

Первичные микозы и вопросы вирулентности диморфных особо опасных микромицетов

И.В. Новицкая, Л.А. Рябина

Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Волгоград

Primary mycoses and virulence of dimorphous particularly dangerous micromycetes

I.V. Novitskaya, L.A. Ryabinina

Federal Government Health Institution «Volograd Plague Control Research Institute» of Federal Service for Surveillance in the Sphere of Consumers Rights Protection and Human Welfare, Volgograd, Russia

Аннотация

Микотические инфекции традиционно принято считать маркерами иммунодефицита, однако первичные микозы развиваются даже у иммунокомпетентных лиц.

Этиологическими агентами первичных микозов, относящихся, согласно номенклатуре, принятой в Российской Федерации, к категории особо опасных, являются микромицеты II группы патогенности родов *Coccidioides*, *Histoplasma*, *Paracoccidioides*, *Blastomyces*. Особо опасные микозы распространены в определённых географических районах мира: кокцидиоидомикоз встречается в полупустынных регионах, гистоплазмоз и паракокцидиоидомикоз – в тропических, а бластомикоз – в зонах умеренного климата. Однако, несмотря на эндемичный характер этих заболеваний, они сохраняют значимость как для европейских стран, так и для Российской Федерации – по ряду причин во многих странах Европы регулярно регистрируют спорадические случаи особо опасных микозов. Показано, что для реализации вирулентных свойств патогенных грибов важен ряд генетически детерминированных факторов. Принципиальное значение имеет термический диморфизм как триггер для трансформации патогена из мицелиальной в тканевую (паразитическую) фазу роста, в которой возбудитель инфекции способен полностью реализовать свои вирулентные свойства.

Ключевые слова

Особо опасные микозы, диморфные микромицеты, гистоплазмоз, кокцидиоидомикоз, паракокцидиоидомикоз, бластомикоз, термический диморфизм.

Микотические инфекции традиционно принято считать маркерами иммунодефицита [1, 2], и в современных условиях урбанистической трансформации социальной жизни под влияни-

Summary

Mycotic infections are traditionally considered to be markers of immunodeficiency, however, primary mycoses develop even in immunocompetent individuals.

Etiological agents of primary mycoses, which, according to the nomenclature adopted in the Russian Federation, are classified as particularly dangerous, are micromycetes of group II pathogenicity of the genera *Coccidioides*, *Histoplasma*, *Paracoccidioides*, *Blastomyces*. Particularly dangerous mycoses are common in certain geographical areas of the world: coccidioidomycosis occurs in semi-desert regions, histoplasmosis and paracoccidioidomycosis – in tropical areas, and blastomycosis – in temperate climate regions. However, despite the endemic nature of these diseases, they remain important both for European countries and the Russian Federation for a number of reasons, sporadic cases of particularly dangerous mycoses are regularly recorded in many European countries. It has been shown that several genetically determined factors are important for the implementation of the virulent properties of pathogenic fungi. Thermal dimorphism is of fundamental importance as a trigger for the transformation of a pathogen from a mycelial to a tissue (parasitic) growth phase, in which the causative agent of infection is able to fully realize its virulent properties.

Keywords

Particularly dangerous mycosis, dimorphic micromycetes, histoplasmosis, coccidioidomycosis, paracoccidioidomycosis, blastomycosis, thermal dimorphism.

ем все более широкого воздействия на человека ксенобиотических факторов внешней среды иммунный статус макроорганизма часто оказывается нарушенным. Это неизбежно сопро-

вождается возрастом числа созависимых с иммуносупрессией заболеваний, среди которых микозы являются одними из наиболее часто встречающихся [3, 4, 5]. Тем не менее, проблемы микозов ввиду недостаточно оказываемого им внимания нередко выпадают из поля зрения специалистов. Так, например, согласно данным PubMed за 2021 г., исследования, посвящённые изучению фунгальных (микотических) заболеваний, составили лишь 5,64% публикаций (в то время как печатные работы, освещающие вопросы инфекционной патологии вирусной или бактериальной этиологии – 74,07% и 20,29% соответственно). При этом, в соответствии с информацией, представленной ВОЗ, более чем у 90% людей хотя бы раз в жизни был зарегистрирован эпизод микотической инфекции, и от 1,8 до 3% населения планеты поражены различными микозами [6], что, несомненно, в значительной мере влияет на их качество жизни.

Особую группу составляют так называемые первичные микозы, которые развиваются даже на фоне сохранения у пациентов их иммунокомпетентности [7, 8]. Эти заболевания, согласно номенклатуре, принятой в РФ, относят к категории особо опасных инфекций, отличающихся длительным, иногда на протяжении всей жизни, хроническим течением, неспецифическим характером поражений практически любых органов и тканей, выраженным интоксикационным синдромом, проявляющимся лихорадкой, ознобом, ночным профузным потоотделением, анорексией, потерей веса, недомоганием, депрессией, а также – как следствие – сложностями диагностики и лечения [9, 10, 11]. К особо опасным микозам относят кокцидиоидомикоз, гистоплазмоз, бластомикоз и паракокцидиоидомикоз. Возбудителями этих инфекций являются микромицеты родов *Coccidioides* (*C. immitis* и *C. posadasii*), *Histoplasma* (*H. capsulatum* var. *capsulatum*, *H. capsulatum* var. *duboisii*, *H. capsulatum* var. *farciminosum*), *Blastomyces* (*B. dermatitidis* и *B. gilchristii*), *Paracoccidioides* (*P. brasiliensis*), которые представляют собой, по сути, облигатные патогены, относящиеся ко II группе патогенности, что требует при работе с ними соблюдения особого режима исследований.

Кокцидиоидомикоз впервые был описан ин-терном военного госпиталя в Буэнос-Айресе Alejandro Posadas в 1892 году при изучении кожного биоптата, полученного при обследовании солдата аргентинской армии. Больной страдал лихорадкой неясного генеза, сопровождающейся необычными инфильтративными высыпаниями

на коже. В биоматериале A. Posadas обнаружил микроорганизмы, внешне напоминающие простейших рода *Coccidia*, инфекционная (не исключалась микотическая) природа которых была подтверждена путём успешного моделирования процесса на животных (собаках, кошках, обезьянах). Следует отметить, что спустя 7 лет на фоне прогрессирования кожных поражений и рецидивирования лихорадки у пациента наступил летальный исход [12].

Спустя год аналогичный клинический случай был зафиксирован E. Gilchrist и T.C. Rixford в долине San Joaquin, США. При патологоанатомическом исследовании пациента ими были обнаружены множественные гранулёмы, часто с казеозным распадом, в лёгких, надпочечниках, лимфатических узлах, печени, брюшине, селезёнке. Гранулёмы содержали большое количество протеозоподобных организмов, в связи с чем возбудитель заболевания был принят за простейшее подкласса *Coccidia* и назван *Coccidioides* («напоминающий кокцидии») *immitis* («беспощадный»), однако позднее – в 1898 г. – William Ophüls и Herbert C. Moffitt при моделировании инфекционного процесса на кроликах доказали, что *Coccidioides immitis* – микроскопический грибок, способный существовать в двух формах: в виде мицелия и в виде толстостенных крупных сферул, внутри которых созревают многочисленные эндоспоры [8, 12].

Ввиду разнообразия и «размытости» клинических проявлений кокцидиоидомикоз, который, как правило, проявляется случаями групповых заболеваний, связанных с определёнными географическими зонами, причём с возможностью поражения различных органов и тканей, в литературе описывается как кокцидиоидоз, кокцидиоидная гранулёма Офульса, болезнь Вернике-Посады, пустынный ревматизм, калифорнийская лихорадка, лихорадка долины Сан-Хоакин, долинная лихорадка и др. [2, 12].

В течение столетия вид *Coccidioides immitis* считали единственным представителем микромицетов рода *Coccidioides*, однако с помощью молекулярно-генетических исследований, проведённых в конце прошлого столетия, среди возбудителей кокцидиоидомикоза было определено присутствие двух изолированных кладов – калифорнийской (К) и некалифорнийской (НК) групп штаммов, сформировавшихся под влиянием естественного географического барьера – гор *Tehachapi* – и генетически не скрещивающихся между собой ранее [13, 14]. Калифорнийским штаммам было оставлено прежнее видовое на-

звание – *Coccidioides immitis*, а некалифорнийским штаммам дано название *Coccidioides posadasii* (в честь А. Posadas) [14]. При этом оказалось, что *C. immitis* в основном обитает в пустынных регионах центральной и южной Калифорнии, причём с наибольшей эндемичностью – в долине San Joaquin, а *C. posadasii* получил распространение в отдалённых от Калифорнии хребтом «снежных гор» Сьерра-Невада пустынных регионах штатов Невада, Аризона, Нью-Мексико, Техас, а также в Мексике и странах Центральной (Гватемала, Гондурас, Никарагуа) и Южной (Венесуэла, Колумбия, Бразилия, Парагвай, Аргентина) Америки [15, 16, 17, 18].

Гистоплазмоз впервые был описан американским врачом S.T. Darling, который в период 1906-1908 г.г. при микроскопическом исследовании биоматериала, полученного от 4-х больных – строителей Панамского канала – обнаружил внутриклеточно расположенные микроорганизмы, напомнившие ему лейшмании. Вокруг скоплений микроорганизмов, принятых первоначально за простейших, формировался светлый ободок по типу слизистой капсулы, в связи с чем возбудитель, считавшийся представителем Protozoa, был назван *Histoplasma capsulatum* (простейшее, гистологически обнаруживаемое в цитоплазме и продуцирующее капсулоподобное вещество), однако спустя несколько лет была доказана грибная этиология возбудителя (*da Rocha-Lima*, 1912). В связи с выраженной тропностью *H. capsulatum* к тканям ретикуло-эндотелиальной системы заболевание приобрело ряд синонимичных обозначений: гистоплазмоз, ретикуло-эндотелиальный цитомикоз, цитоплазмоз Дарлинга, болезнь Дарлинга [2, 7, 19]. При этом было выяснено, что эпидемиологическое значение имеет контакт больных с загрязнённой погоядами птиц и летучих мышей внешней средой, где возбудитель, находясь в сапрофитической фазе развития, находит для себя такие источники азота, как аммиак и соли аммония. Поэтому гистоплазмозу подвержены, прежде всего, работники птичьих ферм, орнитологи, сборщики гуано, который используется при производстве удобрений, военнослужащие-пехотинцы, имеющие тесный контакт с землёй при рытье окопов, траншей и т.д., а также исследователи пещер, в которых часто обитают летучие мыши, в связи с чем это заболевание называют также болезнью спелеологов [2, 16, 19]. Не исключена возможность заражения туристов, посещающих эндемичные зоны, особенно в период пыльных

бурь, которые даже дали этим регионам название «пыльный котёл США» [18].

Гистоплазмоз имеет несколько вариантов течения инфекции, связанных с различными разновидностями возбудителя. *H. capsulatum* var. *capsulatum* – возбудитель классического гистоплазмоза, протекающего, как правило, в острой форме с первичным поражением лёгких, после чего происходит диссеминация возбудителя и появление множественных вторичных очагов, прежде всего, в органах ретикуло-эндотелиальной системы. *H. capsulatum* var. *capsulatum* преимущественно распространён на американском континенте, особенно в США. *H. capsulatum* var. *duboisii* эндемичен для стран Африки, имеет более крупные, по сравнению с *H. capsulatum* var. *capsulatum*, размеры, в связи с чем, по видимому, сложнее достигает нижних отделов лёгких при ингаляции, и клинические проявления микоза, вызванного *H. capsulatum* var. *duboisii*, отличаются менее тяжёлым течением. *H. capsulatum* var. *farciminosum* – возбудитель эпизоотического лимфангоита лошадей. Считают, что этот вариант возбудителя, распространившийся в основном в таких странах Азии, как Индия и Пакистан, является эволюционной ветвью, прежде всего, южноамериканских штаммов *H. capsulatum* var. *capsulatum*, однако последними исследованиями доказано, что вариант *H. capsulatum* var. *farciminosum* состоит из потомков всех филогенетических подгрупп. Патогенетическое значение *H. capsulatum* var. *farciminosum* для человека до настоящего времени не доказано [2, 20, 21].

С целью изучения филогенетического родства возбудителей гистоплазмоза и их эволюционных связей проведена большая работа по получению сиквенсов спейсерных участков образцов ДНК 92 штаммов из 25 регионов, захватывающих 6 континентов. Оказалось, что вид *H. capsulatum* имеет 8 классов и групп: Североамериканские (классы 1, 2), Латиноамериканские (группы А, В), Австралийская, Нидерландская, Евразийская и Африканская группы. Таким образом, к настоящему времени доказана широкая внутривидовая генетическая вариабельность возбудителя гистоплазмоза [20].

Следует отметить, что, в отличие от *Coccidioides immitis*, у возбудителя гистоплазмоза выявлена половая стадия развития – телеоморфа *Ajellomyces capsulatus* [2], что, несомненно, может способствовать филогенетическому разнообразию возбудителя и повышению его вирулентных характеристик в ходе эволюции.

Бластомикоз впервые подробно охарактеризовал Thomas Caspar Gilchrist в 1894 году, и в 1898 г. благодаря исследованиям Stokes была доказана принадлежность возбудителя микромицетам. В результате успешного внедрения в практику метода мультилокусного сиквенс-типирования (MLST), позволившего провести анализ генома *Blastomyces dermatitidis* на 78 образцах по генам, кодирующим альфа-тубулин (*tub10*), гистидинкиназу (*drk1*), дезацетилазу жирных кислот (*fads*), оротидин-5-фосфатдекарбоксилазу (*pyrF*), фактор рибозилирования АДФ 6 (*arf6*), хитинсинтазу (*chs2*), а также внутренний транскрибируемый спейсер 2 (*its2*), оказалось, что так же, как и *Coccidioides immitis*, возбудитель бластомикоза имеет 2 вида, за одним из которых оставлено название *B. dermatitidis*, а второй обозначен как *B. gilchristii* [22]. В отличие от других особо опасных микозов, для бластомикоза в наибольшей мере характерно хроническое течение инфекции с формированием гранулематозных и гнойно-воспалительных очагов [23, 24, 25].

Paracoccidioides brasiliensis был впервые выявлен бразильским врачом Адольфо Лутцем в 1908 году у пациента с острым поражением слизистой полости рта. Он подробно описал рост гриба в культуре в виде «белых мышинных волос» и назвал формируемые им при 25°C структуры «pseudococcidia» [26]. В 1930 году в результате работ, проведённых в Бразилии Флориано Паоло Де Альмеида, оказалось, что возбудитель близок *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* и – в большей степени – *Blastomyces dermatitidis*, но имеет от них определённые отличия, в связи с чем этот гриб был отнесён к отдельному роду *Paracoccidioides* [26, 27].

В последние годы род *Paracoccidioides* разделён на 4 филогенетических вида: *P. brasiliensis* S1, PS2, PS3 и генетически обособленный ранее называвшийся Pb01-like (позднее – *Paracoccidioides lutzii*) [27].

Патогенез инфекций, вызванных этими микромицетами, во многом сходен и связан с морфологическими структурами, которые каждый из этих грибов формирует во внешней среде. Как известно, это те или иные фрагменты мицелия: артроспоры (артроконидии) *Coccidioides immitis* и *Coccidioides posadasii*, конидии (преимущественно микроконидии, легко проникающие в нижние отделы бронхиального дерева) *H. capsulatum*, гладкие или мелкоигльчатые, иногда на ножке, конидии *B. dermatitidis*, овальные, формирующиеся на коротких конидиофорах ветвящегося мицелия микроконидии *P. brasiliensis* и иногда артроспоры,

а в старых культурах – возможно, хламидоспоры. Они оседают в почвенной пыли после пыльных бурь (*Coccidioides* spp.), помёте птиц и гуано летучих мышей, накапливающихся на птицефермах, в пещерах или гротах (*Histoplasma* spp.), тёплой влажной почве лесистых областей, обогащённых органическими остатками гниющих деревьев (*Blastomyces* spp.), выделениях переносчиков, например, броненосцев (*Paracoccidioides* spp.). Такие условия объясняют формирование природных очагов этих инфекций и, как следствие, эндемичных зон. И действительно, если возбудитель кокцидиоидомикоза в мицелиальной фазе находит для себя благоприятные экологические ниши в зонах «пыльных котлов» Юго-Западных штатов США и странах Центральной и Южной Америки, то для грибов *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* высокоэндемичными являются связанные с бассейнами крупных рек зоны американского и африканского континентов (преимущественно к северу до 45° и югу до 30° от экватора, западные области Австралии, а также некоторые страны Восточной Азии: Индия, Китай, Камбоджа, Таиланд), где преобладают обогащённые органическими остатками влажные почвы [28, 29]. При этом для варианта *H. duboisii* характерно распространение только в тропических районах Центральной Африки, а также на острове Мадагаскар [30, 31].

К регионам, эндемичным по бластомикозу, относят южные и восточные штаты США, канадские провинции в области Великих Озёр, а также страны южных регионов Африки [32, 33, 34].

Распространение паракокцидиоидомикоза ограничено странами Латинской и Южной Америки. При этом наивысший уровень заболеваемости отмечают в Бразилии (ежегодно регистрируют до 6 новых случаев паракокцидиоидомикоза на 100000 населения) [35].

Несмотря на, казалось бы, относительно благополучие европейского континента в отношении заболеваемости особо опасными микозами, эта проблема не может не оставаться значимой как для европейских стран, так и для Российской Федерации по целому ряду причин. Прежде всего, это все более широкое развитие туристических связей, деловых поездок и других коммуникаций, погружающих не имеющего естественного иммунитета человека в высокоэндемичную среду, где опасность его заражения резко возрастает [36, 37, 38]. Значительную эпидемиологическую угрозу составляет экспортируемая сельхозпродукция, которая может быть контаминирована высокоустойчивыми во внешней среде спорами

возбудителей. И действительно, спорадические случаи особо опасных микозов регулярно регистрируются во многих европейских странах, и, как правило, анамнестически они наиболее часто оказываются связанными с пребыванием больных в эндемичном регионе [39, 40, 41, 42]. Поэтому исключать развитие этих микозов у жителей Российской Федерации, по-видимому, недопустимо. При этом отсутствие у врачей практического здравоохранения специальных знаний и настороженности в отношении особо опасных микозов, а также недостаточное использование средств и методов лабораторной диагностики этих инфекций провоцируют позднюю (или даже ошибочную) диагностику и, как следствие, этиологически необоснованную терапию и, возможно, неблагоприятный исход заболевания.

Алгоритм механизма развития этих инфекций во многом схож [43, 44]. В большинстве случаев доминирует ингаляционный характер заражения, при котором человек с потоками воздуха и пыли вдыхает элементы гриба, существующего при температуре до 25-27°C в мицелиальной фазе роста. Мелкие размеры конидий позволяют им беспрепятственно достигать нижних отделов дыхательных путей, а морфологические особенности (например, «усики» артроспор *Coccidioides immitis* и *Coccidioides posadasii* как обрывки клеток-«разобщителей» внутри септированного мицелия или шиповидные бугристые образования на стенках конидий *Histoplasma capsulatum*) – зафиксироваться как на эндотелии бронхов, так и на клетках альвеолярного эпителия. В этот момент принципиально меняется жизненный цикл этих микроорганизмов: они кардинально меняют свою морфологию, причём конверсия диморфных микромицетов из мицелиальной в паразитическую фазу роста имеет чётко температурозависимый характер.

Как у любых эукариот, функционирование генов микроскопических грибов в высокой мере зависит от регуляторных белков, которые действуют как факторы транскрипции и связывают энхансеры для одних и сайленсеры и инсуляторы – для других генов, что в целом при попадании клетки в условия теплокровного макроорганизма при температуре 37°C переключает её метаболизм на функционирование в виде сферул возбудителя кокцидиоидомикоза и в виде дрожжевых клеток – возбудителей гистоплазмоза, бластомикоза и паракокцидиоидомикоза [2, 28].

Сферулы грибов рода *Coccidioides* – специфичные тканевые формы возбудителей кокцидиоидомикоза. Это толстостенные крупные клетки

(сферулы), содержащие внутри множество ядер с собственной клеточной стенкой (эндоспоры). В определённый момент происходит разрыв наполненной эндоспорами сферулы, и внутри каждой эндоспоры начинается деление ядер, и вскоре она становится сферулой, повторяя тот же цикл развития.

Дрожжевые клетки возбудителей гистоплазмоза, бластомикоза и паракокцидиоидомикоза тонкостенные, овальные или округлые, иногда на ножке, имеющие, как правило, до 3 отпочковывающихся от материнской клеток.

Именно в тканевой форме диморфные грибы способны проникать в кровеносное русло и гематогенно распространяться в макроорганизме, формируя новые очаги инфекции [41, 44, 45]. Тропность диморфных патогенов к тканям теплокровных практически абсолютная, и нет органа, который не мог бы быть поражён возбудителями первичных микозов [46].

Механизм трансформации клеток диморфных грибов чётко детерминирован генетически и связан с транскрипцией ряда температурозависимых генов. Так, среди транскрипционных факторов семейства WOPR выявлены гены RYP 1-4 (*Required for Yeast Phase*), среди которых ключевая роль в регуляции генной экспрессии грибных клеток в тканевой фазе роста принадлежит гену RYP 1 [47, 48, 49]. Тонкие механизмы, запускающие транскрипцию этого гена, до настоящего времени неизвестны, однако именно температура 36-37°C является триггером для включения RYP1 в работу.

Продукт гена – консервативный белок RYP1 – обладает важнейшими функциями: с одной стороны, он (как прямо, так и опосредованно) регулирует транскрипцию генов тканевой и мицелиальной фазы, включая гены, специфичные для дрожжевых клеток («Yeast-phase-regulated genes»), и репрессирова гены мицелия («Mycelial-phase regulated genes»). Более того, белок RYP1 имеет домены, позволяющие ему эффективно связываться с промотором собственного гена, таким образом ещё более увеличивая его амплификацию. Следует отметить, что ген RYP1 генома *C. posadasii* Silveira кодирует белок, состоящий из 404 аминокислот, в то время как у *H. capsulatum* этот протеин содержит 487 аминокислот [47]. Идентичность продуктов в целом составляет 84%, при этом N-концевые регионы, содержащие мотивы WOPRa и WOPRb, оказались гомологичны на 91%. Более того, как выяснено на примере *C. posadasii*, под контролем RYP1 находится около 4175 генов, паттерны которых в сферульной фазе экспрессируются отлично от мицелиальной [47].

Однако транскрипция определённой части «температурно-регулируемых» генов в условиях макроорганизма теплокровных осуществляется независимо от RYP1. Прежде всего, это DRK-1 (dimorphism regulating kinase) – ген из группы гистидинкиназ, который участвует предположительно в активации сигнального пути HOG1 (high-osmolarity glycerol) [49, 50].

На модели дрожжевых клеток *H. capsulatum* показано, что в условиях теплокровного макроорганизма происходит экспрессия характерного для функционирования дрожжевых клеток гена YPS (yeast phase-specific gene) [51], а также начинается экспрессия генов APSES, продукты которых являются транскрипционными факторами морфогенов XBP1, SSK1 и SKN7 [52].

Возрастание экспрессии генов TSA1, NIR1, HPD1, ответственных за поддержание редокс-потенциала клеток, показано на примере клеток *Coccidioides* spp. [53, 54] и *Paracoccidioides* spp. [55].

В транскриптоме *B. dermatitidis* при температуре 37°C возрастает содержание мультифункционального белка BAD1 (*Blastomyces adgesin*-1; прежнее название WI-1), обеспечивающего связывание патогена с клетками лёгочной ткани, а также ингибирующего выработку цитокинов (TNF- α , IL-17, INF- γ) и CD4+ Т-лимфоцитов [49, 50, 51].

Хотя температура и является основным триггером, направляющим клетку в паразитическую фазу развития, следует указать на роль и других факторов – таких, как наличие в макроорганизме экзогенного цистеина, увеличение в лёгочных альвеолах (до 150 раз выше) концентрации CO₂, при этом – снижение функциональной активности митохондриальных оксидоредуктаз, присутствие 17-бета-эстрадиола (что объясняет, например, гендерные различия в течении такой инфекции, как кокцидиоидомикоз) [53, 54].

Следует отметить, что в паразитическом цикле развития, в отличие от мицелиальной фазы, грибная клетка резко снижает экспрессию генов ферментов глюконеогенеза, транспортёров глутамата, катаболизма аминокислот, пептидаз – т.е. реакций, направленных на утилизацию белков в качестве первичного источника углерода [55].

Несомненно, что смена характера метаболизма, происходящая при переходе возбудителей от сапробного к паразитическому существованию, приводит и к изменению их вирулентных свойств.

Несмотря на то, что клетки тканевой фазы более мелкие и, не являясь единым талломом, казалось бы, должны более эффективно фагоцитироваться моноцитами и макрофагами, на деле этого не происходит: фагоцитоз в случае особо

опасных микозов остаётся незавершённым [56, 57]. Как оказалось, во многом реализация вирулентных свойств диморфных микромицетов связана с изменением клетками возбудителей архитектоники их клеточной стенки [58].

Хорошо известно композиционное строение наружных структур грибной клетки, в составе которых наиболее широко представлены углеводы (хитин, α - и β -глюканы, галактоманнаны, лектино-подобные компоненты), присутствуют липиды (церамид, эргостерол, фосфолипиды мембранного бислоя) и белки (Н- и М-антигены, меланин, белки теплового шока Hsp60, Hsp70, гистон H2b и др.) [2, 28, 29].

Прочность и ригидность клетке придают нити хитина, составляющие основу клеточного каркаса и связывающие слои глюканов. При этом β -глюканы располагаются наиболее поверхностно, пронизывая слой α -глюканов и формируя антигенные структуры. Именно к полимерам β -(1,3)-глюканов на своей поверхности имеют рецепторы в виде дектина-1 дендритные клетки и DC-SIGN (CL209), т.е. именно β -(1,3)-глюканы микромицетов включают ответные иммунные реакции макроорганизма при его инфицировании микроскопическими грибами [43].

Однако в тканевой паразитической фазе происходит реаранжировка в составе клеточной стенки гриба: α -глюканы перемещаются на поверхность и начинают экранировать полимеры β -(1,3)-глюканов, блокируя распознавание возбудителя фагоцитирующими клетками организма хозяина. Более того, α -1,3-глюканы регулируют пролиферацию тех грибных клеток, которые оказались фагоцитированы, способствуя формированию гранулём, внутри которых гриб остаётся жизнеспособным, а инфекция приобретает длительное хроническое течение [57].

В тканевой фазе микромицетов выявлена РНК-интерференция транскрипта гена α -(1,3)-глюкансинтазы (AGS1), и в составе клеточной стенки диморфных грибов начинают превалировать галактоманнаны, лектины и маннопротеины [58].

Так, галактоманнан является ингибитором фактора миграции макрофагов и защищает клетку от собственных серин-тиоловых протеаз, которые нужны ей для проникновения сквозь экстрацеллюлярный матрикс [59].

Лектин-подобные компоненты, продуцируемые диморфными грибами в паразитической фазе, способны блокировать гликозилированные рецепторы макрофагов, тем самым являясь эффективными регуляторами фагоцитоза. По тому же механизму лектины и лектин-подобные

структуры связываются с поверхностью эритроцитов, вызывая их агглютинацию, что приводит к тромбозу мелких сосудов, нарушению трофики тканей и, как следствие, формированию новых гнойных очагов.

Маннопротеины способствуют адгезии микромицетов в тканях, а также, являясь высокоантигенными молекулами, вызывают активацию дендритных клеток, что приводит к выработке значительного количества противовоспалительных цитокинов, которые блокируют острые реакции воспаления, что также способствует хронизации процесса.

Церамиды и другие липидные структуры также стабилизируют грибную клетку, создавая условия для выживания микромицетов в условиях макроорганизма. Липиды формируют так называемые «мешки вирулентности» («virulence bag»), в которых концентрируются вещества, вовлечённые в различные схемы путей метаболизма, сигнальные молекулы, пигменты, различные белки и полисахариды [56].

Белковые структуры на поверхности клеток выполняют функции интегринов, иммуномодуляторов, антигенов, опсоинов и т.д.

Одним из наиболее значимых белков паразитарной фазы диморфных микромицетов является протеин YPS3 [2, 56, 57]. Основная роль YPS3 – связывание с хитином, что вызывает растяжение и снижение ригидности и жёсткости клеточной стенки гриба. Это облегчает циркуляцию микромицетов по кровеносному руслу, проникновение в ткани и формирование там так называемого «груза» из фагоцитов, в которых клетки гриба остаются в жизнеспособном состоянии.

У возбудителей кокцидиоидомикоза существенную роль в обеспечении существования сферул в макроорганизме играет гликопротеин их внешней стенки (SOWgp – glycoprotein of the spherule outer wall), который способствует адгезии клеток и связыванию с различными рецепторами, прежде всего, CD4 Т-хелперов, угнетая как выработку антител в организме хозяина, так и клеточные реакции иммунитета [53, 54].

Фагоцитарный киллинг грибные клетки успешно преодолевают с помощью целого ряда ферментов – таких, как α -1,3-глюкансинтаза (AGS1), 1,3-бета-глюкантрансфераза, 4-гидроксилфенилпируватдиоксигеназа (4-HPPD), металлопротеаза 1 (MEP1), орнитиндекарбоксилаза (ODC), уреазы, уреидоглюконатгидролаза и др. С помощью сериновых протеаз им удаётся расщеплять самые разнообразные белки: альбумины, сывороточные иммуноглобулины, гемоглобин, кератин, эластин и др., что обеспечивает им эффективное проникновение в различные органы и ткани и диссеминацию в макроорганизме [55, 60, 61].

Таким образом, важнейшим аспектом биологических свойств микромицетов II группы патогенности является их диморфизм, в ходе которого при переходе в паразитическую стадию существования грибная клетка включает беспрецедентные механизмы защиты, обеспечивающие ей практически беспрепятственное существование и размножение в макроорганизме даже при его сохранённой иммунокомпетентности. При этом опасность распространения данных инфекций ежегодно возрастает [62], что требует особого внимания к этой проблеме как профильных специалистов, так и работников практического звена здравоохранения.

Литература

1. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Грибковые инфекции. Руководство для врачей. 2 изд. М.: Издательство БИНОМ. 2008, 480 с.
2. Малеев В.В. Особо опасные микозы / Под ред. В.В. Малеева. – В.: Волга-Паблицер. 2013, 193 с.
3. Adenis A.A., Aznar C., Couppié P. Histoplasmosis in HIV-Infected Patients: A Review of New Developments and Remaining Gaps. *Current Tropical Medicine Reports*. 2014;1(2):119-128.
4. Kusne S., Taranto S., Covington S. et al. Coccidioidomycosis Transmission through organ transplantation: a report of the OPTN Ad Hoc Disease Transmission Advisory Committee. *Am. J. Transplant.* 2016;16(12):3562-67. doi: 10.1111/ajt.13950.
5. Myint T., Anderson A.M., Sanchez A. et al. Histoplasmosis in patients with human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome (HIV/AIDS): multicenter study of outcomes and factors associated with relapse. *Medicine (Baltimore)*. 2014;93(1):11-18.
6. Климко Н.Н. Микозы – скрытая угроза. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2018; 20(3).
7. Horwath M.C., Fecher R.A., Deepe G.S. *Histoplasma capsulatum*, lung infection and immunity. *Future Microbiol.* 2015;10(6):967-75. doi: 10.2217/fmb.15.25.
8. Hung C.Y., Xue J., Cole G.T. Virulence mechanisms of *Coccidioides*. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2007;1111:225-235. doi: 10.1196/annals.1406.020.
9. Goegebuer T.T., Nackaerts K.K., Himpe U.U. et al. Coccidioidomycosis: an unexpected diagnosis in a patient with persistent cough. *Acta. Clin. Belg.* 2009;64(3):235-238.
10. Jehangir W., Tadepalli G.S., Sen S. et al. Coccidioidomycosis and Blastomycosis: Endemic Mycotic Co-Infections in the HIV Patient. *Journal of Clinical Medicine Research*. 2015;7(3):196-198.
11. Wheat L.J., Knox K.S., Hage C.A. Approach to the Diagnosis of Histoplasmosis, Blastomycosis and Coccidioidomycosis. *Current Treatment Options in Infectious Diseases*. 2014;6:337-351.

12. Hirschmann J.V. The Early History of Coccidioidomycosis: 1892–1945. *Clin. Infect. Dis.* 2007;44(9):1202–1207.
13. Fisher M.C., Koenig G.L., White T.J. et al. Molecular and phenotypic description of *Coccidioides posadasii* spp.nov., previously recognized as the non-California population of *Coccidioides immitis*. *J. Clin. Microbiol.* 2002;94(1):73–84.
14. Kirkland T.N., Fierer J. *Coccidioides immitis* and *posadasii*; A review of their biology, genomics, pathogenesis, and host immunity. *Virulence.* 2018;9(1):1426–1435.
15. Brown J., Benedict K., Park B.J et al. Coccidioidomycosis: epidemiology. *Clinical Epidemiology.* 2013;5:185–197.
16. Colombo A.L., Tobon A., Restrepo A. et al. Epidemiology of endemic systemic fungal infections in Latin America. *Medical Mycology.* 2011;49:785–798.
17. Petersen L.R., Marshall S.L., Barton-Dickson C. et al. Coccidioidomycosis among Workers at an Archeological Site, Northeastern Utah. *Emerg. Infect. Dis.* 2004;10(4):637–642.
18. Park B.J., Sigel K., Vaz V. et al. An epidemic of coccidioidomycosis in Arizona associated with climatic changes, 1998–2001. *J. Infect. Dis.* 2005;191:1981–1987.
19. Antinori S. *Histoplasma capsulatum*: More Widespread than Previously Thought. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene.* 2014;6:982–983.
20. Beatriz L. Gomez. Histoplasmosis: Epidemiology in Latin America. *Curr Fungal Infect Rep.* 2011;5:199–205.
21. Kasuga T., Taylor J.W., White T.J. Phylogenetic relationships of varieties and geographical groups of the human pathogenic fungus *Histoplasma capsulatum* Darling. *J. Clin. Microbiol.* 1999;37(3):653–663.
22. Brown E.M., McTaggart L.R., Zhang S.X. et al. Phylogenetic Analysis Reveals a Cryptic Species *Blastomyces gilchristii*, spp. nov. within the Human Pathogenic Fungus *Blastomyces dermatitidis*. *PLoS ONE.* 2013;8(3):e59237.
23. Baumgardner D.J., Knavel E.M., Steber D. et al. Geographic distribution of human blastomycosis cases in Milwaukee, Wisconsin, USA: association with urban watersheds. *Mycopathologia.* 2006;161:275–282.
24. Baily G.G., Robertson V.J., Neill P. Blastomycosis in Africa: clinical features, diagnosis, and treatment. *Rev. Infect. Dis.* 1991;13:1005–1008.
25. Alvarez G., Burns B., Desjardins M. et al. Blastomycosis in a young African man presenting with a pleural effusion. *Canadian Respiratory Journal: Journal of the Canadian Thoracic Society.* 2006;13:441–444.
26. Lacaz C.S., Restrepo-Moreno A., Del Negro G. Historical evolution of the knowledge on paracoccidioidomycosis and its etiologic agent, *Paracoccidioides brasiliensis*. *Paracoccidioidomycosis.* CRC Press, Inc., Boca Raton, Fla. 1994: 1–11.
27. Teixeira M.M., Theodoro R.C., Nino-Vega G. et al. *Paracoccidioides* Species Complex: Ecology, Phylogeny, Sexual Reproduction, and Virulence. *PLoS Pathogens.* 2014;10(10):e1004397.
28. Кашкин П.Н., Елинов Н.П. Кокцидиоидомикоз и гистоплазмоз. Изд-во «Медицина», Ленинградское отделение. 1969, 88 с.
29. Бочкарев М.В., Кашкин П.Н. Гистоплазмоз. Изд-во «ШТИИИИЦА». Кишинёв. 1977, 150 с.
30. Gugnani H.C. Histoplasmosis in Africa: a review. *Indian J Chest Dis Allied Sci.* 2000;42(4):271–277.
31. Dworkin M.S., Duckro A.N., Proia L. et al. The epidemiology of blastomycosis in Illinois and factors associated with death. *Clin Infect Dis.* 2005;41:107–111.
32. Arnett M.V., Fraser S.L., Grbach V.X. Pulmonary blastomycosis diagnosed in Hawaii. *Southeast Asian J. Trop. Med. Public. Health.* 2008;39(4):701–705.
33. Bariola J.R., Hage C.A., Durkin M. et al. Detection of *Blastomyces dermatitidis* antigen in patients with newly diagnosed blastomycosis. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease.* 2011;69:187–191.
34. Gonçalves R.A., Ricci-Azevedo R., Vieira V. et al. Paracoccin overexpression in *Paracoccidioides brasiliensis* enhances fungal virulence by remodeling chitin properties of the cell wall. *The Journal of Infectious Diseases.* 2021;224(1):164–174. doi: 10.1093/infdis/jiaa707.
35. Alanko K., Kahanpää A., Pätäilä J. The first two cases of coccidioidomycosis in Finland. *Acta Med Scand.* 1975;198(3):235–240.
36. Ashbee H.R., Evans E.G., Viviani M.A. et al. Histoplasmosis in Europe: report on an epidemiological survey from the European Confederation of Medical Mycology Working Group. *Med Mycol.* 2008;46:57–65.
37. Guarner J., Brandt M.E. Histopathologic Diagnosis of Fungal Infections in the 21st Century. *Clinical Microbiology Reviews.* 2011;24(2):247–280.
38. Panackal A.A., Hajjeh R.A., Cetron M.S. Fungal infections among returning travelers. *Clin. Infect. Dis.* 2002;35:1088–1095.
39. Kishi K., Fujii T., Takaya H. Pulmonary coccidioidomycosis found in healthy Japanese individuals. *Respirology (Carlton, Vic.).* 2008;13(2):252–256.
40. Asyraf N., Kubat R.C., Poplin V. et al. Re-drawing the Maps for Endemic Mycoses. *Mycopathologia.* 2020;185:843–865.
41. Verghese S., Arjundas D., Krishnakumar K.C. et al. Coccidioidomycosis in India: report of a second imported case. *Med. Mycol.* 2002;40(3):307–309.
42. Hernandez H., Erives V.H., Martinez L.R. Coccidioidomycosis: Epidemiology, Fungal Pathogenesis, and Therapeutic Development. *Curr Trop Med.* 2019;6:132–144.
43. Nguyen C., Barker B.M., Hoover S. et al. Recent Advances in Our Understanding of the Environmental, Epidemiological, Immunological, and Clinical Dimensions of Coccidioidomycosis. *Clinical Microbiology Reviews.* 2013;26(3):505–525.
44. Johnson R., Ho J., Fowler P. Coccidioidal Meningitis: A Review on Diagnosis, Treatment, and Management of Complications. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2018;18(4):19.
45. Ampel N.M. New Perspectives on Coccidioidomycosis. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2010;7(9):181–185.
46. Nguyen V.Q., Sil A. Temperature-induced switch to the pathogenic yeast form of *Histoplasma capsulatum* requires Ryp1, a conserved transcriptional regulator. *PNAS.* 2008;105(12):4880–4885.
47. Mandel A.M., Beyhan S., Voorhies M. et al. The WOPR family protein Ryp1 is a key regulator of gene expression, development and virulence in the thermally dimorphic fungal pathogen *Coccidioides posadasii*. 2022;18(4):e1009832.
48. McBride J.A., Gauthier G.M., Klein B.S. Turning on virulence: Mechanisms that underpin the morphologic transition and pathogenicity of *Blastomyces*. *Virulence.* 2019;10(1):801–809.
49. Finkel-Jimenez B., Wüthrich M., Klein B.S. BAD1, an essential virulence factor of *Blastomyces dermatitidis*, suppresses host TNF-alpha production through TGF-beta-dependent and -independent mechanisms. *Journal of immunology.* 2002;168:5746–5755.
50. Klein B.S., Tebbets B. Dimorphism and virulence in fungi. *Current opinion in microbiology.* 2007;10(4):314–319.
51. Longo L.V.G., Ray S.C., Puccia R. et al. Characterization of the APSES-family transcriptional regulators of *Histoplasma capsulatum*. *FENSYEASTRes.* 2018;18(8):991.
52. Whiston E., Zhang W.H., Sharpton T.J. et al. Comparative transcriptomes of the saprobic and parasitic growth phase in *Coccidioides* spp. *PLOS.* 2012;7(4):1034.
53. Viriyakosol S., Singhanian A., Fierer J. Gene expression in human fungal pathogen *coccidioides immitis* changes as

arthroconidia differentiate into spherules and mature. *BMC Microbiol.* 2013;13(1):1.

54. Nunes L.R., Costa de Oliveira R., Leite D.B. et al. Transcriptome analysis of *Paracoccidioides brasiliensis* cells undergoing mycelium-to-yeast transition. *Eucaryot Cell.* 2005;4(12):2115–2128.

55. Gautier G.M. Fungal Dimorphism and Virulence: Molecular Mechanisms for Temperature Adaptation, Immune Evasion, and In Vivo Survival. *Mediators of Inflammation.* 2017;5:1-8.

56. MuñozHernández B., Palma–Cortés G., Cabello–Gutiérrez C. Parasitic polymorphism of *Coccidioides* spp. *BMC Infectious Diseases.* 2014;14:213.

57. Gulmaras A.J., de Cerqueira M.D., Nosanchuk J.D. Surface architecture of *Histoplasma capsulatum*. *Front. Microbiol.* 2011;2:225.

58. Edwards J.A., Alore E.A., Rappleye C.A. The Yeast-Phase Virulence Requirement for α -Glucan Synthase Differs among *Histoplasma capsulatum* Chemotypes. *Eukaryotic Cell.* 2011;10(1):87-97.

59. Bastos K.P., Bailão A.M., Borges C.L. et al. The transcriptome analysis of early morphogenesis in *Paracoccidioides brasiliensis* mycelium reveals novel and induced genes potentially associated to the dimorphic process. *BMC Microbiology.* 2007;7(29).

60. Missall T.A., Lodge J.K., McEwen J.E. et al. Mechanisms of Resistance to Oxidative and Nitrosative Stress: Implications for Fungal Survival in Mammalian Hosts. *Eukaryotic Cell.* 2004;3(4):835-846.

61. McCotter O.Z., Benedict K., Engelthaler D.M. et al. Update on the Epidemiology of coccidioidomycosis in the United States. *Med Mycol.* 2019;57(1):530–540.

Сведения об авторах

Новицкая Ирина Вячеславовна - ФКУЗ Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора, зав. лабораторией, к.м.н., доцент. Тел. +7-961-082-72-11. E-mail: irvpov@mail.ru.

Рябинина Любовь Анатольевна - ФКУЗ Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора, научный сотрудник. Тел. +7-905-337-66-06. E-mail lyubov-vmi@yandex.ru.

Поступила 16.02.2022 г.