



Итоги многоцентрового мониторинга возбудителя инвазивного листериоза в мегаполисе

Воронина О.Л.^{1✉}, Рыжова Н.Н.¹, Кунда М.С.¹, Аксенова Е.И.¹, Карпова Т.И.¹, Мелкумян А.Р.², Климова Е.А.³, Кареткина Г.Н.³, Посуховский Е.А.³, Груздева О.А.⁴, Тартаковский И.С.¹

¹Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Гамалеи Н.Ф., Москва, Россия;

²Городская клиническая больница имени Ф.И. Иноземцева, Москва, Россия;

³Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, Москва, Россия;

⁴Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

Аннотация

Введение. Инвазивный листериоз — редкое заболевание, опасное для групп риска и часто приводящее к летальному исходу. Возбудитель — *Listeria monocytogenes* — убиквитарный сапрофит, ставший актуальным патогеном пищевого происхождения с развитием индустрии полуфабрикатов и продуктов быстрого приготовления.

Цель работы — характеристика изолятов *L. monocytogenes* в Московском регионе и определение возможных причин восприимчивости к инфекции.

Материалы и методы. Проведён многоцентровой мониторинг *L. monocytogenes* в Московском регионе с применением бактериологических и геномных методов в описании возбудителя, сбора анамнеза и подробного анализа эпикриза пациентов.

Результаты. В когортах перинатальный листериоз (ПЛ) и менингит-септицемия (МС) инвазивный листериоз встречался во все месяцы года с небольшими подъёмами в марте–апреле и июле–ноябре. В период пандемии COVID-19 в группе МС минимальный возраст пациентов снизился до 31 года, доля умерших выросла в 1,57 раза по сравнению с 2018–2019 гг. В период пандемии наблюдали рост разнообразия генотипов *L. monocytogenes* и изменения в спектре генотипов возбудителя на этапах пандемии.

За всё время мониторинга охарактеризовали 73 клинических изолята *L. monocytogenes*, относящихся к 24 генотипам. Семь генотипов принадлежали к первой филогенетической линии (PLI), 14 генотипов — к PLII. В когорте ПЛ была самая высокая доля генотипов PLI (52%). В когорте МС в группе мужчин отметили наибольшее разнообразие генотипов, 6 из которых совпадали с генотипами пищевых изолятов. В выборке изолятов описали 12 новых профилей генов интерналинов. Полногеномное секвенирование показало наличие плазмид в 9 из 58 геномов клинических изолятов. Сопоставление коровых геномов выявило эпидемическую связь между изолятами одного генотипа в отношении ST4, ST21, ST425.

Заключение. Проведённое исследование предоставило подробное описание разнообразия и вирулентности *L. monocytogenes*, циркулирующих в Московском регионе, что будет способствовать своевременной диагностике и лечению инвазивного листериоза.

Ключевые слова: инвазивный листериоз, *Listeria monocytogenes*, генотипирование, коровый геном, пищевая инфекция, COVID-19

Этическое утверждение. Исследование проводилось при добровольном информированном согласии пациентов. Протокол исследования одобрен Комитетом по биомедицинской этике НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи (протокол № 14 от 04.07.2018).

Благодарность. Мы благодарим Институт Пастера за курирование и обслуживание баз данных BIGSdb-Pasteur на <https://bigsdb.pasteur.fr/>.

Источник финансирования. Работа выполнена при финансовой поддержке Государственного задания НИЦЭМ имени почетного академика Гамалеи Н.Ф.

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

Для цитирования: Воронина О.Л., Рыжова Н.Н., Кунда М.С., Аксенова Е.И., Карпова Т.И., Мелкумян А.Р., Климова Е.А., Кареткина Г.Н., Посуховский Е.А., Груздева О.А., Тартаковский И.С. Итоги многоцентрового мониторинга возбудителя инвазивного листериоза в мегаполисе. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2023;100(3):143–154. DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-393> EDN: <https://www.elibrary.ru/nzfizb>

Original Study Article

<https://doi.org/10.36233/0372-9311-393>

Outcomes of the multicenter monitoring of the causative agent of invasive listeriosis in the metropolis

Olga L. Voronina^{1✉}, Natalia N. Ryzhova¹, Marina S. Kunda¹, Ekaterina I. Aksenova¹, Tatiana I. Karpova¹, Alina R. Melkumyan², Elena A. Klimova³, Galina N. Karetkina³, Evgeniy A. Posukhovskiy³, Olga A. Gruzdeva⁴, Igor S. Tartakovskiy¹

¹N.F. Gamaleya National Research Center for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia;

²F.I. Inosemtsev City Clinical Hospital, Moscow, Russia;

³A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

⁴Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Abstract

Introduction. Invasive listeriosis is a rare disease posing a threat to high-risk groups and often leading to a fatal outcome. Its causative agent is *Listeria monocytogenes*, a ubiquitous saprophyte that has turned into an important foodborne pathogen with the growing industry of semi-cooked and ready-to-eat products.

The aim of the study is the characterization of *L. monocytogenes* isolates in the Moscow region and identification of possible causes of susceptibility to infection

Materials and methods. The multicenter monitoring of *L. monocytogenes* was conducted in the Moscow metropolitan area, using bacteriological and genomic methods for description of the pathogen, medical history collection and detailed analysis of patient case summaries.

Results. In the cohorts of patients with perinatal listeriosis (PL) and meningitis-septicemia (MS), invasive listeriosis had a year-round occurrence with slight upswings in March–April and July–November. During the COVID-19 pandemic, in the MS group, the minimum age of patients decreased to 31 years and the proportion of deaths increased 1.57-fold compared to 2018–2019. During the pandemic, an increase in the diversity of *L. monocytogenes* genotypes was observed, along with changes in the spectrum of pathogen genotypes throughout the pandemic stages.

During the monitoring, a total of 73 *L. monocytogenes* clinical isolates belonging to 24 genotypes were described. Seven genotypes belonged to the first phylogenetic lineage (PLI); 14 genotypes belonged to PLII. The PL cohort had the highest proportion of PLI genotypes (52%). In the MS cohort, the group of men had the widest diversity of genotypes, 6 of which were identical to genotypes of food isolates. In the analysed set of isolates, 12 new profiles of internalin genes were identified and described. The whole genome sequencing detected the presence of plasmids in 9 of 58 genomes of clinical isolates. The comparison of core genomes revealed an epidemic relationship between isolates of the same genotype for ST4, ST21, and ST425.

Conclusion. The performed study presents a detailed description of the diversity and virulence of *L. monocytogenes* circulating in the Moscow metropolitan area, thus providing information for timely diagnosis and treatment of invasive listeriosis.

Keywords: *invasive listeriosis, Listeria monocytogenes, genotyping, core genome, food-borne infection, COVID-19*

Ethics approval. The study was conducted with the informed consent of the patients. The research protocol was approved by the Biomedical Ethics Committee of the N.F. Gamaleya National Research Center for Epidemiology and Microbiology (protocol No. 14, July 4, 2018).

Acknowledgement. We thank the Institut Pasteur for the curation and maintenance of BIGSdb-Pasteur databases at <https://bigsdbs.pasteur.fr/>.

Funding source. The study was carried out with the financial support of the State Assignment of the N.F. Gamaleya National Research Center for Epidemiology and Microbiology.

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

For citation: Voronina O.L., Ryzhova N.N., Kunda M.S., Aksenova E.I., Karpova T.I., Melkumyan A.R., Klimova E.A., Karetkina G.N., Posukhovskiy E.A., Grusdeva O.A., Tartakovskiy I.S. Outcomes of the multicenter monitoring of the causative agent of invasive listeriosis in the metropolis. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology*. 2023;100(3):143–154.

DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-393>

EDN: <https://www.elibrary.ru/nzfizb>

Введение

Инвазивный листериоз (ИЛ), вызываемый убиквитарным сапрофитом *Listeria monocytogenes*, является редким заболеванием с высокой долей летальных исходов¹. К группам риска по ИЛ относят беременных, эмбрионы, плоды и новорождённых (когорта перинатального листериоза; ПЛ), а также пожилых и иммунокомпрометированных лиц (когорта менингит и/или септицемия; МС). По данным статистики, в Москве в 2020 и 2021 гг. зарегистрировали 18 и 21 случай листериоза соответственно². Однако, учитывая тяжесть основного диагноза групп риска, мы не можем исключить, что случаи сопутствующего ИЛ являются недоучтёнными из-за отсутствия регистрации результатов лабораторных исследований. Одобрённое в конце 2018 г. многоцентровое исследование в Московском регионе имело целью выявление и анализ клинических изолятов *L. monocytogenes*, выделенных от госпитализированных пациентов. Начиная проект, мы опирались на данные по разнообразию генотипов клинических изолятов листерий в европейской части России, полученные как в ретроспективном исследовании коллекционных изолятов 1971–1999 гг. [1], так и в анализе изолятов 2015–2017 гг. [2]. Поскольку с развитием индустрии полуфабрикатов и продуктов быстрого приготовления *L. monocytogenes* стала актуальным патогеном пищевого происхождения, в исследование были включены также изоляты, выделенные из продуктов питания на объектах, контролируемых департаментом Роспотребнадзора по Москве. Несмотря на малую долю положительных по листерии образцов пищевой продукции (0,6%) среди 6883, прошедших лабораторный контроль в 2020 г. в Москве³, разнообразие источников *L. monocytogenes* достаточно широко: мясо, птица, рыба, молочные продукты [3–6]. Не следует забывать и об окружающей среде как источнике листерий, что показали исследования природных парков и водоёмов Центрального федерального округа [7], а также водных объектов вблизи животноводческих предприятий в Вологодской области [8]. Пандемия COVID-19 повлекла за собой появление новой груп-

пы риска — пациентов, перенёсших COVID-19, для которых вероятны как развитие листериозного сепсиса и/или менингита/менингоэнцефалита, так и высокий риск неблагоприятного исхода [9]. Микробиологические исследования в ходе мониторинга призваны были прежде всего оценить изменение самого возбудителя инфекции с привлечением молекулярно-генетических методов, используемых центрами по контролю и профилактике заболеваний США и Европы, а также вошедших в арсенал научно-исследовательских центров нашей страны.

Материалы и методы

За время мониторинга (с ноября 2018 г. по февраль 2023 г.) проанализировали 73 клинических изолята *L. monocytogenes*, выделенные в 9 стационарах Москвы, и 44 пищевых изолята, предоставленные филиалом ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в городе Москве» в Центральном административном округе г. Москвы. В группу наблюдения и изучения эпикриза вошли госпитализированные пациенты, из образцов которых были выделены изоляты листерий, предоставленные для молекулярно-генетического исследования. Исследование проводили при добровольном информированном согласии пациентов. Протокол исследования одобрен Комитетом по биомедицинской этике НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи (протокол № 14 от 04.07.2018).

Культивирование листерий, анализ с помощью молекулярно-генетических методов, включающих MLST (MultiLocus Sequence Typing), MvLST (Multivirulent-locus sequence typing) и полногеномное секвенирование, сборку и аннотацию геномов выполняли, как описано ранее [10].

Анализ аллелей MLST и аллельных профилей (ST, Sequence Type) проводили с помощью ресурсов Bacterial Isolate Genome Sequence Database for *L. monocytogenes* (BIGSdb-Lm⁴). Проанализированные изоляты и новые аллельные профили депонировали в базе данных сайта, ID: 49370–49375; 75929–75933; 76308–76312; 76385–76389; 77384–78379; 78656–78660; 78713–78717; 82478–82494; 98277–98278; 98280–98297; 100872–100876; 102088–102092.

Аллели MvLST определяли, используя в качестве референсов ранее опубликованные последовательности. Новые варианты аллелей *inlA*, *inlB*, *inlE* зарегистрировали в GenBank (Accession Numbers: MW538938, MW965279; MW538939, MZ486423; OM240824, OQ606809). Для новых профилей интерналинов, IP (Internalin genes (*inlA*, *inlB*, *inlC*, *inlE*) Profile) продолжали ранее установленную нумерацию [11].

Секвенированные геномы депонировали в GenBank в биопроjekt PRJNA605697. Выявленные

¹ WHO. Listeriosis. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/listeriosis> (дата обращения: 10.06.2023).

² Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по городу Москве. Динамика инфекционной и паразитарной заболеваемости населения МОСКВЫ за январь–декабрь 2021 года в сравнении с аналогичным периодом прошлого года. URL: <https://77.rosпотребнадзор.ru> (дата обращения: 10.05.2023)

³ Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по городу Москве. Сведения о деятельности лабораторий санитарно-гигиенического, микробиологического и паразитологического профиля федеральных бюджетных учреждений здравоохранения — центров гигиены и эпидемиологии за 2020 год. URL: <https://77.rosпотребнадзор.ru> (дата обращения: 10.05.2023)

⁴ Bacterial Isolate Genome Sequence Database for *L. monocytogenes*. URL: <https://bigsdb.pasteur.fr/listeria/>

плазмиды зарегистрировали под номерами MZ869810, MZ869811, OM867528–OM867530, OP752358–OP752360, OP921773, OP921774.

Анализ корового генома проводили согласно схеме MLST для 1748 локусов [12] с помощью открытой биоинформационной платформы⁴. Факторы вирулентности определяли, используя Virulence Factors Database⁵ и VF analyzer⁶ [13], а также BIGSdb-Lm database. Для анализа резистенции использовали схему «Antibiotic Resistance» BIGSdb-Lm database, а также данные Comprehensive Antibiotic Resistance Database⁷ [14]. Поиск мобильных элементов осуществляли с помощью программы MobileElementFinder⁸. Для определения принадлежности плазмид к RepA филогенетическим группам проводили сравнение последовательностей генов RepA, кодирующих белок инициации репликации [15]. Для выравнивания плазмид и построения деревьев использовали «CLC Genomics Workbench v. 21.0.1» с плагином «Whole Genome Alignment v. 21.0», привлекая в качестве референсов гомологичные плазмиды, представленные в GenBank (CP015985, MZ089999, MZ147615, MZ065170, KU513859).

Результаты

Общая характеристика случаев инвазивного листериоза в выборке

Мониторинг возбудителя ИЛ в Московском регионе продолжался более 4 лет. Он охватывал как период до пандемии COVID-19, так и время пандемии. В соответствии с основными группами риска выявленные случаи ИЛ распределили по двум основным когортам: ПЛ и МС. Доля ПЛ в выборке за все время наблюдения составила 37%, несколько снизившись в период пандемии: с 42 до 35%. Доля когорты МС выросла в пандемию с 58 до 65%, в том числе за счёт случаев ИЛ у лиц более молодого возраста, чем ранее выявленный порог в 59 лет [3].

Минимальный возраст заболевших в этой когорте снизился до 31 года (рис. 1). Доля пациентов в возрасте до 59 лет составила 34%. При этом доля умерших в группе наблюдения выросла в 1,57 раза (с 36% до пандемии до 57% в период COVID-19).

Количество накопленных за всё время наблюдения случаев ИЛ позволило оценить распределение заболевших по месяцам года в соответствии с датой постановки диагноза (рис. 2). ИЛ в обеих когортах встречается во все месяцы года с небольшими подъёмами в марте–апреле и июле–ноябре.

Молекулярно-генетический анализ выделенных изолятов *L. monocytogenes*

Разнообразие генотипов в периоды наблюдения. 73 клинических изолята *L. monocytogenes*, выделенных за время мониторинга, относились к 24 генотипам. К более вирулентной PLI принадлежали 7 генотипов (ST1, ST4, ST5, ST6, ST194, ST204, ST219); к PLII — 14 генотипов (ST8, ST7, ST14, ST17, ST20, ST21, ST29, ST37, ST101, ST121, ST155, ST241, ST391, ST425, ST451, ST1365, ST2096).

Пандемия COVID-19 разделила время мониторинга возбудителя ИЛ на два периода: 2018–2019 и 2020–2023 гг. Последний, в свою очередь, можно подразделить на три этапа в соответствии с генетическими характеристиками циркулировавших вариантов SARS-CoV-2:

- I этап (март 2020 г. – май 2021 г.) — циркуляция SARS-CoV-2 разных панголиний [16];
- II этап (июнь 2021 г. – январь 2022 г.) — преобладание варианта Delta [17];
- III этап (февраль 2022 г. – настоящее время) — преобладание варианта Omicron [18].

Со сменой этапов пандемии мы наблюдали изменения в спектре генотипов клинических изолятов *L. monocytogenes* (рис. 3). Доминировавшие до пандемии аутохтонный ST7 (PLII) и привнесённый ST6 (PLI) [3, 10] на I этапе пандемии отмечены в единичных случаях. Выявленные ST4, ST219 (PLI) и ST391 (PLII) были новыми для России генотипами. *L. monocytogenes* ST21, ST37, ST425, выделенные на I этапе пандемии, ранее не регистрировали при ИЛ у людей. На II этапе детектировали ещё 2 новых для клинических изолятов генотипа: ST8 (PLII) и ST194 (PLI). На III этапе выявили 4 генотипа *L. monocytogenes*, ранее не зарегистрированные в России: ST17, ST29, ST204, ST1365 — все PLII, а также ST121 (PLII), ранее не отмеченный у клинических изолятов.

Разнообразие генотипов в группах наблюдения. Мы сравнили разнообразие генотипов изолятов *L. monocytogenes* в анализируемых когортах в течение всего времени мониторинга, подразделив когорту МС на 2 группы в соответствии с полом пациентов (МС_М — мужчины; МС_Ф — женщины). Как видно из рис. 4, во всех группах были выявлены изоляты ST4, ST6, ST7 и ST8. У изолятов группы МС_Ф было по 1 общему генотипу с изолятами групп ПЛ (ST21) и МС_М (ST425), тогда как между изолятами групп ПЛ и МС_М было 3 общих генотипа (ST1, ST194 и ST451). У изолятов группы МС_М выявлено наибольшее количество генотипов (17), коэффициент Шеннона составил 3,7. Изоляты ST37 встречались в группе МС_М чаще всего (21%) и не отмечены в других группах. Изоляты именно этого генотипа занимали 2-е место по частоте встречаемости (20,5%) в группе «пищевых

⁵ Virulence Factors Database. URL: <http://www.mgc.ac.cn/VFs/>

⁶ URL: <http://www.mgc.ac.cn/cgi-bin/VFs/v5/main.cgi?func=VFAnalyzer/>

⁷ Comprehensive Antibiotic Resistance Database. URL: <https://card.mcmaster.ca/>

⁸ URL: <https://cge.food.dtu.dk/services/>

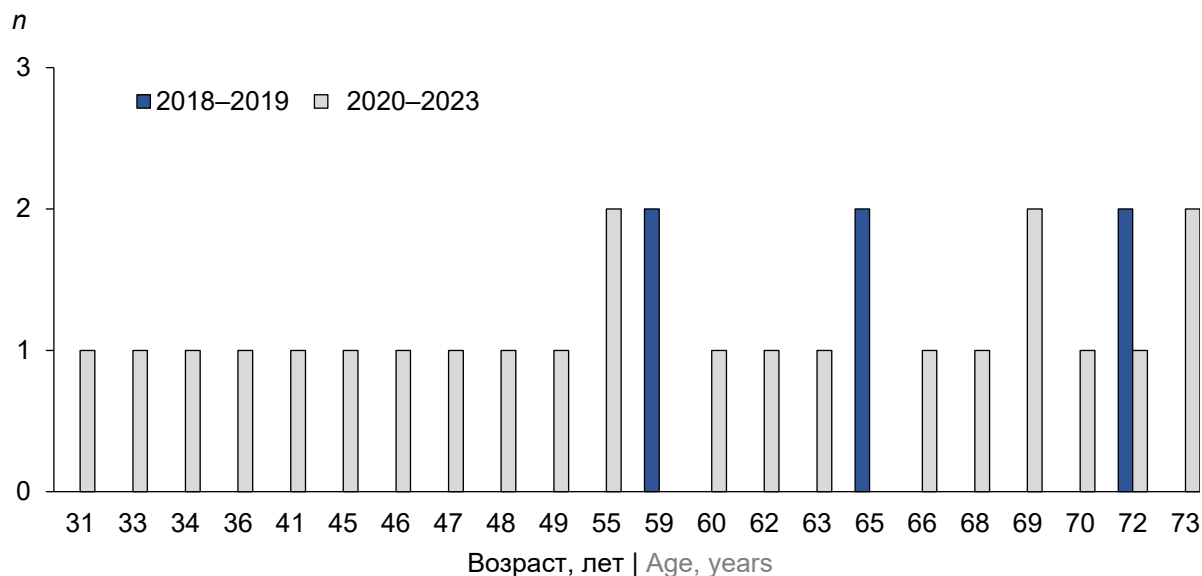


Рис. 1. Возраст пациентов с ИЛ до пандемии и в период пандемии COVID-19 в когорте МС.

Fig. 1. Age of patients with IL before and during the COVID-19 pandemic in the MS cohort.

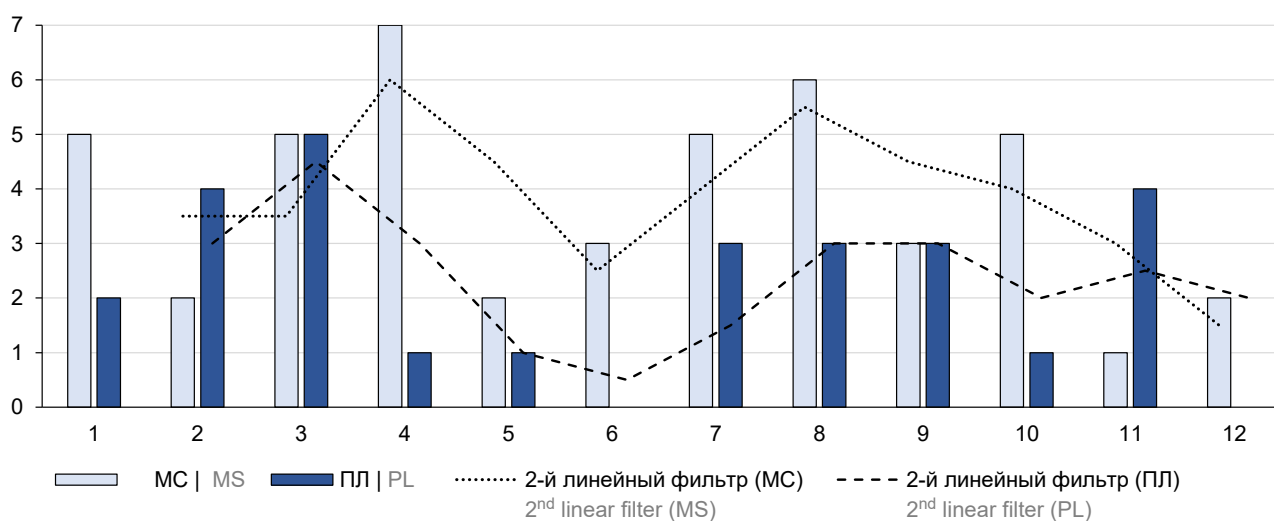


Рис. 2. Распределение выявленных случаев ИЛ по месяцам года.

Fig. 2. Distribution of detected IL cases by months.

MS — meningitis-septicemia; PL — perinatal listeriosis.

изолятов» (рис. 5, а) и были выделены изо всех разновидностей продуктов (рис. 5, б).

В целом совпадение по генотипам с группой пищевых изолятов было выше в группе МС_М: совпадающих генотипов насчитывалось 6 (ST7, ST8, ST37, ST121, ST155, ST451), тогда как в группах ПЛ и МС_Ф только 2–3 генотипа совпадали с генотипами пищевых изолятов.

Совпавшие по генотипам пищевые и клинические изоляты требовали более пристального внимания. Прежде всего у них проверяли профиль генов интерналинов (IP). Отметим, что у пищевых изолятов наиболее часто встречающихся генотипов (ST121, ST37, ST7) IP были идентичными с профилями клинических изолятов. Однако для изолятов

других генотипов были выявлены новые профили генов IP.

Новые профили IP. 12 новых профилей генов IP (56, 58–62, 66–71) были зарегистрированы в настоящем исследовании в 2020–2023 гг. (таблица). Только один новый IP был выявлен у изолята PL1 нового для России ST219, остальные — у изолятов PLII, относящихся как к новым генотипам (26, 391, 1365, 204, 17, 29), так и к генотипам, которые ранее выявляли у изолятов из других источников. Например, изолят ST21, выделенный в 1975 г. от козы с листериозом в Северо-Кавказском федеральном округе (BIGSdb-Lm ID 41525) [1], имел иной IP, чем клинические изоляты ST21, выделенные в 2020 г. IP отличаются аллелем локуса *inlC*. Клинические

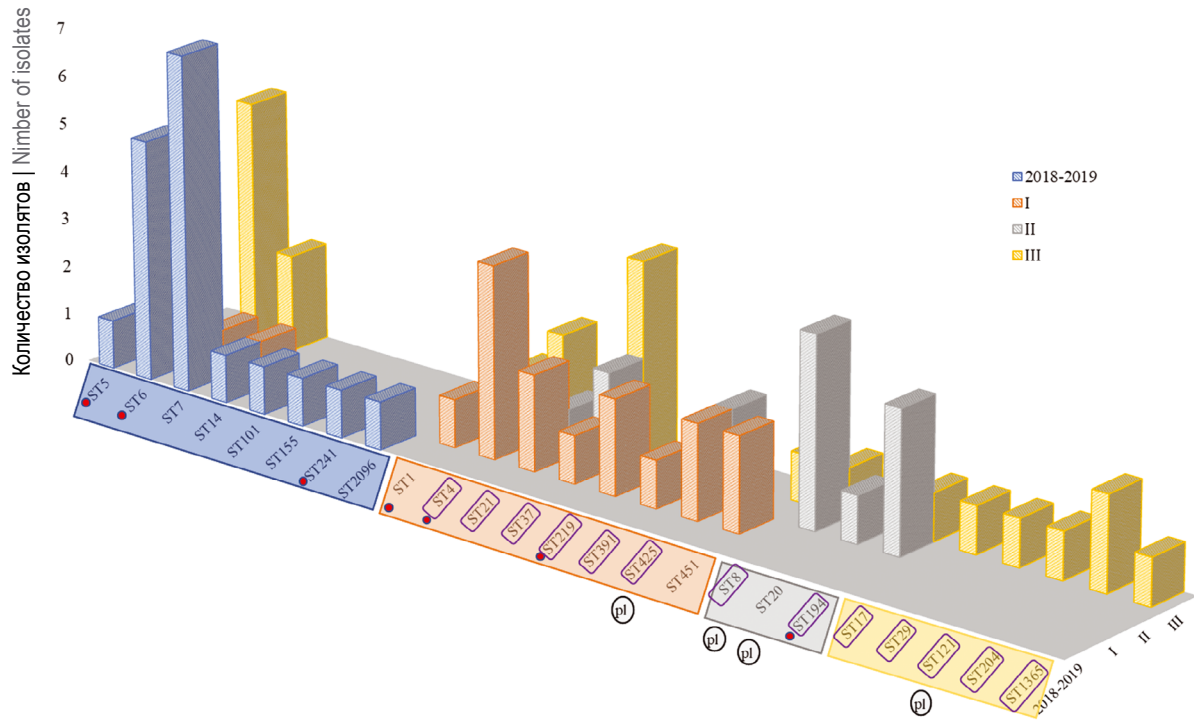


Рис. 3. Разнообразие генотипов клинических изолятов *L. monocytogenes* до пандемии и на этапах пандемии COVID-19.

I–III — периоды пандемии COVID-19; красными точками отмечены изоляты филогенетической линии I, новые генотипы для клинических изолятов *L. monocytogenes* обведены фиолетовой рамкой. Наличие плазмиды в геноме обозначено pl в овале.

Fig. 3. Diversity of genotypes of *L. monocytogenes* clinical isolates before and during the COVID-19 pandemic

I–III — periods of the COVID-19 pandemic; isolates of phylogenetic lineage I are marked with red dots; new genotypes for *L. monocytogenes* clinical isolates are framed in purple. The presence of a plasmid in the genome is marked by pl shown in an oval.

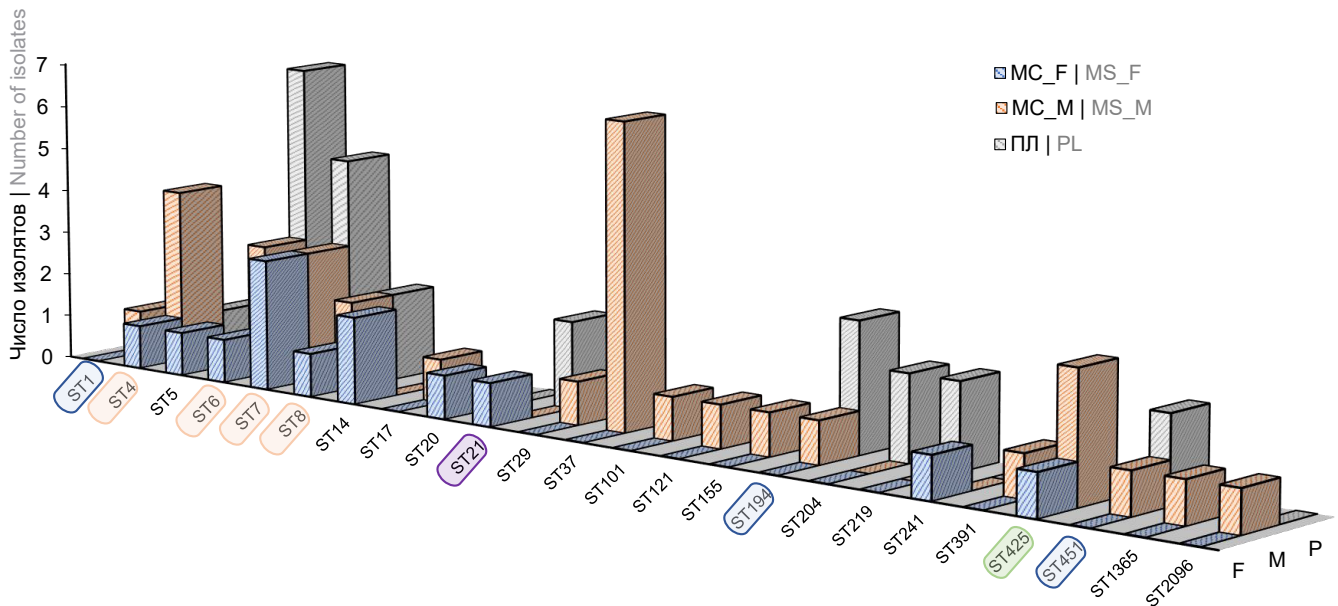


Рис. 4. Разнообразие генотипов клинических изолятов *L. monocytogenes* в группах наблюдения.

Розовая рамка — генотипы, общие для всех групп; синяя — общие для MC_M и ПЛ; фиолетовая — общие для MC_F и ПЛ; зелёная — общие для MC_M и MC_F.

Fig. 4. Diversity of genotypes of *L. monocytogenes* clinical isolates in study groups.

MS_F — a group of women in the meningitis-septicemia cohort; MS_M — group of men in the meningitis-septicemia cohort; PL — perinatal listeriosis. The pink frame — genotypes common for all groups; the blue frame — genotypes common for MS_M and PL; the purple frame — genotypes common for MS_F and PL; the green frame — genotypes common for MS_M and MS_F.

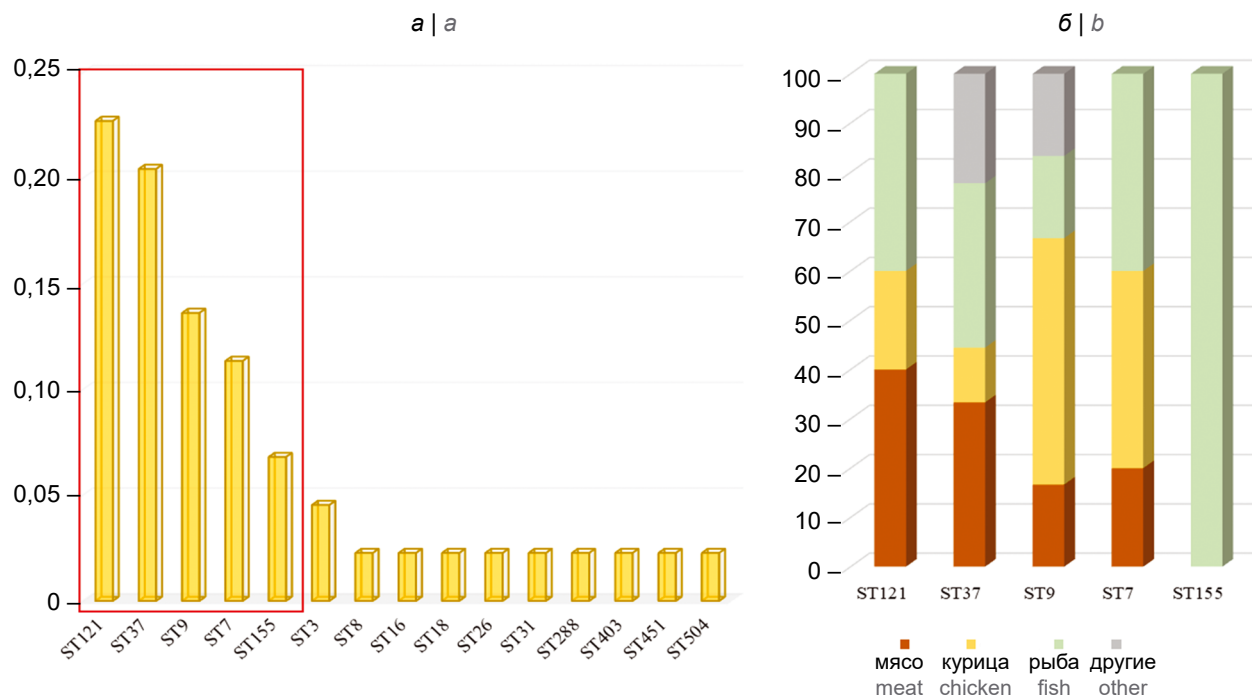


Рис. 5. Изоляты *L. monocytogenes*, выделенные из продуктов питания.

а — частота встречаемости *L. monocytogenes* разных генотипов в продуктах; **б** — распределение по категориям продуктов *L. monocytogenes* наиболее представленных генотипов. В красной рамке — наиболее представленные генотипы *L. monocytogenes*.

Fig. 5. *L. monocytogenes* isolates from food product.

a — the frequency of occurrence of different *L. monocytogenes* genotypes in products; **b** — distribution of the most represented *L. monocytogenes* genotypes by product categories. The red frame shows the most represented *L. monocytogenes* genotypes.

изоляты ST425 также отличались по IP от изолята, выделенного в 2009 г. из окружающей среды (из фекалий оленя *Cervus elaphus*, BIGSdb-Lm ID 5909 [19]): различия в аллелях *inlB*. Изоляты ST155

показали самые разнообразные IP. В многоцентровом исследовании до пандемии COVID-19 изоляты ST155 выделяли дважды: из продуктов (рыба) и от пациента. IP изолятов отличались аллелями локу-

Новые профили интерналинов
 New Internalin Profile

Изолят Isolate	BIGSdb-Lm ID	CC	ST	<i>inlA</i>	<i>inlB</i>	<i>inlC</i>	<i>inlE</i>	IP	PL	Источник Source
GIMC2056:LmcEH-1	49374	CC21	21	12	14	7	8	56	II	Клиника Clinical
GIMC2060:LmcH24-1	75931	CC11	451	22	23	6	6	58	II	Клиника Clinical
GIMC2062:Lmc5157	75933	CC26	26	7	14	6	6	59	II	Пища Food
GIMC2073:LmcUH25	77384	CC4	219	23	8	4	3	60	I	Клиника Clinical
GIMC2077:LmcBH-1	78714	CC89	391	15	14	17	6	61	II	Клиника Clinical
GIMC2079:LmcUH26	78377	CC90	425	13	24	13	8	62	II	Клиника Clinical
GIMC2097:Lmc929	82487	CC403	403	9	23	21	17	66	II	Пища Food
GIMC2117:Lmc22984	98289	CC155	155	10	14	19	18	67	II	Пища Food
GIMC2120:LmcH51-1	98292	ST1365	1365	22	20	6	9	68	II	Клиника Clinical
GIMC2124:LmcUH35	98296	CC204	204	7	13	18	6	69	II	Клиника Clinical
GIMC2126:LmcH51-3	100872	CC8	17	12	14	6	17	70	II	Клиника, пища Clinical, Food
GIMC2133:LmcZhH_1	102090	CC29	29	9	14	19	6	71	II	Клиника Clinical

Примечание. IP 57 (7; 13, 16, 6) идентифицирован С.А. Ермолаевой и Е.К. Псаревой (данные не опубликованы); IP 63–65 опубликованы в [4]; CC — Clonal Complex; ST — sequence type; IP — Internalin genes (*inlA*, *inlB*, *inlC*, *inlE*) profile; PL — phylogenetic lineage.
Note. IP 57 (7; 13, 16, 6) was identified by S. Ermolaeva and E. Psareva (the data have not been published); IP 63–65 were published in [4]; CC — clonal complex; ST — sequence type; IP — internalin gene (*inlA*, *inlB*, *inlC*, *inlE*) profile; PL — phylogenetic lineage.

са *inlE*. Изолят, выделенный в 2021 г. из рыбы, совпал по IP с клиническим изолятом, однако изолят 2022 г. также из рыбы вновь продемонстрировал новый IP, отличающийся по локусу *inlE*. Сравнив изоляты ST155 нашей выборки с изолятами, выделенными в Дальневосточном федеральном округе в 2006 г. от грызунов [20], мы обнаружили отличие в другом локусе — *inlB*. Изоляты ST451 и ST403 ранее выделяли в России [2], но не типировали IP, поэтому IP изолятов этих генотипов зарегистрировали впервые.

Анализ геномов изолятов *L. monocytogenes*

Сопоставление коровых геномов (cgMLST). Наиболее полную картину об эпидемической взаимосвязи изолятов одного генотипа даёт сравнение коровых геномов (1748 локусов). Как видно из рис. 6, изоляты ST4, ST425, ST21, выделенные от разных пациентов, имели 0–5 отличий, что доказывает эпидемическую связь изолятов одного генотипа. Коровые геномы изолятов ST8, ST37 и ST451 различались 22–74 локусами, таким образом, для листерий этих генотипов характерны множественные источники инфекции.

Плазмиды в геномах *L. monocytogenes*. Плазмиды в геномах листерий, особенно в геномах клинических изолятов, встречаются достаточно редко [21]. Из 72 геномов *Listeria* spp., секвенированных в наших проектах (PRJNA658237, PRJNA326717, PRJNA326713, PRJNA605697), только в 11 (15%) были плазмиды: 1 — в геноме изолята *L. welshimeri*

ST2331, выделенного на мясоперерабатывающем производстве [11]; 9 — в геномах клинических изолятов *L. monocytogenes* PLII (ST8, ST20, ST121, ST425); 1 — в геноме пищевого изолята *L. monocytogenes* ST121. Плазмиды различались по размеру и по группе репликации. К группе G1 RepA относились плазмиды изолятов *L. welshimeri* ST2331 (57530 bp) и *L. monocytogenes* ST20, ST425 (72763 bp); к группе G2 RepA — плазмиды изолятов ST121 (62207 bp) и ST8 (86632 bp). Гены устойчивости к кадмию присутствовали во всех плаزمиде. Плазмиды изолятов ST20, ST425 содержала гены устойчивости к другим тяжёлым металлам, оксидативному стрессу, изменениям pH и осмоса, плазмиды ST121 — гены IV системы секреции, обеспечивающие конъюгативный трансфер. Самая большая плазмиды изолятов ST8 включала все перечисленные гены.

Анализ факторов вирулентности в геномах изолятов выявленных генотипов. Поиск факторов вирулентности (VF) в геномах *L. monocytogenes* можно проводить с помощью Virulence Factors Database, включающей 45 факторов, или BIGSdb-Lm database с расширенным списком из 76 факторов, в том числе генов, входящих в острова патогенности LIPI-3 и LIPI-4. Большинство анонсированных в базах данных VF обнаружены в секвенированных геномах 21 генотипа обеих филогенетических линий: PLI — 7 ST; PLII — 14 ST. Из полного списка VF у всех представителей PLII отсутствовали ген *aut_IVb* (LMOF2365_RS00075), кодирующий фактор инвазии, а также гены *LIPI-3* и *LIPI-4*.

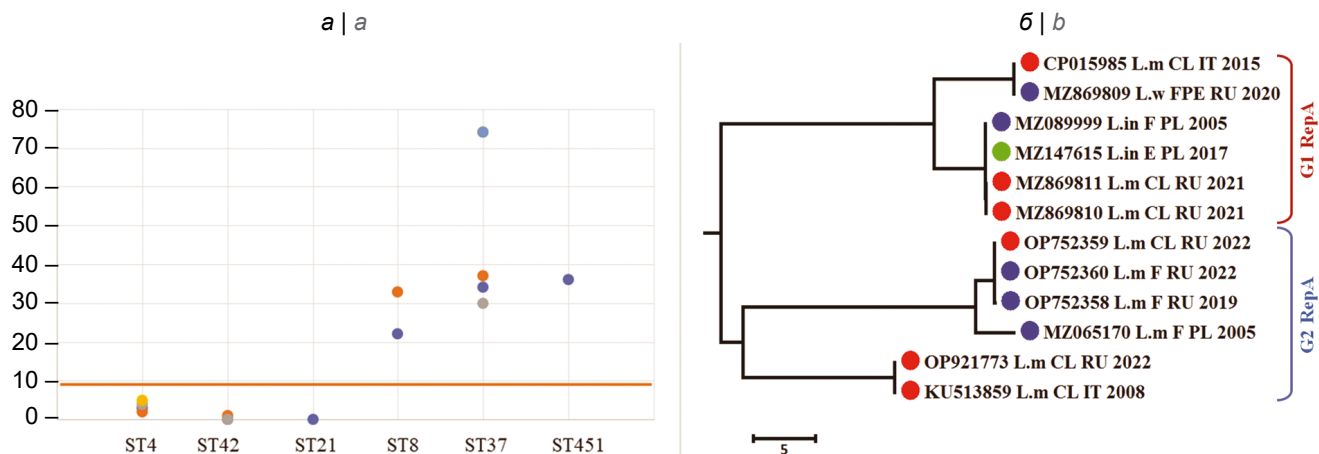


Рис. 6. Геномные характеристики изолятов *L. monocytogenes*.

а — количество локусов, различающих коровые геномы одного генотипа; б — плазмидом выборки изолятов. Оранжевая линия показывает допустимое количество отличий (7–10), позволяющих отнести изоляты к одной эпидемической вспышке. Виды листерий, обозначенные на древе гомологии: *L.m* — *L. monocytogenes*, *L.w* — *L. welshimeri*. Страны происхождения изолятов: IT — Италия; PL — Польша; RU — Россия. Источники изолятов: F — пища; E — окружающая среда; FPE — среда производства продуктов; CL — клинические изоляты. Обозначение цветными кругами: красный — клинические изоляты; голубой — пищевые изоляты; зеленый — изоляты из окружающей среды.

Fig. 6. Genomic characteristics of *L. monocytogenes* isolates.

а — the number of loci differentiating core genomes of the same genotype; б — plasmidome of the isolate subset. The orange line indicates the permissible number of differences (7–10), based on which isolates can be assigned to the same epidemic outbreak. The *Listeria* species indicated on the phylogenetic tree: *L.m* — *L. monocytogenes*, *L.w* — *L. welshimeri*. Countries of origin of isolates: IT — Italy; PL — Poland; RU — Russia. Sources of isolates: F — food; E — environment; FPE — food production environment; CL — clinical isolates. Colored circles: red — clinical isolates; blue — food isolates; green — isolates from the environment.

В геномах *L. monocytogenes* PLI не обнаружены гены *aut* (lmo1076, инвазия), *tagB* (lmo1088, биосинтез тейхоевой кислоты) и *inlL* (LMON_RS10535, интерналин). Среди представителей генотипов PLII ген *inlL* был только в геномах 6 ST из 14, *vip* (lmo0320, инвазия) — также в 6 из 14 ST, *inlG* (lmo0262, интерналин) — в 11 из 14 ST. В геномах PLI ген *inlG* был обнаружен только у *L. monocytogenes* ST6. LIPI-3 и LIPI-4 были представлены не во всех геномах PLI. LIPI-3 (синтез листериолизина S) содержался в геномах изолятов ST1, ST6, ST4, ST219, тогда как у изолятов ST194, ST2, ST145 он отсутствовал. LIPI-4 (система транспорта сахаров, PTS) присутствовал только в геномах изолятов ST4, ST219 (CC4) и изолятов ST194 (CC315).

Гены антибиотикорезистентности выделены в отдельную схему «Antibiotic Resistance» разработчиками BIGSdb-Lm database. Схема включает 25 локусов [12], представленных как генами хромосомы, так и генами, которые могут быть привнесены с помощью плазмид и транспозонов. Во всех проанализированных геномах обнаружили 5 генов: *fosX* (lmo1702), *lin* (lmo0919), *mprF* (lmo1695), *sul* (lmo0224) и *norB* (lmo2818), обеспечивающих устойчивость к фосфомицину, линкозамиду, катионным пептидам, сульфонамиду и хинолонам, по данным разработчиков. Выявленные гены имели генотип-специфичные аллели. Анализ последовательностей гена *sul* (lmo0224) показал, что они кодируют дигидроптероат синтазу, участвующую в биосинтезе фолатов и являющуюся мишенью для сульфонамида. Только наличие замен на участке 58–71 аминокислотных остатков (нумерация по *E. coli*), формирующих соединительную петлю между β-нитью 5 и α-спиралью E, позволяет снизить сродство к сульфонамиду и обеспечить резистентность [22]. В секвенированных геномах таких замен не обнаружено. Таким образом, lmo0224 точнее именовать *folP* и при отсутствии замен относиться к генам корового генома.

Помимо активности MFS транспортера (*norB*), осуществляющего эффлюкс антибиотика, устойчивость к хинолонам могут обеспечить модификации ферментов — мишеней этого класса антибактериальных препаратов. К ним относятся гираза (*GyrA*, lmo0007) и топоизомераза (*ParC*, lmo1287). Чаще всего с устойчивостью ассоциированы мутации в позициях 83 и 87 (в нумерации *GyrA E. coli*) в одном из двух ферментов [23]. Во всех проанализированных геномах мы обнаружили Ser83 и Glu87 в последовательности *ParC*, что отвечает характеристикам резистентных к хинолонам топоизомераз.

Дополнительные гены резистентности мы выявили при исследовании только одной культуры, выделенной из отделяемого цервикального канала родильницы. Как показало полногеномное секвенирование, культура содержала небольшую примесь

Enterococcus faecalis ST41. Гены *ermB* и *cat*, обеспечивающие устойчивость к макролидам, линкозамиду, стрептограмину В и фениколам, обнаружили в составе плазмиды, а гены *tetM*, *dfrD*, определяющие устойчивость к тетрациклину и триметаприму, в мобильном элементе хромосомы *E. faecalis*.

Обсуждение

Продолжительный мониторинг случаев ИЛ в Московском регионе позволил пополнить количество охарактеризованных клинических изолятов *L. monocytogenes*, выделенных в европейской части России. В базе данных BIGSdb-Lm к 26 изолятам 1971–2017 гг. прибавили 73 изолята 2018–2023 гг. Мониторинг показал выросшее разнообразие генотипов клинических изолятов *L. monocytogenes* как в первой, так и во второй филогенетических линиях. Увеличилась доля генотипов PLI у клинических изолятов с 15% в 1971–2017 гг. до 37% в 2018–2023 гг. В группе PLI произошёл самый существенный рост доли генотипов PLI (52% за весь период), увеличившись с 38% в 2018–2019 гг. до 58% в 2020–2023 гг. Сравнение с данными наиболее крупной европейской коллекции клинических изолятов — референсного центра Франции по листериям (2584 изолята PLI и PLII, собранных в 2005–2013 гг.) — показывает, что в группе PLI доля PLI уже приближается к показателям Франции (PLI — 66%) [24], для всей нашей выборки 2018–2023 гг. это показатель почти в 2 раза ниже. Настораживает разнообразие гипервирулентных генотипов среди изолятов, выделенных в группе PLI: ST1, ST4, ST6, ST219, ST194. М.М. Maury и соавт., авторы термина «гипервирулентный», доказали в экспериментах на модельных животных более сильную ассоциацию CC4 (ST4, ST219) с перинатальной инфекцией, а также роль LIPI-4 (система транспорта сахаров, PTS) в преодолении бактерией плацентарного барьера [24]. LIPI-4 мы обнаружили также в геномах изолятов ST194 (CC315). Если изоляты CC4 не выделяли из продуктов питания в России, то изоляты ST194 (CC315) были обнаружены Е.К. Psareva и соавт. в коллекции изолятов, выделенных из молочных продуктов в 2005 г. [4]. Из генотипов изолятов PLII, строго ассоциированных с продуктами питания во Франции (ST9, ST121) [24], в период мониторинга среди клинических отмечен изолят ST121. Из промежуточных между изолятами, достоверно ассоциированными с клиническими проявлениями и изолятами, ассоциированными с продуктами, в нашем списке генотипов PLII 14 из 17 ST совпало со списком генотипов Франции. Из масштабных исследований последних лет заслуживает внимание изучение изолятов, выделенных при абортах крупного рогатого скота (191 изолят 2013–2018 гг.) в граничащей с Россией Латвии [25]. Доля изолятов PLI в этом исследовании составила 2%. Более поло-

вины изолятов относились к ST29, ST37, ST451 и ST7 [25], обнаруженным и нами при мониторинге. В целом из списка генотипов РЛП мониторинга со списком генотипов Латвии совпало 11 из 17 ST.

Вызывает опасение снижение минимального возраста пациентов с ИЛ, а также существенный рост доли умерших в когорте МС в период пандемии COVID-19. Большинство пациентов более молодого возраста имели в анамнезе лабораторно подтверждённый COVID-19, предшествовавший ИЛ. Можно предположить, что именно госпитализация в связи с COVID-19 послужила причиной эпидемической связи изолятов *L. monocytogenes* одного генотипа из перечня ST4, ST425, ST21. Например, в Италии в период COVID-19 (в сентябре–октябре 2020 г.) описана вспышка внутрибольничного листериоза, вызванного *L. monocytogenes* ST451. Контаминацию обнаружили в мясе на больничной кухне. Инфицированы 4 пациента (1 иммунокомпрометированный, 3 с онкозаболеваниями) [26]. В Германии 13 из 39 случаев листериоза, вызванного *L. monocytogenes* ST8, было связано с пребыванием пациентов в лечебно-профилактических учреждениях и питанием готовой к употреблению мясной продукцией одного и того же производства. Различия в коровых геномах изолятов составили 0–10 локусов, что доказало эпидемическую связь [27].

Анализ генов антибиотикорезистентности показал наличие во всех секвенированных геномах генотип-специфичных аллелей *fosX* (lmo1702), *lin* (lmo0919), *mprF* (lmo1695), *norB* (lmo2818), *parC* (lmo1287), обеспечивающих устойчивость к фосфомицину, линкозамиду, катионным пептидам и хинолонам. Выявление дополнительных генов резистентности (*ermB*, *cat*, *tetM*, *dfpD*) в культуре с примесью *E. faecalis* ещё раз подчёркивает необходимость проверки чистоты культуры перед анализом, особенно при выделении из такого биотопа, как цервикальный канал, в котором у 18% беременных женщин показано наличие *E. faecalis* в норме и в 2 раза чаще при воспалительных процессах [28].

Дополнительные гены устойчивости к дезинфектантам, а также стрессовым факторам окружающей среды обнаружили в геномах изолятов, содержащих плазмиды: ST8, ST20, ST121, ST425. Обработка как внутрибольничных, так и производственных помещений при выявлении таких изолятов требует разработки новых комбинаций дезинфицирующих средств.

Заключение

Многоцентровой мониторинг ИЛ в Московском регионе показал, что не только *L. monocytogenes* гипериулетных генотипов первой филогенетической линии (PLI), но прежде всего гиповирулетных генотипов РЛП является возбудителем заболевания пациентов групп риска. Новая группа риска — па-


циенты, перенёвшие COVID-19, вероятность внутрибольничного инфицирования, расширившееся разнообразие генотипов *L. monocytogenes*, появление штаммов с плазмидами, несущими гены устойчивости к дезинфектантам, стрессовым факторам окружающей среды, — вот новые реалии, которые необходимо учитывать при диагностике и лечении ИЛ.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ | REFERENCES

- Psareva E.K., Egorova I.Y., Liskova E.A., et al. 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>
- Асташкин Е.И., Алексеева Е.А., Борзенков В.Н. и др. Молекулярно-генетическая характеристика полирезистентных штаммов *Listeria monocytogenes* и идентификация новых сиквенс-типов. *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология*. 2021;39(4):3–13. DOI: <https://doi.org/10.17116/molgen2021390413> EDN: <https://www.elibrary.ru/eixxrf>
- Astashkin E.I., Alekseeva E.A., Borzenkov V.N., et al. Molecular-genetic characteristics of polyresistant *Listeria monocytogenes* strains and identification of new sequence types. *Molecular Genetics, Microbiology and Virology*. 2021; 36(4): 159–69. DOI: <https://doi.org/10.3103/S0891416821040029> EDN: <https://www.elibrary.ru/xverak>
- Воронина О.Л., Кунда М.С., Рыжова Н.Н. и др. Листериоз: генотипирование как ключ к выявлению возможного источника заражения. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2019;21(4):261–73. Voronina O.L., Kunda M.S., Ryzhova N.N., et al. Listeriosis: genotyping as a key for identification a possible source of infection. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2019;21(4):261–73. DOI: <https://doi.org/10.36488/cmacc.2019.4.261-273> EDN: <https://www.elibrary.ru/chgmuc>
- Psareva E.K., Liskova E.A., Razheva I.V., et al. Diversity of *Listeria monocytogenes* strains isolated from food products in the Central European part of Russia in 2000–2005 and 2019–2020. *Foods*. 2021;10(11):2790. DOI: <https://doi.org/10.3390/foods10112790>
- Yushina Yu.K., Kuznetsova O.A., Tutelyan A.V., et al. Prevalence of *Listeria monocytogenes* in meat products during 2017–2019 depending on technological factors and seasons. *Theory and Practice of Meat Processing*. 2022; 7(4): 238–46. DOI: <https://doi.org/10.21323/2414-438X-2022-7-4-238-246>
- Белова Л.В., Репникова Н.Е., Сухова Е.А. Результаты микробиологических исследований рыбы и рыбопродуктов и требования по профилактике заболеваний листериозом. *Проблемы медицинской микологии*. 2022;24(2):35–7. Belova L.V., Repnikova N.E., Sukhova E.A. Results of microbiological studies of fish and fish products and requirements for the prevention of listeriosis diseases. *Problems in Medical Mycology*. 2022;24(2):35–7. DOI: <https://doi.org/10.24412/1999-6780-2022-2-34-37> EDN: <https://www.elibrary.ru/ctfvvk>
- Voronina O.L., Ryzhova N.N., Kunda M.S., et al. Diversity and pathogenic potential of *Listeria monocytogenes* isolated from environmental sources in the Russian Federation. *IJMER*. 2015;5(3):5–15.
- Алексеева Е.А., Полосенко О.В., Фурсова Н.К. и др. Первый случай выявления *Listeria monocytogenes* сиквенс-типов ST7, ST20, ST425 в сточных водах при обследовании водных объектов Вологодской области. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2022;99(4):453–64. Alekseeva E.A., Polosenko O.V., Fursova N.K., et al. The first case

- of detection of *Listeria monocytogenes* sequence types ST7, ST20, ST425 in wastewater during an investigation of water bodies in the Vologda region. *Journal of Microbiology Epidemiology and Immunobiology*. 2022;99(4):453–64.
DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-266>
EDN: <https://www.elibrary.ru/gashhr>
9. Климова Е.А., Воронина О.Л., Кареткина Г.Н. и др. Листерноз и пандемия COVID-19. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2022;11(1):102–12. Klimova E.A., Voronina O.L., Karetkina G.N., et al. Listeriosis and the COVID-19 pandemic. *Infectious Diseases: News, Opinions, Training*. 2022;11(1):102–12.
DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2022-11-1-102-112>
EDN: <https://www.elibrary.ru/cgtxv>
10. Воронина О.Л., Тартаковский И.С., Ющук Н.Д. и др. Анализ спорадических случаев инвазивного листериоза в мегаполисе. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2020;97(6):547–55. Voronina O.L., Tartakovskii I.S., Yushchuk N.D., et al. Analysis of sporadic cases of invasive listeriosis in a metropolis. *Journal of Microbiology Epidemiology and Immunobiology*. 2020;97(6):547–55.
DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2020-97-6-3>
EDN: <https://www.elibrary.ru/dziqzj>
11. Воронина О.Л., Рыжова Н.Н., Аксёнова Е.И. и др. Генетическое разнообразие листерий, выявленных в производственной среде переработки мяса. *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология*. 2023;41(1):24–31. Voronina O.L., Ryzhova N.N., Aksenova E.I., et al. Genetic diversity of listeria found in the meat processing environment. *Molecular Genetics, Microbiology and Virology*. 2023;41(1):24–31.
DOI: <https://doi.org/10.17116/molgen20234101124>
EDN: <https://www.elibrary.ru/wtlkqz>
12. Moura A., Criscuolo A., Pouseele H., et al. 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>
13. Chen L., Yang J., Yu J., et al. VFDB: a reference database for bacterial virulence factors. *Nucleic Acids Res*. 2005;33(Issue suppl. 1):D325–8. DOI: <https://doi.org/10.1093/nar/gki008>
14. Alcock B.P., Huynh W., Chalil R., et al. CARD 2023: expanded curation, support for machine learning, and resistance prediction at the Comprehensive Antibiotic Resistance Database. *Nucleic Acids Res*. 2023;51(D1):D690–9.
DOI: <https://doi.org/10.1093/nar/gkac920>
15. Chmielowska C., Korsak D., Chapkauskaite E., et al. Plasmidome of *Listeria* spp. — the repA-family business. *Int. J. Mol. Sci*. 2021;22(19):10320.
DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms221910320>
16. Gushchin V.A., Dolzhikova I.V., Shchetinin A.M., et al. Neutralizing activity of sera from Sputnik V-vaccinated people against variants of concern (VOC: B.1.1.7, B.1.351, P.1, B.1.617.2, B.1.617.3) and Moscow endemic SARS-CoV-2 variants. *Vaccines*. 2021;9(7):779.
DOI: <https://doi.org/10.3390/vaccines9070779>
17. Klink G.V., Safina K.R., Nabieva E., et al. The rise and spread of the SARS-CoV-2 AY.122 lineage in Russia. *Virus Evol*. 2022;8(1):veac017. DOI: <https://doi.org/10.1093/ve/veac017>
18. Gangavarapu K., Latif A.A., Mullen J.L., et al. Outbreak.info genomic reports: scalable and dynamic surveillance of SARS-CoV-2 variants and mutations. *Nat. Methods*. 2023;20(4):512–22. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41592-023-01769-3>
19. Воронина О.Л., Кунда М.С., Рыжова Н.Н. и др. Закономерности селекции полигостальных убиквитарных микроорганизмов на примере представителей трех таксонов. *Молекулярная биология*. 2015;49(3):430–41. DOI: <https://doi.org/10.7868/S0026898415030179>
EDN: <https://www.elibrary.ru/tqqvfh>
- Voronina O.L., Kunda M.S., Ryzhova N.N., et al. Regularities of the ubiquitous polyhostal microorganisms selection by the example of three taxa. *Molecular Biology*. 2015;49(3):380–90. DOI: <https://doi.org/10.1134/S0026893315030176>
EDN: <https://www.elibrary.ru/ueytrz>
20. Adgamov R., Zaytseva E., Thiberge J.M., et al. Genetically related *Listeria monocytogenes* strains isolated from lethal human cases and wild animals. In: Caliskan M., ed. *Genetic Diversity in Microorganisms. Chapter 9*. IntechOpen; 2012. DOI: <https://doi.org/10.5772/32913>
21. Lebrun M., Loulergue J., Chalus-Dancla E., Audurier A. Plasmids in *Listeria monocytogenes* in relation to cadmium resistance. *Appl. Environ. Microbiol*. 1992;58(9):3183–6. DOI: <https://doi.org/10.1128/aem.58.9.3183-3186.1992>
22. Vedantam G., Guay G.G., Austria N.E., et al. Characterization of mutations contributing to sulfathiazole resistance in *Escherichia coli*. *Antimicrob. Agents Chemother*. 1998;42(1):88–93. DOI: <https://doi.org/10.1128/AAC.42.1.88>
23. Aldred K.J., Kerns R.J., Osheroff N. Mechanism of quinolone action and resistance. *Biochemistry*. 2014;53(10):1565–74. DOI: <https://doi.org/10.1021/bi5000564>
24. Maury M.M., Tsai Y.H., Charlier C., et al. Uncovering *Listeria monocytogenes* hypervirulence by harnessing its biodiversity. *Nat. Genet*. 2016;48(3):308–13. DOI: <https://doi.org/10.1038/ng.3501>
25. Šteingolde Ž., Meistere I., Avsejenko J., et al. Characterization and genetic diversity of *Listeria monocytogenes* isolated from cattle abortions in Latvia, 2013–2018. *Vet. Sci*. 2021;8(9):195. DOI: <https://doi.org/10.3390/vetsci8090195>
26. Russini V., Spaziante M., Zottola T., et al. A nosocomial outbreak of invasive listeriosis in an Italian hospital: epidemiological and genomic features. *Pathogens*. 2021;10(5):591. DOI: <https://doi.org/10.3390/pathogens10050591>
27. Lachmann R., Halbedel S., Adler M., et al. Nationwide outbreak of invasive listeriosis associated with consumption of meat products in health care facilities, Germany, 2014–2019. *Clin. Microbiol. Infect*. 2021;27(7):1035.e1–e5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.09.020>
28. Каганова М.А., Спиридонова Н.В., Казакова А.В. и др. Особенности микробиоты цервикального канала при дородовом излитии околоплодных вод и доношенной беременности. *Акушерство и гинекология*. 2019;(5):77–84. Kaganova M.A., Spiridonova N.V., Kazakova A.V., et al. Features of the cervical canal microbiota in prenatal amniorrhea and full-term pregnancy. *Obstetrics and Gynecology*. 2019;(5):77–84. DOI: <https://doi.org/10.18565/aig.2019.5.77-84>
EDN: <https://www.elibrary.ru/hscrpw>

Информация об авторах

Воронина Ольга Львовна  — к.б.н., доцент, зав. лаб. анализа геномов НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи, Москва, Россия, olv550@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-7206-3594>

Рыжова Наталья Николаевна — к.б.н., с.н.с. лаб. анализа геномов НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи Минздрава России, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-5361-870X>

Кунда Марина Сергеевна — к.б.н., с.н.с. лаб. анализа геномов НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-1945-0397>

Аксенова Екатерина Ивановна — к.б.н., с.н.с. лаб. анализа геномов НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-2704-6730>

Карпова Татьяна Игоревна — д.б.н., в.н.с. лаб. легионеллеза НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-9633-7876>

Мелкумян Алина Рантиковна — к.м.н., зав. центром лабораторной диагностики ГКБ им. Ф.И. Иноземцева, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-5494-415X>

Климова Елена Анатольевна — д.б.н., профессор каф. инфекционных болезней и эпидемиологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-4319-8144>

Кареткина Галина Николаевна — к.м.н., доцент каф. инфекционных болезней и эпидемиологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-7850-2826>

Посуховский Евгений Андреевич — врач-ординатор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-7763-0313>


Груздева Ольга Александровна — д.м.н., профессор каф. эпидемиологии РМАНПО, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-1244-1925>

Тартаковский Игорь Семенович — д.б.н., профессор, зав. лаб. легионеллеза НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-4825-8951>

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

Статья поступила в редакцию 14.04.2023;
принята к публикации 14.06.2023;
опубликована 28.06.2023

Information about the authors

Olga L. Voronina  — Cand. Sci. (Biol.), Assistant Professor, Head, Laboratory of genome analysis, N.F. Gamaleya National Research Center for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia, olv550@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-7206-3594>

Natalia N. Ryzhova — Cand. Sci. (Biol.), senior researcher, Laboratory of genome analysis, N.F. Gamaleya National Research Center for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-5361-870X>

Marina S. Kunda — Cand. Sci. (Biol.), senior researcher, Laboratory of genome analysis, N.F. Gamaleya National Research Center for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-1945-0397>

Ekaterina I. Aksenova — Cand. Sci. (Biol.), senior researcher, Laboratory of genome analysis, N.F. Gamaleya National Research Center for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-2704-6730>

Tatiana I. Karpova — D. Sci. (Biol.), leading researcher, Laboratory of legionellosis, N.F. Gamaleya National Research Center for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-9633-7876>

Alina R. Melkumyan — Cand. Sci. (Med.), Head, Laboratory diagnostics center, F.I. Inosemtsev City Clinical Hospital, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-5494-415X>

Elena A. Klimova — D. Sci. (Med.), Professor, Department of infectious diseases and epidemiology, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-4319-8144>

Galina N. Karetkina — Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor, Department of infectious diseases and epidemiology, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-7850-2826>

Evgeniy A. Posukhovskiy — resident doctor, Department of infectious diseases and epidemiology, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-7763-0313>

Olga A. Gruzdeva — D. Sci. (Med.), Professor, Department of epidemiology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-1244-1925>

Igor S. Tartakovskiy — D. Sci. (Biol.), Professor, Head, Laboratory of legionellosis, N.F. Gamaleya National Research Center for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-4825-8951>

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

The article was submitted 14.04.2023;
accepted for publication 14.06.2023;
published 28.06.2023