

COVID-19 и мукоормикоз

А.В. Липницкий, Н.В. Половец, Р.С. Суркова, А.А. Муругова, А.В. Топорков, Д.В. Викторов

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

COVID-19 and mucormycosis

A.V. Lipnitsky, N.V. Polovets, R.S. Surkova, A.A. Murugova, A.V. Toporkov, D.V. Victorov

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

Мукоормикоз – ангиоинвазивное заболевание, вызванное грибами отряда *Mucorales*. Связанный с коронавирусной болезнью (COVID-19) мукоормикоз (СММ) – новая глобальная угроза. В Индии описано более 47 000 случаев СММ. Развитие СММ обусловлено факторами организма, внешней среды и этиологических агентов. Споры *Mucorales* распространены по всему миру, однако их количество выше в тропических странах, таких как Индия. Перед пандемией COVID-19 пациенты с сахарным диабетом, злокачественными заболеваниями крови, трансплантацией органов, кортикостероидной терапией и нейтропенией были наиболее склонны к развитию мукоормикоза. У пациентов с COVID-19 повышается риск приобретения мукоормикоза вследствие индуцированных вирусом эндотелиальной дисфункции, гипергликемии и иммунных нарушений после использования кортикостероидов. Инфекция COVID-19 может сама вызывать гипергликемию путем разрушения бета-клеток поджелудочной железы или при лечении кортикостероидами. Кроме того, кортикостероидная терапия снижает функцию врожденного иммунитета фагоцитирующих клеток. Усвоение свободного железа из организма также является важным фактором вирулентности *Mucorales*. Представленный обзор имеет целью обсуждение факторов, влияющих на коинфекцию COVID-19 и мукоормикоза. Мы использовали публикации до ноября 2021 года.

Ключевые слова

COVID-19, мукоормикоз, *Mucorales*, кортикостероидная терапия, сахарный диабет.

Введение

Значительный рост заболеваемости мукоормикозом (ММ) в сочетании с COVID-19 (СММ) обуславливает внимание к изучению причин

Summary

Mucormycosis is an angioinvasive disease caused by fungi of the order *Mucorales*. Coronavirus disease (COVID-19), associated mucormycosis (CAM) is a global emerging threat. More than 40 000 CAM cases have been reported in India. Emergence of CAM has been attributed to host, environmental and agents-related factors. *Mucorales* spore burden has been reported globally, however their presence is higher in tropical countries, such as India. Before the COVID-19 pandemic, patients with diabetes mellitus, hematological malignancies, solid organ transplants, corticosteroid therapy and neutropenia were more prone to mucormycosis. In COVID-19 patients, virus-induced endothelial dysfunction, hyperglycemia, and immune dysfunction following corticosteroid use. COVID-19 infection may directly induce hyperglycaemia by damaging beta cells of the pancreas or by corticosteroid therapy. In addition, corticosteroid treatment reduces the innate immune function of phagocytic cells. Free iron acquisition from the host is an important virulence factor of *Mucorales*.

This review aims to discuss the factors in the coinfection of COVID-19 and mucormycosis. We used the publications up to November 2021 year.

Keywords

COVID-19, mucormycosis, *Mucorales*, corticosteroid therapy, diabetes mellitus.

сложившейся ситуации. До пандемии COVID-19 ММ, называемый также зигомикозом или «чёрным грибом», определялся как серьезное, но редкое заболевание, вызываемое группой плесневых

грибов (мукоормицетов). В настоящее время СММ является глобальной угрозой. Особенно крупный подъем заболеваемости отмечен в Индии во время второй волны пандемии COVID-19 [1-4]. С мая по июль 2021 года в Индии зафиксировано более 47 тысяч случаев СММ [5]. Встречаемость СММ среди госпитализированных пациентов составила 7 случаев на 1000 населения, что превышает таковую при коинфекции COVID-19 с другим распространенным в мире плесневым микозом – аспергиллезом и в 50 раз превышает данные о распространении ММ в доковидный период (0,14 на 1000). В представленном обзоре литературы по материалам, опубликованным до ноября 2021 года, обсуждаются результаты изучения СММ в мире и оцениваются факторы риска развития СММ.

Заболеваемость СММ человека связана преимущественно с ингаляцией спор различных видов грибов отряда *Mucorales* из внешней среды. Значительно реже ММ возникает при попадании спор в пищеварительный тракт или на кожу при травматической инокуляции. *Rhizopus arrhizus* – основной патогенный вид мукоормицетов, наиболее часто выделяемый из внешней среды. Очень высокий уровень СММ в Индии при пандемии COVID-19 связан с наличием в окружающей среде огромного количества спор патогенных видов *Mucorales*, среди которых помимо *R. arrhizus* реже встречаются *Aphophysomyces variabilis* и *Rhizopus homothalicus*. Полагают, что 27 видов из 11 родов, включенных в порядок *Mucorales*, вызывают ММ [3]. Однако, даже высокие концентрации спор патогенных видов, находящихся во внешней среде, редко приводят к заболеванию иммунокомпетентных людей. В то же время *Mucor* может быть комменсалом носовой полости здоровых субъектов [6]. Геномный анализ *Mucorales*, изолированных до пандемии COVID-19, вместе с исследованиями на экспериментальных животных может свидетельствовать о возможной роли более вирулентных штаммов в возникновении СММ [7]. Тем не менее, в отличие от возбудителя COVID-19 SARS-CoV-2, постоянно подверженному мутациям, структура грибов *Mucorales* в основном стабильна, хотя и описаны некоторые геноспецифические различия во взаимодействии их с иммунными клетками человека [8].

После ингаляции спор грибов *Mucorales* из воздуха они поступают в носовые ходы и параназальные синусы. Наиболее ранние общие симптомы рино-орбитально-церебральной формы (РОЦФ) включают головную боль, образование серовато-черных корок в носу, боль и опухание

щек и глаз. Расположение спор вблизи глаз приводит к ослаблению зрения вплоть до его полной потери и необходимости удаления глаза. На поздней стадии и при отсутствии лечения грибок может проникать в мозг. Клинические симптомы легочной и диссеминированной форм ММ неспецифичны, напоминая COVID-19 и грипп, в отличие от наиболее распространенной в Индии РОЦФ [9-12]. Полагают, что клиничко-лабораторные возможности ранней диагностики СММ недостаточны, что может объяснить более высокую летальность от ММ в период пандемии ($\approx 87\%$) по сравнению с доковидным периодом ($\approx 50\%$).

Подозрение на СММ при всех формах заболевания чаще основано на результатах прямой микроскопии гриба вместе с флуоресцентным исследованием биологических образцов, таких как мокрота, кожные поражения и бронхо-альвеолярный лаваж. Рентгенография синусов также полезна при выявлении у пациентов инвазивного ММ [13, 14]. Лабораторные тесты при ММ отрицательны при поисках галактоманнана и β -1,3-D глюкозана в отличие от результатов исследования возбудителей аспергиллеза [15]. Серологические реакции для выявления антигена и антител, такие как твердофазный иммуноферментный анализ, иммуноблотинг и иммунодиффузия могут быть использованы при СММ, хотя и не получили достаточного распространения [15, 17]. Имеются данные о применении для идентификации *Mucorales* моноклональных антител (например, 2GA6), которые выявляют α -1,6-связанную маннозу, однако она присутствует как у грибов, принадлежащих к *Zygomycota*, так и к *Ascomycota* [13], что не позволяет дифференцировать мукоормицеты от многих других грибов.

Для диагностики ММ предложены молекулярно-генетические методы, включающие различные варианты ПЦР, изучение полиморфизма длины рестрикционных фрагментов и секвенирование внутреннего транскрибируемого спейсера или 18S-rРНК генов патогена [13, 17]. Однако клиническая значимость этих методов пока не изучена. Описано использование для идентификации MALDI-ToF-масс-спектрометрии [13, 18]. К сожалению, применение этого перспективного метода ограничено в связи с отсутствием достаточно полной базы данных о возбудителях других инвазивных микозов.

Таким образом, микроскопические и культуральные методы продолжают оставаться единственными практически значимыми для диагностики СММ. Обнаружение при микроскопии гриба широких, неразделенных перегородками

(aseptae) гиф в колониях грибов с дальнейшим культивированием клинического образца подтверждает наличие *Rhizopus* как этиологического агента ММ [19]. Имеется сообщение, что выявление коричневых спорангионосцев и центральных ризоидов (корнеподобных безъядерных гиф) в мицелии также позволяет идентифицировать ММ у пациентов с COVID-19 [20]. Для подтверждения диагноза тканевой инвазии *Mucorales* при выявлении непигментированных гиф используют некоторые красители – гематоксилин-эозин, PAS-окрашивание по Шиффу или метод Грокотта с метамином серебра [16]. При гистопатологической идентификации несептированные гифы выявляются в 76-92%. Культивирование гриба дает положительный результат в 33% при КММ по сравнению с 39% – при ММ без COVID-19.

При всех клинических формах ММ для лечения в качестве средства выбора рекомендуется амфотерицин В, желателно в липосомальном варианте [21-22]. Из других антимикотиков чаще используют итраконазол и вориконазол [23]. Положительный эффект получен также после применения позаконазола и изавуконазола [24].

Беспрецедентная по массовости вспышка СММ в Индии определила значимость компонентов триады, связанной с СММ – этиологических агентов двух заболеваний, факторов макроорганизма и влияния внешней среды. В настоящее время не вызывает сомнения, что основные причины возникновения СММ обусловлены у субъектов, инфицированных *Mucorales*, взаимодействием неблагоприятных факторов макроорганизма и воздействием SARS-CoV-2, способствующим развитию коинфекции. Пациенты с сахарным диабетом (СД) и гематологическими злокачественными опухолями, а также реципиенты трансплантатов находились в группах высокого риска развития ММ и до пандемии COVID-19. Эти же группы, а также получившие при лечении COVID-19 высокие дозы кортикостероидов, имеют высокий риск развития ММ. Гипергликемия пациентов с COVID-19 может быть вызвана несколькими причинами: предшествующим СД; повреждением бета-клеток поджелудочной железы коронавирусом SARS-CoV-2, обуславливающим снижение продукции инсулина [25]; кортикостероидной терапией и связанным со стрессом повышенным уровнем кортизола.

Дисфункция эндотелиальных клеток играет важную роль в патогенезе COVID-19 [26]. SARS-CoV-2 связывается с рецептором ангиотензин-превращающего гормона 2, расположенным на клетках эндотелия, обеспечивая внедрение

вирусных частиц, осуществляющих коагуляцию и гибель эндотелия [27, 28]. Другой рецептор – регулирующий уровень глюкозы протеин 78 (GRP 78) – действует в качестве связывающего белок «шипа» вируса, способствуя его внедрению в организм [29, 30]. Повышенный уровень сывороточного GRP 78 выявлен у больных COVID-19, но не у здоровых людей [31]. Повреждение эндотелия и повышение экспрессии эндотелиальных рецепторов, таких как GRP 78, благоприятствуют ангиоинвазии гриба и тканевому некрозу.

Рецепторы GRP 78 играют роль не только в патогенезе COVID-19, но и важны в патогенезе ММ, особенно при РОЦФ. Поверхностный споровый белок – CotH3 клеток *R.azhizus* действует как лиганд гриба в отношении рецептора GRP 78 [32]. Компоненты CotH3 являются инвазинами, и их связывание с рецептором GRP 78 обеспечивает эпителиальную клеточную инвазию и повреждение эндотелия. У больных COVID-19 повышенная экспрессия рецептора GRP 78 может усилить связывание спор *Mucorales*, что приводит к повреждению тканей. Экспериментальные данные показали, что рецептор GRP 78 не включается в патогенез легочного ММ, т.е. споры *Mucorales* взаимодействуют со специфическими рецепторами макроорганизма в зависимости от месторасположения воспалительного процесса. На мышинной модели легочного ММ CotH3 связывался с рецептором интегрин $\beta 1$ на альвеолярных клетках эпителия, индуцируя таким образом активацию рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), который обеспечивал инвазию грибом тканей организма [33]. Обработка EGFR ингибитором блокировала этот путь, повышая выживаемость мышей с легочным ММ.

В недавнем обзоре Singh et al. [34] были проанализированы 28 сообщений о заболеваемости ММ в мире, включающих 101 случай у субъектов с подтвержденным ПЦР диагнозом COVID-19. 82 случая (81,2%) коинфекции ММ и COVID-19 были представлены из Индии, 9 (8,9%) – из США и 3 (3,1%) – из Ирана. Гипергликемия была единственным наиболее важным фактором риска в 83,3%, злокачественные заболевания – в 3%. Предшествующий СД выявлен в 80%, сопутствующий диабетический кетоацидоз (ДКА) – у 15% больных с COVID-19. Данные об использовании кортикостероидов для лечения составили 76,3% случаев, летальность – 30,7%. Авторы обзора обращают внимание, что РОЦФ часто наблюдается в связи с неконтролируемым СД и ДКА. Основные симптомы COVID-19 создают благоприятную среду для развития *Mucorales* вну-

три организма инфицированных SARS-CoV-2. Подчеркивается, что диабетические пациенты более склонны к приобретению СММ, чем субъекты с другими факторами риска [35, 36]. Потенциальный механизм, путем которого СД повышает тяжесть КММ, включает снижение эффективности освобождения организма от гриба, нарушение функции Т-клеток, интенсивный цитокиновый шторм и иммуносупрессию. Гипергликемия усугубляет цитокиновый шторм путем разрушения эндотелиальных клеток, что приводит к мультиорганным повреждениям. При ДКА кислая среда и повышение уровня свободных ионов железа поддерживает рост *Mucorales*. Использование для борьбы с COVID-19 высоких доз кортикостероидов с целью снижения воспалительного процесса в легких и сдерживания повреждений органов, связанных с цитокиновым штормом, снижает продукцию лейкоцитов и Т-хелперных клеток. Связывающие железо белки, такие как трансферрин и лактоферрин, ограничивают высвобождение свободного железа в кровь и поддерживают его гомеостаз [37]. При метаболических нарушениях, таких как ДКА, высвобождение свободного железа в кровь повышается, что приводит к увеличению запасов железа. Подобным же образом коронавирус взаимодействует с молекулой гемоглобина, вызывая диссоциацию железа из молекулы гема с последующей гиперферритинемией [38]. Она оказывает влияние на воспалительные клетки в месте инъекции, такие как макрофаги, и способствует секреции провоспалительных цитокинов, в частности ИЛ-6. Все эти факторы обуславливают интенсификацию воспалительного процесса в легких и легочный фиброз, способствующие развитию тяжелых форм COVID-19. Высокий уровень ферритина внутри клеток приводит к высвобождению свободных радикалов кислорода, повреждающих ткани и направляющих свободные радикалы в кровь. Этот процесс создает условия, благоприятные для роста *Mucorales* и инвазии грибом кровеносных сосудов с последующим их тромбозом и тканевым некрозом [39]. Усвоение железа из тканей – важный компонент проявления вирулентности *Mucorales*. Железохелатирующая терапия, используемая в медицинской практике для уменьшения избытка железа у больных с ДКА, гемодиализом и почечной недостаточностью, полезна при COVID-19 для снижения гиперферритинемии.

ВОЗ рекомендует использовать системную кортикостероидную терапию в течение 7-10 дней лишь для пациентов с тяжелой формой

COVID-19 [40]. Длительное применение кортикостероидов влияет на иммунную систему и может вызвать тяжелые осложнения, такие как гипертензия, СД и остеопороз. Гипергликемия – наиболее частое осложнение после применения гормональных препаратов [41]. Необоснованное использование стероидов занимает значительное место при коинфекции ММ и COVID-19. Под действием кортикостероидов подавляется функция таких иммунных клеток, как макрофаги, нейтрофилы, тромбоциты и Т-клетки. В иммунитете против *Mucorales* нейтрофилы и макрофаги играют кардинальную роль, и после лечения кортикоидами происходит нарушение их функции [42]. Дефекты фагоцитирующих клеток врожденной иммунной системы после обработки гормонами делают пациентов высокочувствительными к ММ. Во многих экспериментальных исследованиях оценен врожденный ответ на внедрение спор возбудителей ММ у здоровых людей и подверженных диабету или иммуносупрессии вследствие воздействия стероидов [43]. При этом выявлено снижение потенциала фагоцитов. Показано, что нейтрофилы обладают защитой против спор *Mucorales*, тогда как макрофаги после взаимодействия с ними подвергаются апоптозу [44]. Как и при других иммуносупрессивных условиях, СД вызывал замедление фагоцитоза и киллинга гриба внутри макрофагов. У пациентов с ДКА наблюдали его снижение по сравнению со здоровыми субъектами. Эти наблюдения подчеркивают, что бесконтрольное использование антимикробных и антимикотических средств может изменять баланс микробиоты назального и респираторного эпителия [5]. Несмотря на очевидные факты влияния длительной терапии гормонами на развитие ММ, имеются данные, что даже их кратковременное использование может вызвать ММ, особенно у людей с СД. Так, кумулятивная месячная доза преднизолона свыше 600 мг явилась предрасполагающим фактором развития ММ. Описаны случаи инвазивного легочного ММ после короткого курса (5-14 дней) стероидной терапии больных диабетом. Существенным элементом в патогенезе ММ является цинк. Возможно, что дополнение цинком схемы лечения больных ММ, особенно с ДКА, может способствовать росту *Rhizopus* [45]. Многие случаи СММ ошибочно регистрируются как следствие коинфекции в связи со значительными трудностями диагностики заболевания по клиническим симптомам и результатам лабораторных исследований. По данным Kula et al. [46] при вскрытии 677 умерших от COVID-19 отмечено

лишь 11 (2%) с подтвержденными инвазивными плесневыми микозами, из которых один – с диссеминированным ММ. Evert et al. [47] при исследовании в Германии умерших от COVID-19 в четырех случаях обнаружили аспергиллез и в двух – ММ. Однако ни в одном случае диагноз инвазивного плесневого микоза не был поставлен при жизни. Авторы полагают, что диагноз ММ достаточно редко устанавливается и по данным вскрытия умерших в связи с существенными различиями конкретных медицинских центров по наличию квалифицированных микологов и других специалистов, способных определить плесневой микоз как осложнение COVID-19.

Влияние некоторых факторов внешней среды, не связанных непосредственно с состоянием здоровья инфицированных COVID-19, обсуждается достаточно широко. Одни из предполагаемых факторов риска – ингаляция водяным паром. Действительно ли при этой процедуре высокие температуры снижают процесс очищения от спор, предрасполагая к развитию РОЦФ и легочного ММ, остается пока недоказанным.

Контаминация грибами оборудования для введения больным кислорода, по мнению некоторых авторов, может являться фактором риска развития ММ. Также полагают, что возможно загрязнение микроорганизмами при производстве промышленного кислорода, хотя оно аналогично производству кислорода для медицинских целей. Кроме того, известно, что высокие концентрации кислорода не поддерживают рост микроорганизмов [48]. Поэтому нет оснований полагать, что использование кислорода имеет отношение к заболеваемости СММ. Тем не менее, условия размножения плесневых грибов, включая мукормицеты, связаны с благоприятными для их развития факторами внешней среды (высокий уровень температуры и влажности), вследствие чего необходимо строгое соблюдение мер защиты от инфицирования грибами, особенно в палатах интенсивной терапии. Возможно, что нарушение гигиенических условий, в частности связанных с системами вентиляции, являлось дополнительным фактором подъема заболеваемости СММ в Индии. Кроме того, в двух сообщениях из Индии обращается внимание на то, что население этой страны имеет тенденцию к альтернативной терапии при COVID-19 с помощью коровьего помета и мочи, хотя не существует никаких научных доказательств, подтверждающих их пользу в укреплении иммунитета против COVID-19. Авторы полагают, что подобное «лечение» может способствовать передаче болезни животных человеку,

поскольку навоз животных – потенциальный источник возбудителей ММ [49, 50].

В процессе пандемии СММ в Индии была выявлена встречаемость постковидных осложнений, связанных с заражением мукормицетами. Вторичная инфекция отмечена в основном после выздоровления от тяжелых форм COVID-19. При этом более восприимчивыми к ММ оказались те субъекты, в истории болезни которых зафиксированы слабо контролируемый СД и лечение гормональными препаратами COVID-19. Некоторые отделения госпиталей в Индии были открыты специально для изучения ММ на всех выздоровевших от COVID-19 на период до 6 недель. По рекомендациям CDC острая форма COVID-19 соответствует четырем неделям с момента проявления симптомов, подтвержденных как COVID-19. В последующем все нарушения здоровья регистрируются как постковидные осложнения.

По данным Nambiar et al. [51], к 17 мая 2021 года в Индии было описано более 500 случаев постковидного ММ. При ингаляции спор гриба из атмосферы легкие или параназальные синусы таких индивидуумов, ослабленных в результате перенесения COVID-19, могут стать источником размножения гриба. Дефекты врожденного иммунного ответа, последствия цитокинового шторма, микроваскулярной коагуляции обуславливают развитие вторичного ММ. Инвазивные процедуры при лечении COVID-19, такие как механическая вентиляция легких, длительное пребывание в отделениях интенсивной терапии, являются критическими факторами риска вторичных микозов. Пациенты с диабетом, получавшие при лечении COVID-19 кортикостероиды или другие иммунодепрессанты, крайне восприимчивы к постковидному ММ.

Заключение

В настоящее время высокий уровень заболеваемости мукормикозом у больных с подтвержденным диагнозом COVID-19 представляет собой серьезную угрозу во многих странах мира, особенно в Индии. Установлено, что наиболее важной причиной коинфекции является предшествующий неконтролируемый сахарный диабет инфицированных SARS-CoV-2 субъектов и последующее воздействие вируса при тяжелых формах COVID-19.

Взаимодействие с клетками эпителия и эндотелиальная инвазия, обусловленные возбудителем ММ, способствуют гиперэкспрессии рецепторов, таких как GRP78 и EGFR, связанных

с патогенезом COVID-19. Они играют существенную роль в проникновении в организм и последующей репликации грибов *Mucorales*. CotH-белки на поверхности спор *Mucorales* взаимодействуют с различными рецепторами в организме больных COVID-19. Усвоение железа из организма – важный фактор вирулентности *Mucorales*. У пациентов с гипергликемией и вызванным COVID-19 воспалением часто происходит увеличение количества свободного железа в крови, что предрасполагает к развитию ММ. Длительное использование стероидов или применение их в повышенных дозах подавляет иммунную систему больного COVID-19 и часто вызывает такое тяжелое осложнение, как сахарный диабет II типа. Кроме того, функции макрофагов и

нейтрофилов нарушаются после лечения кортикостероидами, обуславливая их неспособность к киллингу внедрившихся спор и способствуя последующему прогрессированию ММ.

Дальнейшее изучение СММ должно быть направлено на изучение иммуносупрессии, вызванной различными вариантами SARS-CoV-2. Необходимо исследовать вирулентность штаммов грибов, выделенных во время пандемии COVID-19 и в допандемический период, и оценить влияние слабоизученных факторов возможного риска развития коинфекции ММ и COVID-19. Установление алгоритма и стандартов диагностики также весьма важны для раннего распознавания связанного с COVID-19 мукормикоза.

Литература

1. Divakar P.K. Fungal Taxa Responsible for Mucormycosis/«Black Fungus» among COVID 19 Patients in India. *Journal of Fungi*. 2021. №7(8): 641. doi:10.3390/jof7080641.
2. Malhotra H.S., Gupta P., Mehrotra D. et al. COVID-19 associated mucormycosis: Staging and management recommendations. *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research*. 2021; №11(4): 569–580. doi:10.1016/j.jobcr.2021.08.001.
3. Rao V., Arakeri G., Madikeri G. et al. Post-COVID Mucormycosis in India: A formidable challenge. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2021; №59(9): 1095–1098. doi:10.1016/j.bjoms.2021.06.01.
4. Aiyar Y., Chandru V., Chatterjee M. et al. India's resurgence of COVID-19: urgent actions needed. *Lancet*. 2021; №397(10291): 2232–2234. doi:10.1016/S0140-6736(21)01202-2.
5. Muthu V., Rudramurthy S.M., Chakrabarti A. et al. Epidemiology and Pathophysiology of COVID-19-Associated Mucormycosis: India Versus the Rest of the World. *Mycopathologia*. 2021; №186(6): 739–754. doi: 10.1007/s11046-021-00584-8.
6. Prakash H., Skiada A., Paul R.A. et al. Connecting the Dots: Interplay of Pathogenic Mechanisms between COVID-19 Disease and Mucormycosis. *Journal of Fungi*. 2021; №7(8): 616. doi:10.3390/jof7080616.
7. Lax C., Pe´rez-Arques C., Navarro-Mendoza M. et al. Genes, pathways, and mechanisms involved in the virulence of *Mucorales*. *Genes*. Basel. 2020; №11(3): 71. doi: 10.3390/Genes11030317.
8. Trieu T., Navarro-Mendoza M., Pe´rez-Arques C. et al. Rnai-based functional genomics identifies new virulence determinants in mucormycosis. *PlosPathog*. 2017; №13(1): e1006150. doi:10.1371/Journal.Ppat.1006150.
9. Sharma S., Grover M., Bhargava S. et al. Post coronavirus disease mucormycosis: a deadly addition to the pandemic spectrum. *J Laryngol Otol*. 2021; №Apr 8: 1–6. doi: 10.1017/S0022215121000992.
10. Dyer O. Covid-19: India sees record deaths as «black fungus» spreads fear. *BMJ*. 2021; №1238: 373.
11. Sahoo J. P., Panda B., Ambika P.M. et al. The Unseen «Fungal Infections» -An Extra Thrust Aggravating COVID Second Wave in India. doi: 202110.13140/RG.2.2.32333.56803.
12. Thomas L., Tay S.Y., Howard D., et al. Mucormycosis in a 40-year-old woman with diabetic ketoacidosis. *Can Med Assoc J*. 2020; №192(16): 431–433.
13. Dadwal S.S., Kontoyiannis D.P. Recent advances in the molecular diagnosis of mucormycosis. *Expert Rev MolDiagn*. 2018; №18(10): 845–854.
14. Chauhan N., Soni S., Gupta A. et al. New and developing diagnostic platforms for COVID-19: a systematic review. *Expert Rev MolDiagn*. 2020; №20(9): 971–983.
15. Kontoyiannis D.P. A potential explanation of a positive serum β -Glucan assay in mucormycosis. *Open Forum Infect Dis*. 2016; №3(4): 209.
16. Skiada A., Lass-Floerl C., Klimko N. et al. Challenges in the diagnosis and treatment of mucormycosis. *Med Mycol*. 2018; №56(suppl_1): 93–S101.
17. Lackner M., Caramalho R., Lass-Flörl C. Laboratory diagnosis of mucormycosis: current status and future perspectives. *Future Microbiol*. 2014; №9(5): 683–695.
18. Patel A., Agarwal R., Rudramurthy S. Multicenter Epidemiologic Study of Coronavirus Disease-Associated Mucormycosis, India. *Emerging infectious diseases*. 2021; №27(9): 2349–2359. doi: 10.3201/eid2709.210934.
19. Revannavar S.M., Supriya P. S., Samaga L. et al. COVID-19 triggering mucormycosis in a susceptible patient: a new phenomenon in the developing world? *BMJ Case Rep*. 2021; №14(4): 241663.
20. Garg D., Muthu V., Sehgal I.S. et al. Coronavirus disease (Covid-19) associated mucormycosis (CAM): case report and systematic review of literature. *Mycopathologia*. 2021; №186: 1–10.
21. Desai E.J., Pandya A., Upadhyay I. et al. Epidemiology, Clinical Features and Management of Rhino Orbital Mucormycosis in Post COVID 19 Patients. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2021. doi:10.1007/s12070-021-02807-2.
22. Nasir N., Farooqi J., Mahmood S.F. et al. COVID-19 associated mucormycosis: a life-threatening complication in patients admitted with severe to critical COVID-19 from Pakistan. *Clin Microbiol Infect*. 2021; №27(11): 1704–1707. doi:10.1016/j.cmi.2021.07.038.
23. Bhattacharyya A., Sarma P., Sharma D.J. et al. Rhino-orbital-cerebral-mucormycosis in COVID-19: A systematic review. *Indian J Pharmacol*. 2021; №53(4): 317–327. doi:10.4103/ijp.ijp_419_21.
24. Rawson T.M., Moore L.S., Zhu N. et al. Bacterial and fungal co-infection in individuals with coronavirus: A rapid review to

- support COVID-19 antimicrobial prescribing. *Clin Infect Dis.* 2020; №71(9): 2459–2468. doi:10.1093/cid/ciaa530.
25. Wu C.T., Lidsky P.V., Xiao Y. et al. SARS-CoV-2 infects human pancreatic β cells and elicits β cell impairment. *Cell Metab.* 2021; №33(8): 1565–1576.e5. doi:10.1016/j.cmet.2021.05.013
26. Prakash H., Chakrabarti A. Epidemiology of Mucormycosis in India. *Microorganisms.* 2021; №9: 523.
27. Gavriilaki E., Anyfanti P., Gavriilaki M. et al. Endothelial Dysfunction in COVID-19: Lessons Learned from Coronaviruses. *Curr. Hypertens. Rep.* 2020; №22(9): 63.
28. Thacker V.V., Sharma K., Dhar N. et al. Rapid endotheliitis and vascular damage characterize SARS-CoV-2 infection in a human lung-on-chip model. *EMBO Rep.* 2021; №22: 52744.
29. Ibrahim I.M., Abdelmalek D.H., Elshahat M.E. et al. COVID-19 spike-host cell receptor GRP78 binding site prediction. *J. Infect.* 2020; №80: 554–562.
30. Sabirli R., Koseler A., Goren T. et al. High GRP78 levels in Covid-19 infection: A case-control study. *Life Sci.* 2021; №265: 118781.
31. Alqarihi A., Gebremariam T., Gu Y. et al. GRP78 and Integrins Play Different Roles in Host Cell Invasion during Mucormycosis. *MBio.* 2020; №11: 1–18.
32. Gebremariam T., Liu M., Luo G. et al. CotH3 mediates fungal invasion of host cells during mucormycosis. *J. Clin. Investig.* 2014; №124: 237–250.
33. Watkins T.N., Gebremariam T., Swidergall M. et al. Inhibition of EGFR Signaling Protects from Mucormycosis. *MBio.* 2018; №9: 1–13.
34. Singh A.K., Singh R., Joshi S.R. et al. Mucormycosis in COVID-19: A systematic review of cases reported worldwide and in India. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews.* 2021; №15(4): 102–146. doi:10.1016/j.dsx.2021.05.019.
35. Hoenigl M., Seidel D., Carvalho A. et al. The Emergence of COVID-19 Associated Mucormycosis: Analysis of Cases From 18 Countries. *SSRN Electronic Journal.* doi:10.2139/ssrn.3844587.
36. Pijls B.G., Jolani S., Atherley A. et al. Demographic risk factors for COVID-19 infection, severity, ICU admission and death: a meta-analysis of 59 studies. *BMJ Open.* 2021; №11 doi:10.1136/bmjopen-2020-044640.
37. Stanford F.A., Voigt K. Iron Assimilation during Emerging Infections Caused by Opportunistic Fungi with emphasis on *Mucorales* and the Development of Antifungal Resistance. *Genes.* 2020; №11: 1296.
38. Habib H.M., Ibrahim S., Zaim A. et al. The role of iron in the pathogenesis of COVID-19 and possible treatment with lactoferrin and other iron chelators. *Biomed. Pharmacother.* 2021; №136: 111228.
39. Abobaker A. Can iron chelation as an adjunct treatment of COVID-19 improve the clinical outcome? *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2020; №76: 1619–1620.
40. World Health Organisation. Corticosteroids for COVID-19, Living Guidance. 2020. Available online: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Corticosteroids-2020.1> (accessed on 20 May 2021).
41. Suh S., Park M.K. Glucocorticoid-induced diabetes mellitus: An important but overlooked Problem. *Endocrinol. Metab.* 2017. №32: 180–189.
42. Andrianaki A.M., Kyrmizi I., Thanopoulou K. et al. Iron restriction inside macrophages regulates pulmonary host defense against *Rhizopus* species. *Nat. Commun.* 2018; №9: 3333.
43. Ghuman H., Voelz K. Innate and Adaptive Immunity to *Mucorales*. *J. Fungi.* 2017; №3: 48.
44. López-Muñoz A., Nicolás F.E., García-Moreno D. et al. An Adult Zebrafish Model Reveals that Mucormycosis Induces Apoptosis of Infected Macrophages. *Sci. Rep.* 2018; №8: 12802.
45. Ibrahim A.S., Spellberg B., Walsh T.J. et al. Pathogenesis of mucormycosis. *Clin. Infect. Dis.* 2012; №54 (Suppl. S1): 16–22.
46. Kula B. E., Clancy C. J., Hong N. et al. Invasive mould disease in fatal COVID-19: a systematic review of autopsies. *The Lancet Microbe.* 2021; №2(8): e405–e414. doi:10.1016/s2666-5247(21)00091-4.
47. Evert K., Dienemann T., Brochhausen C. et al. Autopsy findings after long-term treatment of COVID-19 patients with microbiological correlation. *Virchows Arch.* 2021; published online Jan 10. doi:10.1007/s00428-020-03014-0.
48. Narayanan S., Chua J.V., Baddley J.W. COVID-19 associated Mucormycosis (CAM): risk factors and mechanisms of disease. *Clin Infect Dis.* 2021; №726. doi:10.1093/cid/ciab726.
49. Moona A.A., Islam M.R. Mucormycosis or black fungus is a new fright in India during COVID-19 pandemic: Associated risk factors and actionable items. *Public Health Pract (Oxf).* 2021; №2: 100–153. doi:10.1016/j.puhip.2021.100153.
50. Daria S., Islam M.R. The use of cow dung and urine to cure COVID-19 in India: A public health concern. *Int J Health Plann Manag.* 2021; №36(5): 1950. doi:10.1002/hpm.3257.
51. Nambiar M., Varma S. R., Damdoum M. Post-Covid alliance-mucormycosis, a fatal sequel to the pandemic in India. *Saudi Journal of Biological Sciences.* doi:10.1016/j.sjbs.2021.07.004.

Сведения об авторах

Липницкий А.В. Доктор медицинских наук, профессор. Главный научный сотрудник лаборатории особо опасных микозов ФКУЗ Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора, 400131, г. Волгоград, Россия, ул. Голубинская, д. 7. Тел.: (8442) 37-37-74. E-mail: microgrib.lab@yandex.ru

Половец Н.В. Кандидат биологических наук. Старший научный сотрудник лаборатории особо опасных микозов ФКУЗ Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора, 400131, г. Волгоград, Россия, ул. Голубинская, д. 7. Тел.: (8442) 37-37-74. E-mail: vvu-nadezhda@yandex.ru.

Суркова Р.С. Научный сотрудник лаборатории особо опасных микозов ФКУЗ Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора. E-mail: rayu09.94@mail.ru.

Топорков А.В. Доктор медицинских наук, доцент, директор ФКУЗ Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора. E-mail: vari2@sprint-v.com.ru.

Викторов Д.В. Доктор биологических наук, доцент, зам. директора по научно-экспериментальной работе ФКУЗ Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора. E-mail: dvictorov09@gmail.com.

Статья принимает участие в конкурсе научных публикаций по медицинской микологии, объявленном Академией Микологии в 2021 году