % составлял ST1 и только 16 % приходилось на другие STs, у МРС наряду с преобладающим ST1 разнообразие других STs было значительно выше (56 %). Анализ других STs, наиболее распространенных у жвачных, показал, что среди изолятов, принадлежащих ST4 (CC4) и ST412 (CC412, линии II), на ромбэнцефалитные приходилось 61 и 53 % соответственно. Изоляты ST4, ST412 и редко ST1 выделяли также из окружающей среды. Интересно, что в отличие от ST412, экологические и фекальные изоляты ST1 и ST4 были получены на фермах с продолжающимися или недавними вспышками. С окружающей средой и фекалиями жвачных животных в значительной степени были связаны изоляты ST37 и ST399. В целом, ассоциация с нейролистериозом у штаммов

*L. monocytogenes*, принадлежащих филогенетической линии I и, в частности ST1, была особенно отмечена у КРС, в то время как у МРС нейрوليستيرриоз был вызван штаммами *L. monocytogenes* различных STs линий I и II, что свидетельствует о повышенной восприимчивости МРС к развитию нейрوليستيرриоза. По мнению M. Dreuer с соавт. [6], эта интерпретация подтверждается высокой распространенностью и смертностью, а также часто встречающимися фульминантными заболеваниями и патологией листериоза у овец и коз по сравнению с крупным рогатым скотом.

В более раннем исследовании M. Dreuer с соавт. [38] *L. monocytogenes* была выделена у овец с септициемией и энцефалитом. При анализе образцов из окружающей среды *L. monocytogenes* была обнаружена только в образцах почвы и резервуарах для хранения воды, которые, следовательно, и явились потенциальными источниками инфекции во время этой вспышки. Молекулярно-генетическими методами было установлено, что все экологические и клинические изоляты содержат один и тот же штамм *L. monocytogenes*. В то же время отрицательные образцы фекалий свидетельствовали о том, что овцы не являлись резервуаром, способствующим загрязнению окружающей среды [39].

Тем не менее, у клинически здоровых жвачных животных в разных исследованиях установлено бессимптомное носительство и выделение возбудителя в окружающую среду с фекалиями [37, 39]. Так, высокая распространенность *L. monocytogenes* наблюдалась в образцах фекалий стад жвачных животных (46,3 % молочного скота, 30,6 % мясного скота и 14,2 % овец) [40]. В недавнем исследовании M. Terentjeva с соавт. [41] среди различных образцов из окружающей среды (почва, вода, корма, фекалии) самая высокая распространенность *L. monocytogenes* была обнаружена в фекалиях крупного рогатого скота (25 %). Кроме того, *L. monocytogenes* была выявлена на фермах, свободных от листериоза, что подтверждает бессимптомное носительство и выделение патогена в окружающую среду, как сообщалось ранее [6, 37]. Результаты сопоставимы с предыдущими исследованиями, показывающими, что КРС может служить резервуаром *L. monocytogenes* [42, 43, 44]. Интересно, что в исследовании M. Terentjeva с соавт. [41] из образцов окружающей среды были выделены штаммы *L. monocytogenes*, принадлежащие преимущественно CC8, CC11,

CC18 и CC37 без преобладания гипервирулентных клонов. Важно, что CC8 был впервые описан в связи со вспышкой листериоза в Канаде в 1990-2010 годах [45], а также был связан с высоким уровнем смертности и инвазивными случаями листериоза человека в Польше [16]. Высокая распространенность клонов CC37 и CC18 может указывать на их адаптацию и устойчивость в окружающей среде.

Примечательно, что в ряде исследований CC18 и CC37 были связаны с изолятами из молока и молочных продуктов, что вызывает риски передачи штаммов данных CCs на фермах КРС в цепочке производства молока [39, 46]. В исследовании S. W. Kim с соавт. [43] сообщалось, что в образцах молока, фильтров и доильного оборудования самыми распространенными были изоляты CC7, CC37 и CC29. Кроме того, ST37 (CC37) был связан с изолятами от жвачных животных и окружающей среды [6, 7, 47]. В работе V. Félix с соавт. [22] сообщалось о наличии гипервирулентных клонов CC1, CC4-217, CC6, CC37 *L. monocytogenes* в молоке и молочных продуктах. В одном из крупных европейских исследований по распространенности CCs при различных клинических формах листериоза у жвачных животных и в окружающей среде, проведенном V. Paric с соавт. [7], было выявлено преобладание гипервирулентных клонов CC1 и CC4-CC217 *L. monocytogenes*, а также клонов CC37 и CC6. То, что среди случаев мастита два изолята принадлежали CC4, представляет особый интерес, поскольку экскреция *L. monocytogenes* в сыром молоке, обусловленная чаще субклинической формой листериального мастита, имеет прямую угрозу для потребителей [7]. Результаты также показывают, что CC37 может быть адаптирован к условиям молочной фермы и длительное время сохраняться вне животного-хозяина [7]. В недавнем исследовании M. Maury с соавт. [39] было показано, что CC1 часто представлен в молочных продуктах, и что гипервирулентные CCs, включая CC1, являются лучшими колонизаторами кишечника, по сравнению с гиповирулентными. По мнению авторов, CC1 *L. monocytogenes* более приспособлен к выживанию внутри хозяина, персистенции, выделению с фекалиями и вероятной передаче между хозяевами по сравнению с другими клонами. Длительное выделение *L. monocytogenes* с фекалиями в течение нескольких месяцев у животных при отсутствии симптомов листериоза и повторное

употребление корма, загрязненного зараженными фекалиями (фекально-оральный цикл), может способствовать поддержанию и усилению ССs в условиях молочных ферм [39].

В целом, результаты приведенных исследований подтверждают гипотезу о том, что жвачные животные и естественная среда их обитания (ферма) представляют собой важный резервуар для *L. monocytogenes*.

*Дифференциальное распределение STs/CCs L. monocytogenes, ассоциированных с листериозом человека и жвачных животных.* Исследователи выявляют определенные ассоциации между конкретными генотипами и клиническими проявлениями листериоза и предполагают существование адаптированных ССs, связанных с нейролистериозом и абортами. При сравнении изолятов от человека и жвачных животных при этих формах наблюдается некоторое перекрытие ССs (СС1, СС2, СС4, СС6 и др.), что может указывать на общие механизмы взаимодействия хозяина и патогена. Но отмечаются и различия в их распределении. В частности, у людей диапазон ССs, связанных с нейролистериозом, намного больше, чем у жвачных животных [6, 48].

По данным Н. С. Den Bakker с соавт. [35], при исследовании спорадических случаев листериоза людей и образцов из других источников, наиболее распространенным был изолят ST1 (СС1), в то же время ST29 (СС29) был значительно представлен среди клинических изолятов человека по сравнению с изолятами другого происхождения. СС1 также был зарегистрирован как один из наиболее распространенных ССs среди клинических изолятов человека в Польше [16]. По данным М. Dreyer с соавторами [6], в Швейцарии СС1 в группе клинических изолятов человека составлял 15 %, во Франции – 20 %, в то же время при листериозе жвачных животных его распространенность была значительно выше (32 %). Анализ данных М. Dreyer с соавторами [6] в сравнении с изолятами из Швейцарии [49] и Франции [50] показал, что при нейролистериозе человека преобладающими были гипервирулентные штаммы СС1 во всех исследованиях, а также – СС6, СС4, СС2. С пищевыми изолятами преимущественно были связаны СС121, СС9, а ряд ССs занимали промежуточное положение: СС8-16, СС5, СС3, СС155, СС37, СС18 во Франции [50] и СС8-16, СС26, СС21 в Швейцарии [49]. Изоляты, принадлежащие СС1, СС2 и СС6, показали высокую

долю инфекций ЦНС у человека и в исследовании А. Jensen с соавт. [15]. Интересно, что в исследованиях М. Maury с соавт. [50] отмечено, что штаммы СС1, СС2, СС4 и СС6 были более распространены среди пациентов с незначительными или отсутствующими сопутствующими иммуносупрессивными заболеваниями.

Сравнение в те же годы М. Dreyer с соавт. [6] изолятов человека с изолятами жвачных животных показало, что нейролистериозы у животных вызываются преимущественно гипервирулентными штаммами СС1 и СС4, а также СС8-16 и СС412. В целом полученные данные свидетельствовали о воздействии на жвачных животных в окружающей среде широкого спектра штаммов, тем не менее была выявлена сильная ассоциация изолятов ST1 (СС1) с ромбэнцефалитом, и предположен повышенный нейротропизм ST1 у жвачных. Возможно, это было связано с его гипервирулентностью и повышенной внутриклеточной репликацией, т. к. авторы установили, что изоляты STs 1, 4 и 412, ассоциированные с ромбэнцефалитом, являются гиперинвазивными и гиперреплицирующими в клеточной линии макрофагов КРС по сравнению с изолятами ST18 и ST37, ассоциированными с окружающей средой. С другой стороны, изоляты ССs 2, 3, 5, 6, 7, 9, 29, 37, 121 и 155 были достоверно связаны с разными клиническими формами листериоза человека по сравнению с инфекциями животных. Некоторые из этих ССs наблюдались у жвачных животных (СС6, СС7, СС29, СС37), но большинство из них были редкими или отсутствовали (кроме СС1) среди клинических изолятов, что по мнению авторов свидетельствует об ассоциации этих ССs с видами жвачных животных или специфической адаптацией ниши. Результаты многих исследований выявляют принадлежность энцефалитных изолятов *L. monocytogenes* жвачных животных к ST1 (СС1) [6, 7, 51, 52]. В. Paric с соавт. [7] сообщали, что среди клинических изолятов жвачных животных в Словении СС1 был наиболее распространенным и имел сильную связь с ромбэнцефалитом КРС, но в отличие от ранее опубликованного исследования [6], авторы не наблюдали значительной избыточной представленности изолятов СС1 при ромбэнцефалите КРС по сравнению с МРС. СС1 преобладал во всех инвазивных клинических формах листериоза (аборт, ромбэнцефалит и септицемия), что подтверждает его гипервирулентный характер.

Интересно, что в исследованиях В. Paric с соавт. [7] CC2, еще один известный гипервирулентный CC, был слабо представлен в проанализированных общеевропейских наборах данных среди экологических и клинических изолятов животных. Аналогично, ранее сообщалось о низкой распространенности CC2 в изолятах от животных, из окружающей среды (фермы) [6]. Эти результаты контрастируют с его высокой распространенностью среди клинических изолятов человека [16, 50] и свидетельствуют о том, что изоляты CC2 плохо адаптированы к условиям фермы.

Выявленная В. Paric с соавт. [7] высокая распространенность ранее зарегистрированных гипервирулентных клонов CC6 и CC4 среди клинических изолятов животных была аналогична наблюдаемой у людей [16]. В исследованиях А. Painset с соавт. [18] методом WGS изолятов *L. monocytogenes* из клинических случаев у людей (спорадических и при вспышках) отмечалось преобладание CC1, CC4, CC6, CC7, CC8, CC87, CC14, CC155 в порядке убывания. Большинство изолятов *L. monocytogenes* (55,3 %) от людей, проанализированных в ретроспективном исследовании А. Kuch с соавт. [18] в Польше, принадлежали к трем из четырех ранее описанных гипервирулентных клонов (CC1, CC2 и CC6). Интересно, что изоляты CC6 были наиболее распространенными (32,6 %), из них 65,2 % были ответственны за менингит. Это согласуется с исследованием М. Koortmans с соавт. [53], проведенным в Нидерландах и показывающим значительный вклад изолятов, принадлежащих CC6 в развитие менингита. Также в исследовании А. Kuch с соавт. [16] CC6 был наиболее представленным клоном во всех типах клинического диагноза, в т. ч. менингита, за которым следовали изоляты CC1. Аналогичным образом, в исследовании М. Maury [50], CC1 и CC6 были двумя наиболее распространенными CCs, связанными с менингитом и бактериемией во Франции, CC6 был четвертым из наиболее распространенных CCs, связанным со случаями листериоза у беременных, а гипервирулентный клон CC4 обладал повышенным плацентарным и церебральным тропизмом (второе и третье место, соответственно) [50].

В случаях *абортов* у жвачных животных, вызванных *L. monocytogenes*, в исследовании В. Paric с соавт. [7] наиболее часто выделяемыми были изоляты, принадлежащие

CC6, CC37, а CC4-CC217 занимали второе по частоте место среди CCs как при ромбэнцефалите, так и при абортах. Высокая распространенность CC37 не отмечалась в ранних исследованиях среди клинических изолятов животных или человека [6, 16, 50].

В РФ отмечаются некоторые особенности в распределении STs/CCs *L. monocytogenes*, ассоциированных с человеком и жвачными животными. Так, в исследовании R. Adgamon с соавт. [4], большинство штаммов *L. monocytogenes*, выделенных из клинических изолятов человека при фетоплацентарных инфекциях, принадлежали к глобально распространенным CC1, CC2, CC7. Недавнее исследование клинических изолятов *L. monocytogenes* у человека, проведенное О. Л. Ворониной с соавт. [54] с помощью MLST и MvLST, с последующим филогенетическим анализом показало, что большинство из них выделяли при перинатальном и неонатальном листериозе (самопроизвольный аборт у беременной с листериозным сепсисом, преждевременные роды и рождение ребенка с пневмонией, неонатальный диссеминированный листериоз) и менингите. Сообщалось, что пациенты с менингитом были инфицированы *L. monocytogenes* ST241 филогенетической линии I и ST7, ST14 линии II. При перинатальной и неонатальной патологии изоляты принадлежали ST7 и ST6. В результате анализа было определено, что изоляты линии I встречались реже изолятов линии II. В группе клинических изолятов линии II преобладал ST7, широко распространенный в окружающей среде и обнаруженный в том же исследовании в продуктах питания в двух регионах (Центральный ФО и Приволжский ФО). Интересно, что в недавнем исследовании М. Х. Cardenas-Alvarez с соавт. [55] CC14 был определен как гипервирулентный клон линии II, к которому принадлежали изоляты, ассоциированные с фетоплацентарными инфекциями. Большая выборка клинических изолятов *L. monocytogenes* в исследованиях О. Л. Ворониной с соавт. [56] также показала, что ST6 лидировал среди группы изолятов неонатального листериоза линии I, а при листериозном менингите лидировал ST7. В том же исследовании с помощью cgMLST изолятов ST7 было установлено совпадение коровых геномов штаммов, что подтверждало вертикальную передачу *L. monocytogenes* от матери ребенку [48].

Е. К. Psareva с соавт. [57] в ретроспективном исследовании штаммов *L. monocytogenes* из Государственной Коллекции Микроорганизмов ФИЦВиМ (Россия), выделенных с 1947 по 1999 гг. на территории Евразии, определили принадлежность клинических изолятов к следующим CCs: CC1, CC7, CC89 и CC177 у человека; CC7, CC18, CC101, CC124, CC177 у КРС и CC7, CC89, CC21, CC124, CC177, CC307 у МРС, при этом наблюдалось некоторое перекрытие CCs. Интересно, что в этом и более ранних исследованиях продемонстрировано превалирование изолятов, принадлежащих CC7 среди всех видов источников, полученных на разных территориях России, что подтверждает его глобальное распространение [4, 58]. Изоляты CC7 выделяют во всем мире (Северной и Южной Америке, Европе, Океании, Африке и Азии) из различных источников (человек, дикие животные, жвачные животные, птицы, рыбы, силос, компост и др.), что говорит о способности клона сохраняться во многих средах [32]. Важно, что данный CC был связан с многочисленными случаями листериоза человека в Европе, США, Австралии [43, 59, 60].

При анализе российских клинических изолятов, представленных в базе данных изолятов MLST Института Пастера [32] в контексте распространения и частоты встречаемости STs/CCs было отмечено, что в настоящее время листериоз человека чаще ассоциируется со штаммами трех CCs: CC7 (17,5 % от 80 клинических изолятов), CC1 (12,5 %), CC2 (10,0 %). Интересно, что изоляты CC4 и CC6 (по 7,5 % соответственно) выявляли только у человека, хотя, как показано выше, в других странах эти CCs распространены и среди жвачных животных. Реже среди клинических изолятов человека (фетоплацентарные инфекции, менингиты) в РФ регистрировали CC5, 8, 9, 14, 20, 21, 37, 59, 89, 155, 177, 315, 451 и 475. Стоит подчеркнуть, что в РФ отсутствуют современные данные молекулярно-биологических исследований случаев листериоза у жвачных животных. Очевидно, что это не позволяет достоверно оценить степень распространенности и разнообразие CCs *L. monocytogenes* среди жвачных в РФ, что диктует необходимость в подобных исследованиях. Дополнительные данные о генотипах большего числа

изолятов *L. monocytogenes* из разных географических районов от сельскохозяйственных животных с неврологическими и другими формами листериоза могут помочь в эпидемиологии заболевания и разработке профилактических мероприятий, в т. ч. против листериоза человека.

**Заключение.** Таким образом, представленный обзор демонстрирует широкое распространение и высокое генетическое разнообразие CCs/STs *L. monocytogenes* среди клинических изолятов от человека и жвачных животных с похожими фенотипическими формами (здесь проанализированы нейролистериозы и аборт) с преобладанием клональных комплексов (CC1, CC2, CC4, CC6, CC7, CC8, CC14, CC29, CC37 и др.), общих для исследуемых групп хозяйств. Результаты исследований, включенных в обзор, показали, что жвачные животные и естественная среда их обитания (ферма) могут выступать в качестве резервуара для патогенных штаммов *L. monocytogenes* человека. Отмечено неоднородное распределение CCs *L. monocytogenes* в разных источниках и клинических формах с превалированием многообразных клонов у человека, что, вероятно связано с относительно небольшим размером выборки среди жвачных животных по сравнению с исследованиями у людей. Поэтому стоит подчеркнуть важность проведения обширной выборки для получения достоверных данных в дальнейших исследованиях. Кроме того, необходимо повысить и врачебную настороженность в отношении разнообразных клинических проявлений листериоза как человека, так и жвачных животных. Результаты молекулярно-генетических методов подтверждают различия штаммов *L. monocytogenes* в патогенезе, экологии, адаптации в определенных средах и тропизме тканей. Будущие исследования должны быть направлены на изучение патогенности штаммов *L. monocytogenes* среди людей и жвачных животных для лучшего понимания механизмов инфекции. Полученные знания будут способствовать расследованию вспышек, усилению контроля над распространением патогена в различных экологических нишах и управлению мерами профилактики листериоза, тем самым уменьшая экономические потери для животноводства и повышая безопасность для людей в отношении бактериальных инфекций.

## References

1. European Food Safety Authority and European Centre for Disease Prevention and Control (EFSA and ECDC). The European Union One Health 2018. Zoonoses Report. EFSA J. 2019;17(12):e05926. DOI: <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2019.5926>
2. Oevermann A., Zurbriggen A., Vandeveld M. Rhombencephalitis Caused by *Listeria monocytogenes* in Humans and Ruminants: A Zoonosis on the Rise? Interdiscip. Perspect. Infect. Dis. 2010;632513. DOI: <https://doi.org/10.1155/2010/632513>
3. Goulet V., Hedberg C., Le Monnier A., de Valk H. Increasing incidence of listeriosis in France and other European countries. Emerging Infectious Diseases. 2008;14(5):734-740. DOI: <https://doi.org/10.3201/eid1405.071395>
4. Adgamon R., Zaytseva E., Thiberge J. M., Brisse B., Ermolaeva S. Genetically related *Listeria monocytogenes* strains isolated from lethal human cases and wild animals. In: Genetic Diversity in Microorganisms. Rijeka, Croatia: InTech, 2012. pp. 235-250. DOI: <https://doi.org/10.5772/32913>
5. Walland J., Lauper J., Frey J., Imhof R., Stephan R., Seuberlich T., Oevermann A. *Listeria monocytogenes* infection in ruminants: Is there a link to the environment, food and human health? A review. Schweiz. Arch. Tierheilkd. 2015;157(6):319-328. DOI: <https://doi.org/10.17236/sat00022>
6. Dreyer M., Aguilar-Bultet L., Rupp S., Guldimann C., Stephan R., Schock A., Otter A., Schupbach G., Brisse S., Lecuit M., Frey J., Oevermann A. *Listeria monocytogenes* sequence type 1 is predominant in ruminant rhombencephalitis. Sci. Rep. 2016;6:36419. DOI: <https://doi.org/10.1038/srep36419>
7. Papić B., Pate M., Félix B., Kušar D. Genetic diversity of *Listeria monocytogenes* strains in ruminant abortion and rhombencephalitis cases in comparison with the natural environment. BMC Microbiol. 2019;19:299. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12866-019-1676-3>
8. Vazquez-Boland J. A., Kuhn M., Berche P., Chakraborty T., Domínguez-Bernal G., Goebel W., González-Zorn B., Wehland J., Kreft J. *Listeria* pathogenesis and molecular virulence determinants. Clin. Microbiol. Rev. 2001;14(3):584-640. DOI: <https://doi.org/10.1128/CMR.14.3.584-640.2001>
9. Precht C., Vermathen P., Henke D., Staudacher A., Lauper J., Seuberlich T., Oevermann A., Schweizer-Gorgas D. Correlative Magnetic Resonance Imaging and Histopathology in Small Ruminant *Listeria* Rhombencephalitis. Front Neurol. 2020;11:518697. DOI: <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.518697>
10. Oevermann A., Botteron C., Seuberlich T., Nicolier A., Friess M., Doherr M. G., Heim D., Hilbe M., Zimmer K., Zurbriggen A., Vandeveld M. Neuropathological survey of fallen stock: Active surveillance reveals high prevalence of encephalitic listeriosis in small ruminants. Vet. Microbiol. 2008;130(3-4):320-329. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2008.01.015>
11. Bartt R. *Listeria* and atypical presentations of *Listeria* in the central nervous system. Semin. Neurol. 2000;20(3):361-374. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-2000-9398>
12. Swaminathan B., Gerner-Smidt P. The epidemiology of human listeriosis. Microbes. Infect. 2007;9(10):1236-1243. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2007.05.011>
13. Dell'Armeline Rocha P. R., Lomonaco S., Bottero M. T., Dalmaso A., Dondo A., Grattarola C., Zuccon F., Iulini B., Knabel S. J., Capucchio M. T., Casalone C. Ruminant rhombencephalitis-associated *Listeria monocytogenes* strains constitute a genetically homogeneous group related to human outbreak strains. Appl. Environ. Microbiol. 2013;79(9):3059-3066. DOI: <https://doi.org/10.1128/AEM.00219-13>
14. EFSA, ECDC. The European Union summary report on trends and sources of zoonoses, zoonotic agents and food-borne outbreaks in 2010. EFSA J. 2012;10(3):2597. DOI: <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2012.2597>
15. Jensen A. K., Björkman J. T., Ethelberg S., Kiil K., Kemp M., Nielsen E. M. Molecular typing and epidemiology of human listeriosis cases, Denmark, 2002-2012. Emerg Infect Dis. 2016;22(4):625-633. DOI: <https://doi.org/10.3201/eid2204.150998>
16. Kuch A., Goc A., Belkiewicz K., Filipello V., Ronkiewicz P., Gołębiewska A., Wróbel I., Kiedrowska M., Waśko I., Hryniewicz W., Lomonaco S., Skoczyńska A. Molecular diversity and antimicrobial susceptibility of *Listeria monocytogenes* isolates from invasive infections in Poland (1997-2013). Sci Rep. 2018;8(1):14562. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-32574-0>
17. EFSA, ECDC. The European Union summary report on trends and sources of zoonoses, zoonotic agents and food-borne outbreaks in 2016. EFSA J. 2017;15(12):e05077. DOI: <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2017.5077>
18. Painsset A., Björkman J. T., Kiil K., Guillier L., Mariet J. F., Félix B., Amar C., Rotariu O., Roussel S., Perez-Reche F., Brisse S., Moura A., Lecuit M., Forbes K., Strachan N., Grant K., Møller-Nielsen E., Dallman T. J. LiSEQ – whole-genome sequencing of a cross-sectional survey of *Listeria monocytogenes* in ready-to-eat foods and human clinical cases in Europe. Microb. Genom. 2019;5(2):e000257. DOI: <https://doi.org/10.1099/mgen.0.000257>
19. Petrovic V., Petrovic M., Dragovac G., Ristic M., Medic S., Ilic S., Rachevic S., Shtrbac M. Infectious Diseases in Vojvodina in 2018. Institute of Public Health of Vojvod: Novi Sad, Serbia. 2019. pp. 97-98.

20. Lüth S., Halbedel S., Rosner B., Wilking H., Holzer A., Roedel A., Dieckmann R., Vincze S., Prager R., Flieger A., Al Dahouk S., Kleta S. Backtracking and forward checking of human listeriosis clusters identified a multiclonal outbreak linked to *Listeria monocytogenes* in meat products of a single producer. *Emerg. Microbes Infect.* 2020;9(1):1600-1608. DOI: <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1784044>
21. Goulet V., King L. A., Vaillant V., de Valk H. What is the incubation period for listeriosis? *BMC Infect Dis.* 2013;10:11. DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2334-13-11>
22. Félix B., Feurer C., Maillot A., Guillier L., Boscher E., Kerouanton A., Denis M., Roussel S. Population Genetic Structure of *Listeria monocytogenes* Strains Isolated From the Pig and Pork Production Chain in France. *Front. Microbiol.* 2018;9:684. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00684>
23. Ковалев В. А., Филатов Н. Н., Алешина Е. Н., Симонова Е. Г. Заболеваемость листериозом в Российской Федерации. *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. 2019;7(4):509-517. DOI: <https://doi.org/10.23888/HMJ201974509-517>
- Kovalev V. A., Filatov N. N., Aleshina E. N., Simonova E. G. *Zabolevaemost' listeriozom v Rossiyskoy Federatsii*. [Sickness of listeriosis in Russian Federation]. *Nauka molodykh (Eruditio Juvenium) = Science of the young (Eruditio Juvenium)*. 2019;7(4):509-517. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.23888/HMJ201974509-517>
24. Smith A. M., Tau N. P., Smouse S. L., Allam M., Ismail A., Ramalwa N. R., Disenyeng, B., Ngomane M., Thomas J. Outbreak of *Listeria monocytogenes* in South Africa, 2017–2018: Laboratory Activities and Experiences Associated with Whole-Genome Sequencing Analysis of Isolates. *Foodborne Pathog. Dis.* 2019;16(7):524-530. DOI: <https://doi.org/10.1089/fpd.2018.2586>
25. Outbreak investigation of *Listeria monocytogenes*: enoki mushrooms (March 2020). URL: <https://www.fda.gov/food/outbreaks-foodborne-illness/outbreak-investigation-listeria-monocytogenes-enoki-mushrooms-march-2020>
26. Whitworth J. Officials Report More Patients in Listeria Outbreak Linked to Cheese. URL: <https://www.foodsafetynews.com/2020/05/more-patients-reported-in-listeria-outbreak-linked-to-cheese>
27. Orsi R. H., den Bakker H. C., Wiedmann M. *Listeria monocytogenes* lineages: Genomics, evolution, ecology, and phenotypic characteristics. *Int. J. Med. Microbiol.* 2011;301(2):79-96. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2010.05.002>
28. Truchet L., Walland J., Wüthrich D., Boujon C. L., Posthaus H. Neuropathological survey reveals underestimation of the prevalence of neuroinfectious diseases in cattle in Switzerland. *Vet Microbiol.* 2017;208:137-145. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2017.07.027>
29. Kotzamanidis C., Papadopoulos T., Vafeas G., Tsakos P., Giantzi V., Zdragas A. Characterization of *Listeria monocytogenes* from encephalitis cases of small ruminants from different geographical regions, in Greece. *Journal of Applied Microbiology.* 2019;126(5):1373-1382. DOI: <https://doi.org/10.1111/jam.14244>
30. Papić B., Kušar D., Zdovc I., Golob M., Pate M. Retrospective investigation of listeriosis outbreaks in small ruminants using different analytical approaches for whole genome sequencing-based typing of *Listeria monocytogenes*. *Infection, Genetics and Evolution.* 2020;77:104047. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2019.104047>
31. Караулов А.К., Варкентин А.В., Петрова О.Н., Семенова Н.А., Баташова Д.С., Коренной Ф.И. Эпизоотическая ситуация в Российской Федерации 2020 год. Информационно-аналитический центр Россельхознадзора. Режим доступа: [https://fsvps.gov.ru/fsvps-docs/ru/iac/2020/iac2020\\_all.pdf](https://fsvps.gov.ru/fsvps-docs/ru/iac/2020/iac2020_all.pdf)
- Karaulov A. K., Varkentin A. V., Petrova O. N., Semenova N. A., Batashova D. S., Korennoy F. I. *Epizooticheskaya situatsiya v Rossiyskoy Federatsii 2020 god. Informatsionno-analiticheskiy tsentr Rossel'-khozнадзора*. [Epizootic situation in the Russian Federation in 2020. Information and Analytical Center of the Rosselkhoznadzor]. (In Russ.). URL: [https://fsvps.gov.ru/fsvps-docs/ru/iac/2020/iac2020\\_all.pdf](https://fsvps.gov.ru/fsvps-docs/ru/iac/2020/iac2020_all.pdf)
32. BIGSdb-Pasteur MLST database. URL: <https://bigsd.web.pasteur.fr/listeria/listeria.html> (accessed on 16.12.2021).
33. Stessl B., Wagner M., Ruppitsch W. Multilocus Sequence Typing (MLST) and Whole Genome Sequencing (WGS) of *Listeria monocytogenes* and *Listeria innocua*. *Methods Mol. Biol.* 2021;2220:89-103. DOI: [https://doi.org/10.1007/978-1-0716-0982-8\\_7](https://doi.org/10.1007/978-1-0716-0982-8_7)
34. Camargo A. C., Woodward J. J., Nero L. A. The Continuous Challenge of Characterizing the Food-borne Pathogen *Listeria monocytogenes*. *Foodborne Pathog. Dis.* 2016;13(8): 405-416. DOI: <https://doi.org/10.1089/fpd.2015.2115>
35. Bakker den H. C., Fortes E. D., Wiedmann M. Multilocus sequence typing of out-break-associated *Listeria monocytogenes* isolates to identify epidemic clones. *Foodborne pathogens and disease.* 2010;7(3):257-265. DOI: <https://doi.org/10.1089/fpd.2009.0342>
36. Jeffers G. T., Bruce J. L., McDonough P. L., Scarlett J., Boor K. J., Wiedmann M. Comparative genetic characterization of *Listeria monocytogenes* isolates from human and animal listeriosis cases. *Microbiology.* 2001;147(5):1095-1104. DOI: <https://doi.org/10.1099/00221287-147-5-1095>
37. Ho A. J., Ivanek R., Grohn Y. T., Nightingale K. K., Wiedmann M. *Listeria monocytogenes* fecal shedding in dairy cattle shows high levels of day-to-day variation and includes outbreaks and sporadic cases of shedding of specific *L. monocytogenes* subtypes. *Prev. Vet. Med.* 2007;80(4):287-305. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2007.03.005>

38. Dreyer M., Thomann A., Böttcher S., Frey J., Oevermann A. Outbreak investigation identifies a single *Listeria monocytogenes* strain in sheep with different clinical manifestations, soil and water. *Vet. Microbiol.* 2015;179(1-2):69-75. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2015.01.025>
39. Maury M. M., Bracq-Dieye H., Huang L., Vales G., Lavina M., Thouvenot P., Disson O., Leclercq A., Brisse S., Lecuit M. Hypervirulent *Listeria monocytogenes* clones' adaption to mammalian gut accounts for their association with dairy products. *Nat. Commun.* 2019;10(1):2488. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-019-10380-0>
40. Esteban J. I., Oporto B., Aduriz G., Juste R. A., Hurtado A. Faecal shedding and strain diversity of *Listeria monocytogenes* in healthy ruminants and swine in Northern Spain. *BMC Vet. Res.* 2009;(5):2. DOI: <https://doi.org/10.1186/1746-6148-5-2>
41. Terentjeva M., Šteingolde Ž., Meistere I., Elferts D., Avsejenko J., Streikiša M., Gradovska S., Alksne L., Ķibilds J., Bērziņš A. Prevalence, Genetic Diversity and Factors Associated with Distribution of *Listeria monocytogenes* and Other *Listeria spp.* in Cattle Farms in Latvia. *Pathogens.* 2021;10(7):851. DOI: <https://doi.org/10.3390/pathogens10070851>
42. Castro H., Jaakkonen A., Hakkinen M., Korkeala H., Lindström M. Occurrence, persistence, and contamination routes of *Listeria monocytogenes* genotypes on three Finnish dairy cattle farms: A Longitudinal study. *Appl. Environ. Microbiol.* 2018;84(4):e02000-17. DOI: <https://doi.org/10.1128/AEM.02000-17>
43. Kim S. W., Haendiges J., Keller E. N., Myers R., Kim A., Lombard J. E., Karns J. S., Van Kessel J. A. S., Haley B. J. Genetic diversity and virulence profiles of *Listeria monocytogenes* recovered from bulk tank milk, milk filters, and milking equipment from dairies in the United States (2002 to 2014). *PLoS One.* 2018;13(5):e0197053. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0197053>
44. Bandelj P., Jamnikar-Ciglenecki U., Ocepek M., Blagus R., Vengust M. Risk factors associated with fecal shedding of *Listeria monocytogenes* by dairy cows and calves. *J. Vet. Intern. Med.* 2018;32(5):1773-1779. DOI: <https://doi.org/10.1111/jvim.15234>
45. Knabel S. J., Reimer A., Verghese B., Lok M., Ziegler J., Farber J., Pagotto F., Graham M., Nadon C. A., Gilmour M. W. Sequence typing confirms that a predominant *Listeria monocytogenes* clone caused human listeriosis cases and outbreaks in Canada from 1988 to 2010. *J. Clin. Microbiol.* 2012;50(5):1748-1751. DOI: <https://doi.org/10.1128/JCM.06185-11>
46. Chen Y., Gonzalez-Escalona N., Hammack T. S., Allard M. W., Strain E. A., Brown E. W. Core genome multilocus sequence typing for identification of globally distributed clonal groups and differentiations of outbreaks of strains of *Listeria monocytogenes*. *Appl. Environ. Microbiol.* 2016;82(20):6258-6272. DOI: <https://doi.org/10.1128/AEM.01532-16>
47. Raschle S., Stephan R., Stevens M. J. A., Cernela N., Zurfluh K., Muchaamba F., Nüesch-Inderbinen M. Environmental dissemination of pathogenic *Listeria monocytogenes* in flowing surface waters in Switzerland. *Sci. Rep.* 2021;11:9066. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-88514-y>
48. Moura A., Criscuolo A., Pouseele H., Maury M. M., Leclercq A., Tarr C., Björkman J. T., Dallman T., Reimer A., Enouf V., Larssonneur E., Carleton H., Bracq-Dieye H., Katz L. S., Jones L., Touchon M., Tourdjman M., Walker M., Stroika S., Cantinelli T., Chenal-Francois V., Kucerova Z., Rocha E. P., Nadon C., Grant K., Nielsen E. M., Pot B., Gerner-Smidt P., Lecuit M., Brisse S. Whole genome-based population biology and epidemiological surveillance of *Listeria monocytogenes*. *Nat Microbiol.* 2016;(2):16185. DOI: <https://doi.org/10.1038/nmicrobiol.2016.185>
49. Althaus D., Lehner A., Brisse S., Maury M., Tasara T., Stephan R. Characterization of *Listeria monocytogenes* strains isolated during 2011-2013 from human infections in Switzerland. *Foodborne Pathogens and Disease.* 2014;11(10):753-758. DOI: <https://doi.org/10.1089/fpd.2014.1747>
50. Maury M. M., Tsai Y. H., Charlier C., Touchon M., Chenal-Francois V., Leclercq A., Criscuolo A., Gaultier C., Roussel S., Brisabois A., Disson O., Rocha E. P. C., Brisse S., Lecuit M. Uncovering *Listeria monocytogenes* hypervirulence by harnessing its biodiversity. *Nature genetics.* 2016;48:308-313. DOI: <https://doi.org/10.1038/ng.3501>
51. Bepalova T. Y., Mikhaleva T. V., Meshcheryakova N. Y., Kustikova O. V., Matovic K., Dmitri'c M., Zaitsev S. S., Khizhnyakova M. A., Feodorova V. A. Novel Sequence Types of *Listeria monocytogenes* of Different Origin Obtained in the Republic of Serbia. *Microorganisms.* 2021;9(6):1289. DOI: <https://doi.org/10.3390/microorganisms9061289>
52. Aguilar-Bultet L., Nicholson P., Rychener L., Dreyer M., Gözel B., Origgi F. C., Oevermann A., Frey J., Falquet L. Genetic separation of *Listeria monocytogenes* causing central nervous system infections in animals. *Front Cell Infect Microbiol.* 2018;8:20. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2018.00020>
53. Koopmans M. M., Engelen-Lee J., Brouwer M. C., Jaspers V., Man W. K., Vall Seron M., van de Beek D. Characterization of a *Listeria monocytogenes* meningitis mouse model. *J. Neuroinflammation.* 2018;15(1):257. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12974-018-1293-3>
54. Воронина О. Л., Кунда М. С., Рыжова Н. Н., Кутузова А. В., Аксенова Е. И., Карпова Т. И., Тартаковский И. С., Ющук Н. Д., Климова Е. А., Кареткина Г. Н., Чемерис О. Ю., Груздева О. А., Мелкумян А. Р., Орлова О. Е., Бурмистрова Е. Н. Листерииоз. Генотипирование как ключ к выявлению возможного источника заражения. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2019;21(4):261-273. DOI: <https://doi.org/10.36488/cmasc.2019.4.261-273>

Voronina O. L., Kunda M. S., Ryzhova N. N., Kutuzova A. V., Aksenova E. I., Karpova T. I., Tartakovskiy I. S., Yushchuk N. D., Klimova E. A., Karetkina G. N., Chemeris O. Yu., Gruzdeva O. A., Melkumyan A. R., Orlova O. E., Burmistrova E. N. *Listerios. Genotipirovanie kak klyuch k vyavleniyu vozmozhnogo istochnika zarazheniya*. [Listeriosis: genotyping as a key for identification a possible source of infection]. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya* = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. 2019;21(4):261-273. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.36488/cmacc.2019.4.261-273>

55. Cardenas-Alvarez M.X., Townsend Ramsett M.K., Malekmohammadi S., Bergholz T.M. Evidence of hypervirulence in *Listeria monocytogenes* clonal complex 14. *J Med Microbiol*. 2019;68(11):1677-1685. DOI: <https://doi.org/10.1099/jmm.0.001076>

56. Воронина О. Л., Тартаковский И. С., Ющук Н. Д., Рыжова Н. Н., Аксёнова Е. И., Кунда М. С., Кутузова А. В., Мелкумян А. Р., Карпова Т. И., Груздева О. А., Климова Е. А., Кареткина Г. Н., Чемерис О. Ю., Тарасова Т. А., Дронина Ю. Е., Орлова О. Е., Бурмистрова Е. Н., Цибин А. Н. Анализ спорадических случаев инвазивного листериоза в мегаполисе. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2020;97(6):546-555. DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2020-97-6-5>

Voronina O. L., Tartakovskiy I. S., Yushchuk N. D., Ryzhova N. N., Aksenova E. I., Kunda M. S., Kutuzova A. V., Melkumyan A. R., Karpova T. I., Gruzdeva O. A., Klimova E. A., Karetkina G. N., Chemeris O. Yu., Tarasova T. A., Dronina Yu. E., Orlova O. E., Burmistrova E. N., Tsibin A. N. *Analiz sporadicheskikh sluchaev invazivnogo listerioza v megapolise*. [Analysis of sporadic cases of invasive listeriosis in a metropolis]. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii* = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology. 2020;97(6):546-555. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2020-97-6-5>

57. Psareva E. K., Egorova I. Y., Liskova E. A., Razheva I. V., Gladkova N. A., Sokolova E. V., Potemkin E. E., Zhurilov P. A., Mikhaleva T. V., Blokhin A. A., Chalenko Y. M., Kolbasov D. V., Ermolaeva S. A. Retrospective Study of *Listeria monocytogenes* isolated in the territory of inner Eurasia from 1947 to 1999. *Pathogens*. 2019;8(4):184. DOI: <https://doi.org/10.3390/pathogens8040184>

58. Voronina O. L., Ryzhova N. N., Kunda M. S., Kurnaeva M. A., Semenov A. N., Aksenova E. I., Egorova I. Y., Kolbasov D. V., Ermolaeva S. A., Gintsburg A. L. Diversity and Pathogenic Potential of *Listeria monocytogenes* Isolated from Environmental Sources in the Russian Federation. *IJMER*. 2015;5(3):5-15. URL: [https://www.researchgate.net/publication/274510695\\_Diversity\\_and\\_Pathogenic\\_Potential\\_of\\_Listeria\\_monocytogenes\\_Isolated\\_from\\_Environmental\\_Sources\\_in\\_the\\_Russian\\_Federation](https://www.researchgate.net/publication/274510695_Diversity_and_Pathogenic_Potential_of_Listeria_monocytogenes_Isolated_from_Environmental_Sources_in_the_Russian_Federation)

59. Ragon M., Wirth T., Hollandt F., Lavenir R., Lecuit M., Le Monnier A., Brisse S. A new perspective on *listeria monocytogenes* evolution. *PLoS Pathog*. 2008;4(9):e1000146. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1000146>

60. Steckler A. J., Cardenas-Alvarez M. X., Townsend Ramsett M. K., Dyer N., Bergholz T. M. Genetic characterization of *Listeria monocytogenes* from ruminant listeriosis from different geographical regions in the U.S. *Vet Microbiol*. 2018;215:93-97. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2017.12.021>

#### Сведения об авторе

✉ **Беспалова Татьяна Юрьевна**, заместитель руководителя группы, Самарский научно-исследовательский ветеринарный институт – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр вирусологии и микробиологии», ул. Магнитогорская, д. 8, г. Самара, Российская Федерация, 443013, e-mail: [samara@ficvim.ru](mailto:samara@ficvim.ru), ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0264-0218>, e-mail: [27bt@mail.ru](mailto:27bt@mail.ru)

#### Information about the author

✉ **Tatiana Yu. Bepalova**, deputy head of the group, Samara Research Veterinary Institute – Branch of Federal Research Center for Virology and Microbiology, Magnitogorskaya str., 8, Samara, Russian Federation, 443013, e-mail: [samara@ficvim.ru](mailto:samara@ficvim.ru), ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0264-0218>, e-mail: [27bt@mail.ru](mailto:27bt@mail.ru)

✉ – Для контактов / Corresponding author