

## Факторы вирулентности возбудителей особо опасных микозов (обзор)

Н.В. Половец, А.А. Муругова, А.В. Липницкий

Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт, Волгоград

### Virulence factors of agents of particularly dangerous mycoses

N.V. Polovetz, A.A. Murugova, A.V. Lipnitsky

Volgograd Plague Control Research Institute, Volgograd, Russia

#### Аннотация

Обобщены современные сведения о вирулентности диморфных микромицетов – возбудителей особо опасных микозов. В окружающей среде эти грибы растут в сапрофитической мицелиальной фазе. После ингаляции конидии (споры) и фрагменты мицелия попадают в лёгкие, где под воздействием температуры тела запускается механизм их дифференциации в дрожжевую (паразитическую) фазу. Это морфологическое переключение приводит к экспрессии факторов вирулентности, которые способствуют адгезии гриба к тканям макроорганизма, росту и пролиферации в макрофагах, нарушению регуляции цитокинового ответа организма и ослаблению эффективности его иммунной клеточной защиты. Для диморфных патогенных грибов факторы вирулентности функционально определяются как продукты генов, оказывающих влияние на их выживание и развитие в организме млекопитающих, но несущественных для роста в окружающей среде и *in vitro*. Идентификация генов, связанных с факторами вирулентности, проводится, в основном, с помощью молекулярных методов. Открытие и характеристика факторов вирулентности составляет основу для разработки новых средств диагностики, лекарственных препаратов и экспериментальных вакцин при особо опасных микозах.

#### Ключевые слова

Особо опасные микозы, вирулентность, диморфизм, кокцидиоидомикоз, гистоплазмоз, бластомикоз, параккокцидиоидомикоз.

#### Введение

Лишь несколько видов грибов, вызывающих заболевания человека, обладают способностью к диморфизму, т.е. развитию мицелиальной фазы в почве при 25°C и дрожжеподобной (паразитической) фазы при 37°C в организме теплокровных животных. К группе диморфных грибов относятся возбудители особо опасных микозов

#### Summary

This review aims to summarize current information on the virulence of dimorphic fungi, causative agents of invasive mycoses (coccidioidomycosis, histoplasmosis, blastomycosis, paracoccidioidomycosis). These fungi naturally occur as mycelial saprophytes. Following inhalation, body temperature triggers the mechanism of conidia (spores) and mycelial fragment differentiation into a parasitic yeast phase. This morphologic switch leads to the expression of virulence factors, which enable adhesion of the fungi to host tissues, growth and proliferation in macrophages, cytokine response modulation and decrease the effectiveness of cellular immunity. Virulence factors of dimorphic pathogenic fungi are defined as essential for their survival and development in a mammalian host, but not in their natural environment or *in vitro*. The identification of genes associated with virulence factors is primarily carried out using molecular techniques. The discovery and characterization of virulence factors drive the development of new diagnostic methods, antifungal drugs and experimental vaccines for invasive mycoses.

#### Keywords

Endemic fungal infection, invasive mycoses, dimorphic fungi, coccidiomycosis, histoplasmosis, blastomycosis, paracoccidioidomycosis.

(ООМ) – кокцидиоидомикоза, гистоплазмоза, бластомикоза и параккокцидиоидомикоза. Эти грибы являются первичными патогенами, после инфицирования которыми инвазивные формы микозов возникают у людей, не имеющих нарушений в иммунной системе. Уникальность диморфных грибов состоит в том, что, являясь типичными обитателями почвы, они проявляют

вирулентность лишь в тканях макроорганизма, трансформируясь в паразитическую форму. Выраженные морфологические и физиологические отличия этих двух фаз позволяют более точно определить факторы вирулентности, обуславливающие инфекционный процесс. Для определения детерминант вирулентности диморфных грибов наиболее важно исследование процесса трансформации мицелиальной фазы в паразитическую при повышении температуры и дальнейшее изучение грибов в условиях противодействия факторам защиты макроорганизма. Выживание возбудителей определяется наличием у них таких механизмов проявления вирулентности, как способность к адгезии клеток инфицированного субъекта, наличие защитных компонентов клеточной стенки, продукция набора ферментов и др. Благодаря использованию современных молекулярно-генетических методов, в настоящее время информация о факторах вирулентности возбудителей ООМ значительно расширилась.

**Цель работы:** провести анализ зарубежных публикаций последних 10 лет, характеризующих факторы вирулентности диморфных грибов – возбудителей особо опасных микозов.

### Кокцидиоидомикоз

Наиболее опасный из первичных микозов – кокцидиоидомикоз (КМ) – вызывается двумя видами *Coccidioides* – *C. immitis* и *C. posadasii* [1]. По существующей таксономии *Coccidioides* spp. соответствуют отделу *Ascomycota*, классу *Eurotiomycetes*, порядку *Onygenales* [2]. Оба вида морфологически идентичны, однако они отличаются генетически. Зона распространения *C. immitis* в основном включает пустынные регионы Калифорнии, а *C. posadasii* – штаты юго-запада США, Мексику, Центральную и Южную Америку. Некоторое «перекрывание» ареалов видов отмечено в Южной Калифорнии. В почве они развиваются в мицелиальной форме, образуя по мере его созревания артроспоры (артроконидии). Попадая в организм человека и других млекопитающих, *Coccidioides* spp. трансформируются в своеобразные дрожжеподобные клетки (сферулы). Образование сферул происходит и при выращивании *in vitro* мицелия гриба на специальных обогащённых питательных средах при температуре до 37°C и наличии 10-14% CO<sub>2</sub>. Обратный процесс – реверсия сферул в гифы (мицелий) – в редких случаях наблюдается в кавернах лёгких при хронической форме КМ [3].

Сферулообразование – необходимый этап проявления вирулентности возбудителей КМ. Основным фактором вирулентности *Coccidioides* является богатый липидом наружный слой клеточной стенки сферул – *spherule outer wall* (SOW). Доминирующий антигенный полипептидный компонент SOW – гликопротеин (SOWgp) вызывает выраженный иммунный Т-клеточный ответ больных КМ [4]. Внутри SOWgp имеются В-клеточные эпитопы, вследствие чего после инфицирования *Coccidioides* формируются антитела к этой антигенной детерминанте, что усиливает опсонизацию и фагоцитоз гриба, вплоть до его элиминации. Делеция гена, кодирующего SOWgp, также значительно снижала вирулентность. Высвобождающиеся из материнских сферул эндоспоры наиболее уязвимы для клеток иммунной системы из-за сниженной экспрессии металлопротеиназы (Mer1). Mer1 активируется на стадии эндоспоруляции, обеспечивая «созревание» сферулы за счёт изменения SOWgp. Этот процесс позволяет грибу избежать воздействия иммунных факторов защиты макроорганизма [5].

При КМ диссеминация гриба из первичного очага в лёгких с последующим поражением многих органов и систем может быть связана с внеклеточными протеиназами патогена [6]. Поскольку эластин является основным структурным компонентом интерстициальной ткани лёгких, а также стенок кровеносных сосудов, многие исследования были направлены на выявление эластазной активности *Coccidioides* spp. Наличие протеиназ в мицелиальной фазе *Coccidioides* spp. свидетельствует о том, что они могут кратковременно проявлять своё действие в макроорганизме инфицированных субъектов непосредственно после ингаляции гриба [7,8].

Факторами вирулентности *Coccidioides* spp. могут быть эстрогенсвязывающие рецепторы (EBR), находящиеся в цитозоле гриба. Обычно диссеминация гриба происходит при КМ у мужчин в 4-7 раз чаще, чем у женщин, однако риск возрастает у беременных. При исследовании влияния гормонов на *C. immitis* оказалось, что прогестерон, тестостерон и 17β-эстрадиол стимулировали *in vitro* рост гриба с нарастанием эффекта по мере созревания сферул и высвобождения эндоспор. По-видимому, некоторые гормоны способствуют повышению вирулентности гриба *in vivo* [9].

В 2022 г. Mandel et al. показали, что ген Ryp1 также играет существенную роль в процессе фазовой трансформации у грибов рода *Coccidioides*, а не только *H. capsulatum*, как считалось ранее.

Авторы получили мутантный штамм *Coccidioides* Δ<sub>гp1</sub>, который при 24°C рос в виде колоний с атипичным мицелием, а при повышении температуры не формировал зрелые сферулы. При интраназальном заражении мутантный штамм Δ<sub>гp1</sub> не вызывал заболевание у белых мышей, в то же время вакцинация живыми спорами этого штамма не защищала животных от развития КМ с летальным исходом при последующем заражении родительским штаммом. Анализ транскрипционных профилей родительского и мутантного (Δ<sub>гp1</sub>) штаммов показал, что экспрессия около 40% генов, ответственных за фазовую трансформацию, зависит от *Ryp1* [10].

Протеомика – направление исследований, которое может помочь в идентификации экспрессируемых генов и подтвердить наличие гипотетических белков, в том числе для изучения мицелия и сферул *S. posadasii*. Авторы выявили 837 белков, 88% которых соответствовали протеинам, предсказанным при анализе генома, также были идентифицированы 172 новых белка [11]. Однако пока неизвестно, экспрессия каких генов необходима артроконидиям при трансформации в сферулы, и какие изменения в их экспрессии являются последствиями этой трансформации. Показано лишь, что экспрессия генов, ответственных за продукцию хитина (CPS), увеличивается на стадии сферул по сравнению с мицелием и играет существенную роль в восстановлении клеточной стенки зрелых клеток тканевой фазы. Мутантный штамм с делецией *Δcps1* был не способен к полноценной конверсии и являлся авирулентным для мышей. Делеция гена *CPS1* обуславливала более медленное, чем в диком типе, развитие сферул и потерю у них способности к эндоспоруляции, вследствие чего грибок не вызывал заболевание у мышей с высокой степенью иммуносупрессии [12].

Ферменты, участвующие в метаболизме аммония, также связаны с вирулентностью. Определено, что *Coccidioides* синтезирует такие ферменты, как уреазу (URE) и уреидогликолат гидролазу (UGH). Последняя расщепляет уреидогликолат до глиоксилата с высвобождением CO<sub>2</sub> и аммония. Повышение уровня свободного аммония в межклеточном пространстве приводит к повреждению нейтрофилов, нарушению процесса дегрануляции и инициирует спонтанную выработку активных форм кислорода (АФК). В свою очередь неконтролируемое увеличение АФК вызывает окислительный стресс в очагах инфекции, что способствует воспалению и повреждению тканей макроорганизма, а в сочетании с

нарушением фунгицидной способности может привести к генерализации инфекции [13]. Wise et al. были получены штаммы возбудителя КМ с одной (Δ<sub>ugh</sub>) и двойной делецией генов (Δ<sub>ugh/Δure</sub>). В эксперименте на животных показано, что значительное снижение внеклеточного аммиака у мутантного штамма Δ<sub>ugh/Δure</sub> по сравнению с родительским штаммом коррелировало с результатами сравнительных исследований вирулентности, проведённых с мышами BALB/c. Так, при интраназальном заражении мутантным штаммом Δ<sub>ugh/Δure</sub> животные выжили в 90% случаев, а в группе, заражённой исходным штаммом, – лишь 25% особей. Кроме того, в последней группе мышей гистопатология показала обширное повреждение тканей лёгких в областях плотного скопления нейтрофилов вокруг созревших и разорвавшихся сферул. Авторы также приводят доказательство связи между наличием уреазы и обнаружением внеклеточного аммония во время тканевого цикла *Coccidioides* и подчёркивают способность микромицета подщелачивать окружающую среду, что в совокупности повышает вирулентность гриба [14].

Таким образом, способность *Coccidioides* spp. к образованию сферул из артроконидиев – необходимое условие проявления вирулентности возбудителями КМ *in vivo*. Морфологически сферула – наиболее сложная форма паразитической фазы по сравнению с другими диморфными грибами. Факторы вирулентности возбудителей КМ включают связанные с клеточной стенкой сферул белки, а также внутриклеточные ферменты. Глубокие повреждения тканей макроорганизма, в частности эластина как основного структурного компонента лёгких и кровеносных сосудов, обусловлены действием протеолитических энзимов. Патогенез КМ связан и с повышением вирулентности возбудителей под влиянием некоторых гормонов организма человека.

### Гистоплазмоз

Из группы особо опасных микозов гистоплазмоз является наиболее распространённым заболеванием [15]. Единственный этиологический агент гистоплазмоза – *H. capsulatum* – был подразделён на варианты, включая патоген Нового Света *H. capsulatum* var. *capsulatum*, Африки – *H. capsulatum* var. *duboisii* и возбудитель эпизоотического лимфангоита лошадей, не имеющий отношения к патологии людей – *H. capsulatum* var. *farciminosum*. В настоящее время определено, что встречающийся в Америке вариант *H. capsulatum* включает четыре генети-

чески отличающихся криптоических вида, обозначенных как *H. capsulatum sensu stricto* Darling, 1906; *H. mississippiense* sp. nov.; *H. ohioense* sp. nov. и *H. suramericanum* sp. nov. [16].

В естественных условиях *Histoplasma* растёт в виде мицелиального (плесневого) таллома. По мере его созревания происходит образование двух видов бесполовых спор (конидиев) – макроконидиев и микроконидиев. Хотя гриб имеет половую стадию (*Ajellomyces capsulatus*), наблюдаемую в лабораторных условиях, её не удалось обнаружить в природе. В начальной фазе инфекционного процесса фрагменты мицелиальной фазы гриба попадают в верхние, а затем и в нижние дыхательные пути. Благодаря малому размеру, микроконидии достигают альвеол лёгких млекопитающих, где конверсируются в дрожжевые клетки и занимают свою нишу, внедряясь в альвеолярные макрофаги. Для моделирования процесса диморфизма *in vitro* необходимо повышение температуры окружающей среды до 37°C и добавление в питательные среды реагентов, способных восстанавливать сульфгидрильные группы (цистин, цистеин или дитиотрейтол) [17].

Во время морфологического перехода от гиф к дрожжам или от конидиев к дрожжам клеточная стенка *Histoplasma* подвергается обширному ремоделированию. Продукция  $\alpha$ -1,3-глюкана «маскирует»  $\beta$ -1,3-глюкан, что позволяет обходить механизмы иммунной системы макроорганизма и препятствует распознаванию патоген-ассоциированных молекулярных структур (PAMP) [18].

Факторы, вырабатываемые дрожжевыми клетками, позволяют им персистировать во внутриклеточном пространстве фагоцитирующей клетки [19]. Экспрессия белков теплового шока (HSPs) *Histoplasma* помимо температурных сдвигов, индуцируется изменениями уровня pH, окислительным стрессом, осмотическим стрессом, голоданием или противогрибковым стрессом. Эксперименты по вакцинации рекомбинантным Hsp60 доказали его протективные способности в отношении мышей, заражённых высоковирулентным штаммом *H. capsulatum*, от гибели. Кроме того, взаимодействие между Hsp60 и рецептором комплемента CR3 способствует проникновению гриба в макрофаги без активации дополнительных воспалительных каскадов [20-22].

Экспрессируемый в дрожжевой фазе белок Cbp1 (calcium binding protein) обладает высокой степенью аффинитета к кальцию и резистентностью к протеазам. Он также способен влиять на условия содержания клеток *Histoplasma* в фаголизосомальной среде, обеспечивая их выжива-

ние, тогда как мутантные по этому гену штаммы авирулентны. Белок Cbp1 – один из наиболее эффективных дрожжеспецифических факторов, участвующих в гибели макрофагов [23]. Isaak et al. при изучении мутантов *Histoplasma* с дефектами макрофагального лизиса показали, что гибель макрофагов частично зависит от проапоптозных факторов Wax и Vak [24]. Позднее обнаружено, что гриб в инфицированных макрофагах «запускает» интегрированный стрессовый ответ, который приводит к индукции макроорганизмом транскрипционного фактора СНОР. Этот ответ полностью зависит от Cbp1. Мутантные макрофаги, лишённые СНОР или других компонентов ответа, были частично устойчивы к обусловленному грибом лизису клеток.  $\Delta$ СНОР мутантные мыши характеризовались сниженным макрофагальным апоптозом *in vivo* в ответ на инфицирование грибом, уменьшением грибной нагрузки и значительной резистентностью к инфекции [25].

Резистентность к окислительному стрессу – другой механизм проявления вирулентности *Histoplasma*. Клетки иммунной системы человека (моноциты, полиморфные нейтрофилы (PMNs), дендритные клетки и макрофаги) образуют АФК с помощью комплекса NADPH-оксидазы. В ответ на продуцируемые свободные радикалы происходит активация генов супероксиддисмутазы (Sod3) и каталазы (CatB), которые обеспечивают антиоксидантную защиту гриба. В экспериментах *in vivo* установлено, что штаммы *H. capsulatum*, мутантные по гену Sod3, являются авирулентными для мышей, в то время как при заражении исходным патогеном способность инициировать заболевание сохраняется. При анализе второй группы животных также показано отсутствие защитной реакции макроорганизма – окислительного стресса, тем самым авторы подтверждают важную роль фермента Sod3 в инактивации АФК [26]. Помимо внеклеточной каталазы CatB у *H. capsulatum* обнаружены внутриклеточные каталазы (CatA и CatP), посредством которых также происходит нейтрализация свободных радикалов грибом. Дрожжевые клетки *Histoplasma*, лишённые каталаз  $\Delta$ CatA,  $\Delta$ CatB и  $\Delta$ CatP, при совместном инкубировании с PMNs или активированными макрофагами человека погибают. Штаммы, лишённые каталазной активности, не способны вызывать заболевание у мышей [27].

Для пролиферации *Histoplasma* в фагосоме грибу необходимо преодолеть дефицит железа в окружающей среде [28]. Цитокин – гамма-интерферон (IFN- $\gamma$ ) – ключевой фактор иммунного ответа человека, способный ограничить количество

железа, необходимое для гриба. Ограничение потребления железа вызывает изменения как на уровне транскрипции, так и на уровне синтеза белка в дрожжах *H. capsulatum*. У мутантов микромицетов, не способных вырабатывать сидерофоры, снижается пролиферация в культурируемых макрофагах [29,30]. Секвестрация цинка также является стратегией противодействия росту гриба. В макрофагах, активированных цитокином GM-CSF, грибом осуществляется экспрессия металлотионеинов (metallothioneins – MTS), способных к перераспределению субклеточного цинка и снижению его присутствия внутри макрофагов. В то же время макрофаги, лишённые MTS, были не в состоянии ограничить внутриклеточный рост *Histoplasma*. Штаммы гриба, у которых транспортёр цинка (Zzt2) был удалён, также проявляли сниженную вирулентность на мышинной модели инфекции [31]. Недавно показано, что и транспортёр меди (Ctz3) необходим для роста гриба в макрофагах [32]. Обнаружено, что для развития гриба в фагосоме ему необходим синтез витаминов. Мутантные по синтезу рибофлавина и пантотената штаммы, были неспособны к росту в макрофагах [33].

Анализ экспрессии генов *Histoplasma* показал, что основными регуляторами транскрипционной программы дрожжевой фазы служат Rur-факторы. Установлено, что штаммы *H. capsulatum*, мутантные хотя бы по одному гену Rur, растут в виде гиф, независимо от температуры. Отмечено и подавление экспрессии некоторых генов, активных при повышенной температуре. Таким образом, все Rur-белки образуют пул взаимно регулирующих транскрипционных факторов, которые влияют на гены, обуславливающие вирулентность *Histoplasma* [28,34]. Дополнительным регулятором диморфизма и экспрессии генов дрожжевой фазы является гистидин-киназа (DRK1 – dimorphism-regulated kinase), которая идентифицирована также у *B. dermatitidis*. Однако сигнал, передаваемый Drk1 для стимуляции роста дрожжевых клеток, и способ интеграции Drk1 с другими пусковыми механизмами дрожжевой фазы гриба остаются неизвестными [35].

Таким образом, с помощью генетических приёмов на молекулярном уровне выявлены особенности температурной регуляции морфологии и вирулентности *Histoplasma*.

### Бластомикоз

Этиологическими агентами бластомикоза являются *B. dermatitidis*, *B. gilchristii*, *B. percursoris* и *B. helicus*. Первые два вида не различаются феноти-

тически, но имеют отличия по данным секвенирования генома. Мицелиальные фазы *B. percursoris* и *B. helicus* отличаются между собой и от двух других видов. *B. dermatitidis* и *B. gilchristii* вызывают заболевание преимущественно в Северной Америке, *B. percursoris* – в Африке, а *B. helicus* – атипичные формы бластомикоза на западе США [36,37]. Помимо человека, грибы способны инфицировать других млекопитающих, в том числе собак и кошек. Экологические ниши *Blastomyces* характеризуются почвой с кислым pH в лесных регионах вблизи источников воды.

Инфекция возникает вследствие аэрозолирования гифальных фрагментов или конидий гриба. После ингаляции и попадания в лёгкие конидии *Blastomyces* поглощаются резидентными лёгочными макрофагами, в которых они выживают, конвертируются в дрожжи и реплицируются [38].

В дрожжевой фазе *Blastomyces* spp. существенно повышен уровень транскрипции гена BAD1 (*Blastomyces* adhesin 1), ранее известного как W1 [39]. Он кодирует секретлируемый многофункциональный белок 120 кДа, обеспечивающий адгезию клеток гриба к тканям и уклонение от иммунного ответа макроорганизма. При экспериментальной мышинной лёгочной инфекции показано, что BAD1 – наиболее экспрессируемый ген в транскриптоме *B. dermatitidis*. В его функции входит подавление продукции макрофагами и нейтрофилами INFα, а также нарушение активации CD4+T-лимфоцитов [40]. Кроме BAD1, вирулентность гриба *in vivo* обеспечивается секрецией серинпротеазы, известной как dipeptidyl-peptidase IVA (DPPIVA), которая разрушает гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (granulocyte-macrophage colony stimulating factor – GM-CSF) [41,42].

Изменения в составе углеводов клеточной стенки при конверсии мицелия в дрожжи также характерны для грибов рода *Blastomyces* и связаны с вирулентностью. Повышение содержания α-1,3-глюкана препятствует распознаванию гриба лектиновыми рецепторами, расположенными на иммунных клетках [43].

При помощи РНК-секвенирования и быстрого способа выделения дрожжевых клеток *Blastomyces* из лёгочной ткани осуществлена возможность проведения *in vivo* транскрипционного профилирования клеток гриба при экспериментальной лёгочной инфекции мышей. Для оценки экспрессии генов, необходимых в реализации вирулентных свойств, был проведён сравнительный анализ транскриптома дрожжевой фазы гриба, полученной *in vivo* и *in vitro*, с транскриптомом

мицелиальной фазы. При этом были идентифицированы 72 экспрессируемых гена, два из которых оказались связанными с метаболизмом цистеина (цистеинсинтаза) и усвоением экзогенного цинка (PRA1). Проведенные исследования позволили оценить значимость этих факторов в патогенезе заболевания [44]. Кроме синтеза цинка, у *B. dermatitidis* повышена транскрипция транспортера никеля (NIC1). Никель служит кофактором уреазы, катализирующей гидролиз мочевины до аммония и  $\text{CO}_2$  [45].

Как было отмечено ранее в отношении *Histoplasma*, ген, кодирующий гистидин-киназу DRK1, необходим для проявления вирулентности *Blastomyces* при переходе мицелия в дрожжи [46]. DRK1-инсерционные и нулевые мутанты (*drk1Δ*) не способны конвертировать в дрожжевую фазу, оставаясь конститутивно гифальными в условиях культивирования при 37°C. Они не экспрессируют важные дрожжеспецифические гены вирулентности, включая BAD1. DRK1-молчащие штаммы *Blastomyces* остаются авирулентными на модели мышьиной лёгочной инфекции после интратрахеального введения конидиев [47].

Ответ макроорганизма на заражение *Blastomyces* spp. сопровождается развитием факторов врождённой и адаптивной иммунной защиты. Хотя грибок способен размножаться внутриклеточно, альвеолярные нейтрофилы и макрофаги способны уничтожить большое количество конидиев гриба. Оставшиеся конидии трансформируются в дрожжи, более устойчивые к действию различных компонентов защиты хозяина, в частности к АФК и продуцируемой макрофагами окиси азота [42].

Таким образом, наиболее существенные факторы вирулентности *Blastomyces*, как и других диморфных грибов, связаны с фазовой трансформацией. Этот морфологический переход приводит к повышению экспрессии генов, кодирующих детерминанты вирулентности, в частности обеспечивающих адгезию клеток к тканям макроорганизма, их росту в макрофагах, нарушению цитокинового ответа макроорганизма и подавлению эффективности клеточной иммунной защиты. Такие факторы вирулентности, как BAD1 и DRK1, являются основой для разработки новых диагностических тестов, антимикотиков и вакцин.

### Паракокцидиоидомикоз

Паракокцидиоидомикоз (ПКМ) – системный микоз, эндемичный в Латинской Америке. Болезнь наиболее распространена в Бразилии, Венесуэле, Колумбии, Аргентине. Ежегодный уровень заболе-

ваемости в Бразилии составляет 10-30 инфекций на миллион жителей, а средний уровень смертности составляет 1,4 на миллион жителей в год, что делает это заболевание самой высокой причиной смертности среди системных микозов [48].

ПКМ вызывается двумя видами из рода *Paracoccidioides* – *P. brasiliensis* и *P. lutzii*. *P. brasiliensis* представляет из себя комплекс, состоящий из четырёх криптологических видов (S1, PS2, PS3 и PS4) [49]. Три из них недавно были классифицированы как *P. americana* (PS2), *P. restrepiensis* (PS3) и *P. venezueliensis* (PS4) [50,51]. *P. lutzii* представлен одной монофильной популяцией, обнаруженной на западе Бразилии и в Эквадоре. Молекулярные исследования эволюции *Paracoccidioides* spp. выявили различия механизмов вирулентности и внутриклеточного выживания этих видов возбудителей. Они могут быть объяснены сложным процессом адаптации внутри разных экологических ниш – почвы и тканей организма инфицированных людей. Pigosso et al. обнаружили важные отличия метаболического процесса двух видов, играющие критическую роль при взаимодействии патогенов с макроорганизмом в начале инфекции. Заболевания, описанные в эндемических для *P. lutzii* регионах, часто характеризовались поражениями лимфатических узлов желудочно-кишечного тракта, тогда как они не встречались в эндемичных по комплексу видов *P. brasiliensis* районах [52]. Антитела в сыворотках больных, инфицированных *P. lutzii*, не реагировали с антигенами *P. brasiliensis* и наоборот [53].

Заболевание возникает после ингаляции конидиев и фрагментов мицелия из почвы. Инфекционный процесс при ПКМ происходит преимущественно в респираторном тракте. Возбудитель первоначально внедряется в нормальные нефагоцитирующие клетки эпителия и эндотелия. На этой стадии поверхностные белки *Paracoccidioides* spp., известные как адгезины, играют критическую роль в инфекционном процессе путём взаимодействия с клетками организма хозяина, такими как компоненты внеклеточного матрикса (ECM) (фибронектин, ламинин, фибриноген, коллаген, плазминоген) и эпителиальными лёгочными клетками [49]. Наиболее изученный адгезин *P. brasiliensis* – поверхностный гликопротеин gp43 содержит участки, которые взаимодействуют с ламинином, коллагеном и фибронектином, обеспечивая адгезию гриба к эпителиальным клеткам и макрофагам [54]. Проникновение гриба в ткани зависит и от действия протеаз. У *Paracoccidioides* исследованы некоторые протеазы, включая сериновую и аспартильную [55]. Вне-

клеточная тиолзависимая серинпротеаза может действовать как фактор вирулентности путём взаимодействия с *gr43* [56]. Уменьшение экспрессии *gr43* снижает степень адгезии и благоприятствует фагоцитозу гриба активированными макрофагами. Другой экспрессируемый гликопротеин с молекулярной массой 70 кДа подавляет фагоцитоз опсонизированных бараньих эритроцитов и активных фагоцитирующих макрофагов.

Описан набор поверхностных адгезинов, включающий аконитазу, фруктозо-1,6-бисфосфат альдозу (FBA), глицеральдегид-3-фосфат дегидрогеназу (GAPDH), изоцитратлиазу (ICL), триозофосфатизомеразу (TPI), малатсинтазу (MLS), фумаразу и энолазу (ENO) [57]. ENO, FBA, GAPDH и TPI – ферменты гликолиза. MLS и ICL – ключевые ферменты глиоксилатного цикла, необходимые для проявления вирулентности гриба. Их транскрипционные уровни индуцируются при трансформации мицелиальной фазы в дрожжевую и непосредственно в дрожжевых клетках [58].

Адгезин массой 30 кДа, известный как гликопротеин 14-3-3, также может рассматриваться как фактор вирулентности *Paracoccidioides* spp. 14-3-3 локализован как в цитоплазме, так и на поверхности гриба, однако его концентрация в клеточной стенке значительно увеличивается в дрожжевой фазе. Эксперимент по подавлению экспрессии гена 14-3-3 позволил изучить его влияние на морфологию дрожжей. Показано, что связывание мутантного штамма с ламинином и фибриногеном было затруднено по сравнению со штаммом дикого типа. Кроме того, это препятствовало морфологическому переключению, что коррелировало со значительным снижением вирулентности [59].

Белок, названный Tu-elongation factor (EF-Tu) и описанный у других микроорганизмов как связанный с адгезией, инвазией и модуляцией иммунной системы макроорганизма, выявлен у *P. brasiliensis*. Он находится на поверхности гриба, осуществляя взаимодействие его с пневмоцитами. Ингибирование EF-Tu с помощью поликлональных EF-Tu-антител препятствует фиксации патогена к базальной мембране клеток [60].

При успешном внедрении в макроорганизм *P. brasiliensis* spp. продуцируют меланин как фактор, проявляющий способность уменьшать чувствительность меланизированных клеток к антимикотикам. Механизм повышенного выживания пигментированных дрожжевых клеток *P. brasiliensis* связан с их защитой от повреждений, обусловленных свободными радикалами кисло-

рода или азота, а также повышением резистентности к перекиси водорода и гипохлориту. Ответственным за продукцию меланизированного пигмента является фермент лакказы, которая имеет отношение к вирулентности патогенных грибов. Меланизированные дрожжевые клетки проявляют повышенную резистентность к фагоцитозу [61,62].

Экспрессия и других генов также характеризует вирулентность *Paracoccidioides*. Белки теплового шока (HSPs) постоянно обнаруживаются в клетках гриба. Эти высококонсервативные биомолекулы экспрессируются в ответ на различные стрессовые факторы внешнего воздействия, как быстрое повышение температуры. Они участвуют во многих биологических процессах, в частности и при диморфизме. Некоторые гены и белки противостоят механизму окислительного стресса [21]. Гриб способен выживать благодаря эффективному действию ряда ферментов, таких как каталазы, супероксиддисмутазы (SOD), пероксидазы и тиоредоксины, а также энзиматических систем (глутатион, цитохром, С-пероксидаза) и сигнальных путей. Митохондриальный пероксиредоксин и А-протеаза описаны как потенциальные регуляторы вирулентности [63].

Как и другие возбудители ООМ, *Paracoccidioides* spp. способен к ремоделированию клеточной стенки при переходе из одной фазы в другую. Клеточная стенка мицелия и конидиев богата  $\beta$ -1,3-глюкан. В дрожжевой фазе происходит уменьшение синтеза этого полисахарида и повышение  $\alpha$ -1,3-глюкана, как у грибов рода *Histoplasma* и *Blastomyces* [20].

Основными полисахаридами, связанными со структурой клеточной стенки *Paracoccidioides*, являются гомополимеры N-ацетилглюкозамина (хитина) и глюкозы. В дрожжевых клетках гриба хитин составляет почти половину сухого веса. У *P. brasiliensis* выявлены пять генов, кодирующих хитинсинтазу (CHS1-CHS5). Они различно экспрессируются в процессе диморфизма. Один из наиболее важных белков, участвующих в синтезе клеточной стенки, – фермент глюкансинтаза [64].

Материалы молекулярно-генетических и эволюционных исследований последних лет, связанных с изучением взаимодействия *Paracoccidioides* spp. с внешней средой и стадиями нахождения внутри инфицированного макроорганизма, свидетельствуют о молекулярной эволюции этих грибов, особенно компонентов, являющихся факторами вирулентности.

Таким образом, факторы вирулентности, благоприятствующие процессу развития ПКМ, явля-

ются детерминантами гриба в чувствительном к инфекции макроорганизме. *Paracoccidioides* spp. имеют несколько известных факторов вирулентности, таких как гликопротеины с молекулярными массами 43 кДа (gp43) и 70 кДа (gp70); углеводы, составляющие клеточную стенку гриба (глюканы  $\alpha$ -1,3 и  $\beta$ -1,3); молекулы клеточной адгезии и пигменты меланина. Открытие и разработка средств, взаимодействующих с этими факторами, очень важны для лечения ПКМ. Изучение факторов вирулентности способствует установлению взаимосвязей в системе патоген–макроорганизм и позволяет оценить возможности разработки новых терапевтических средств и механизмов инфекционного процесса.

### Заключение

В обзоре литературы представлены результаты изучения факторов вирулентности диморфных грибов – возбудителей ООМ.

Изучение транскрипционного профиля паразитической фазы микромицетов позволяет оценить механизмы реализации вирулентных свойств и разработать подходы к прогнозированию клинического течения микоза. Определены многие ключевые регуляторы, необходимые для

выживания и функционирования грибов в той или иной фазе в зависимости от температуры. Транскрипционный профиль конверсии из сапробной фазы в паразитическую значительно отличается у возбудителей разных ООМ, хотя обнаружен ряд генов, детерминирующих общие для этих грибов факторы вирулентности. Исследование детерминант вирулентности возбудителей ООМ позволяет установить взаимосвязь между патогеном и чувствительным к инфекции организмом млекопитающих как объектом инфицирования и возникновения заболевания.

Имплементация новых молекулярных приёмов и использование расширенных данных секвенирования геномов возбудителей ООМ может привести к прогрессу в исследовании детерминант вирулентности и характеристике мишеней для создания новых антимикотиков, диагностических тест-систем и вакцин.

Однако некоторые вопросы патогенеза ООМ, адаптационных механизмов возбудителей к организму человека и действию его защитных механизмов остаются пока неизученными.

**Конфликт интересов.** Авторы подтверждают отсутствие конфликта финансовых/нефинансовых интересов, связанных с написанием статьи.

### Литература

1. Kollath DR, Miller KJ, Barker BM. The mysterious desert dwellers: *Coccidioides immitis* and *Coccidioides posadasii*, causative fungal agents of coccidioidomycosis. *Virulence*. 2019;10(1):222–233. doi:10.1080/21505594.2019.1589363.
2. Сергеев Ю.В., Сергеев А.Ю. Порядок Onygenales и медицинская микология. В кн.: Дьяков Ю.Т., Сергеев Ю.В. (ред.). Новое в систематике и номенклатуре грибов. М., 2003: 492 с.
3. Kirkland TN, Fierer J. *Coccidioides immitis* and *posadasii*; A review of their biology, genomics, pathogenesis, and host immunity. *Virulence*. 2018;9(1):1426–1435. doi:10.1080/21505594.2018.1509667.
4. Hung CY, Hsu AP, Holland SM, et al. A review of innate and adaptive immunity to coccidioidomycosis. *Medical mycology*. 2019;57 (1):85–92. doi:10.1093/mmy/myy146.
5. Diep A.L., Hoyer K.K. Host Response to *Coccidioides* Infection: Fungal Immunity. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020 Nov 11;10:581101. doi: 10.3389/fcimb.2020.581101.
6. Lewis ER, Bowers JR, Barker BM. Dust Devil: The life and times of the fungus that causes valley fever. *Plos Pathogens*. 2015;11(5):e1004762. doi:10.1371/journal.ppat.1004762.
7. Sil A, Andrianopoulos A. Thermally dimorphic human fungal pathogens-polyphyletic pathogens with a convergent pathogenicity trait. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2014;5(8):a019794. doi:10.1101/cshperspect.a019794.
8. Satala D, Bras G, Kozik A, et al. More than Just Protein Degradation: The Regulatory Roles and Moonlighting Functions of Extracellular Proteases Produced by Fungi Pathogenic for Humans. *Journal of Fungi*. 2023;9(1):121. doi:10.3390/jof9010121.
9. Feraco D, Blaha M, Khan S, et al. Host environmental signals and effects on biofilm formation. *Microbial pathogenesis*. 2016;99:253–263. doi:10.1016/j.micpath.2016.08.015.
10. Mandel MA, 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*. *PLoS Pathog*. 2022;18(4):e1009832. doi:10.1371/journal.ppat.1009832.
11. Mitchell NM, Sherrard AL, Dasari S, et al. Proteogenomic re-annotation of *Coccidioides posadasii* strain Silveira. *Proteomics*. 2018;18(1):1700173. doi:10.1002/pmic.201700173.
12. Narra HP, Shubitz LE, Mandel MA, et al. A *Coccidioides posadasii* CPS1 deletion mutant is avirulent and protects mice from lethal injection. *Infect Immun*. 2016;84(10):3007–3016. doi:10.1128/IAI.00633-16.
13. Hernandez H, Erives VH, Martinez LR. Coccidioidomycosis: Epidemiology, Fungal Pathogenesis, and Therapeutic Development. *Curr Trop Med*. 2019;6:132–144. doi:10.1007/s40475-019-00184-z.
14. Wise HZ, Hung CY, Whiston E, et al. Extracellular ammonia at sites of pulmonary infection with *Coccidioides posadasii* contributes to severity of the respiratory disease. *Microb Pathog*. 2013;59-60:19–28. doi:10.1016/j.micpath.2013.04.003.
15. Efrim DN., Dumea E, Cernat CR. Epidemiology of Histoplasmosis [Internet]. *Infectious Diseases*. IntechOpen; 2023. Available from: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.110901>
16. Sepulveda VE, Marquez R, Turissini DA, et al. Genome Sequences Reveal Cryptic Speciation in the Human Pathogen *Histoplasma capsulatum*. *mBio*. 2017;8(6):e01339-17. doi:10.1128/mBio.01339-17.
17. Inglis DO, Voorhies M, Hocking Murray DR, et al. Comparative transcriptomics of infectious spores from the fungal pathogen *Histoplasma capsulatum* reveals a core set of transcripts that specify infectious and pathogenic states. *Eukaryot Cell*. 2013;12(6):828–852. doi:10.1128/EC.00069-13.



18. Gauthier G.M. Fungal Dimorphism and Virulence: Molecular Mechanisms for Temperature Adaptation, Immune Evasion, and *In Vivo* Survival. Mediators of Inflammation. 2017;8491383. doi:10.1155/2017/8491383.
19. Beyhan S, Sil A. Sensing the heat and the host: Virulence determinants of *Histoplasma capsulatum*. Virulence. 2019;10(1):793–800. doi:10.1080/21505594.2019.1663596.
20. Garfoot AL, Rappleye CA. *Histoplasma capsulatum* surmounts obstacles to intracellular pathogenesis. FEBS J. 2016;283:619–633. doi:10.1111/febs.13389.
21. Cleare LG, Zamith-Miranda D, Nosanchuk JD. Heat shock proteins in *Histoplasma* and *Paracoccidioides*. Clin Vaccine Immunol. 2017;24(11):e00221-17. doi:10.1128/CVI.00221-17.
22. Valdez AF, Miranda DZ, Guimarães AJ, et al. Pathogenicity & virulence of *Histoplasma capsulatum* - A multifaceted organism adapted to intracellular environments. Virulence. 2022;13(1):1900–1919. doi:10.1080/21505594.2022.2137987.
23. Azimova D, Herrera N, Duvenage L, et al. Cbp1, a fungal virulence factor under positive selection, forms an effector complex that drives macrophage lysis. PLoS Pathogens. 2022;18(6). e1010417. doi:10.1371/journal.ppat.1010417.
24. Isaac DT, Berkes CA, English BC, et al. Macrophage cell death and transcriptional response are actively triggered by the fungal virulence factor Cbp1 during *H. capsulatum* infection. Mol Microbiol. 2015;98:910–929. doi:10.1111/mmi.13168. doi.org:10.1111/mmi.13168.
25. English BC, Van Prooyen N, Ord T, et al. The transcription factor CHOP, an effector of the integrated stress response, is required for host sensitivity to the fungal intracellular pathogen *Histoplasma capsulatum*. PLoS Pathog. 2017;13:e1006589. doi:10.1371/journal.ppat.1006589.
26. Yourself BH, Holbrook ED, Smolnycki KA, et al. Extracellular superoxide dismutase protects *Histoplasma* yeast cells from host-derived oxidative stress. PLoS Pathog. 2012;8(5):e1002713. doi:10.1371/journal.ppat.1002713.
27. Holbrook ED, Smolnycki KA, Youseff BH, Rappleye CA. Redundant catalases detoxify phagocyte reactive oxygen and facilitate *Histoplasma capsulatum* pathogenesis. Infect Immun. 2013 Jul;81(7):2334–46. doi: 10.1128/IAI.00173-13.
28. Shen Q, Rappleye CA. Differentiation of the fungus *Histoplasma capsulatum* into a pathogen of phagocytes. Current Opinion in Microbiology. 2017;40:1–7. doi:10.1016/j.mib.2017.10.003.
29. Woods JP. Revisiting old friends: Developments in understanding *Histoplasma capsulatum* pathogenesis. J Microbiol. 2016;54(3):265–276. doi:10.1007/s12275-016-6044-5.
30. Mittal J, Ponce MG, Gendlina I, et al. *Histoplasma capsulatum*: Mechanisms for Pathogenesis. Current Topics in Microbiology and Immunology. 2018;422:157–191. doi:10.1007/82\_2018\_114.
31. Dade J, DuBois JC, Pasula R, et al. HcZrt2, a zinc responsive gene, is indispensable for the survival of *Histoplasma capsulatum* in vivo. Med Mycol. 2016;54(8):865–875. doi:10.1093/mmy/myw045.
32. Shen Q, Beucler MJ, Ray SC, et al. Macrophage activation by IFN- $\gamma$  triggers restriction of phagosomal copper from intracellular pathogens. PLoS Pathog. 2018;14(11):e1007444. doi:10.1371/journal.ppat.1007444.
33. Garfoot AL, Zemska O, Rappleye CA. *Histoplasma capsulatum* depends on *de novo* vitamin biosynthesis for intraphagosomal proliferation. Infect Immun. 2014;82(1):393–404. doi:10.1128/IAI.00824-13.
34. Sil A. Molecular regulation of *Histoplasma* dimorphism. Current Opinion in Microbiology. 2019; 52:151–157. doi:10.1016/j.mib.2019.10.011.
35. Boyce KJ., Andrianopoulos A. Fungal dimorphism: the switch from hyphae to yeast is a specialized morphogenetic adaptation allowing colonization of a host. FEMS Microbiology Reviews. 2015;39(6):797–811. doi.org/10.1093/femsre/fuv035.
36. Dukik K, Muñoz JF, Jiang Y, et al. Novel taxa of thermally dimorphic systemic pathogens in the *Ajellomycetaceae* (*Onygenales*). Mycoses. 2017;60:296–309. doi:10.1111/myc.12601.
37. Schwartz IS, Kauffman CA. Blastomycosis. Semin Respir Crit Care Med. 2020;41(1):31–41. doi:10.1055/s-0039-3400281.
38. Pullen MF, Alpern JD, Bahr NC. Blastomycosis-Some Progress but Still Much to Learn. J Fungi (Basel). 2022 Aug 7;8(8):824. doi: 10.3390/jof8080824.
39. Beaussart A, Brandhorst T, Dufrene YF, et al. *Blastomyces* Virulence Adhesin-1 Protein Binding to Glycosaminoglycans Is Enhanced by Protein Disulfide Isomerase. MBio. 2015;6:e01403–15. doi:10.1128/mBio.01403-15.
40. Brandhorst TT, Roy R, Wuthrich M, et al. Structure and function of a fungal adhesin that binds heparin and mimics thrombospondin-1 by blocking T-cell activation and effector function. PLoS Pathog. 2013;9:e1003464. doi:10.1371/journal.ppat.1003464.
41. Lorenzini J, Scott Fites J, Nett J, et al. *Blastomyces dermatitidis* serine protease dipeptidyl peptidase IVA (DppIVA) cleaves ELR+ CXC chemokines altering their effects on neutrophils. Cellular microbiology. 2017;19(9):e12741. doi:10.1111/cmi.12741.
42. McBride JA, Gauthier GM, Klein BS. Turning on virulence: Mechanisms that underpin the morphologic transition and pathogenicity of *Blastomyces*. Virulence. 2019;10(SI2):801–809. doi:10.1080/21505594.2018.
43. Park Y.D., Williamson P.R. Masking the Pathogen: Evolutionary Strategies of Fungi and Their Bacterial Counterparts. J Fungi (Basel). 2015 Dec 10;1(3):397–421. doi: 10.3390/jof1030397.
44. Kujoth GC, Sullivan TD, Merkhofer R, et al. CRISPR/Cas9-Mediated Gene Disruption Reveals the Importance of Zinc Metabolism for Fitness of the Dimorphic Fungal Pathogen, *Blastomyces dermatitidis*. MBio. 2018;9:e00412–18. doi:10.1128/mBio.00412-18.
45. Munoz JF, Gauthier GM, Desjardins CA, et al. The Dynamic Genome and Transcriptome of the Human Fungal Pathogen *Blastomyces* and Close Relative *Emmonsia*. PLoS Genet. 2015;11:e1005493. doi:10.1371/journal.pgen.1005493.
46. Lawry SM, Tebbets B, Kean I, et al. Fludioxonil Induces Drk1, a Fungal Group III Hybrid Histidine Kinase, To Dephosphorylate Its Downstream Target, Ypd1. Antimicrob Agents Chemother. 2017;61:e01414–16. doi:10.1128/AAC.01414-16.
47. Linder KA, Kauffman CA, Miceli MH. Blastomycosis: A Review of Mycological and Clinical Aspects. J Fungi (Basel). 2023;9(1):117. doi: 10.3390/jof9010117.
48. Teixeira MM, Theodoro RC, Nino-Vega G, et al. *Paracoccidioides* species complex: ecology, phylogeny, sexual reproduction, and virulence. PLoS Pathog. 2014;10:4–7. doi:10.1371/journal.ppat.1004397.
49. Santos LA, Grisolia C, Burger E, et al. Virulence factors of *Paracoccidioides brasiliensis* as therapeutic targets: a review. Antonie Van Leeuwenhoek. 2020;113(5):593–604. doi:10.1007/s10482-019-01382-5.
50. Hrycyk MF, Hans GG, de Bosco SMG, et al. Ecology of *Paracoccidioides brasiliensis*, *P. lutzii* and related species: infection in armadillos, soil occurrence and mycological aspects. Med Mycol. 2018;56:950–962. doi:10.1093/mmy/myx142.
51. Turissini DA, Gomez OM, Teixeira MM, et al. Species boundaries in the human pathogen *Paracoccidioides*. Fungal Genet Biol. 2017;106:9–25. doi:10.1016/j.fgb.2017.05.007.
52. Pigosso LL, Parente AF, Coelho AS, et al. Comparative proteomics in the genus *Paracoccidioides*. Fungal Genetics and Biology. 2013;60:87–100. doi:10.1016/j.fgb.2013.07.008.
53. Machado GC, Moris DV, Arantes TD, et al. Cryptic species of *Paracoccidioides brasiliensis*: impact on paracoccidioidomycosis immunodiagnosis. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz. 2013;108(5):637–643. doi: 10.1590/0074-0276108052013016.

54. Puccia R, Taborda CP. The story of *Paracoccidioides* gp43. *Braz J Microbiol.* 2023;54:2543–2550. doi:10.1007/s42770-023-00962-y.
55. Cardim-Pires TR, Sant'Anna R, Foguel D. Peptides derived from gp43, the most antigenic protein from *Paracoccidioides brasiliensis*, form amyloid fibrils in vitro: implications for vaccine development. *Sci Rep.* 2021; 23440. doi:10.1038/s41598-021-02898-5.
56. Torres I, Hernandez O, Tamayo D, et al. Inhibition of PbGP43 expression may suggest that gp43 is a virulence factor in *Paracoccidioides brasiliensis*. *PLoS ONE.* 2013;8:e68434. doi:10.1371/journal.pone.0068434.
57. Camacho E, Niño-Vega GA et al. *Paracoccidioides* spp.: virulence factors and immune-evasion strategies. *Mediators of inflammation.* 2017; 2017:5313691. doi: 10.1155/2017/5313691. Epub 2017 May 2. PMID: 28553014; PMCID: PMC5434249.
58. Sluchanko NN, Gusev NB. Moonlighting chaperone-like activity of the universal regulatory 14-3-3 proteins. *The FEBS Journal.* 2017 May;284(9):1279-1295. doi:10.1111/febs.13986.
59. Marcos CM, da Silva J de F, de Oliveira HC, et al. Decreased expression of 14-3-3 in *Paracoccidioides brasiliensis* confirms its involvement in fungal pathogenesis. *Virulence.* 2016;7(2):72–84. doi:10.1080/21505594.2015.1122166.
60. Marcos CM, de Oliveira HC, da Silva JF, et al. Identification and characterisation of elongation factor Tu, a novel protein involved in *Paracoccidioides brasiliensis*-host interaction. *FEMS Yeast Res.* 2016;16:1–14. doi:10.1093/femsyr/fow079.
61. Baltazar LM, Werneck SM, Soares BM, et al. Melanin protects *Paracoccidioides brasiliensis* from the effects of antimicrobial photodynamic inhibition and antifungal drugs. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 2015;59(7):4003–4011. doi:10.1128/AAC.04917-14.
62. Emidio CPE, Urán MEJ, Silva LBR, et al. Melanin as a Virulence Factor in Different Species of Genus *Paracoccidioides*. *J. Fungi.* 2020;6(4):291. doi:10.3390/jof6040291.
63. Chaves AFA, Navarro MV, de Barros YN, et al. Updates in *Paracoccidioides* Biology and Genetic Advances in Fungus Manipulation. *Journal of Fungi,* 2021;7(2):116. doi:10.3390/jof7020116.
64. Castilho DG, Chaves AFA, Xander P, et al. Exploring potential virulence regulators in *Paracoccidioides brasiliensis* isolates of varying virulence through quantitative proteomics. *J Proteome Res.* 2014;13:4259–4271. doi:10.1021/pr5002274.

### Сведения об авторах

Половец Надежда Васильевна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории особо опасных микозов ФКУЗ Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора. 400066, г. Волгоград, Россия, ул. Голубинская, 7. E-mail: vvu-nadezhda@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-7823-2301.

Муругова Анастасия Александровна – научный сотрудник лаборатории особо опасных микозов ФКУЗ Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора. E-mail: anastasiyamurugova@gmail.com. ORCID: 0000-0001-7744-4441.

Липницкий Анатолий Васильевич – доктор медицинских наук, главный научный сотрудник лаборатории особо опасных микозов ФКУЗ Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора. E-mail: microgrib.lab@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-7249-1820.

Поступила 24.04.2024.

Статья принимает участие в Ермольевском конкурсе научных публикаций.