

Актуальные проблемы особо опасных микозов

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

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

Actual problems of mycoses caused by dimorphic pathogens

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

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

Аннотация

Обзор литературы посвящен актуальным проблемам особо опасных микозов (ООМ) – кокцидиоидомикоза (КМ), гистоплазмоза, бластомикоза и параккокцидиоидомикоза. В обзоре представлены современные данные относительно распространения в мире этих микозов. Показано, что климатические изменения способствуют расширению регионов ООМ путем повышения ингаляционных контактов с грибами в почве после пыльных бурь, землетрясений, наводнений. Превалирующий взгляд на жизненный цикл возбудителей КМ (*Coccidioides immitis* и *C. posadasii*) состоит в том, что оба гриба – сапробы, а человек и мелкие млекопитающие являются только случайными хозяевами гриба. Представлена новая альтернативная гипотеза о том, что тканевая форма (сферулы) *Coccidioides spp.* сохраняется в гранулах мелких млекопитающих и трансформируется в споропродуцирующие гифы после гибели животных. Показано, что *Histoplasma capsulatum* состоит, по меньшей мере, из четырех различных криптических видов, которые различаются генетически и по вирулентности. Недавнее открытие новых диморфных грибных патогенов изменило существующую таксономию семейства *Ajellomycetaceae*. Описан новый род *Emergomyces*, включающий 5 видов. Другой диморфный патоген – *Blastomyces persicus*. Эти микромицеты вызывают во всем мире тяжелые формы заболевания, особенно у ВИЧ-инфицированных.

Ключевые слова

Особо опасные микозы, *Coccidioides spp.*, *Histoplasma spp.*, *Blastomyces spp.*, *Emergomyces*.

Введение

В зарубежной и отечественной литературе широко используют термины: «глубокие» (deep),

Summary

The literature review focuses on actual problems of the particularly dangerous mycoses – coccidioidomycosis, histoplasmosis, blastomycosis, paracoccidioidomycosis. The review presents modern data on the global spread of these fungal infections. Planetary climate changes widen the endemic areas of particularly dangerous mycoses by increase of the inhalational exposure of soil after dust storms, earthquakes and floodings. The prevailing view on the life cycle of agents of coccidioidomycosis (*Coccidioides immitis*, *C. posadasii*) is that these fungi dwell in soil (are saprobes) and so for them human and small-mammal fauna are only accidental hosts. The new alternative hypothesis implies that tissue form (spherule) of *Coccidioides spp.* lives in host granulomas of small mammals and transforms into spore producing hyphae when the animal host dies. It is demonstrated that *Histoplasma capsulatum* contains at least four different cryptic species, that differ genetically and express different virulence.

Recently, discoveries of novel dimorphic systemic fungal pathogens have challenged the current taxonomy of family *Ajellomycetaceae*. The new genus *Emergomyces* including five species is described. Another dimorphic pathogen is discovered and named *Blastomyces persicus*. These fungi cause disseminated mycoses globally, primarily in HIV-infected patients.

Keywords

Particularly dangerous mycoses, *Coccidioides spp.*, *Histoplasma*

«системные» (systemic) и «инвазивные» (invasive) микозы. Однако определения этих терминов четко не обозначены. Так, в иностранных публика-

циях глубокими, или чаще инвазивными, обычно называют системные заболевания, вызванные возбудителями оппортунистических микозов (кандидоза, аспергиллеза, криптококкоза, споротрихоза, феогифомикоза и др.). В отношении возбудителей кокцидиоидомикоза (КМ), гистоплазмоза, бластомикоза, паракокцидиоидомикоза, иногда таларомикоза (пенициллиоза), как правило, в большинстве публикаций употребляется термин «эндемические микозы». В России эти заболевания носят название «особо опасные микозы» (ООМ)». Они входят в общую группу так называемых «особо опасных (particularly dangerous) инфекций (ООИ)». Эта группа включает, кроме ООМ, различные опасные заболевания вирусной, бактериальной, риккетсиозной природы, однако единое научно-обоснованное определение этого термина отсутствует. В словаре В.В. Шкарина, А.С. Благодравовой «Термины и определения в эпидемиологии», 2-е издание, Нижний Новгород, 2015 г. приводятся 5 определений этого термина. 4 из них характеризуют ООИ по их тяжелому течению и способности к эпидемическому распространению, а одно – по принадлежности к I и II-й группам патогенности (опасности). На наш взгляд именно это определение является наиболее точным для объединения в группу ООИ заболеваний различной инфекционной природы, в том числе, ООМ.

В соответствии с действующими в России санитарно-эпидемиологическими правилами «Безопасность работы с микроорганизмами I-II групп патогенности (опасности)» (СП 1.3.3118-13) лишь перечисленные выше возбудители ООИ входят во II-группу патогенности (опасности). В автореферате докторской диссертации С.М. Озерской «Грибы в коллекции культур – фундаментальные и прикладные аспекты», Москва, 2012 приводится таблица по сравнительной оценке уровней опасности возбудителей микозов в России и ведущих странах мира (США, Великобритания, Германия, Канада и др.). В неё включены 25 видов грибов. При этом подавляющее большинство стран относят к III (по Российской классификации - ко II) группе патогенности только 4 вида возбудителей (*Coccidioides*, *Histoplasma*, *Blastomyces*, *Paracoccidioides*). Позиции России и Евросоюза полностью совпадают. Из других видов, предложенных для включения в эту же группу, иногда упоминаются *Cladophialophora bantrana* - возбудитель глубокого феогифомикоза, *Penicillium (Talaromyces) marneffeii* – возбудитель эндемического пенициллиоза (таларомикоза) и *Histoplasma farciminosum* – в настоящее время

вариант *H. capsulatum*. Что касается термина «эндемические микозы», то его употребление с каждым годом становится всё менее значимым, поскольку эндемичность ООМ, особенно гистоплазмоза, постоянно расширяется. Мы полагаем, что термины «глубокие, системные, инвазивные микозы» следует сохранить лишь в отношении заболеваний, вызванных грибами – оппортунистами, но не возбудителями ООМ, которые являются первичными патогенами. При этом основным объектом поражения у больных являются дыхательные пути, вследствие чего ООМ так же носят название «респираторных» микозов. Дифференциальная диагностика ОММ затруднена наличием общих клинических симптомов со многими вирусными, бактериальными, новыми микологическими инфекциями, и отсутствием надёжных средств ранней лабораторной диагностики. Очевидно, что истинная встречаемость ОММ значительно превышает данные официальной статистики, особенно в большинстве стран Азии, Африки и Южной Америки. В России в соответствии с приказом Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителя и благополучия человека №1116 от 1.12.2017 на базе ФКУЗ Волгоградский НИПЧИ функционирует референс-центр по мониторингу за особо опасными микозами.

Основная часть

Проблема расширения территориальных зон эндемичности ООМ приобретает всё большее значение. Это связано с рядом факторов. Один из них – глобальное потепление климата. Изменение климатических условий повышает возможности распространения микозов, связанных с ингаляцией инфекционных частиц грибов из почвы. Так, увеличение заболеваемости ООМ описано после ураганов, землетрясений и других естественных или антропогенных факторов влияния на почву, являющуюся источником и переносчиком (через воздух) возбудителей. Наводнения – также возможный механизм повышения заболеваемости ООМ. Увлажнение обычно сухой почвы приводит к ускоренному росту грибов и последующему более эффективному инфицированию ими. Случай КМ у 14-летнего мальчика из Китая, едва не утонувшего во время наводнения и наглотавшегося морской воды, связывают с возможностью инфицирования возбудителем, попавшим в воду от морских млекопитающих [1]. Отмечено, что у многих морских львов, дельфинов и других морских млекопитающих,

выбросившихся на берег, выделены культуры возбудителя КМ.

Регионы эндемичности наиболее распространенного в мире ООМ – гистоплазмоза издавна включают США (долины рек Огайо и Миссисипи), Центральную и Южную Америку [2]. Однако недавно было показано, что 20% больных гистоплазмозом в США диагностируются вне традиционных зон в таких штатах как Калифорния, Аризона, Айдахо, Монтана, Нью-Йорк, Миннесота, Висконсин и Мичиган [3, 4, 5]. Гистоплазмоз животных фиксируют в штатах Юго-Запада, таких как Нью-Мексико, Колорадо и на крайнем Севере в штате Аляска [6, 7]. В Канаде гистоплазмоз встречается в Квебеке и Онтарио вдоль реки Святого Лоуренса и в бассейне Великих Озер [8]. Эндемичность гистоплазмоза в Центральной и Южной Америке подтверждена 32% положительных тестов населения на гистоплазмин [9]. В Бразилии внедрение тестов на выявление антигена *Histoplasma* повысило уровень диагностики микоза более, чем на 50% [10]. В Африке гистоплазмоз обусловлен как вариантом *H.capsulatum* var. *capsulatum* в большинстве стран континента, так и *H.capsulatum* var. *duboisii* в Западной Африке (преимущественно в Нигерии) и на острове Мадагаскар [11]. Клинически заболевания, вызванные вариантом «*duboisii*», характеризуются преимущественным поражением кожи и мягких тканей, а вариантом «*capsulatum*» – легких [12]. Большинство описанных случаев гистоплазмоза в Африке обнаружено у ВИЧ-инфицированных, зараженных вариантом «*capsulatum*», однако в последние годы отмечено повышение числа случаев диссеминированного гистоплазмоза, вызванного var. *duboisii*. Наличие гистоплазмоза в некоторых регионах Азии, с превалированием в Таиланде, зафиксировано давно [13]. Чувствительность к гистоплазмину населения Южного и Центрального Таиланда выше 30%, хотя не исключено, что у части исследованных она обусловлена перекрестной реактивностью к *Talaromyces marneffeii* – возбудителю эндемического пенициллиоза (таларомикоза), существующего в этом регионе [14]. В Европе заболеваемость гистоплазмозом связана преимущественно с посещением эндемичных регионов, однако в Италии, Германии и Турции зафиксированы автохтонные случаи [15, 16].

Недавно при анализе филогенетических и фенотипических характеристик *H.capsulatum* var. *capsulatum* выявлены особенности штаммов, выделенных внутри их эндемичных регионов [17]. Авторы показали, что этот вариант *Histoplasma*

включает, по меньшей мере, четыре различных криптических вида, отличающихся генетически и по вирулентности. Они были обозначены как *H.capsulatum sensu stricto* Darling, 1906; *Histoplasma mississippiense* sp. nov.; *Histoplasma capsulatum ohioense* sp. nov. и *H.capsulatum suramericanum* sp. nov. Оказалось, что распространение новых видов не всегда соответствует их названиям, связанными с определенными географическими регионами заболевания. Внутри эндемических зон они обычно концентрируются в почвенных микроочагах (пещеры, туннели, места гнездования птиц), контаминированных экскрементами птиц и летучих мышей [2].

Кокцидиомикоз (долинная лихорадка) вызывается двумя эпидемиологически и генетически различными видами – *Coccidioides immitis* и *C.posadasii* [18]. *C.immitis*, обнаруженный ранее преимущественно в Калифорнии, в настоящее время выявлен и значительно севернее – в штате Вашингтон [19, 20, 21]. *C.posadasii* обнаруживаются на юго-западе США, странах Центральной и Южной Америки [22, 23, 24]. Географически перекрытие ареалов двух видов зарегистрировано в Калифорнии [25]. Южная часть Аризоны и долина Святого Иоахима в Калифорнии являются гиперэндемичными регионами, в которых зафиксировано около 95% всех описанных случаев КМ в США [26, 27]. По данным CDC отмечено 58% повышение встречаемости КМ в Аризоне с октября 2017 г. по март 2019 г в сравнении с предшествующим годом и наиболее высокое в истории годовое количество случаев КМ в 2017 г [28]. В Южной Америке были открыты многочисленные географические зоны эндемичности в Колумбии, Венесуэле, Аргентине, Парагвае и Бразилии [29, 30], в Центральной Америке – в Гватемале, Гондурасе и Боливии [31, 32].

Общепринятый взгляд на экологию и жизненный цикл возбудителей КМ состоит в том, что они являются типичными представителями сапронозов жарких, сухих и солнечных регионов Нового Света, а люди и мелкие млекопитающие – лишь случайные хозяева этих грибов. Taylor, Barker [33] выдвинули альтернативную гипотезу о том, что *Coccidioides spp.* в виде сферул обитают в гранулах тканей организма некоторых грызунов, оставаясь длительное время неактивными, но трансформируются в споробразующие гифы после гибели животных. При этом грибы используют их как биологический субстрат для питания и активного размножения. Конидии *Coccidioides spp.* ингалируются из мест их обитания в почве животными, иницируя

продолжение жизненного цикла возбудителей КМ. Эта гипотеза основана в значительной степени на результатах сравнительного геномного анализа возбудителей КМ и родственных видов, который показал уменьшение генных семейств в геномах *Coccidioides spp.*, обусловленных связью с клеточными стенками растений и увеличение тех, которые связаны с перевариванием белков животного происхождения и соответственно с эволюционным переходом питания от растений к животным [34]. Непрямое влияние на грибы оказывают растения как объекты питания мелких млекопитающих. Авторы отмечают, что гипотеза о роли грызунов как резервуара *Coccidioides* была выдвинута ещё Emmons в 1943 г. в связи с обнаружением гранулем в легких мелких млекопитающих, пойманных в Аризоне в 1930-1940 гг., и идентификации в них *S. immitis*, полученных при культивировании. В настоящее время, по мнению авторов гипотезы, ключевым в ее поддержке должно быть доказательство наличия в эпидемических очагах значительного количества особей мелких млекопитающих, инфицированных *Coccidioides*. С этой целью предполагается использовать новый метод обнаружения антигена в сферах или технологии исследования пролиферации Т-клеток у мелких животных (ELISPOT) [35].

Различные взгляды на взаимосвязь *Coccidioides* с млекопитающими представлены также в обзоре Reyes-Mondes et al. [36]. Погибшие от КМ животные, по-видимому, могут быть объектом колонизации *Coccidioides spp.* в почве, что подтверждено «карманным» выделением *Coccidioides spp.* Однако пока неясно, действительно ли инфицирование грызунов – необходимый элемент этой колонизации [37].

Возбудители бластомикоза представлены в настоящее время комплексом видов, включенных в ранее известный вид *Blastomyces dermatitidis*. В его состав входят криптогенные виды – *B. gilchristii* и *B. helicus*. Заболевания людей и животных вызываются ингаляцией спор этих микромицетов [38, 39, 40]. Бластомикоз эндемичен в Северной Америке, Африке и Индии [18]. Большинство эпидемиологических данных по бластомикозу получено из Северной Америки. Внутри США заболевания сосредоточены в Арканзасе, Иллинойсе, Кентукки, Теннесси и Висконсине [38]. Распространение нового вида *B. helicus* описано в западных регионах Северной Америки [41].

Исследователи из США, Канады, Китая, Бельгии, Колумбии, Бразилии, Южной Америки сообщили о нахождении вне Северной Америки

нового диморфного патогена, принадлежащего к роду *Blastomyces* и названного *B. percursis* (ранее он был отнесен к *Emmonsia sp.*) [42].

Паракокцидиомикоз – системный микоз, вызываемый *Paracoccidioides brasiliensis* и *P. lutzii* [43, 44]. Болезнь распространена в большинстве стран Центральной и Южной Америки [45, 46, 47].

Серьезная озабоченность микологов, врачей и лабораторной службы обусловлена распространением в мире некоторых микозов, не относящихся к известным ООМ, но связанных с ними генетически и эпидемиологически. Таларомикоз – оппортунистическая инфекция, встречающаяся в Южной и Юго-Восточной Азии. Ее возбудитель – диморфный гриб *Talaromyces (Penicillium) tarneffeii* вызывает заболевание преимущественно у людей с иммуносупрессией [48]. Микоз эндемичен на юго-западе Китая, но описан и в других регионах страны, а также в Таиланде, Гонконге, Индии, Тайване, Лаосе, Камбоджи, Малайзии, Мьянме, Индонезии и Вьетнаме [49]. Отдельные случаи таларомикоза отмечены в Африке.

Эмергомикоз (*Emergomycosis*) – новое заболевание, вызываемое температурозависимым диморфным грибом, который относится к недавно предложенному роду *Emergomyces (Es)*. Самый ранний представитель этого рода *Es. pasteurianus* был включен ранее в род *Emmonsia (Ea)* на основе генетического и фенотипического сходства с *Ea. parva* и *Ea. crescens*. Однако в отличие от этих микромицетов его тканевая фаза имеет другую морфологию. Данные о заболеваниях диссеминированными микозами в Южной Африке у пациентов с иммуносупрессией, вызванных грибом, близким к *Ea. parva*, но, тем не менее, отличающимся от него, привели к созданию нового рода [50, 51] в семействе *Ajellomycetaceae*. В настоящее время существует 5 видов *Emergomyces*, встречающихся на разных континентах – *Es. africans*, *Es. pasteurianus*, *Es. canadiens*, *Es. orientalis*, *Es. europeus* [52, 53, 54, 55].

Заключение

В течение почти 100 лет только четыре рода первичных системных патогенов, относящихся к ООМ (*Coccidioides*, *Histoplasma*, *Blastomyces*, *Paracoccidioides*) и представленных одним или двумя видами, были включены в порядок *Onygenales*. При филогенетическом анализе род *Coccidioides* был помещен в семейство *Onygenaceae*, остальные три – в семейство *Ajellomycetaceae*. В настоящее время это семейство расширено за счет новых диморфных патогенов [42]. Эти грибы, включая

Emergomycetes, вызывают диссеминированные микозы во всем мире, а новые виды из рода *Blastomyces* (*B. helicus* и *B. percursorus*) – атипичные формы бластомикоза в Северной Америке и в Африке соответственно. В Северной Америке также расширяются зоны риска заболеваемости кокцидиоидомикозом, гистоплазмозом и бластомикозом, вероятно обусловленные климатическими изменениями. Выявлена зависимость встречаемости обоих видов возбудителей КМ во внешней среде от наличия в регионах мелких млекопитающих.

Генетические приемы позволили углубить знания о том, как температура регулирует морфологию и вирулентность диморфных грибов. Идентифицированы некоторые ключевые молекулярные регуляторы диморфизма. Установ-

лено, что взаимная трансформация обеих фаз критически важна для выживания возбудителей ООМ в окружающей среде и в организме млекопитающих [56-61].

Особо опасные микозы, прежде всего гистоплазмоз, представляют угрозу для жизни ВИЧ-инфицированных, особенно в бедных и развивающихся странах, где применение антиретровирусной терапии ограничено. Совершенствование лабораторной диагностики путем разработки и внедрения более специфичных и чувствительных тест-систем будет способствовать проведению раннего лечения. Изучение факторов вирулентности как возможных мишеней для создания антимикотиков также является актуальной проблемой исследований при особо опасных микозах.

Литература

- Mirseidi M., Motahari H., Khamesi M. et al. Climate change and respiratory infections. *Ann Am Thorac Soc.* 2016; 13(8): 1223-30. doi: 10.1513/AnnalsATS.201511-729PS.
- Wheat L., Azar M., Bahz N. et al. Histoplasmosis. *Infect. Dis. Clin. N. Am.* 2016; 30: 207-227. doi: 10.1016/j.idc.2015.10.009.
- Benedict K., Beer K., Jackson B. Histoplasmosis-related healthcare use, diagnosis, and treatment in a commercially insured population, United States. *Clin Infect Dis.* 2020. 70(6): 1003-1010. doi: 10.1093/cid/ciz324.
- Benedict K., Thompson 3rd G., Deresinski S. et al. Mycotic Infections Acquired outside Areas of Known Endemicity, United States. *Emerg Infect Dis.* 2015. 21(11):1935-41. doi: 10.3201/eid2111.141950.
- Armstrong P., Jackson B., Haselow D. et al. Multistate Epidemiology of Histoplasmosis, United States, 2011-2014. *Emerg Infect Dis.* 2018. 24(3):425-431. doi: 10.3201/eid2403.171258.
- Burek-Huntington K., Gill V., Bradway D. Locally acquired disseminated histoplasmosis in a northern sea otter (*Enhydra lutris kenyoni*) in Alaska, USA. *J Wildl Dis.* 2014. 50(2):389-92. doi: 10.7589/2013-11-288.
- Nett R., Skillman D., Riek L. et al. Histoplasmosis in Idaho and Montana, USA, 2012-2013. *Emerg Infect Dis.* 2015. 21(6):1071-2. doi: 10.3201/eid2106.141367.
- Dufresne S., Cole D., Denning D. Serious fungal infections in Canada. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2017. 36(6):987-992. doi: 10.1007/s10096-017-2922-y.
- Adenis A., Valdes A., Cropet C. et al. Burden of HIV-associated histoplasmosis compared with tuberculosis in Latin America: a modelling study. *Lancet Infect Dis.* 2018. 18(10):1150-1159. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30354-2.
- Falci D., Monteiro A., Caurio C. et al. Histoplasmosis, An Underdiagnosed Disease Affecting People Living With HIV/AIDS in Brazil: Results of a Multicenter Prospective Cohort Study Using Both Classical Mycology Tests and Histoplasma Urine Antigen Detection. *Open Forum Infect Dis.* 2019. 6(4):ofz073. doi: 10.1093/ofid/ofz073.
- Oladele R., Ayanlowo O., Richardson M. et al. Histoplasmosis in Africa: An emerging or a neglected disease? *PLoS Negl Trop Dis.* 2018. 12(1):e0006046. doi: 10.1371/journal.pntd.0006046.
- Valero C., Gago S., Monteiro M. et al. African histoplasmosis: new clinical and microbiological insights. *Med Mycol.* 2018. 56(1):51-59. doi: 10.1093/mmy/myx020.
- Baker J., Setianingrum F., Wahyuningsih R. et al. Mapping histoplasmosis in South East Asia - implications for diagnosis in AIDS. *Emerg Microbes Infect.* 2019;8(1):1139-1145. doi: 10.1080/22221751.2019.1644539.
- Bahr N., Lee D., Stauffer W. et al. Seroprevalence of Histoplasmosis in Somali, Burmese, and Hmong Refugees Residing in Thailand and Kenya. *J Immigr Minor Health.* 2018. 20(2):334-338. doi: 10.1007/s10903-017-0595-3.
- Turhan U., Aydogan M., Ozkisa T. et al. A Rare Case in Turkey: Pulmonary Histoplasmosis. *Eurasian J. Pulmonol.* 2016. 18:116-118. doi: 10.5152/ejp.2016.96720.
- Sabino R., Veríssimo C., Brandão J. et al. Serious fungal infections in Portugal. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2017. 36(7):1345-1352. doi: 10.1007/s10096-017-2930-y.
- Sepúlveda V., Márquez R., Turissini D. 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.
- Ashraf N., Kubat R., Poplin V. et al. Re-drawing the Maps for Endemic Mycoses. *Mycopathologia.* 2020. doi: 10.1007/s11046-020-00431-2.
- Chow N., Lindsley M., McCotter O. et al. Development of an enzyme immunoassay for detection of antibodies against *Coccidioides* in dogs and other mammalian species. *PLoS One.* 2017. 12(4):e0175081. doi: 10.1371/journal.pone.0175081.
- McCotter O., Benedict K., Engelthaler D. et al. Update on the Epidemiology of coccidioidomycosis in the United States. *Med Mycol.* 2019. 57(Supplement_1):S30-S40. doi: 10.1093/mmy/myy095.
- Oltean H., Etienne K., Roe C. et al. Utility of Whole-Genome Sequencing to Ascertain Locally Acquired Cases of Coccidioidomycosis, Washington, USA. *Emerg Infect Dis.* 2019. 25(3):501-506. doi: 10.3201/eid2503.181155.
- Teixeira M., Barker B. Use of Population Genetics to Assess the Ecology, Evolution, and Population Structure of *Coccidioides*. *Emerg Infect Dis.* 2016. 22(6):1022-30. doi: 10.3201/eid2206.151565.

23. Li Z., Chaturvedi V. The Powers and Perils of PCR in the Search for the Natural Reservoirs of *Coccidioides* Species. *Mycopathologia*. 2017. 182(5-6):435-438. doi: 10.1007/s11046-017-0136-6.
24. Bowers J., Parise K., Kelley E. et al. Direct detection of *Coccidioides* from Arizona soils using CocciENV, a highly sensitive and specific real-time PCR assay. *Med Mycol*. 2019. 57(2):246-255. doi: 10.1093/mmy/myy007.
25. Kirkland T., 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.
26. Cooksey G., Nguyen A., Knutson K. et al. Notes from the Field: Increase in *Coccidioidomycosis* - California, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2017. 66(31):833-834. doi: 10.15585/mmwr.mm6631a4.
27. Centers for Disease Control and Prevention. 2019 (cited 2019); <https://www.cdc.gov>.
28. Benedict K., McCotter O., Brady S. et al. Surveillance for *Coccidioidomycosis* - United States, 2011-2017. *MMWR Surveill Summ*. 2019. 68(7):1-15. doi: 10.15585/mmwr.ss6807a1.
29. Kollath D., Miller K., Barker B. et al. 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.
30. Riera F., Caeiro J., Denning D. Burden of Serious Fungal Infections in Argentina. *J Fungi (Basel)*. 2018. 4(2):51. doi: 10.3390/jof4020051.
31. Brown J., Benedict K., Park B. et al. *Coccidioidomycosis*: epidemiology. *Clin Epidemiol*. 2013. 5:185-97. doi: 10.2147/CLEP.S34434.
32. Laniado-Laborín R., Arathoon E., Canteros C. et al. *Coccidioidomycosis* in Latin America. *Med Mycol*. 2019. 57(Supplement_1):S46-S55. doi: 10.1093/mmy/myy037.
33. Taylor J., Barker B. The endozoan, small-mammal reservoir hypothesis and the life cycle of *Coccidioides* species. *Med Mycol*. 2019. 57(Supplement_1):S16-S20. doi: 10.1093/mmy/myy039.
34. Sharpton T., Stajich J., Rounsley S. et al. Comparative genomic analyses of the human fungal pathogens *Coccidioides* and their relatives. *Genome Res*. 2009. 19(10):1722-31. doi: 10.1101/gr.087551.108.
35. Wack E., Ampel N., Sunenshine R. et al. The Return of Delayed-Type Hypersensitivity Skin Testing for *Coccidioidomycosis*. *Clin Infect Dis*. 2015. 61(5):787-91. doi: 10.1093/cid/civ388.
36. Reyes-Montes M., Pérez-Huitrón M., Ocaña-Monroy J. et al. The habitat of *Coccidioides* spp. and the role of animals as reservoirs and disseminators in nature. *BMC Infect Dis*. 2016. 16(1):550. doi: 10.1186/s12879-016-1902-7.
37. Vargas-Gastélum L., Romero-Olivares A., Escalante A. et al. Impact of seasonal changes on fungal diversity of a semi-arid ecosystem revealed by 454 pyrosequencing. *FEMS Microbiol Ecol*. 2015. 91(5):fiv044. doi: 10.1093/femsec/fiv044.
38. Seitz A., Younes N., Steiner C. et al. Incidence and trends of blastomycosis-associated hospitalizations in the United States. *PLoS One*. 2014. 9(8):e105466. doi: 10.1371/journal.pone.0105466.
39. Smith J., Gauthier G. New Developments in Blastomycosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2015. 36(5):715-28. doi: 10.1055/s-0035-1562898.
40. Seitz A., Adjemian J., Steiner C. et al. Spatial epidemiology of blastomycosis hospitalizations: detecting clusters and identifying environmental risk factors. *Med Mycol*. 2015. 53(5):447-54. doi: 10.1093/mmy/myv014.
41. Schwartz I., Wiederhold N., Hanson K. et al. *Blastomyces helicus*, a New Dimorphic Fungus Causing Fatal Pulmonary and Systemic Disease in Humans and Animals in Western Canada and the United States. *Clin. Infect. Dis*. 2019. 7;68(2):188-195. doi: 10.1093/cid/ciy483.
42. Dukik K., Muñoz J.F., 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
43. Martinez R. New Trends in Paracoccidioidomycosis Epidemiology. *J. Fungi (Basel)*. 2017. 3(1):1. doi:10.3390/jof3010001
44. Aparecida M., Shikanai-Yasuda, Mendes R.P. et al. Brazilian guidelines for the clinical management of paracoccidioidomycosis. *Epidemiol. Serv. Saude, Brasília*, 27:e0500001, 2018. DOI:10.5123/S1679-49742018000500001
45. Pecanha P.M., Ferreira M.E.B., Pecanha M.A.M. et al. Paracoccidioidomycosis: Epidemiological and Clinical Aspects in 546 Cases Studied in the State of Espírito Santo, Brazil. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2017. 97(3):836-844. doi: 10.4269/ajtmh.16-0790.
46. De Almeida S.M., Salvador G.S., Roza T.H. et al. Geographical evaluation of Neuroparacoccidioidomycosis and Paracoccidioidomycosis in Southern Brazil. *Mycoses*. 2018. 61(8):587-593. doi: 10.1111/myc.12782.
47. Griffiths J., Colombo A. L., Denning D.W. The case for paracoccidioidomycosis to be accepted as a neglected tropical (fungal) disease. *PLoS. Negl. Trop. Dis*. 2019. 13(5):e0007195. doi: 10.1371/journal.pntd.0007195.
48. Patassi A.A., Saka B., Landoh D.E. et al. First observation in a non-endemic country (Togo) of *Penicillium marneffei* infection in a human immunodeficiency virus-infected patient: a case report. *BMC.Res.Notes*. 2013. 6:506. doi: 10.1186/1756-0500-6-506.
49. Mohsin J., Khalili S.A., Gerrits van den Ende A.H.G. et al. Imported Talaromycosis in Oman in Advanced HIV: A Diagnostic Challenge Outside the Endemic Areas. *Mycopathologia*. 2017. 182(7-8):739-745. doi: 10.1007/s11046-017-0124-x.
50. Marin-Felix Y., Stchigel A.M., Cano-Lira J.F. et al. *Emmonsiiopsis*, a new genus related to the thermally dimorphic fungi of the family Ajellomycetaceae. *Mycoses*. 2015. 6-23. doi. org/10.1111/myc.12336.
51. Jiang Y., Dukik K., Munoz J.F. et al. Phylogeny, ecology and taxonomy of systemic pathogens and their relatives in Ajellomycetaceae (Onygenales): *Blastomyces*, *Emergomyces*, *Emmonsia*, *Emmonsiiopsis*. *Fungal Diversity*. 2018. 90. 245-291.
52. Wang P., Kenyon C.R., de Hoog S. et al. A novel dimorphic pathogen, *Emergomyces orientalis* (Onygenales), agent of disseminated infection. *Mycoses*. 2017. 60(5):310-319. DOI:10.1111/myc.12583.
53. Schwartz I.S., Maphanga T.G., Govender N.P. *Emergomyces*: a new genus of dimorphic fungal pathogens causing disseminated disease among immunocompromised persons globally. *Curr. Fungal. Infect. Rep*. 2018. 12:44-50. 10.1007/s12281-018-0308-y.
54. Friedman D.Z.P., I.S. Emerging Fungal Infections: New Patients, New Patterns, and New Pathogens. *J. Fungi. (Basel)*. 2019. 5(3):67. doi: 10.3390/jof5030067.
55. Gast K.B., van der Hoeven A., de Boer M.G.J., et al. Two cases of *Emergomyces pasteurianus* infection in immunocompromised patients in the Netherlands. *Med. Mycol. Case. Rep*. 2019. 24:5-8. doi:10.1016/j.mmcr.2019.01.005.
56. Barker B.M., Litvintseva A.P., Riquelme M. et al. *Coccidioides* ecology and genomics. *Med. Mycol*. 2019. 57:S21-S29. doi:10.1093/mmy/myy051.
57. 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. doi:10.1080/21505594.2018.1509667.

58. 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. doi: 10.1080/21505594.2018.1449506.

59. Rodriguez L., Voorhies M., Gilmore S. et al. Opposing signaling pathways regulate morphology in response to temperature in the fungal pathogen *Histoplasma capsulatum*. *PLoS Biol.* 2019. 17(9): e3000168. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000168>.

60. Suarez-Alvarez R.O., Sahaza J.H., Berzunza-Cruz M., et al. Dimorphism and Dissemination of *Histoplasma capsulatum* in the Upper Respiratory Tract after Intranasal Infection of Bats and Mice with Mycelial Propagules. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2019. 101(3):716-723. doi:10.4269/ajtmh.18-0788.

61. Santos L.A., Grisolia J.C., Burger E. 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.

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, 400131, г. Волгоград, Россия, ул. Голубинская, д. 7.

Тел.: (8442) 37-37-74. E-mail: raya09.94@mail.ru

Шергина О.А. 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: o.stromenko@mail.ru

Викторов Д.В. Доктор биологических наук, доцент, зам. директора по научно-экспериментальной работе ФКУЗ Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора, 400131, г. Волгоград, Россия, ул. Голубинская, д. 7.

Тел.: (8442) 37-37-74. E-mail: dvictorov09@gmail.com

Топорков А.В. Доктор медицинских наук, доцент, директор ФКУЗ Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора, 400131, г. Волгоград, Россия, ул. Голубинская, д. 7.

Тел.: (8442) 37-37-74. E-mail: vari2@sprint-v.com.ru

Поступила 25.03.2021 г.